



Linee di indirizzo sulla Conservazione del Materiale Biologico e Documentale relativo ai Test Genetici

Redatto da: Gruppo di Lavoro SIGU-Sanità

Coordinatore: Elisabetta Lenzini

Estensori: Elisabetta Lenzini, Fortunato Lonardo, Emilio Di Maria, Francesca Torricelli

Revisionato da: Presidente e Consiglio Direttivo SIGU

Sommario

1. Premesse	2
2. Introduzione	2
3. Scopo e campo di applicazione del documento	3
4. Metodologia	3
5. Documenti di Riferimento	4
5.1 Documenti di carattere generale	4
5.2 Documenti Specifici	6
5.3 Documenti relativi a Discipline riconducibili	8
6. Elementi da conservare	10
6.1 Scheda Paziente-Utente del laboratorio	11
6.2 Dati tecnici delle procedure di analisi impiegate nei Test Genetici	12
6.3 Consenso Informato	13
6.4 Referto	14
6.5 Materiale biologico esaminato	15
7. Conclusioni	17
8. Bibliografia	19



1. Premesse

La conservazione del materiale biologico e documentale relativo ad alcune tipologie di test diagnostici, come ad esempio i test genetici, riveste una particolare importanza per le sue possibili implicazioni sia di tipo diagnostico che medico-legale.

Le modalità di conservazione del materiale biologico ai fini di studio e di ricerca presentano invece peculiarità diverse ed esulano dallo scopo di questo documento.

Il Gruppo di Lavoro SIGU-Sanità si è proposto di analizzare le esigenze specifiche riguardanti la conservazione del materiale biologico e documentale in relazione alle varie tipologie di test genetici, di individuare e valutare la documentazione esistente che presenta aspetti in comune con la materia in esame (norme, linee guida, ecc.) ed infine di elaborare un documento contenente indicazioni specifiche al riguardo.

2. Introduzione

Le Strutture di Genetica Medica sono Unità Specialistiche e comprendono le Strutture Cliniche di Genetica Medica e i Laboratori di Genetica Medica; i Laboratori di Genetica Medica sono competenti per le indagini di Citogenetica-Citogenomica, Genetica Molecolare, Immunogenetica, Genetica Forense, Genetica Oncologica, Farmacogenetica. Tali Strutture svolgono attività specialistiche cui si fa riferimento nel documento “Linee Guida per le attività di Genetica Medica” Accordo Stato-Regioni 2004 (1) e successivi documenti attuativi (2). Le prestazioni di Genetica clinica e di Laboratorio di Genetica Medica sono comprese nei LEA ed il cittadino può fruirne sulla base di specifiche prescrizioni, in linea con quanto raccomandato sia dal Ministero della Salute che dall'Unione Europea.

Le procedure con cui vengono condotte le varie attività di Genetica Medica seguono Linee Guida e devono rispondere a requisiti di qualità nazionali ed internazionali (1).

La Società Italiana di Genetica Umana (SIGU) ha rivolto da oltre un decennio particolare attenzione ai Sistemi di Gestione per la Qualità in Genetica, portando avanti e diffondendo una specifica “Cultura della Qualità” e stilando specifiche-raccomandazioni quali i Disciplinari SIGU per l’Accreditamento dei Laboratori di Genetica Medica e successivamente lo Standard SIGUCERT e relativi Indicatori sia per le strutture Cliniche di Genetica Medica sia per le strutture di Laboratorio di Genetica Medica (3, 4) che hanno richiesto un notevole sforzo per offrire alle strutture operative un modello organizzativo che tende all’eccellenza.

Tuttavia, uno degli aspetti che rimane tuttora critico nel nostro Paese riguarda, come già premesso, la conservazione del materiale biologico e documentale relativo alle varie tipologie di test genetici. Per questo motivo il Gruppo di Lavoro SIGU-Sanità ha deciso di procedere alla



disamina dei documenti che affrontano questa tematica sia in Genetica Medica che in altre discipline riconducibili, allo scopo di elaborare indicazioni specifiche.

3. Scopo e campo di applicazione

Il presente documento intende fornire linee di indirizzo condivise per la conservazione del materiale biologico e documentale che riguardano le varie tipologie di test genetici in ambito sanitario¹.

Destinatari sono i Soci della Società Italiana di Genetica Umana (SIGU) e tutti i Professionisti che con diversi ruoli e funzioni operino in strutture di Genetica Medica.

Queste linee di indirizzo potranno essere utilizzate per l'allestimento di procedure locali, e implementate in base all'analisi del contesto specifico.

4. Metodologia

Le indicazioni proposte nel presente documento individuano i termini minimi per la conservazione sulla base della normativa vigente, delle pratiche attualmente raccomandate dalle Società scientifiche e attuate nelle strutture che rispondono a requisiti di qualità, e di considerazioni condivise attraverso procedure di consenso tra i professionisti con competenza ed esperienza specifiche.

Laddove non si siano riscontrate normative specifiche, per l'individuazione dei termini di conservazione, si è adottato il criterio dell'analogia.

Le considerazioni del Gruppo di lavoro hanno inoltre privilegiato il principio di utilità per il Probando ed in generale di vantaggiosità per chiunque possa avere un interesse specifico, considerando anche la famiglia del Probando e non tralasciando le possibili implicazioni in ambito medico legale.

È stato inoltre considerato il criterio della sostenibilità economica e organizzativa, tenendo presente il prevedibile impiego di risorse legato a ogni procedura di conservazione.

¹ I campioni provenienti da serie cliniche possono essere utilizzati a fini statistici e di ricerca se: vengono anonimizzati, ai sensi delle norme sul trattamento dei dati personali e delle categorie speciali secondo il GDPR; sono analizzati in protocolli di ricerca secondo il parere del comitato etico competente; sono inseriti in biobanche, registri di malattia, registri di popolazione, etc. e NON saranno conservati secondo le procedure redatte per i test genetici a fini diagnostici, bensì secondo quanto previsto dai protocolli del caso.



5. Documenti di Riferimento

Per la trattazione in oggetto sono state prese in considerazione sia la documentazione di carattere generale (5, 6, 7, 8), sia la documentazione specifica già esistente sull'argomento (1, 2, 9, 10, 11, 12,13, 14, 15), che quella relativa a discipline riconducibili (16, 17).

5.1. Documenti di carattere generale

“Regolamento per la gestione, la tenuta e la tutela dei documenti delle Aziende Sanitarie e Ospedaliere dal protocollo all’Archivio storico” (5)

In questo documento (prodotto nell’ambito del “Progetto per la buona tenuta degli archivi delle Aziende Sanitarie e Ospedaliere italiane”) insieme al relativo “Prontuario di selezione per gli archivi delle Aziende Sanitarie locali e delle Aziende Ospedaliere” (denominato “Massimario di conservazione e di scarto”), ed al “Titolario di classificazione per gli archivi delle AA.SS.LL. e le AA.OO”, si elencano in maniera esaustiva le diverse categorie di documenti e i relativi termini di conservazione.

Pur citando espressamente i dati genetici *“I documenti generati e/o custoditi dalle Aziende sanitarie hanno contenuto molto eterogeneo: dati impersonali, dati personali non sensibili, dati sensibili, dati genetici...”* il Regolamento non individua per questi l’assoggettamento ad uno specifico regime di conservazione.

Tuttavia, il documento fornisce un indirizzo generale e indicazioni dettagliate relativamente a ogni tipo di documento trattato in ambito sanitario.

Alcuni elementi possono essere estratti:

Premessa

“Dopo analitica ricognizione delle tipologie documentali presenti in aziende sanitarie pubbliche” il documento definisce *“i criteri per la determinazione del **periodo minimo di conservazione**, demandando ai diversi livelli istituzionali coinvolti l’eventuale decisione sull’estensione del lasso temporale di mantenimento.*

Il periodo temporale minimo indicato deve ritenersi applicabile a tutta la documentazione prodotta e conservata nei luoghi da individuare a cura di ogni azienda, rimettendo alle scelte organizzative interne alle aziende stesse la decisione riguardante la custodia di ulteriori esemplari dei documenti.

I tempi previsti sono riferibili sia a documenti su supporto “tradizionale” – carta, lastra, microfilm – sia a quelli elettronici – ab origine o successivamente a conversione da supporto tradizionale – per i quali trovano applicazione specifiche regole tecniche”.

Si riporta di seguito un estratto delle indicazioni contenute nel regolamento.



▪ **Tempo di conservazione illimitato cioè perenne:**

Cartelle cliniche di ospedali pubblici e privati – nel caso di chiusura di casa di cura o clinica privata, le cartelle cliniche devono essere versate alla ASL competente per territorio.

- Consenso a trattamento dati personali – illimitato in cartella clinica, 1 anno altri esemplari;
- Referti radiografici;
- Referti di medicina nucleare;
- Referti autoptici;
- Referti istologici - illimitato in cartella clinica, 10 anni altri esemplari;
- Referti citologici - illimitato in cartella clinica, altrimenti 10 anni altri esemplari se non di screening, 5 anni se di screening;
- Referti di laboratorio – illimitato nella cartella clinica; 1 anno altri esemplari;
- Referti altre prestazioni specialistiche – illimitato nella cartella clinica; 5 anni altri esemplari.

Si evidenzia che i referti di test genetici non sono considerati in maniera specifica

▪ **Tempo di conservazione limitato:**

- Iconografia per ricoverati e pazienti ambulatoriali (ecografie, videoregistrazioni, lastre, ...) – 10 anni, se non consegnata a pazienti ambulatoriali;
- Assistenza ambulatoriale, documenti sanitari – 5 anni (se in cartella ambulatoriale 5 anni dall'ultima prestazione);
- Cartelle pazienti ambulatoriali – 5 anni da ultima prestazione;
- Ambulatorio, registri prenotazioni – 1 anno.

Autorizzazione generale al trattamento dei dati genetici n.8/2016 (6)

Il provvedimento garantisce:

l'ambito di applicazione (punto 2), le finalità del trattamento (punto 3), le Modalità di trattamento (punto 4), il Consenso (punto 6), la Conservazione dei dati e dei campioni biologici (punto 8), etc.

Regolamento UE n. 679/2016 *General Data Protection Regulation* (GDPR) (7)

Recepito con DLgs. n. 101 del 10.08.18, intervenuto a regolare la materia, definisce i dati genetici come "speciali" e ne autorizza esplicitamente il trattamento a scopo di cura.

L'art. 32 del GDPR si occupa poi nello specifico della sicurezza del trattamento dei dati personali stabilendo che "tenendo conto dello stato dell'arte e dei costi di attuazione, nonché della natura, dell'oggetto, del contesto e delle finalità del trattamento, come anche del rischio di varia probabilità e gravità per i diritti e le libertà delle persone fisiche, il titolare del trattamento



e il responsabile del trattamento mettono in atto misure tecniche e organizzative adeguate per garantire un livello di sicurezza adeguato al rischio”, che quindi dovrà essere garantito attraverso l’adozione di una serie di misure concrete specifiche con particolare riferimento ai dati genetici (Es: pseudonimizzazione del dato, sistemi di cifratura, banche dati protette).

Garante per la Protezione dei dati personali (8)

Provvedimento che individua le prescrizioni contenute nelle Autorizzazioni generali nn. 1/2016, 3/2016, 6/2016, 8/2016 e 9/2016 che risultano compatibili con il Regolamento e con il d.lgs. n. 101/2018 di adeguamento del Codice – 13 dicembre 2018 [9068972]. Registro dei Provvedimenti n. 497 del 13 dicembre 2018.

Si evidenzia che il Garante per la protezione dei dati personali ha esaltato la centralità dell’autodeterminazione del paziente nel fissare le regole della riservatezza della persona per finalità curative, scientifiche o di ricerca. Nell’affermare che «la prestazione medica e ogni operazione di trattamento dei dati personali deve avvenire nel pieno rispetto della dignità», ha sempre raccomandato agli organismi sanitari pubblici (es. aziende sanitarie territoriali e aziende ospedaliere) e privati (es. case di cura), in qualità di titolari del trattamento di dati personali, di tutelare la dignità personale di tutti i soggetti a cui viene erogato un servizio sanitario e/o scientifico.

5.2. Documenti Specifici

“Linee Guida per le attività di Genetica Medica”-Accordo Stato-Regioni 2004 (1)

Esse “assolvono ad una funzione di razionalizzazione dell’attività di Genetica Medica nell’ambito del Servizio Sanitario Nazionale”. Nello specifico vengono stabilite indicazioni omogenee e condivise a livello nazionale, al fine di garantire adeguati livelli di assistenza e qualità, oltre a dare indicazioni appropriate sulla diagnosi e sulla prevenzione delle malattie genetiche, sulla consulenza genetica, sulla tutela dei pazienti, sulla gestione ed organizzazione dei servizi, ferma restando l’autonomia delle singole regioni per ciò che attiene i modelli organizzativi più consoni alle realtà territoriali. Vengono inoltre illustrate le tipologie e le finalità dei test genetici (diagnostici, identificazione dei portatori sani, presintomatici, di suscettibilità, per lo studio della variabilità individuale, farmacogenetici e quelli finalizzati alla ricerca). Sono trattati anche gli aspetti della somministrazione dei test ai minori, dei test preconfezionali e prenatali. Viene raccomandato di considerare parte integrante di un test genetico la comunicazione e l’interpretazione del risultato e la consulenza relativa alle sue possibili implicazioni. Richiamando la Convenzione dei Diritti dell’Uomo e della Biomedicina, viene conferito particolare valore alla fase relativa al Consenso informato.



Cytogenetic Guidelines and Quality Assurance pubblicate nel 2007 (9, 10) ed aggiornate nel 2012 (11)

In questi documenti vengono fornite indicazioni relative a tutti gli aspetti organizzativi, tecnici, procedurali, compresi controlli di qualità interni ed esterni, per la diagnostica citogenetica costituzionale, acquisita e molecolare. In relazione alla conservazione si premette che in molti Paesi la conservazione del materiale biologico e documentale è regolamentata da specifiche norme, pertanto le indicazioni fornite sono da applicare solo in assenza di una normativa nazionale preesistente. Viene poi fatto riferimento alla specificità dei test genetici, ed alla necessità, in alcuni casi, di poter accedere al materiale biologico e alla relativa documentazione, anche molti anni dopo l'esecuzione del test, nell'interesse del paziente e/o dei suoi familiari. A questo scopo vengono fornite le opportune indicazioni specificando il materiale da conservare e il metodo di conservazione, come ad esempio file di immagini e di interpretazione per analisi di array-CGH e di QF-PCR.

Vengono quindi indicati i tempi di conservazione dei vari elementi per i quali è stato considerato utile e necessario garantire la disponibilità anche a distanza di tempo dall'esecuzione dell'esame, raccomandando la conservazione per colture e cellule fissate fino alla stesura del referto definitivo.

Per quanto riguarda invece le informazioni indispensabili a ricostruire l'iter analitico è raccomandata la conservazione fino a dieci anni, meglio per tempo illimitato, specialmente se riguarda casi patologici. In riferimento alla diagnostica prenatale si raccomanda di conservare le colture cellulari dei casi con riarrangiamento per almeno sei mesi dopo il parto e per un tempo illimitato qualora l'anomalia non fosse stata completamente definita/caratterizzata. Per quanto riguarda le patologie oncologiche viene raccomandato di conservare le sospensioni cellulari per almeno due anni per poterle eventualmente rivalutare; nel successivo aggiornamento del 2019 (12) la problematica della conservazione non viene affrontata.

Per quanto concerne i vetrini si ritiene necessaria la conservazione per cinque anni, in assenza di file/immagini/foto oppure per due anni in caso di immagini archiviate e disponibili.

Per il Consenso Informato viene indicata una "conservazione per lungo tempo" o come richiesto dalla normativa nazionale; per i Referti viene indicata di conservare secondo la normativa nazionale, possibilmente per periodo illimitato.

Linee Guida SIGU per la Diagnosi Citogenetica (13)

Queste forniscono ai Laboratori di Citogenetica un riferimento per l'esecuzione delle indagini di citogenetica costituzionale e riportano i criteri minimi di riferimento, oltre ai riferimenti normativi e di definizione. Il documento esamina le strutture di citogenetica, i criteri per gli standard e gli indicatori di qualità, l'attività del personale coinvolto e fornisce tutte le indicazioni e le procedure per tipologia di analisi costituzionali prenatali e postnatali.



Sono indicate inoltre le modalità ed i tempi di refertazione per le varie tipologie di test. Secondo questo documento tutta la documentazione cartacea degli esami deve essere conservata per 10 anni. Negativi, stampe, file devono essere archiviati secondo le normative vigenti.

Il materiale biologico fissato e i vetrini dei preparati utilizzati per le indagini citogenetiche possono essere eliminati dopo la compilazione del referto e *“Il consenso informato alla esecuzione dell’analisi deve prevedere una clausola di autorizzazione alla conservazione a medio-lungo termine del materiale biologico residuo (un anno solare successivo a quello dell’esame). Tale autorizzazione deve prevedere la revoca e l’indicazione alla conservazione in forma protetta”*.

Standards and Guidelines for Clinical genetics laboratory American College of Medical Genetics ACMG (14, 15)

Queste linee guida forniscono indicazioni e procedure per la corretta esecuzione di test genetici diagnostici, utilizzando la tecnologia attualmente disponibile nei settori della citogenetica clinica, della genetica biochimica e della genetica molecolare, fissando inoltre standard minimi di riferimento. In relazione alla conservazione, per quanto concerne i test di Citogenetica nel documento viene indicato di orientarsi per la conservazione di colture cellulari o pellet fino a due settimane dopo la conclusione del test, i vetrini con colorazioni “permanenti” per tre anni salvo normative specifiche di Stato; per il materiale biologico residuo processato viene indicata la conservazione fino alla conclusione dell’indagine, mentre si delega alla Direzione del laboratorio la possibilità di stabilire un tempo di conservazione più lungo per campioni relativi a casi con anomalia. Immagini relative ad analisi cromosomiche e FISH di casi non oncologici devono essere conservate per almeno 20 anni, per i casi oncologici invece per almeno 10 anni. Per quanto riguarda i test di Citogenomica mediante microarray i file e la documentazione devono essere conservati per un minimo di due anni. In generale la documentazione dei casi alterati va conservata per la durata di una generazione (20 anni).

5.3. Documenti relativi a Discipline riconducibili

“Conservazione Protratta del materiale biologico residuo allo Screening neonatale”

Presidenza del Consiglio dei Ministri Comitato Nazionale per la Bioetica-Comitato nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita. (16)

Il documento, che è stato elaborato nel 2010 per la Presidenza del Consiglio dei Ministri dal Gruppo misto costituito dal Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB) e dal Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita (CNBBSV), riguarda la conservazione protratta del materiale residuo all’esecuzione diretta dei test previsti dalla normativa vigente (screening neonatale).

Nel testo di cui sopra viene richiamata la necessità di definire regole per la conservazione protratta dei campioni, applicabile in tutti i Centri, per tempi e criteri proporzionati alle finalità



che si intendono perseguire, distinguendo le ipotesi della conservazione breve (per finalità prevalente nell'interesse del nato) e conservazione prolungata, considerando il neonato come "donatore" del campione per possibile utilizzazione dello stesso per finalità di ricerca biomedica.

La conservazione breve viene intesa come necessaria all'assolvimento dei "maggiori impegni precauzionali esclusivamente a favore della salute del neonato", e viene definita come "Conservazione Breve obbligatoria" con un tempo suggerito di 2 anni.

La conservazione prolungata viene intesa per obiettivi prevalentemente scientifici. Viene definita come "Conservazione Protratta volontaria" e non viene suggerito un tempo specifico di durata. Il documento prende in considerazione la situazione internazionale ed italiana, che peraltro risulta estremamente variegata, in quanto la gestione del materiale biologico va dall'eliminazione immediata dopo l'esecuzione dell'esame alla conservazione a tempo indeterminato. La decisione definitiva sui tempi di conservazione minimi (obbligatori) e massimi (volontari) viene demandata ad un apposito tavolo tecnico da istituire presso il Ministero della Salute.

"Linee Guida. Tracciabilità, Raccolta, Trasporto, Conservazione e Archiviazione di cellule e tessuti per indagini diagnostiche di Anatomia Patologica" Ministero della salute-Consiglio Superiore di Sanità (17)

Il documento elaborato presso il Ministero della Salute-Consiglio Superiore di Sanità nel 2015 affronta il tema della *tracciabilità, conservazione e custodia* del materiale di archivio (vetrini, blocchetti di tessuto in paraffina) in ambito Anatomico-Patologico.

Nel testo sopracitato viene operata una distinzione tra *il materiale processato ai fini della campionatura e il materiale non processato, cosiddetta "riserva non campionata"*.

Si ritiene di considerare per il presente documento solamente la parte relativa al materiale processato ai fini della campionatura escludendo il materiale non processato (riserva non campionata). Per quanto concerne il materiale campionato, il documento riporta *"Posta pertanto la necessità di porre un termine minimo di durata dell'obbligo di conservazione, segnalando l'esigenza di un intervento normativo sul punto, si ritiene che tale termine possa, congruamente, essere determinato in dieci anni"*.

Per la decorrenza del termine di dieci anni fa testo il riferimento alla data della validazione del referto diagnostico.

Viene inoltre precisato che stabilire un termine di durata minimo per la conservazione non comporta alcun obbligo di distruzione o di smaltimento del materiale alla scadenza del termine stesso, *"ma la sola estinzione dell'obbligazione avente a oggetto la conservazione del materiale"*. Il documento affronta anche le modalità e le caratteristiche dei luoghi di conservazione del materiale.



6. Elementi da conservare

Le indicazioni relative alle modalità di conservazione che sono oggetto di questa trattazione prendono in considerazione:

A. Dati identificativi

- **Dati anagrafici:** Cognome, Nome, Data e luogo di nascita, Codice fiscale/numero di tessera sanitaria, indirizzo (salvo i casi in cui sia richiesto l'anonimato)
- **Dati del campione:** Codice di identificazione (ID), data di prelievo, data di registrazione del campione

B. Dati clinici e genetici contenuti nella Scheda Paziente-Utente del Laboratorio

- Indicazione clinica e sospetto diagnostico
- Medico richiedente
- Albero genealogico (quando riportato)
- Tipologia di test richiesto/i
- Altre informazioni (personali, cliniche, anamnestiche)

C. Dati tecnici delle procedure di analisi impiegate nei test genetici

- Tipologia/e di test effettuato/i
- Materiale biologico analizzato
- Modalità di analisi/Metodologie adottate (diretto /coltura ecc)
- Dettagli tecnici (nome sonde FISH, n° cellule analizzate, tipo di piattaforme tecnologiche, software di analisi ecc)

D. Consenso Informato

- all'acquisizione, utilizzazione e conservazione dei dati genetici
- all'esecuzione dei test genetici
- alla conservazione del materiale biologico

E. Referto

- Referto dei test genetici
- Relazione di consulenza genetica

F. Materiale biologico

A seconda della tipologia di esame, può essere rappresentato da:
Vetrini con preparati citogenetici, cellule fissate, cellule crioconservate, sangue intero, tessuti, DNA, RNA, etc



Termini di conservazione

I dati riportati ai punti A, B e C vengono registrati completamente o in parte nella relazione di Consulenza Genetica, nella Scheda Paziente-Utente del Laboratorio, nei Registri/Data Base dedicati, nel Consenso Informato, nel Referto.

Da una disamina di quanto già descritto sull'argomento ed attingendo altresì dall'esperienza professionale maturata "sul campo", si ritiene di fondamentale interesse per la Persona-Utente che si sottopone al test e per la sua Famiglia che la conservazione di ciascun elemento venga effettuata come di seguito indicato, considerando anche l'ipotesi di eventuali necessità di tipo legale/giudiziario.

6.1. Scheda Paziente-Utente del laboratorio

La normativa vigente si esprime esplicitamente in merito alla conservazione per un tempo illimitato della cartella clinica (18). Una analoga posizione sulla conservazione "sine die" della cartella clinica è riportata anche nel Prontuario MiBACT di selezione per gli Archivi delle Aziende Sanitarie Locali e delle Aziende Ospedaliere (5); il regolamento prescrive la conservazione per almeno 5 anni della documentazione in ambito ambulatoriale, a decorrere dall'ultima prestazione. Tuttavia non si rileva un orientamento specifico circa i termini di conservazione delle informazioni legate ai test genetici.

Secondo le disposizioni del Garante (6) *"i campioni biologici prelevati e i dati genetici trattati per l'esecuzione di test e di screening genetici sono conservati per un periodo di tempo non superiore a quello necessario allo svolgimento dell'analisi o al perseguimento degli scopi per cui sono stati raccolti"* ed inoltre *"i campioni biologici prelevati e i dati genetici raccolti per scopi di tutela della salute possono essere conservati ed utilizzati per finalità di ricerca scientifica o statistica ferma restando la necessità di acquisire il consenso informato delle persone interessate..."*

Diversamente, nelle Linee Guida per le attività di Genetica Medica Accordo Stato-Regioni 2004 (1) è riportato che la Struttura di Genetica Medica *"deve conservare i Consensi Informati ...allegati alle informazioni anagrafiche della persona che si sottopone al test e alla documentazione delle prestazioni erogate in una scheda informativa in cui venga riportato anche l'indicazione per l'esecuzione del test..."*. L'espressione *"deve conservare"* fa quindi un esplicito riferimento all'obbligo della conservazione. L'assenza di indicazioni riguardo i tempi può essere interpretato come una implicita indicazione ad una conservazione illimitata.

La succitata scheda informativa è necessaria ai fini della determinazione del percorso analitico di diagnosi e della relativa refertazione e può rivelarsi utile anche in tempi successivi in caso di necessità di rivalutazione del test eseguito o della sua estensione ad altri componenti della famiglia. Pertanto sulla base dei documenti sopracitati, per analogia, e considerando inoltre la possibilità che possa verificarsi un evento che determini l'esigenza di utilizzare gli stessi dati in



momenti successivi **si ritiene che la Scheda Paziente-Utente del Laboratorio debba essere conservata per almeno 20 anni; termini maggiori o la conservazione illimitata possono essere indicati se le procedure locali lo consentono.**

6.2. Dati tecnici delle procedure di analisi impiegate nei Test Genetici

Per le informazioni indispensabili a ricostruire l'iter dell'analisi secondo il documento Cytogenetic Guidelines and Quality Assurance (11), è raccomandata la conservazione fino a dieci anni, meglio se per tempo illimitato specialmente se riguarda casi patologici come pure per immagini computerizzate e negativi fotografici (Come già riportato a pag. 12 questi dati vengono registrati completamente o in parte nella relazione di consulenza genetica, nei Fogli di lavoro/Scheda Paziente/Utente del Laboratorio, nei Registri/Data Base dedicati, nel modulo di Consenso Informato, nel Referto).

Le Linee Guida SIGU per la Diagnosi Citogenetica (13) riportano che cariotipi, immagini FISH, immagini microarray, elettroferogrammi QF-PCR e in generale la documentazione delle procedure di analisi, devono essere archiviati "secondo le norme vigenti".

Secondo le Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratory dell'American College of Medical Genetics (14, 15) le immagini relative ad analisi cromosomiche e FISH di casi non neoplastici dovrebbero essere conservate per almeno 20 anni, per i casi neoplastici invece per almeno 10 anni. Per quanto riguarda i test di Citogenomica microarray i file e la documentazione devono essere conservati per almeno 2 anni, considerando l'avanzamento delle tecniche di analisi. Inoltre in caso di anomalie i laboratori dovrebbero considerare la conservazione dei file di analisi e il referto finale di tutte le varianti clinicamente rilevanti, per l'eventualità di successive richieste di reinterpretazione. In generale la documentazione "critica" relativa ai test genetici va conservata per la durata di una generazione (20 anni).

Per le prestazioni di Radiologia, la normativa (19) dedicata riporta un minimo di 10 anni per la conservazione della documentazione iconografica.

Sulla scorta di quanto riportato **si ritiene opportuno conservare le informazioni indispensabili a ricostruire l'iter dell'analisi per almeno 20 anni.**

Per quanto riguarda la Documentazione NGS sono state considerate le indicazioni fornite dall'ACMG (Clinical laboratory standards for Next-Generation Sequencing) e dal Documento della Commissione SIGU-NGS (20, 21).

Gli esami condotti con tecniche di NGS generano una quantità di dati molto elevata, che pone problemi pratici di archiviazione e conservazione. I laboratori possono scegliere di archiviare i dati internamente o esternamente, devono però garantire che il metodo utilizzato sia conforme alla legge e ne consenta la protezione e la tracciabilità.



Negli ultimi anni si è assistito alla progressiva diffusione del “cloud computing”, che consiste nell’archiviazione dei dati su server remoti forniti da provider. Dei requisiti che devono avere questi servizi si è occupata l’Agenzia Digitale per l’Italia, che nella circolare n°3 del 9 aprile 2018 ha regolamentato la materia (23).

Va però considerato che in alcuni casi i dati potrebbero essere trasferiti materialmente su server oltre il confine nazionale, e in particolare in paesi non appartenenti all’Unione Europea in cui vige il GDPR, per cui le relative problematiche potrebbero ricadere sotto legislazioni di paesi extra-UE, complicando ulteriormente il quadro. Gli esami condotti con tecniche di NGS prevedono una serie di step successivi che generano file con contenuti e dimensioni diverse.

In linea di massima possiamo considerare: i file che contengono le sequenze prodotte dal sequenziatore (file fastq), preferibilmente compresse (fastq.gz); le sequenze allineate al genoma di riferimento (file bam); le varianti rispetto alla sequenza di riferimento (file vcf).

I file più problematici ai fini della conservazione sono i file fastq e i file bam, i quali possono attestarsi su dimensioni di alcuni gigabyte i primi e di decine di gigabyte i secondi. I file vcf non pongono particolari problemi in quanto hanno in genere dimensioni modeste.

L’ACMG consiglia al laboratorio di considerare un minimo di 2 anni di conservazione di un tipo di file che consenta la rigenerazione dei risultati primari e la rianalisi con pipeline analitiche migliorate (ad esempio, file bam o fastq con tutte le letture conservate). Inoltre, i laboratori dovrebbero considerare la conservazione del VCF, insieme al rapporto finale del test clinico che interpreta il sottoinsieme delle varianti clinicamente rilevanti, il più a lungo possibile, data la l’eventualità di una futura richiesta di reinterpretazione della significatività delle varianti. Infine, per consentire una valutazione della qualità generale di un esperimento potrebbe essere consigliabile conservare anche dei file contenenti le statistiche relative all’allineamento e al coverage, i quali sono comunque di dimensioni modeste e possono essere immagazzinati in una qualsiasi forma di database (21).

Per i dati relativi agli esami NGS si ritiene congruo un tempo di conservazione di almeno 2 anni per i file bam o fastq e di 20 anni per i file vcf.

6.3. Consenso Informato

Ogni prestazione di Genetica Medica deve sempre essere preceduta da una consulenza genetica accompagnata dalla sottoscrizione scritta del Consenso informato *“che rappresenta l’ultima fase del processo comunicativo informativo”* (1).

Ai sensi del GDPR il consenso deve essere prestato sempre mediante un atto positivo con il quale l’interessato manifesta l’intenzione libera, specifica, informata e inequivocabile di accettare il trattamento dei dati personali che lo riguardano per le finalità espressamente indicate. Tale soluzione esalta il principio di autodeterminazione del paziente, più volte rilevato dallo stesso Garante per la protezione dei dati personali, e allo stesso tempo gli assicura l’esercizio dei diritti previsti dal GDPR nonché l’adozione costante di tutte le misure di sicurezza adeguate per evitare accessi non autorizzati e/o danni all’interessato.



Secondo il documento Cytogenetic Guidelines and Quality Assurance (11), come già riportato al paragrafo Documenti di riferimento, per il Consenso Informato è indicata una “conservazione a lungo termine”. Le Linee Guida per le attività di Genetica Medica Accordo Stato-Regioni 2004 (1) riportano, come già citato nel paragrafo precedente, che la Struttura deve conservare il Consenso Informato. Il Prontuario MiBACT di selezione per gli Archivi delle Aziende Sanitarie Locali e delle Aziende Ospedaliere (5) facendo riferimento al Consenso Informato relativo al trattamento dei dati personali indica la conservazione illimitata in cartella clinica, per 1 anno altri esemplari.

Sulla base della documentazione sopracitata **si ritiene che la conservazione per il Consenso Informato, sia quello relativo all’acquisizione, utilizzazione e conservazione dei dati genetici, come pure quello riferito all’esecuzione dei test genetici e alla conservazione, debba essere garantita per almeno 20 anni; termini maggiori o la conservazione illimitata possono essere indicati se le procedure locali lo consentono.**

6.4. Referto

Il referto del test genetico si intende redatto secondo le norme vigenti, sulle raccomandazioni e sulle buone pratiche riconosciute. Il referto deve essere redatto in forma comprensibile anche ai non addetti ai lavori (1), esso racchiude tutti gli elementi più rilevanti riguardanti il test effettuato e le sue implicazioni per il soggetto che si è sottoposto al test e per la sua famiglia.

Secondo le Linee Guida per le attività di Genetica Medica Accordo Stato-Regioni 2004 (1) i referti dei test genetici devono uniformarsi alle raccomandazioni delle Società scientifiche nazionali ed internazionali ed inoltre, costituendo parte fondamentale delle prestazioni erogate, come riportato nei punti sopracitati (Scheda Paziente/Utente del Laboratorio e Modulo CI), devono essere conservati.

Nel Prontuario MiBACT di selezione per gli Archivi delle Aziende Sanitarie Locali e delle Aziende Ospedaliere (5) viene indicato che i referti, di medicina nucleare, autoptici e radiologici sono da conservare per tempo illimitato; per i referti citologici, istologici e di laboratorio conservazione illimitata in cartella clinica e rispettivamente 10 anni (citologici, istologici) ed 1 anno (laboratorio) altri esemplari.

Per le prestazioni di Radiologia, la normativa di riferimento (19) riporta per il referto conservazione illimitata.

Secondo le Linee Guida SIGU per la Diagnosi Citogenetica (13) *“Tutta la documentazione cartacea degli esami deve essere conservata 10 anni, fatto rispetto delle norme vigenti.”*

Secondo il documento Cytogenetic Guidelines and Quality Assurance (11) sono indicati tempi illimitati per la conservazione del referto.



In considerazione di quanto sopra riportato **si ritiene che la conservazione del referto debba essere illimitata.**

Per quanto riguarda **la Consulenza Genetica legata al test genetico** che, come recita il Garante (6), *“comprende informazioni sul significato, i limiti, l’attendibilità e la specificità del test nonché le implicazioni dei risultati”*, qualora sia stata erogata dalla struttura che ha eseguito il test, **si ritiene che per la relazione che ne riporta le conclusioni (Relazione di Consulenza Genetica) valgano le stesse considerazioni fatte per il referto, e che pertanto la sua conservazione debba essere illimitata.**

6.5. Materiale biologico esaminato

Definizione di campione biologico: ogni campione di materiale biologico da cui possono essere estratti dati genetici caratteristici di un individuo (6).

Cellule fissate, cellule crioconservate, sangue intero, tessuti, DNA

Secondo quanto riportato nel testo del Garante (6) i campioni biologici prelevati per l’esecuzione di test genetici sono da conservare per un tempo non superiore a quello necessario allo svolgimento dell’analisi e al perseguimento degli scopi per cui sono stati raccolti; inoltre *“i campioni biologici prelevati e i dati genetici raccolti per scopi di tutela della salute possono essere conservati ed utilizzati per finalità di ricerca scientifica o statistica ferma restando la necessità di acquisire il consenso informato delle persone interessate”*.

In sintonia con quanto espresso sopra la SIGU riporta nelle Linee Guida di Citogenetica (13) che il materiale biologico fissato deve essere conservato fino alla compilazione del referto e che la eventuale conservazione a medio-lungo termine del materiale biologico residuo deve essere autorizzata nel CI prevedendo anche la revoca e l’indicazione alla conservazione in forma protetta.

Anche nel documento Cytogenetic Guidelines and Quality Assurance (11) viene indicato generalmente per le colture e le cellule fissate il mantenimento fino alla conclusione del referto, specificando però che in riferimento alla diagnostica prenatale si raccomanda di conservare le colture cellulari dei casi con riarrangiamento per almeno sei mesi dopo il parto e qualora l’anomalia non fosse stata completamente definita/caratterizzata di conservare per un tempo illimitato.

Per quanto riguarda le patologie oncologiche viene invece proposto di conservare le sospensioni cellulari per almeno due anni per poterle eventualmente rivalutare.

Secondo il documento Standards and Guidelines for Clinical Genetics laboratory dell’ACMG (15) le colture cellulari o i pellet sono da conservare fino a due settimane dopo la conclusione del test, il campione biologico processato dovrebbe essere conservato fino alla emissione del



referto o secondo le normative vigenti, mentre si delega alla direzione del laboratorio la possibilità di stabilire un tempo di conservazione più lungo per campioni relativi a casi con anomalie.

Nel documento Conservazione Protratta del materiale biologico residuo allo Screening neonatale (16) viene indicata una conservazione definita “Conservazione Breve obbligatoria” per il materiale biologico residuo ed il tempo suggerito è di due anni.

Nel testo relativo a Linee Guida, Tracciabilità, Raccolta, Trasporto, Conservazione e Archiviazione di cellule e tessuti per indagini diagnostiche di Anatomia Patologica (17) viene indicato un termine minimo di dieci anni per l’obbligo di conservazione dei blocchetti del materiale biologico residuo campionato.

I continui affinamenti delle tecnologie in ambito di Genetica Medica, costituendo un processo dinamico assai veloce, saranno certamente in grado di produrre notevoli vantaggi sotto il profilo dell’efficienza/capacità diagnostica; questo comporta che l’aspetto relativo alla conservazione dei campioni biologici potrà portare a rivedere quanto già indicato dal Garante, allo scopo di favorire il Paziente-Utente e le generazioni a venire rendendo possibili ulteriori accertamenti nell’eventualità della definizione di nuove patologie e dell’individuazione di varianti associate a patologie già classificate. Per poter attuare questa strategia è però necessario che la Persona che si sottopone al prelievo del campione biologico sottoscriva un consenso informato alla conservazione dello stesso per un tempo definito, prevedendo anche la possibilità di revocare il consenso in ogni momento, come indicato dalla normativa vigente.

Si ritiene utile operare una distinzione tra diagnostica prenatale, postnatale ed oncologica:

In ambito prenatale conservare, dopo il referto, l’eventuale materiale residuo (alternativamente o colture cellulari residue, o cellule fissate, o DNA o il tessuto/materiale biologico residuo (villi coriali) almeno fino a sei mesi dalla data presunta del parto (valutazione anamnestica) per poter effettuare eventuali accertamenti aggiuntivi la cui necessità può manifestarsi dopo l’epoca gestazionale del test primario, inoltre in caso di anomalie non completamente caratterizzate si suggerisce la conservazione per almeno 10 anni.

In ambito postnatale per i test di Citogenetica conservare il materiale biologico almeno fino a 15 giorni dalla conclusione del referto; in caso di anomalie non completamente caratterizzate si suggerisce la conservazione per almeno 10 anni. Per i test molecolari compresi quelli effettuati con metodologia NGS conservare il DNA ed eventuale altro materiale biologico residuo almeno fino a 15 giorni dalla emissione del referto se il quesito diagnostico è stato risolto, per almeno 10 anni se si tratta di un caso non risolto, che può richiedere ulteriori esami di approfondimento.

In ambito oncologico conservare le sospensioni cellulari per almeno due anni e il DNA/materiale biologico processato residuo dei casi non completamente definiti per almeno 10 anni.



Vetrini

Nel documento Cytogenetic Guidelines and Quality Assurance ECA per quanto concerne i vetrini si raccomanda la conservazione per cinque anni, in assenza di file/immagini/foto oppure per due anni se sono state conservate le immagini.

Nelle Linee Guida SIGU per la Diagnosi Citogenetica si riporta che i vetrini dei preparati utilizzati per le indagini citogenetiche possano essere eliminati dopo la compilazione del referto. Nei documenti Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories stilati dall'American College of Medical Genetics si distingue tra preparati allestiti con un "permanent" banding method (G-, C- or R-banded, NOR), da conservare per almeno tre anni, oppure seguendo le eventuali normative vigenti, mentre per quelli bandeggiati con fluorocromi il tempo di conservazione viene indicato dal laboratorio nel quale si è proceduto all'esecuzione del test. Il documento relativo a Linee Guida, Tracciabilità, Raccolta, Trasporto, Conservazione e Archiviazione di cellule e tessuti per indagini diagnostiche di Anatomia Patologica suggerisce un tempo di conservazione di 10 anni per i preparati istologici; viene anche suggerita la possibilità di conservazione in forma digitale o altro materiale, attraverso l'utilizzo di una modalità alternativa, demandata alla discrezionalità della struttura.

Si ritiene opportuno conservare i vetrini utilizzati per l'esecuzione del test citogenetico distinguendo in base alla tipologia delle tecniche utilizzate per il bandeggio/colorazione dei vetrini stessi, nello specifico si ritiene necessario conservarli per un anno se preparati con fluorocromi mentre per tre anni per le altre colorazioni e tecniche di bandeggiamento che danno una colorazione permanente.

Questi tempi sono relativi ai casi in cui siano disponibili le immagini dei preparati studiati (negativi fotografici, immagini digitali). In caso contrario la conservazione dei vetrini dovrebbe essere garantita per 10 anni.

Si deve comunque anche tener conto dei progressivi aggiornamenti/miglioramenti dei sistemi di analisi di immagine che consentono l'acquisizione automatica delle immagini delle metafasi, rendendo possibile l'archiviazione anche del totale delle metafasi presenti nel vetrino.

Per quanto riguarda i vetrini relativi ad analisi mediante microarray l'eventuale conservazione è stabilita a discrezione della Direzione del Laboratorio.

7. Conclusioni

Le indicazioni proposte nelle presenti Linee di Indirizzo riportano i **termini minimi per la conservazione del materiale biologico e documentale relativo alle varie tipologie di test genetici in ambito sanitario** (Tabella 1).



TABELLA 1 Sono riportati i **termini minimi** per la conservazione del materiale biologico e documentale relativo alle varie tipologie di test genetici

OGGETTO	TEMPO	DECORRENZA
Scheda Paziente-Utente del Laboratorio	20 anni, illimitato se previsto dalle procedure locali	Dalla compilazione
Consenso informato	20 anni, illimitato se previsto dalle procedure locali	Dalla compilazione
Referto	Illimitato	Dalla emissione
Relazione di Consulenza Genetica	Illimitato	Dalla emissione
File/immagini/foto	20 anni	Dalla emissione del referto
Dati NGS: file bam o fastq file vcf	2 anni 20 anni	Dalla emissione del referto
Vetrini con fluorocromi	1 anno	Dalla emissione del referto
Vetrini con colorazioni permanenti	3 anni	Dalla emissione del referto
IN AMBITO PRENATALE		
Materiale biologico residuo (Colture cellulari/ cellule fissate/DNA/ tessuto, ecc) Se anomalie non completamente caratterizzate	6 mesi dopo la data presunta del parto 10 anni	Dalla emissione del referto
IN AMBITO POSTNATALE		
Materiale biologico residuo (test di citogenetica) Se anomalie non completamente caratterizzate	15 giorni 10 anni	Dalla emissione del referto
Materiale biologico residuo (test molecolari compresi quelli effettuati con metodologia NGS) Se caso non risolto, che può richiedere ulteriori esami di approfondimento	15 giorni se il quesito diagnostico è stato risolto 10 anni	
IN AMBITO ONCOLOGICO		
Sospensioni cellulari	2 anni	Dalla emissione del referto
DNA/materiale biologico processato se casi non completamente definiti	10 anni	



8. Bibliografia

1. Linee Guida per le attività di Genetica Medica Accordo Stato Regioni/Ministero della salute, le Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano GU n.224 del 23/09/2004
2. Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano “Attuazione delle linee guida per le attività di Genetica Medica” (Rep. Atti n. 241/CSR del 26 novembre 2009)
3. Disciplinari per l’Accreditamento dei Laboratori di Genetica Medica SIGUCERT Analysis SDS Snabi 4/5 settembre 2009
4. STANDARD SIGUCERT Sistema di Gestione per la Qualità nei Laboratori di Genetica Medica 2018 SIGUweb
5. Prontuario MIBACT, Direzione Generale Archivi <http://www.archivi.beniculturali.it/index.php/cosa-facciamo/progetti-di-tutela/progetti-conclusi/item/560-schola-salernitana> 2001
6. Autorizzazione generale al trattamento dei dati genetici n.8/2016 Suppl ordinario n° 1932 GU del 20 dicembre 2016
7. Regolamento UE n. 679/2016 General Data Protection Regulation (GDPR)
8. Garante per la Protezione dei dati personali. Provvedimento che individua le prescrizioni contenute nelle Autorizzazioni generali nn. 1/2016, 3/2016, 6/2016, 8/2016 e 9/2016 che risultano compatibili con il Regolamento e con il d.lgs. n. 101/2018 di adeguamento del Codice – 13 dicembre 2018 [9068972]. Registro dei Provvedimenti n. 497 del 13 dicembre 2018
9. Bricarelli FD, Hastings RJ, Kristoffersson U, Cavani S. Cytogenetics guidelines and quality assurance. A common European framework for quality assessment for constitutional and acquired cytogenetic investigations. E.C.A. - European Cytogeneticist Association Newsletter, 2006.
10. Hastings RJ, Cavani S, Bricarelli FD, Patsalis PC, Kristoffersson U; ECA PWG Co-ordinators. Cytogenetic Guidelines and Quality Assurance: a common European framework for quality assessment for constitutional and acquired cytogenetic investigations. Eur J Hum Genet. 2007 May;15(5):525-7
11. Hastings RJ, Howell R, Bricarelli FD, Kristoffersson U, Cavani S. General Guidelines and Quality Assurance for Cytogenetics. A common European framework for quality assessment for constitutional acquired and molecular cytogenetic investigations. E.C.A. Permanent Working Group for Cytogenetics and Society. E.C.A. – European Cytogeneticist Association Newsletter, 2012; 29
12. Rack KA, van den Berg E, Haferlach C, Beverloo HB, Costa D, Espinet B, Foot N, Jeffries S, Martin K, O'Connor S, Schoumans J, Talley P, Telford N, Stioui S, Zemanova Z, Hastings RJ. European



- recommendations and quality assurance for cytogenomic analysis of haematological neoplasms. *Leukemia*. 2019 Aug;33(8):1851-1867. doi: 10.1038/s41375-019-0378-z
13. Linee Guida SIGU Diagnosi Citogenetica-2013. SIGUweb
 14. American College of Medical Genetics Standards and Guidelines for clinical genetics laboratories 2009 Edition, Revised 01/2010)
 15. American College of Medical Genetics Standards and Guidelines for clinical genetics laboratories 2018 Edition, Revised 01/2018
 16. Presidenza del Consiglio dei Ministri Comitato Nazionale per la Bioetica-Comitato nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita. Conservazione Protratta del materiale biologico residuo allo Screening neonatale 16 luglio 2010
 17. Ministero della salute-Consiglio Superiore di Sanità. Linee Guida. Tracciabilità, Raccolta, Trasporto, Conservazione e Archiviazione di cellule e tessuti per indagini diagnostiche di Anatomia Patologica. Maggio 2015
 18. MINISTERO DELLA SANITÀ CIRCOLARE n. 61 del 19 dicembre 1986.N.900.2/AG.464/260 Periodo di conservazione della documentazione sanitaria presso le istituzioni sanitarie pubbliche e private di ricovero e cura
 19. DECRETO MINISTERIALE 14 febbraio 1997. Determinazione delle modalità affinché i documenti radiologici e di medicina nucleare e i resoconti esistenti siano resi tempestivamente disponibili per successive esigenze mediche, ai sensi dell'art. 111, comma 10, del decreto legislativo 17 marzo 1995, n. 230
 20. ACMG Clinical laboratory standards for next-generation Sequencing. *Genet Med*. 2013 September ; 15(9): 733–747. doi:10.1038/gim.2013.92
 21. Documento Commissione SIGU-NGS Il sequenziamento del DNA di nuova generazione: indicazioni per l'impiego clinico 2016 SIGUweb
 22. Garante per la Protezione dei dati personali. Provvedimento che individua le prescrizioni contenute nelle Autorizzazioni generali nn. 1/2016, 3/2016, 6/2016, 8/2016 e 9/2016 che risultano compatibili con il Regolamento e con il d.lgs. n. 101/2018 di adeguamento del Codice – 13 dicembre 2018 [9068972]. Registro dei Provvedimenti n. 497 del 13 dicembre 2018
 23. Presidenza del Consiglio dei Ministri Agenzia per l'Italia Digitale. Circolare n. 3 del 9 Aprile 2018. Criteri per la qualificazione di servizi SaaS per il Cloud della PA

Si ringrazia l'Avvocato Marisa Marraffino per il prezioso contributo riguardo gli aspetti legali