



Università degli Studi di Genova

DISC

Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Diagnostiche Integrate

Titolo Screening Universale per la Sindrome di Lynch nel carcinoma del colon retto: identificazione di un algoritmo procedurale "tissue based".	SSD: MED/08 – Anatomia Patologica	Responsabile della ricerca: Luca Mastracci
Finanziamento (NO PROFIT – NOME DELLA CONTROPARTE)	FRA 2018	
Riassunto	<p>Il carcinoma del colon-retto (CRC) rappresenta la terza causa di morte per neoplasia. Circa il 2-5% dei pazienti è affetto da Sindrome di Lynch (SL), in cui la mutazione di uno dei geni del mismatch repair (MMR – MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) è trasmessa ereditariamente. Nonostante vi siano criteri clinici di screening atti ad identificare le famiglie affette, limitazioni intrinseche ai diversi sistemi proposti, consentono di indentificare solo la metà dei probandi.</p> <p>La SL può essere individuata utilizzando test di pre-screening su tessuto tumorale: i tumori Lynch-associati presentano un difetto del MMR rilevabile mediante test immunoistochimici (MMRd) e molecolari (MSI) che, a cascata, consentono di selezionare i pazienti da inviare alla valutazione genetica (VG) tra tutti i casi di CRC. Lo 'screening universale' (SU) consente di selezionare il 15% dei CRC con difetto MMR; nella maggior di questi pazienti (10-13%) il difetto è somatico e legato ad ipermetilazione del promotore di MLH1. La diagnosi di SL permette l'individuazione di familiari affetti e l'avvio di percorsi di prevenzione che riducono incidenza e mortalità per carcinoma del colon-retto e delle altre neoplasie Lynch associate (es. carcinoma dell'endometrio).</p> <p>Lo SU su tutti i CRC mediante valutazione immunoistochimica dei prodotti dei geni MMR, è stato raccomandato da numerose società scientifiche nazionali e internazionali (ESMO, AIOM, AIFEG ecc.). Nonostante ciò si osserva una bassa aderenza alle linee guida da parte degli oncologi che dovrebbero inviare i pazienti alla valutazione genetica (mediante test genetico o counseling genetico). Una possibile spiegazione di tale fenomeno è la mancanza di</p>	

consenso sull'algoritmo procedurale da utilizzare; il possibile effetto dell'invio a consulenza genetica di tutti i pazienti con MMRd è l'allungamento delle liste di attesa negli ambulatori di genetica clinica ed il marcato aumento delle spese socio-sanitarie per l'esecuzione dei test genetici germinali. E' pertanto cogente individuare, tra i pazienti con CRC MMRd, quelli con alto rischio di avere una SL.

La presenza di mutazione V600E BRAF (mediante indagine molecolare) è osservata in circa il 10-12% dei CRC e nel 50% dei CRC MMRd; la mutazione di BRAF è mutualmente esclusiva con la SL e pertanto esclude tale diagnosi. L'aggiunta pertanto nell'algoritmo procedurale della valutazione di BRAF riduce di circa il 50% i pazienti da inviare alla genetica (solo pazienti MMRd/BRAFwt). Una ulteriore indagine molecolare che può escludere la SL è la presenza di metilazione del promotore di MLH1, evento che avviene unicamente in CRC con MMRd sporadico. Il test di ipermetilazione contribuisce ulteriormente a ridurre il numero di pazienti da inviare a consulenza genetica (solo pazienti MMRd/non-ipermetilati). La corretta sequenza e fattibilità di tali test (immunoistochimici e molecolari) su campione istologico di CRC per la diagnosi di SL e l'individuazione di un algoritmo procedurale efficace sono pertanto estremamente importanti. Scopo del lavoro è la messa a punto delle tecniche "tissue based" per l'identificazione di un algoritmo procedurale per la scelta dei pazienti con CRC MMRd da inviare alla VG, inizialmente nel contesto dell'Ospedale Policlinico San Martino e con il proposito di estendere tale sistema a tutta la Regione Liguria.

[Link al protocollo](#)