



## **Raccomandazioni del Gruppo di Studio di Patologia Molecolare della Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta per la Determinazione dell' Instabilità Microsatellitare nel Carcinoma del Colon Retto**

**Approvato dal Gruppo di Studio sulla Patologia Molecolare**

**A cura di:** Paola Francia di Celle, Tiziana Venesio, Antonella Maffè, Maria Scatolini, Claudia Veggiani, Susanna Cappia, Sara Orecchia, Doriana Giustetto, Patrizia Falcone.

**Coordinatori:** Francia di Celle Paola, Venesio Tiziana

### **Partecipanti:**

Cappia Susanna, Casorzo Laura, Di Benedetto Massimo, Falcone Patrizia Agnese, Giugliano Emilia, Giustetto Doriana, Maffè Antonella, Mariani Sara, Orecchia Sara, Pegoraro Fabiola, Rapa Ida, Saponaro Sara, Scaravaglio Patrizia, Scatolini Maria, Schillaci Francesca, Trisolini Elena, Veggiani Claudia, Verdun Di Cantogno Ludovica

Il Gruppo di Studio di Patologia Molecolare della Rete Oncologica ha discusso la fattibilità ad eseguire nei laboratori della Regione il test di determinazione dell' Instabilità Microsatellitare (MSI) come screening diagnostico del Carcinoma del Colon Retto (CCR) per meglio selezionare famiglie suscettibili geneticamente (forme ereditarie di CCR) e a scopo prognostico/predittivo per determinare il rischio di recidiva e la risposta a chemioterapia o altri regimi terapeutici. La necessità è stata segnalata e supportata dal Gruppo di Studio CCR coordinato dalla Dott.ssa Patrizia Racca (documento in preparazione).

Ad oggi sono disponibili due approcci metodologici: uno basato su Immunoistochimica (IHC) che identifica il difetto di espressione delle 4 principali proteine del Mismatch Repair (MMR), un secondo basato sulla valutazione di pannelli di sequenze ripetute validate (Pentaplex) del DNA che identifica variazioni di pattern di amplificazione genica (a seguito del difetto del MMR). La letteratura e l'esperienza internazionale indicano che i metodi di analisi delle proteine e del DNA sono complementari e dimostrano una buona concordanza (ca. 90%). Ad oggi i due test vengono impiegati per identificare le forme ereditarie di CCR (Sindrome di Lynch) e in Piemonte sono condotti routinariamente nei Centri Città della Salute e della Scienza, IRCCs Candiolo, Osp. Cuneo e AOU Novara (in collaborazione con la Fondazione Edo/ElvioTempia). Nel corso del 2018 in Piemonte sono stati analizzati all'incirca 536 casi; si stima che uno screening alla diagnosi di tutti i CCR porterebbe ad un aumento dell'attività di circa 4 volte (ca 2000 casi).

Nel corso dell'ultimo anno sono stati introdotti test molecolari semplificati, validati in Real Time PCR. Essi permettono di valutare i marcatori microsatellitari, sono di semplice esecuzione e interpretazione e consentono di ottimizzare materiale, tempi e costi e in ultimo di estendere il test molecolare ad un numero maggiore di pazienti; molti Centri si stanno attivando per una loro rapida introduzione.

Il Gruppo di Studio di Patologia Molecolare supporta l'estensione dell'indagine MMR/MSI dalla sola forma ereditaria di CCR allo screening di tutti i CCR alla diagnosi e, vista la buona concordanza esistente tra i metodi IHC e molecolari, con libertà di scelta della metodica più confacente all'organizzazione dei singoli Centri senza necessità di eseguire entrambi i test.

Qualora si preferisca il solo approccio molecolare raccomanda il completamento con il test IHC ogni volta che possano esserci dubbi interpretativi (< 40% dei marcatori microsatellitari positivi) o per i pazienti MSI positivi la cui anamnesi familiare suggerisca una chiara forma ereditaria.

Questo algoritmo ridurrebbe le analisi di IHC al 15% circa dei casi.

Il Gruppo raccomanda che i laboratori coinvolti nell'attività MMR/MSI standardizzino le analisi e la refertazione (IHC e Molecolare) a livello Regionale. Raccomanda anche la partecipazione a Programmi di Verifica di Qualità Esterni o in alternativa organizzerà uno schema regionale come già fatto in passato per altre analisi molecolari.

Sul Nomenclatore Nazionale della GU 18/03/17 Serie Generale Suppl n°15, esiste il codice 91.60.7 Instabilità Microsatellitare (ancora senza tariffa, come per tutte le prestazioni) i cui criteri di appropriatezza nell'Allegato E, Anatomia Patologica riportano il CCR (pazienti stadio II clinicamente selezionati e stadio III >75 aa di età). In attesa di una tariffa univoca nazionale sarà compito del Gruppo condividere la strategia di tariffazione da applicare.