



PSDTA Tumori Colorettali

Allegato 1:
Sindromi da predisposizione ereditaria
Determinazione MMR status

A cura del Gruppo di Studio Colon-retto
Rete oncologica Piemonte e Valle d'Aosta
Anno di pubblicazione 2025
Revisione 2026

SOMMARIO

1.1	Sindromi da predisposizione ereditaria al tumore coloretale. Criteri di screening, diagnosi e follow-up.	Pag. 1
1.2	Documento di consenso - Determinazione dell'instabilità microsatellitare nella gestione del paziente affetto da carcinoma del colon-retto	Pag. 3

1.1: SINDROMI DA PREDISPOSIZIONE EREDITARIA AL TUMORE COLO-RETTALE CRITERI DI SCREENING, DIAGNOSI E FOLLOW-UP

Criteria anamnestici per lo screening di sindrome genetica

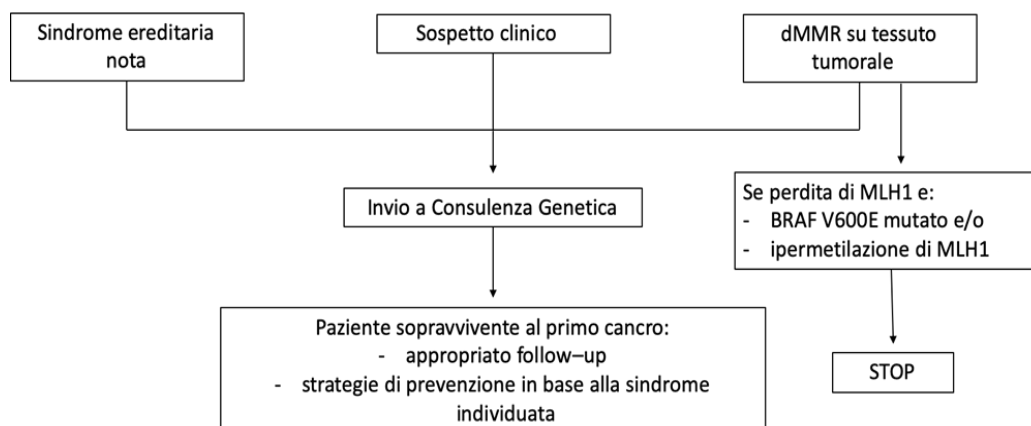
Revised Bethesda Guidelines
- CCR diagnosticato in individuo di età < 50 anni
- Presenza di neoplasie sincrone o metacrone del colon o in altre sedi tipiche della SL (endometrio, ovaio, stomaco e intestino tenue, pancreas e vie biliari, urotelio, SNC e ghiandole sebacee)
- CCR con caratteristiche patologiche tipiche dei CCR-dMMR in individuo di età < 60 anni (G3, mucinoso/cellule con castone, infiltrazione linfocitaria/reazione tipo Crohn)
- Almeno un altro caso di CCR o neoplasie correlate a SL in parenti di primo grado con uno dei tumori diagnosticato < 50 anni
- Almeno altri due casi di CCR o neoplasie correlate a SL in parenti di primo/secondo grado

Legenda. CCR: tumore coloretale; SL: sindrome di Lynch.

Criteria minimi di familiarità oncologica da richiedere in visita (sec ASCO Expertise Statement)

- Richiedere se esistano casi di tumori solo fra:
 - Parenti di primo grado (genitori, fratelli, sorelle, figli)
 - Parenti di secondo grado (nonni, zii, cugini, nipoti)
- Specificare se i casi di parenti con tumore appartengano ai rami paterno o materno
- Specificare per i parenti con tumore il tipo di cancro e l'età d'insorgenza
Non è necessario individuare tutti i casi possibili, ma solo quelli che possano indurre il sospetto di CCR correlato a sindrome genetica. L'approfondimento sarà compito del genetista.

Diagramma di flusso per consulenza genetica



MISURE DI FOLLOW UP / PREVENZIONE IN PAZIENTI CON SINDROME DA PREDISPOSIZIONE EREDITARIA AL CCR SOPRAVVISSUTI AL PRIMO CANCRO

I pazienti affetti da Sindrome da Predisposizione Ereditaria (SPE) al tumore coloretale (CCR) sopravvissuti al primo cancro devono seguire misure di sorveglianza di follow-up e di prevenzione differenti rispetto ai casi sporadici. In questi pazienti, infatti, vi è un'accelerata cancerogenesi a livello del colon che impone la necessità di colonscopie più frequenti (in particolare nella sindrome di Lynch) ed un rischio di nuovi tumori del colon o di altri organi più alto rispetto alla popolazione generale, che si estende oltre i 5 anni di follow-up previsti per i casi non ereditari [1, 2].

Lo schema contenente le principali misure di sorveglianza viene comunicato al paziente al momento della conferma diagnostica di SPE in sede di Consulenza Genetica. La successiva attuazione di tali misure di sorveglianza per i pazienti con pregressa diagnosi di SPE e/o per i loro familiari sarà quindi gestita da specialisti d'organo od oncologi (per i pazienti affetti da CCR) e genetisti o specialisti esperti sull'argomento (per i familiari a rischio) individuati localmente sulla base delle risorse e linee guida aziendali.

Sindrome di Lynch

- Colonscopia ogni 1-2 anni
- Visita ginecologica con ecografia trans-vaginale annuale e biopsia endometriale
- Prelievo per CA 125 annuale
- Esofagogastroduodenoscopia una tantum ed eventuale ripetizione in caso di familiarità per neoplasia gastrica
- Controllo annuale della positività ad *Helicobacter pylori*
- Considerare sorveglianza di neoplasie urinarie o pancreatiche in caso di familiarità per queste neoplasie

Poliposi adenomatosa classica

- Endoscopia (del retto o della pouch dopo colectomia) ogni 6-12 mesi, in base al carico di polipi. Si può prudenzialmente eseguire endoscopia, dopo il primo anno, ogni 2 anni, poiché spesso residua una parte di mucosa rettale dopo l'intervento maggiormente soggetta a proliferazione adenomatosa e poiché polipi adenomatosi possono insorgere frequentemente nella pouch
- Esofagogastroduodenoscopia ogni 6 mesi - 5 anni (cadenza in base ai criteri di Spiegelman) [3].
- Ecografia addominale ogni 6-12 mesi dopo interventi chirurgici addominali per valutare l'insorgenza di desmoidi della parete addominale e/o mesenterici e retroperitoneali.
- Ecografia tiroidea annuale per possibili neoplasie tiroidee.

Inoltre si consiglia di raccomandare **stili di vita** salutari che comprendano cessazione del fumo, controllo del peso corporeo e attività fisica.

Bibliografia

1. Syngal S, Brand RE, Church JM et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of the hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 223-262; quiz 263.
2. Vasen HF, Tomlinson I, Castells A. Clinical management of hereditary colorectal cancer syndromes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015 12: 88-97
3. Zon RT, Goss E, Vogel VG et al. American Society of Clinical Oncology policy statement: the role of the oncologist in cancer prevention and risk assessment. *J Clin Oncol* 2009; 27: 986-993

1.2 : DETERMINAZIONE DELL'INSTABILITÀ MICROSATELLITARE NELLA GESTIONE DEL PAZIENTE AFFETTO DA CARCINOMA DEL COLON-RETTO

Documento di Consenso Gruppo di Studio per i tumori coloretali – v.2024
Versione originale in www.reteoncologica.it

Gruppo di lavoro

Coordinatore: Cristina Granetto

Elena Traverso, Roberta Volpatto, Donatella Marino, Roberto Lo Tesoriere, Nastassja Tober, Sara Bustreo, Elena Fea, Marco Tampellini, Davide Ottaviani, Rosa Laface, Mauro Pozzo, Roberta Volpatto.

Gruppo di lavoro versione 2019: Laura Fanchini, Luisa Ferrari, Anna Ferrero, Alex Luca Gerbino, Cristina Granetto, Sara Lattuada con il contributo di Guido Casalis Cavalchini, Paola Cassoni, Paola Francia di Celle, Tiziana Venesio.

Introduzione

I soggetti affetti da neoplasie colo-rettali (CCR) possono presentare un deficit nel sistema di riparazione del DNA o del “mismatch repair” (MMR), che si manifesta come instabilità dei microsatelliti (MSI-H) e/o assenza di espressione di almeno una delle proteine dell'MMR (dMMR).

Il sistema del mismatch repair è costituito da un complesso multienzimatico preposto alla riparazione degli errori di replicazione del DNA che, quando alterato, contribuisce quindi all'accumulo di plurime mutazioni somatiche. Le proteine coinvolte in questo sistema sono le seguenti: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 ed EpCAM. Questo deficit causa quindi l'insorgenza di un elevato tasso di mutazioni (TMB) in tutto il genoma, con maggiore concentrazione a carico dei microsatelliti, brevi sequenze nucleotidiche in tandem intra o extra geniche, la cui alterazione viene definita quindi come “instabilità”.

Nelle neoplasie colo-rettali questa condizione si presenta con una prevalenza che varia in relazione alla distribuzione nei diversi stadi della neoplasia, risultando maggiore negli stadi localizzati. ⁽¹⁾

L'MSI-H o dMMR è infatti più comune nello stadio II (~20%) rispetto allo stadio III (~12%), diminuendo poi ulteriormente nello stadio IV CRC (~5%). ⁽²⁾

Nella maggioranza dei casi si tratta di mutazioni sporadiche, ovvero non germinali, mentre solo il 20% di questi pazienti (corrispondente quindi al 3% di tutta la popolazione affetta da CRC) ospita una mutazione germinale dei geni del “mismatch repair” che identificano la Sindrome di Lynch. ⁽³⁾

La Sindrome di Lynch, anche precedentemente nota come HNPCC (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer), è una condizione ereditaria autosomica dominante dovuta ad una mutazione germinale di un gene codificante per una delle proteine del mismatch repair.

In aggiunta, oltre a suggerire la possibile presenza della sindrome ereditaria, il fenotipo MSI-H/dMMR è stato identificato come fattore prognostico nei pazienti con diagnosi di CCR in stadi localizzati e come fattore predittivo di risposta a trattamento con immunoterapia nei pazienti in fase avanzata. ⁽⁹⁾

La conoscenza dello stato di MMR o MSI nei pazienti con diagnosi di neoplasia colo-rettale, è quindi fondamentale in quanto ha valore preventivo (screening della sindrome di Lynch) e prognostico/predittivo nei pazienti con diagnosi di CCR.

QUESITO 1

Quale metodica utilizzare nella determinazione di MMR/MSI?

Metodiche di analisi per l'identificazione dello stato dell'MMR/MSI

La valutazione dello status dei microsatelliti/proteine del mismatch repair può avvenire mediante l'utilizzo di una delle due metodiche a disposizione: analisi immunohistochimica o test molecolari.

L'analisi immunohistochimica (IHC) fornisce informazioni riguardanti la funzionalità del sistema MMR. Questa metodica valuta, infatti, l'espressione delle proteine MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2. I test immunohistochimici utili a tale scopo devono comprendere l'espressione dei 4 geni MMR: MLH1, PMS2, MSH2 e MSH6.

Il risultato del test di immunohistochimica delle proteine MMR andrebbe refertato contestualmente al referto istologico di neoplasia coloretale e deve riportare chiaramente la presenza o assenza di espressione delle proteine indagate. Si definisce un cancro MMR difettivo quando almeno una delle 4 proteine non è espressa.

Nel caso di test molecolari, invece, vengono inclusi i classici test dei microsatelliti basati sulla reazione a catena della polimerasi (PCR) o ancora su nuovi approcci di sequenziamento di nuova generazione (NGS).

L'instabilità dei microsatelliti e il difetto di espressione immunohistochimico dei geni MMR sono due marcatori di questo deficit pressoché intercambiabili: la letteratura segnala infatti una concordanza tra i due marcatori (MSI-H e dMMR) superiore al 94% nel CCR ^(7,8)

In Italia l'analisi immunohistochimica è una tecnica diffusa in tutti i laboratori di Anatomia Patologica e tale analisi applicata ai geni MMR è un test semplice a basso costo e validato da controlli di qualità riconosciuti a livello europeo; per questi motivi l'analisi immunohistochimica delle 4 proteine del MMR rappresenta il test elettivo anche nel nostro paese per uno screening universale della Sindrome di Lynch in pazienti affetti da CCR. ⁽⁶⁾

Si raccomanda di procedere con l'indagine genetica in caso di risultato immunohistochimico dubbio. In presenza di negatività di un singolo marcatore od ancora di risultato non coerente nelle coppie di marcatori (MSH2-MSH6 vs MLH1-PMS2) è prassi completare l'indagine con l'analisi genetica.

Si raccomanda infine la cura adeguata nella fissazione del materiale biologico: per l'affidabilità del risultato dei test sopracitati, la fissazione del materiale neoplastico deve essere ottimale.

Statement del Gruppo di Studio

- ➔ **Data l'elevata concordanza tra instabilità dei marcatori di stato dei microsatelliti e di difetto di espressione immunohistochimico dei geni MMR, la scelta del test MMR-IHC o MSI-PCR rimane libera a seconda dell'esperienza e disponibilità di ogni singolo centro. In caso di riscontro di dMMR o MSI-H si raccomanda di procedere seguendo l'algoritmo di screening della sindrome di Lynch. (vedi Allegato 1 al PSDTA)**

QUESITO 2

La determinazione routinaria dell'instabilità dei microsatelliti/deficit dei geni del mismatch repair può essere utile per identificare i pazienti sospetti portatori di varianti patogenetiche associate a sindromi familiari note predisponenti ad aumentato rischio di neoplasie coloretali? Quali pazienti sottoporre al test?

L'identificazione di deficit delle proteine del mismatch repair o di elevata instabilità dei microsatelliti consente l'identificazione repentina dei pazienti e loro familiari che sono potenzialmente portatori di alterazioni germinali patognomoniche per la Sindrome di Lynch.

Si tratta di una sindrome ereditaria, a trasmissione autosomica dominante, causata da una variante patogenetica in uno dei geni che fanno parte del DNA Mismatch Repair (MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2). Tale sindrome predispone allo sviluppo, mediamente in età più precoce rispetto alla popolazione generale, di CCR ma anche di cancro dell'endometrio e, con incidenza minore, anche di diversi altri tumori (ovaio, stomaco e intestino tenue, pancreas e vie biliari, urotelio, prostata, SNC e cute).

Insieme alla valutazione clinica, l'identificazione precoce di questa sindrome mediante analisi dei MSI/MMR consente di poter indirizzare precocemente il paziente al Medico Genetista per conferma diagnostica e per successivo accesso al programma di follow-up specifico per l'affetto da Sindrome di Lynch (vedi Allegato 1 al PSDTA).

Data la concordanza tra PCR ed IHC, in Italia, l'analisi immunoistochimica delle 4 proteine del MMR rappresenta il test elettivo per avviare il paziente allo screening universale della Sindrome di Lynch in pazienti affetti da CCR. ⁽⁶⁾

Statement del Gruppo di Studio

- ➔ **L'esecuzione routinaria del test per la ricerca di deficit nel mismatch repair consente di identificare attraverso una flow-chart condivisa e aderente alle linee guida internazionali i pazienti affetti da Sindrome di Lynch e i loro familiari ad alto rischio oncologico.**
- ➔ **Considerato quanto sopra esposto, in linea con le linee guida AIOM e le linee guida internazionali, il Gruppo di Studio promuove l'uso del test universale alla diagnosi di tutti i nuovi casi di CCR, senza limiti di età.**

QUESITO 3

La determinazione dello stato dei microsatelliti/deficit dei geni del mismatch repair può essere utile come fattore predittivo di risposta a trattamento sistemico?

L'instabilità dei microsatelliti/deficit dei geni del mismatch repair costituisce un marcatore fenotipico e molecolare del deficit del sistema di riparazione del DNA e guida la patogenesi di circa il 15% dei tumori del colon-retto e del 5% di quelli in stadio metastatico. La presenza di questa caratteristica influenza positivamente la prognosi negli stadi precoci di malattia ⁽¹¹⁾, mentre nello stadio metastatico tale vantaggio sembra perdersi in associazione ad una verosimile intrinseca chemio-resistenza ⁽¹²⁾.

Nei pazienti con carcinoma del colon-retto resecabile, numerosi studi hanno dimostrato in maniera consistente come la presenza di MSI-H sia associata ad una migliore prognosi ⁽¹³⁾. In particolare, nei pazienti in stadio II la determinazione dello status di MSI/MMR entra in valutazione con i restanti fattori prognostici nella pianificazione della terapia adiuvante ⁽¹⁴⁾.

Il ruolo predittivo della presenza di MSI-H o dMMR come marcatore di risposta agli inibitori dei checkpoint immunitari nel trattamento del carcinoma del colon-retto metastatico è ormai comprovato da numerose evidenze ^(9, 10). Il difetto funzionale a carico del MMR causa l'accumulo di mutazioni genetiche durante la replicazione del DNA incrementando così il carico mutazionale e di neo-antigeni, da cui deriva una potenziata risposta immunitaria endogena e una correlata sensibilità all'immunoterapia. In base a questi dati, sulla scorta dei dati dello studio di fase III KEYNOTE-177, AIFA ha approvato l'impiego dell'anticorpo anti PD-1 pembrolizumab nel trattamento di pazienti con carcinoma del colon-retto MSI-H/dMMR. Tale trattamento è indicato in pazienti affetti da malattia in stadio avanzato, a partire dalla prima linea ⁽⁴⁾. *Nel novembre 2022 AIFA ha rimborsato anche la combinazione di nivolumab + ipilimumab per il carcinoma del colon retto MSI pretrattati, sulla base dei risultati dello studio di fase II CHECKMATE 142 ⁽¹⁵⁾.*

Inoltre, alla luce della comprovata efficacia dell'immunoterapia nel setting metastatico si è tentato di traslare tale approccio terapeutico nei tumori rettali MSI-H localmente avanzati candidati a trattamento neoadiuvante. In considerazione dei risultati di un recente studio prospettico di fase II ⁽¹⁶⁾, AIFA ha rilasciato parere favorevole circa l'inserimento dell'anticorpo anti-PD1 dostarlimab nell'elenco istituito ai sensi della legge 648 per il trattamento neoadiuvante dell'adenocarcinoma del retto MSI-H/dMMR localmente avanzato (stadio II e III).

Statement del Gruppo di Studio

- ➔ **La determinazione dello stato dei microsatelliti o delle proteine del mismatch repair (MSI-H/MMR) costituisce fattore prognostico e predittivo fondamentale per la definizione del trattamento da proporre ai pazienti affetti da CCR in stadio localizzato (stadio II e tumori rettali candidati a trattamento neoadiuvante) ed in stadio avanzato. Per questo motivo, la determinazione del MSI/MMR deve essere disponibile prima di avviare una terapia in tutti i pazienti con adenocarcinoma del retto candidati a trattamento neoadiuvante, adenocarcinoma colon stadio II in setting adiuvante e in tutti gli stadi avanzati.**

Bibliografia

1. Gryfe R, et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2000; 342:69–77
2. Sinicrope FA, Sargent DJ. Molecular Pathways: Microsatellite Instability in Colorectal Cancer: Prognostic, Predictive, and Therapeutic Implications. *Clin Cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res* (2012) 18(6):1506–12.
3. Ward, R.; Meagher, A.; Tomlinson, I.; O'Connor, T.; Norrie, M.; Wu, R.; Hawkins, N. Microsatellite instability and the clinico-pathological features of sporadic colorectal cancer. *Gut* 2001, 48, 821–882.
4. AIOM – Linee guida Tumori del Colon (2021 + addendum 2023)
5. AIOM – Linee guida Neoplasie del Retto e Ano (2021 + addendum 2023)
6. Tibiletti MG, Carnevali I, Calo V, Cini G, Lucci Cordisco E, Remo A, et al. Universal testing for MSI/MMR status in colorectal and endometrial cancers to identify Lynch syndrome cases: state of the art in Italy and consensus recommendations from the Italian Association for the Study of Familial Gastrointestinal Tumors (A.I.F.E.G.). *Eur J Cancer Prev* 2021
7. Baudhuin LM, Burgart LJ, Leontovich O, Thibodeau SN. Use of microsatellite instability and immunohistochemistry testing for the identification of individuals at risk for Lynch syndrome. *Fam Cancer* 2005;4(3):255-65.
8. Signoroni S, Tibiletti MG, Ricci MT, Milione M, Perrone F, Pensotti V, et al. Performance of tumor testing for Lynch syndrome identification in patients with colorectal cancer: A retrospective single-center study. *Tumori* 2018;300891618792460.
9. Ganesh K, Stadler ZK, Cercek A, et al. Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential. *NatRevGastroenterolHepatol.* 2019;16(6):361-75.
10. André T, Shiu KK, Kim TW, et al; KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab in microsatellite instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2020 Dec 3;383(23):2207-18.
11. Hutchins G, Southward K, Handley K, et al. Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(10):1261-70.
12. Kim CG, Ahn JB, Jung M, et al. Effects of microsatellite instability on recurrence patterns and outcomes in colorectal cancers. *Br J Cancer.* 2016;115(1):25-33.
13. Dienstmann R, Mason MJ, Sinicrope FA, et al. Prediction of overall survival in stage II and III colon cancer beyond TNM system: a retrospective, pooled biomarker study. *Ann Oncol* 2017; 28:1023-31
14. G. Argiles, J. Tabernero, R. Labianca, D. Hochhauser, R. Salazar, T. Iveson, P. Laurent-Puig, P. Quirke, T. Yoshino, J. Taieb, E. Martinelli & D. Arnold. Localised Colon Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2020)
15. Lenz HJ, Van Cutsem E, Luisa Limon M, Wong KYM, Hendlisz A, Aglietta M, García-Alfonso P, Neyns B, Luppi G, Cardin DB, Dragovich T, Shah U, Abdullaev S, Gricar J, Ledezine JM, Overman MJ, Lonardi S. First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study. *J Clin Oncol.* 2022 Jan 10;40(2):161-170. doi: 10.1200/JCO.21.01015. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34637336.
16. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, Weiss J, Shia J, Lamendola-Essel M, El Dika IH, Segal N, Shcherba M, Sugarman R, Stadler Z, Yaeger R, Smith JJ, Rousseau B, Argiles G, Patel M, Desai A, Saltz LB, Widmar M, Iyer K, Zhang J, Gianino N, Crane C, Romesser PB, Pappou EP, Paty P, Garcia-Aguilar J, Gonen M, Gollub M, Weiser MR, Schalper KA, Diaz LA Jr. PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Jun 23;386(25):2363-2376. doi: 10.1056/NEJMoa2201445. Epub 2022 Jun 5. PMID: 35660797; PMCID: PMC9492301.