

## IDENTIFICAZIONE DI PAZIENTI CON SOSPETTA SINDROME DI LYNCH NELL'AMBITO DEL PROGRAMMA DI SCREENING DEL CARCINOMA COLORETTALE

Roberta Gafà, Iva Maestri, Linda Ulazzi, Maria Cristina Carpanelli, Giovanni Lanza

Anatomia e Istologia Patologica, Azienda Ospedaliero – Universitaria di Ferrara; U.O. di Organizzazione Oncologica, Centro Screening, Azienda USL di Ferrara

**Introduzione.** La sindrome di Lynch (SdL) è la forma più frequente di carcinoma coloretale (CCR) ereditario e dal punto di vista molecolare è caratterizzata da una peculiare alterazione genetica denominata instabilità dei microsatteliti (MSI). La SdL è determinata da mutazioni germline dei geni del DNA mismatch repair (MMR; MLH1, MSH2 e meno spesso MSH6 e PMS2), con trasmissione autosomica dominante. MSI è riscontrabile anche nel 10-15% dei CCR sporadici, causata da metilazione biallelica del promoter di MLH1. L'inattivazione genetica o epigenetica dei geni del MMR si associa a perdita di espressione tumorale della relativa proteina. Pochi dati sono disponibili sul riscontro di casi di SdL nell'ambito dei programmi di screening. E' questo, tuttavia, un aspetto che merita particolare attenzione, dal momento che questi pazienti e le loro famiglie necessitano di specifici interventi terapeutici e preventivi.

**Materiali e metodi.** La MSI e l'espressione delle proteine del MMR sono state valutate in tutti i casi di CCR diagnosticati nella provincia di Ferrara nell'ambito del programma di screening nel periodo maggio 2005 – novembre 2008. La MSI è stata valutata con metodica di PCR fluorescente utilizzando i cinque marker del panel di Bethesda (BAT25, BAT26, D2S123, D5S146, D17S250) ed il BAT40 e sono stati classificati come MSI+ i tumori con instabilità in almeno due loci. L'espressione delle proteine del MMR (MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2) è stata determinata immunostochimicamente ed in base al pattern di reattività i tumori sono stati classificati come MLH1-negativi (perdita completa di espressione di MLH1 e PMS2), MSH2-negativi (perdita di espressione di MSH2 e MSH6), MSH6-negativi (perdita selettiva di espressione di MSH6) e PMS2-negativi (perdita selettiva di espressione di PMS2). Al fine di differenziare le forme sporadiche da quelle ereditarie, nei casi MLH1-negativi è stato valutato lo stato di metilazione del gene MLH1 mediante methylation specific PCR.

**Risultati.** Sono stati identificati 22 tumori MSI+, provenienti da 21 pazienti (11 maschi e 10 femmine). Due pazienti erano di età < 54 aa, 3 di età compresa tra 55 e 59 aa, 3 di 60-64 aa e 13 di 65-69 aa. I tumori MSI+ sono risultati prevalentemente localizzati nel colon prossimale (17/22, 77,3%) ed in stadio TNM non avanzato (9 stadio I, 9 stadio II e 4 stadio III). Istologicamente, 7 casi sono stati classificati come adenocarcinomi, 7 come adenocarcinomi con componente mucoide < 50%, 6 come adenocarcinomi mucoidi e 2 come carcinomi midollari; 15 sono risultati bene/moderatamente differenziati e 7 scarsamente differenziati.

Tutte le neoplasie hanno evidenziato perdita di espressione delle proteine del MMR, ed in particolare 16 sono state classificate come MLH1-neg, 1 MSH2-neg, 4 MSH6-neg ed 1 PMS2-neg. Secondo i criteri di Jass et al., 8 dei tumori MSI+ identificati sono da considerarsi come probabilmente ereditari (MSH2-neg; MSH6-neg; PMS2-neg; MLH1-neg insorti in pazienti di età < 55 aa) e 13 come probabilmente sporadici (tumori MLH1-neg dei pazienti di età > 55 anni, uno con duplice neoplasia).

Metilazione del promoter di MLH1 è stata rilevata in 10 dei 14 carcinomi MLH1-negativi esaminati, ed è risultata più frequente nei tumori dei pazienti di età più avanzata.

**Conclusioni.** L'analisi biomolecolare ha consentito di individuare un numero significativo di CCR da screening verosimilmente riferibili a SdL. Ulteriori studi sono necessari per verificare questi risultati su più ampia scala e per valutare parametri discriminanti tra tumori MSI+ sporadici ed ereditari.