

# Guida alla determinazione dell'espressione delle proteine del complesso proteico del DNA mismatch repair (MMR) mediante IHC



## Adeguatezza del campione biologico da testare

Procedere alla valutazione di altro campione/blocchetto di tessuto della lesione da analizzare

No

Si



Assente



Indeterminato



Conservato

## Valutazione dell'espressione delle proteine del complesso proteico del DNA mismatch repair (MMR) mediante IHC

(complesso MMR mantenuto)<sup>1,2,3,4,5</sup>

MLH1	PMS2	MSH2	MSH6
conservato	conservato	conservato	conservato

**proficient MMR (pMMR)**

Paziente NON eleggibile al trattamento con immunoterapia

(complesso MMR alterato)<sup>1,2,3,4,5</sup>

MLH1	PMS2	MSH2	MSH6
perso	perso	conservato	conservato
perso	perso/ indeterminato	conservato	conservato
perso/ indeterminato	perso	conservato	conservato
conservato	conservato	perso	perso
conservato	conservato	perso	perso/ indeterminato
conservato	conservato	perso/ indeterminato	perso
conservato	conservato	conservato	perso
conservato	perso	conservato	conservato

**deficient MMR (dMMR)**

Paziente eleggibile al trattamento con immunoterapia

(debole segnale nucleare/positività <10%)<sup>1,2,3,4,5</sup>

MLH1	PMS2	MSH2	MSH6
indeterminato	indeterminato	conservato	conservato
conservato	conservato	indeterminato	indeterminato
indeterminato	indeterminato	indeterminato	indeterminato
conservato	indeterminato	conservato	conservato
conservato	conservato	conservato	indeterminato

**Stato MMR indeterminato**

**Valutazione dello stato di instabilità microsatellitare (MSI) con approcci di biologia molecolare**

Si

MSS - Paziente non eleggibile al trattamento immunoterapia  
MSI - Paziente eleggibile al trattamento immunoterapia

No

Procedere utilizzando un altro campione di tessuto

(segnale assente nel controllo)<sup>1,2,3,4,5</sup>

MLH1	PMS2	MSH2	MSH6
Inadeguato	Inadeguato	Inadeguato	Inadeguato

**Analisi IHC inadeguata**

Procedere alla valutazione di un altro campione di tessuto; se permane la inadeguatezza si procede allo step successivo

**Bibliografia:** 1) Fassan M. et al. Current prognostic and predictive biomarkers for gastrointestinal tumors in clinical practice. Pathologica. 2020; 112:248-259. 2) Luchini C. et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. Ann Oncol. 2019 ;30:1232-1243. 3) Zannoni GF, Bragantini E, Castiglione F, et al. Current Prognostic and Predictive Biomarkers for Endometrial Cancer in Clinical Practice: Recommendations/ Proposal from the Italian Study Group. Front Oncol. 2022 Apr 8;12:805613. 4) Parente P, Grillo F, Vanoli A, et al. The day-to-day practice of MMR and MSI assessment in colorectal adenocarcinoma: what we know and what we still need to explore. Dig Dis. 2023 May 15;1. doi: 10.1159/000531003. 5) Aiyyer KTS, Doeleman T, Ryan NA, et al. Validity of a two-antibody testing algorithm for mismatch repair deficiency testing in cancer; a systematic literature review and meta-analysis. Mod Pathol 2022; 35: 1775-1783.



MSD

Codice dep aziendale IT-NON-09605-NL-11-2024

# REFERTO DEL TEST MSI/MMR

a cura del Prof. M. Fassan (Padova) e del Prof. U. Malapelle (Napoli)



Nome: ..... Cognome: .....

Codice identificativo interno (ID): .....

Data richiesta del test: .....

Sito del tumore: .....

Diagnosi istologica: .....

Scopo dell'analisi: .....

Tipo di campione: .....

## MICROSCOPIA

Dai vetrini allestiti è stata valutata la presenza di una componente neoplastica pari al ...%.

## METODO

Analisi immunohistochimica delle proteine MSH2, MSH6, PMS2, MLH1.

Piattaforma: ..... Cloni: .....

**Si consiglia l'utilizzo di opportuni controlli.**

## RISULTATI

Il profilo immunohistochimico della lesione è coerente con una neoplasia a bassa probabilità di instabilità dei microsatelliti - MSS (complesso MMR mantenuto, pMMR)

(Il campione risulta pMMR quando l'indagine IHC ha mostrato positività moderata o intensa in una popolazione neoplastica  $\geq 10\%$ , utilizzando le cellule stromali come controllo interno).

Il profilo immunohistochimico della lesione è coerente con una neoplasia a bassa probabilità di stabilità dei microsatelliti - MSI (complesso MMR assente, dMMR)

(Il campione risulta aMMR quando l'indagine IHC ha mostrato assenza di segnale nucleare per uno dei due eterodimeri, in PMS2 o MSH6 nella popolazione neoplastica, utilizzando le cellule stromali come controllo interno).

Il profilo immunohistochimico della lesione è risultato indeterminato; si consiglia valutazione della instabilità microsatellitare tramite metodica molecolare.

Il campione risulta indeterminato quando l'indagine IHC ha mostrato un minore segnale nucleare nella popolazione neoplastica rispetto al controllo intero oppure positività di segnale nella popolazione neoplastica  $< 10\%$ ).

Il profilo immunohistochimico della lesione è risultato inadeguato: si consiglia valutazione della instabilità microsatellitare tramite metodica molecolare.

(Il campione risulta inadeguato quando l'indagine IHC ha mostrato segnale assente nella popolazione neoplastica e nelle cellule stromali utilizzate come controllo interno. Sono stati valutati due campioni differenti della lesione neoplastica in esame).

Le proteine del MMR valutate risultano espresse:

MSH2     positiva     negativa     indeterminata

MSH6     positiva     negativa     indeterminata

PMS2     positiva     negativa     indeterminata

MLH1     positiva     negativa     indeterminata

Data del referto .....

Eseguito da .....

Patologo responsabile .....

# REFERTO DEL TEST MSI/MMR

a cura del Prof. M. Fassan (Padova) e del Prof. U. Malapelle (Napoli)



Nome: .....

Cognome: .....

Codice identificativo interno (ID): .....

Data richiesta del test: .....

Sito del tumore: .....

Diagnosi istologica: .....

Scopo dell'analisi: .....

.....

Tipo di campione: .....

.....

.....

## MICROSCOPIA

Dai vetrini allestiti è stata valutata la presenza di una componente neoplastica che è stata selezionata e macrodissecata/microdissecata ottenendo una cellularità neoplastica pari al .....% da cui è stato estratto il DNA con kit ..... (Per i test che lo richiedono: una ulteriore area di tessuto non neoplastico è stata selezionata per l'estrazione selettiva del DNA da utilizzare come controllo).

## METODO

Valutazione dello stato di instabilità microsatellitare tramite metodica basata su PCR.

Piattaforma: .....

Saggio: .....

## RISULTATI

- MSS (Il campione è caratterizzato da stabilità microsatellitare)
- MSI (Il campione è caratterizzato da instabilità microsatellitare)
- Indeterminato

**Si consiglia l'utilizzo di opportuni controlli.**

**La stabilità/instabilità dei microsatelliti viene valutata (inserire il commento in base alla metodica utilizzata).** .....

**Data del referto** .....

**Eseguito da** .....

**Patologo responsabile** .....