



Coordinamento Generale Medico Legale

**COMUNICAZIONE TECNICO SCIENTIFICA  
SINDROME DI LYNCH**

# SINDROME DI LYNCH:

## Aspetti clinici e valutazione medico legale in ambito assistenziale

(Vitellaro M.<sup>1</sup>, Chiappa V.<sup>2</sup>, Ricci M.T.<sup>1</sup>, Favalli F.<sup>3</sup>, Trabucco Aurilio, M.<sup>3</sup> Moroni A.<sup>3</sup>, Migliorini, R.<sup>3</sup>)

### ASPETTI CLINICI

#### 1.1 DEFINIZIONE E GENERALITÀ

La sindrome di Lynch (SL) è una malattia ereditaria a trasmissione autosomica dominante che causa un significativo aumento di rischio di sviluppare neoplasie in vari distretti, soprattutto a carico del tratto gastroenterico, endometrio, ovaie ma anche, in misura minore, dello stomaco, rene e ureteri, piccolo intestino, cervello, cute, pancreas e vie biliari.

La sindrome di Lynch è causata dalla presenza di varianti germinali in eterozigosi semplice in uno dei geni che codificano proteine responsabili del riparo dei difetti di appaiamento del DNA, ovvero i geni *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2* (Mismatch repair -MMR- genes).

Sono inoltre noti anche meccanismi epimutazionali responsabili della LS, quali la delezione del gene *EPCAM* con conseguente silenziamento dell'espressione del gene *MSH2* e, più raramente, la metilazione germinale del promotore del gene *MLH1*. L'assenza di una delle quattro proteine MMR causa la mancata correzione degli errori verificatisi durante la sintesi del DNA che determina l'accumulo progressivo di mutazioni somatiche e promuove la trasformazione neoplastica.

Si stima che la prevalenza della SL nella popolazione generale sia di circa una persona ogni 280. La SL è responsabile del 3% dei CRC e del 3% dei casi di neoplasia dell'endometrio.

I geni MMR più frequentemente mutati sono *MLH1* e *MSH2* (ciascuno responsabile del 15-40% dei casi di LS), che risultano mutati rispettivamente nel 49% e 38% dei casi di LS, mentre più rare sono le mutazioni a livello dei geni *MSH6* (12-35%) e *PMS2* (5-25%).

---

<sup>1</sup> SS Tumori Ereditari Apparato Digerente, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

<sup>2</sup> SC Oncologia Ginecologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

<sup>3</sup> Coordinamento Generale Medico Legale INPS

I quattro geni responsabili della SL hanno diversa penetranza ed espressività. Il rischio maggiore di cancro del colon (CRC) è legato a mutazioni in *MSH2* e *MLH1*. Il rischio cumulativo a 70 anni di CRC arriva al 44-53% e 42-46%, rispettivamente per i portatori di mutazioni di *MLH1* e *MSH2*. Il rischio è minore per i portatori di mutazioni a livello dei geni *MSH6* (12-20%) e *PMS2* (10%). Rispetto alla forma sporadica di CRC, la SL si manifesta in età più giovane (l'età media alla diagnosi è 40 anni) ed è più probabile che la lesione sia prossimale alla flessione splenica.

Per le donne, è presente anche un aumento di rischio di tumore all'endometrio (EC), la cui incidenza è alta soprattutto tra le portatrici di mutazioni di *MSH2* (46%), *MSH6* (41%) e *MLH1* (35%). Il tumore è frequente anche nelle donne portatrici di mutazioni di *PMS2* (13%). Vi è inoltre un alto rischio di tumore dell'ovaio (per lo più tumori endometrioidi o misti con componente endometrioidica e a cellule chiare), con incidenza variabile tra il 3% e il 17% a seconda del gene alterato.

I tumori correlati alla sindrome di Lynch presentano generalmente le seguenti caratteristiche molecolari peculiari:

- perdita di espressione della proteina corrispondente al gene mutato (*MSH6* o *PMS2* per le mutazioni dei rispettivi geni) o del complesso proteico (*MSH2-MLH6* e *MLH1-PMS2* rispettivamente per le mutazioni di *MSH2* o di *MLH1*) rilevabile con analisi immunohistochimica su preparati istologici
- instabilità dei microsatelliti, ovvero l'accorciamento o l'allungamento delle brevi ripetizioni di nucleotidi sparse nel genoma umano, rilevabile con test molecolare su DNA estratto da sezioni istologiche di tessuto tumorale
- alto carico mutazionale (*High Molecular Tumor Burden*) ovvero la presenza di 20-50 mutazioni ogni milione di nucleotidi rilevabile con i test molecolari di sequenziamento di nuova generazione finalizzati alla "profilazione" genetica dei tumori.

Si sottolinea che queste caratteristiche possono essere presenti anche in tumori sporadici, per inattivazione somatica di un gene MMR.

## 1.2 DIAGNOSI

La diagnosi di sindrome di Lynch è accertata mediante test genetico germinale (riscontro di variante patogenetica o probabilmente patogenetica in uno dei geni MMR) che generalmente viene eseguito a partire da un campione di sangue venoso periferico.

In passato, il sospetto di sindrome di Lynch si basava su criteri clinici (Amsterdam e Bethesda), che prendevano in considerazione la storia clinica e familiare del paziente e le caratteristiche clinico-patologiche delle neoplasie diagnosticate. Si stima che però questi criteri consentano di identificare poco più di un terzo dei casi di sindrome di Lynch e che quindi il 68% rimanga misconosciuto.

Per questo motivo, attualmente, viene raccomandato lo “screening universale” per massimizzare l’individuazione della sindrome di Lynch ed ottimizzare l’accesso al test genetico.

Lo screening universale prevede che tutti i pazienti operati di tumore al colon retto o siano sottoposti a un test di screening immunoistochimico e/o di analisi di instabilità dei microsatelliti sul tessuto tumorale.

In caso di riscontro di perdita di espressione di una o più proteine MMR all’analisi immunoistochimica e/o di alta instabilità dei microsatelliti, la persona viene indirizzata a consulenza genetica per procedere eventualmente con il test genetico per la ricerca di varianti patogenetiche/probabilmente patogenetiche germinali a livello di uno dei geni responsabili della sindrome di Lynch. La diagnosi di sindrome di Lynch è fondamentale per personalizzare il protocollo di sorveglianza/riduzione del rischio ed estendere la ricerca della mutazione ai familiari.

## 1.3 SORVEGLIANZA PER LA PREVENZIONE DEL RISCHIO ONCOLOGICO

### 1.3.1 Tumori del tratto gastrointestinale

Numerose evidenze dimostrano l’efficacia della sorveglianza attiva nei soggetti portatori di una variante patogenetica dei geni MMR, affetti, quindi, dalla SL e ad alto rischio oncologico.

Partendo dal concetto che il soggetto portatore di queste mutazioni presenta soprattutto un’alta incidenza di tumori del colon-retto, la sorveglianza si basa innanzitutto sulla colonscopia. Secondo le attuali linee guida internazionali i portatori di varianti patogenetiche nei geni *MLH1* o *MSH2* dovranno effettuare una colonscopia ogni 1-2, iniziando tra i 20-25 anni di età.

Nel caso di varianti patogenetiche a livello dei geni *MSH6* e *PMS2* che determinano minor aumento di rischio tumore coloretale, le linee guida raccomandano di iniziare

la sorveglianza a un'età compresa tra i 30 e i 35 anni, con la possibilità di effettuare i controlli endoscopici ogni 1-3anni.

Per quanto riguarda il rischio di neoplasia gastrica, sulla base della sintomatologia, del gene alterato e della storia familiare, può essere indicata l'esecuzione di gastroscopie periodiche.

### **1.3.2. Tumori dell'endometrio**

È fondamentale eseguire un adeguato counseling alle donne al primo incontro ambulatoriale per renderle edotte del rischio elevato rispetto alla popolazione generale di sviluppo di tumore dell'endometrio, del limite delle metodiche di sorveglianza disponibile attualmente e quindi sensibilizzarle sui sintomi che potrebbero sottendere la presenza di neoplasia.

La sorveglianza clinico-strumentale per il cancro dell'endometrio nelle pazienti con sindrome di Lynch inizia a 25 anni con visita ginecologica ed ecografia transvaginale annuale fino all'esecuzione di chirurgia profilattica. La valutazione dello spessore endometriale tramite ecografia transvaginale nella paziente in età pre menopausale è limitata dai cambiamenti che l'endometrio presenta nel corso del ciclo mestruale; per tale motivo è fondamentale sensibilizzare la donna ad anticipare il controllo ginecologico in caso di cambiamenti del proprio ciclo mestruale o presenza di perdite ematiche intermestruali. E' altresì importante che il ginecologo che esegue la sorveglianza attiva abbia una formazione in ecografia e sia in grado di valutare l'endometrio non solo da un punto di vista quantitativo (spessore) ma anche dal punto di vista qualitativo secondo le caratteristiche descritte dal consensus IETA (International Endometrial Tumor Analysis).

Maggiore sensibilità e specificità è offerta dall'esecuzione di biopsia endometriale annuale, preferibilmente sotto guida isteroscopica o tramite pipelle de Cornier in corso di valutazione ambulatoriale, a partire dai 30 anni di età fino all'esecuzione della chirurgia profilattica.

La paziente deve essere edotta del fatto che la sorveglianza attiva non sostituisce la chirurgia profilattica, ma viene offerta in attesa che la donna completi il suo progetto riproduttivo e maturi la decisione di sottoporsi a chirurgia.

### **1.3.3 Tumori dell'ovaio**

Non esiste attualmente strategie di prevenzione efficace per il tumore dell'ovaio e la sorveglianza si basa sull'esame clinico, ecografia transvaginale e dosaggio ematico del marcatore tumorale CA 125.

Alle pazienti con sindrome di Lynch viene quindi indicata l'esecuzione annuale di visita ginecologica ed ecografia transvaginale.

La sintomatologia associata al tumore dell'ovaio è spesso assente o si manifesta negli stadi avanzati della neoplasia e con sintomi aspecifici, quali gonfiore o dolore addominale, alterazione dell'alvo, sensazione precoce di ripienezza o difficoltà alla digestione.

#### **1.4 MODIFICAZIONI DELLO STILE DI VITA**

Tra i fattori di rischio del cancro dell'endometrio è nota l'esposizione prolungata ad estrogeni non controbilanciata da progesterone quindi condizioni quali l'obesità, la terapia ormonale con soli estrogeni, la sindrome dell'ovaio policistico, il menarca precoce, la menopausa tardiva e la nulliparità possono esporre la donna ad un rischio maggiore di insorgenza di tumore.

A tutte le pazienti con Sindrome di Lynch è necessario eseguire un counseling adeguato sui fattori di rischio per lo sviluppo di cancro dell'endometrio e per tutte le altre neoplasie, raccomandando uno stile di vita sano che comprenda regolare attività fisica (30 minuti di camminata al giorno), astensione dal fumo, consumo limitato di bevande alcoliche e zuccherate e un'alimentazione bilanciata (dieta mediterranea) con ridotto consumo di carni rosse.

Le donne con BMI (Body Mass Index) elevato devono essere maggiormente sensibilizzate sull'importanza di modificare le abitudini quotidiane e sull'effetto che una riduzione del peso corporeo ha nel ridurre il rischio di tumore dell'endometrio. Molti studi hanno dimostrato come un BMI elevato correli con una maggiore incidenza di iperplasia endometriale e cancro dell'endometrio e come la riduzione del peso corporeo permetta una miglior risposta ai trattamenti in caso di iperplasia e minor progressione a tumore dell'endometrio. Alle pazienti con sindrome di Lynch e BMI elevato può essere quindi proposto un percorso di consulenza nutrizionale al fine di migliorare lo stile di vita e eventuale valutazione bariatrica per permettere un calo rapido e ottimale del peso corporeo.

#### **1.5 CHEMIOPREVENZIONE**

I dati della letteratura dimostrano come nella popolazione generale la terapia progestinica permetta di ridurre il rischio di tumore dell'endometrio e la terapia ormonale combinata abbia un effetto protettivo anche sul rischio di tumore dell'ovaio. Attualmente non esistono dati sufficienti che consentano di stabilire come la profilassi con terapia ormonale combinata o solo progestinica possa influire nel ridurre il rischio di sviluppo di tumore dell'endometrio nelle pazienti con Sindrome di Lynch nonostante

esistano valide dimostrazioni di come tali terapie permettano di regolare la proliferazione endometriale nelle donne con mutazione dei geni del MMR.

Sono quindi necessari ulteriori studi per poter includere nelle linee guida l'utilizzo di contraccettivi orali. Molte società scientifiche e lo stesso Manchester International Cancer Group raccomandano la prescrizione di terapia ormonale combinata a tutte le pazienti che non ricercano attivamente una gravidanza o rifiutano la chirurgia profilattica, al fine di ridurre il rischio di tumore dell'endometrio e dell'ovaio.

L'utilizzo di aspirina come chemioprevenzione ha dimostrato un effetto benefico nel ridurre il rischio di insorgenza di tumore del colon retto, ma i dati attuali non documentano protezione per quanto riguarda il carcinoma dell'ovaio e dell'endometrio.

## 1.6 TRATTAMENTO

La sindrome di Lynch è una condizione **incurabile**, in quanto non esiste alcun trattamento capace di eliminare la mutazione che la causa.

### 1.6.1 Trattamento profilattico

Considerando i limiti della sorveglianza attiva per il carcinoma dell'endometrio e dell'ovaio, il rischio aumentato di incidenza di tali neoplasie nelle pazienti con Sindrome di Lynch e l'impossibilità di eliminare la causa da tale condizione genetica, tutte le società scientifiche sono concordi nel proporre la chirurgia definitiva con istero-salpingectomia bilaterale ed eventuale annessiectomia bilaterale.

Il timing proposto per la chirurgia profilattica è tra i 40 e i 45 anni secondo la Society of Gynecologic Oncology, l'American College of Gastroenterology e l'American College of Obstetrics and Gynecology; mentre European Society for Medical Oncology e American Society of Clinical Oncology suggeriscono di anticipare la chirurgia a 35 anni. La decisione dell'intervento chirurgico, come anche definiscono le linee guida della National Comprehensive Cancer Network, deve considerare il desiderio riproduttivo della paziente, la storia familiare valutando le età di insorgenza delle neoplasie, i rischi e benefici dell'intervento e la specifica mutazione genetica. L'intervento chirurgico di isterectomia e salpingectomia bilaterale, considerata la valutazione anatomica e la scelta del chirurgo, può essere eseguito con approccio mininvasivo.

L'asportazione bilaterale delle ovaie è raccomandata, alla luce dei limiti della sorveglianza per carcinoma dell'ovaio, del rischio aumentato di insorgenza nelle donne affette da sindrome di Lynch e della sua diagnosi spesso in stadi avanzati.

Il rischio di carcinoma ovarico nelle donne con mutazione *PMS2* è poco superiore alla popolazione generale; perciò in questi casi la scelta chirurgica può essere discussa con la paziente, valutando rischi e benefici dell'intervento.

La valutazione pre-intervento deve prevedere visita ginecologica, ecografia transvaginale, biopsia endometriale e colonscopia.

Le Pazienti che vengono sottoposte a trattamento chirurgico profilattico devono essere informate che l'intervento non riduce il rischio di sviluppare altre neoplasie associate alla Sindrome di Lynch e che può esserci il riscontro di tumore dell'endometrio all'esame istologico definitivo del pezzo operatorio.

La chirurgia profilattica ginecologica può essere proposta ed eseguita in corso di chirurgia per trattamento di CRC.

Alle pazienti che vengono sottoposte ad annessiectomia bilaterale in età premenopausale, in assenza di controindicazioni, è raccomandata dalle linee guide la prescrizione di terapia ormonale sostitutiva, almeno fino all'età media di menopausa fisiologica attorno ai 51 anni, al fine di prevenire i rischi di menopausa precoce.

### **1.6.2 Donne con mutazione MMR e carcinoma dell'endometrio**

Il rischio di sviluppo di tumore dell'endometrio entro i 70 anni nelle pazienti con sindrome di Lynch varia in base alla mutazione riscontrata ed è pari al 35%, 46%, 41%, e 13% rispettivamente per i geni *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*. L'età di insorgenza è variabile con riscontro in età più precoce nelle pazienti con mutazione a livello dei geni *MLH1* e *MSH* (età media alla diagnosi 45-48 anni).

Il tumore dell'endometrio nelle pazienti con mutazione dei geni del MMR presenta nella maggior parte dei casi un istotipo endometriode grado 3. I dati di letteratura dimostrano come i tumori dell'endometrio in questa popolazione coinvolgono più frequentemente il segmento uterino inferiore, presentano infiltrato linfocitario tumorale e peritumorale, maggior infiltrazione miometriale e invasione degli spazi linfovaskolari.

Secondo la classificazione molecolare del tumore dell'endometrio proposta da The Cancer Genome Atlas il tumore dell'endometrio insorto in presenza di mutazione dei geni del MMR presenta prognosi buona.

Il riscontro di tumore dell'endometrio nelle pazienti con Sindrome di Lynch prevede il trattamento chirurgico e adiuvante secondo le linee guida nazionali e internazionali, comuni alla popolazione generale. La presenza di mutazione dei geni del MMR negli stadi avanzati e nei casi di recidiva permette di beneficiare dell'immunoterapia per la

terapia di mantenimento, avendo dimostrato un aumento significativo di intervallo libero da malattia.

### **1.6.3 Donne con mutazione MMR e carcinoma dell'ovaio**

Le diverse mutazioni dei geni del MMR correlano, come per il tumore dell'endometrio, con un rischio diverso di sviluppo di cancro dell'ovaio, presentando un rischio cumulativo nel corso della vita del 17%, 10%, 13% e 3%, rispettivamente per i geni *MSH2*, *MLH1*, *MSH6* e *PMS2*.

Generalmente il tumore dell'ovaio nelle pazienti con Sindrome di Lynch viene diagnosticato in stadio iniziale (stadio FIGO I e II) e gli istotipi più frequenti sono il tumore endometrioidale e il misto cellule chiare ed endometrioidale, con minor prevalenza i tumori sierosi di alto e basso grado. Il trattamento chirurgico e medico del carcinoma dell'ovaio si basa sulle linee guida adottate per la popolazione generale, considerando lo stadio e l'istotipo diagnosticato.

Nella Sindrome di Lynch, in percentuale variabile fino al 10% può esserci la coesistenza di sincro carcinoma ovarico ed endometriale, generalmente istotipo endometrioidale. La compresenza delle neoplasie non peggiora la prognosi e la sopravvivenza delle pazienti poiché, nella maggior parte dei casi, i tumori si presentano entrambi in stadio iniziale.

## **VALUTAZIONE MEDICO LEGALE**

La valutazione medico legale di seguito espressa fa riferimento alle vigenti Tabelle Ministeriali (DM 05.02.1992) attualmente in vigore ai fini della valutazione in ambito di invalidità civile.

### **INVALIDITA' CIVILE**

I soggetti affetti da Sindrome di LYNCH fino al momento dell'eventuale sviluppo di una patologia neoplastica non presentano menomazioni fisiche direttamente o indirettamente riconducibili alla mutazione e, pertanto, la valutazione medico legale ai fini dell'invalidità civile potrà tenere conto delle eventuali ripercussioni psichiche correlate a tale condizione.

L'unica eccezione da fare è per le donne con specifiche alterazioni patogenetiche, in particolare in presenza di mutazioni a carico dei geni *MLH1*, *MSH2* e *MSH6*, per le quali in un'età post-menopausa oppure quando la donna decide ed è certa di non avere più figli, è consigliata un'isterectomia con ovariectomia profilattica.

## **Donne che optano per la chirurgia profilattica**

Nel caso di opzione per la profilassi chirurgica le Commissioni mediche valutatrici saranno chiamate a valutare le seguenti menomazioni:

### **Salpingo-ovariectomia + isterectomia totale**

Le vigenti tabelle indicative delle percentuali di invalidità civile prendono in considerazione tali menomazioni sebbene di per sé siano prive di effettive ripercussioni sulla capacità lavorativa generica. La ragione risiede nella volontà del legislatore di valorizzare le inevitabili ripercussioni endocrino-riproduttive ed estetico-psicologiche che tali interventi comportano.

### **Valutazione della salpingo-ovariectomia bilaterale in età fertile**

Le vigenti Tabelle ministeriali prevedono per la voce “Salpingectomia bilaterale in età fertile” corrispondente al codice 6604 una valutazione fissa del 35% .

Tale valutazione dovrebbe tener in considerazione la sola asportazione delle tube, intervento in realtà poco effettuato, ma considerato che per la voce “isterectomia totale in età fertile” è prevista una valutazione del 25% si ritiene che il codice 6604 debba essere interpretato come “salpingo-ovariectomia”.

Pertanto, per gli esiti chirurgici di una isteroannessiectomia bilaterale, tenuto, altresì, conto che tali interventi insistono sul medesimo apparato funzionale, si ritiene congrua una valutazione complessiva nella misura del 40%

Tale valutazione andrà poi integrata con la valutazione di un eventuale disagio psichico.

E' legittimo, infatti, affermare che la donna con Sindrome di Lynch sin dal momento della diagnosi sia messa psicologicamente a dura a prova; ancor più lo sarà a seguito di un intervento di chirurgia profilattica.

La menomazione psichica andrà presa in considerazione e integrata con formula a scalare agli esiti della chirurgia, allorché travalichi i limiti della comune reattività all'evento avverso e assuma, pertanto, autonoma valutabilità medico legale e potrà trovare giusto apprezzamento nei codici:

2204- Sindrome depressiva endoreattiva lieve: 10%;

2205- Sindrome depressiva endoreattiva media: 25%;

2206- Sindrome depressiva endoreattiva grave: 31-40%.

Poiché gli esiti chirurgici vanno considerati come stabilizzati, la disposizione di una revisione può ritenersi correttamente disposta solo allorché alla valutazione concorra in modo significativo la patologia psichica reattiva.

## **HANDICAP**

Si ritiene corretto sostenere, in via generale, che tutti i soggetti affetti da Sindrome di Lynch debbano considerarsi in condizione di handicap ai sensi dell'art. 3 comma 1 della Legge 104/92 ossia nella condizione di persona “che presenta una minorazione fisica, psichica o sensoriale, stabilizzata o progressiva, che è causa di difficoltà di apprendimento, di relazione o di integrazione lavorativa e tale da determinare un processo di svantaggio sociale o di emarginazione.

La connotazione di gravità che presuppone che le menomazioni abbiano “ridotto l'autonomia personale, correlata all'età, in modo da rendere necessario un intervento assistenziale permanente, continuativo e globale nella sfera individuale o in quella di relazione” andrà valutata caso per caso allorché il disagio psichico abbia assunto particolare rilevanza.

## Bibliografia

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal Version 1.2022. [(accessed on 10 February 2023)]. Available online: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf).
2. Yurgelun MB, Hampel H. Recent Advances in Lynch Syndrome: Diagnosis, Treatment, and Cancer Prevention. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018 May 23;38:101-109. doi: 10.1200/EDBK\_208341. PMID: 30231390.
3. Capasso I, Santoro A, Lucci Cordisco E, Perrone E, Tronconi F, Catena U, Zannoni GF, Scambia G, Fanfani F, Lorusso D, Duranti S. Lynch Syndrome and Gynecologic Tumors: Incidence, Prophylaxis, and Management of Patients with Cancer. *Cancers (Basel)*. 2023 Feb 22;15(5):1400. doi: 10.3390/cancers15051400. PMID: 36900193; PMCID: PMC10000861.
4. Crosbie EJ, Ryan NAJ, Arends MJ, Bosse T, Burn J, Cornes JM, Crawford R, Eccles D, Frayling IM, Ghaem-Maghani S, Hampel H, Kauff ND, Kitchener HC, Kitson SJ, Manchanda R, McMahon RFT, Monahan KJ, Menon U, Møller P, Möslein G, Rosenthal A, Sasieni P, Seif MW, Singh N, Skarrott P, Snowsill TM, Steele R, Tischkowitz M; Manchester International Consensus Group; Evans DG. The Manchester International Consensus Group recommendations for the management of gynecological cancers in Lynch syndrome. *Genet Med*. 2019 Oct;21(10):2390-2400. doi: 10.1038/s41436-019-0489-y. Epub 2019 Mar 28. PMID: 30918358; PMCID: PMC6774998.
5. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, Ledermann J, Bosse T, Chagari C, Fagotti A, Fotopoulou C, Gonzalez Martin A, Lax S, Lorusso D, Marth C, Morice P, Nout RA, O'Donnell D, Querleu D, Raspollini MR, Sehouli J, Sturdza A, Taylor A, Westermann A, Wimberger P, Colombo N, Planchamp F, Creutzberg CL. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021 Jan;31(1):12-39. doi: 10.1136/ijgc-2020-002230. Epub 2020 Dec 18. PMID: 33397713.
6. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022 Jan;72(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21708. Epub 2022 Jan 12. PMID: 35020204.
7. Hampel H, Stephens JA, Pukkala E, Sankila R, Aaltonen LA, Mecklin JP, de la Chapelle A. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: later age of onset. *Gastroenterology*. 2005 Aug;129(2):415-21. doi: 10.1016/j.gastro.2005.05.011. PMID: 16083698.
8. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, Guimbaud R, Buecher B, Bignon YJ, Caron O, Colas C, Noguès C, Lejeune-Dumoulin S, Olivier-Faivre L, Polycarpe-Osaer F, Nguyen TD, Desseigne F, Saurin JC, Berthet P, Leroux D, Duffour J, Manouvrier S, Frébourg T, Sobol H, Lasset C, Bonaïti-Pellié C; French Cancer Genetics Network. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA*. 2011 Jun 8;305(22):2304-10. doi: 10.1001/jama.2011.743. PMID: 21642682.
9. Lachiewicz MP, Kravochuck SE, O'Malley MM, Heald B, Church JM, Kalady MF, Drake RD. Prevalence of occult gynecologic malignancy at the time of risk reducing and nonprophylactic surgery in patients with Lynch syndrome. *Gynecol Oncol*. 2014 Feb;132(2):434-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.10.033. Epub 2013 Nov 5. PMID: 24211399.
10. Wright JD, Silver ER, Tan SX, Hur C, Kastrinos F. Cost-effectiveness Analysis of Genotype-Specific Surveillance and Preventive Strategies for Gynecologic Cancers Among Women With Lynch Syndrome. *JAMA Netw Open*. 2021 Sep 1;4(9):e2123616. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.23616. PMID: 34499134; PMCID: PMC8430458.
11. Westin SN, Lacour RA, Urbauer DL, et al. Carcinoma of the lower uterine segment: a newly described association with lynch syndrome. *J Clin Oncol*. 2008;26(36):5965-5971.
12. Bercow AS, Eisenhauer EL. Screening and surgical prophylaxis for hereditary cancer syndromes with high risk of endometrial and ovarian cancer. *J Surg Oncol*. 2019 Oct;120(5):864-872. doi: 10.1002/jso.25645. Epub 2019 Jul 29. PMID: 31355450.
13. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, Munsell MF, Soliman PT, Clark MB, Daniels MS, White KG, Boyd-Rogers SG, Conrad PG, Yang KY, Rubin MM, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, Lu KH. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med*. 2006 Jan 19;354(3):261-9. doi: 10.1056/NEJMoa052627. PMID: 16421367.

14. ACOG Practice Bulletin No. 147: Lynch syndrome. *Obstet Gynecol.* 2014 Nov;124(5):1042-1054. doi: 10.1097/01.AOG.0000456325.50739.72. Erratum in: *Obstet Gynecol.* 2022 Apr 1;139(4):696. doi: 10.1097/AOG.0000000000004736. PMID: 25437740.
15. Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, Hamilton SR, Kalady MF, Lau MW, Lu KH, Roach N, Limburg PJ; American Society of Clinical Oncology; European Society of Clinical Oncology. Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol.* 2015 Jan 10;33(2):209-17. doi: 10.1200/JCO.2014.58.1322. Epub 2014 Dec 1. PMID: 25452455; PMCID: PMC5321096.
16. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol.* 2015 Feb;110(2):223-62; quiz 263. doi: 10.1038/ajg.2014.435. Epub 2015 Feb 3. PMID: 25645574; PMCID: PMC4695986.
17. Di Spiezio Sardo A, De Angelis MC, Della Corte L, Carugno J, Zizolfi B, Guadagno E, Gencarelli A, Cecchi E, Simoncini T, Bifulco G, Zullo F, Insabato L. Should endometrial biopsy under direct hysteroscopic visualization using the grasp technique become the new gold standard for the preoperative evaluation of the patient with endometrial cancer? *Gynecol Oncol.* 2020 Aug;158(2):347-353. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.05.012. Epub 2020 May 25. PMID: 32467056.
18. Movahedi M, Bishop DT, Macrae F, Mecklin JP, Moeslein G, Olschwang S, Eccles D, Evans DG, Maher ER, Bertario L, Bisgaard ML, Dunlop MG, Ho JW, Hodgson SV, Lindblom A, Lubinski J, Morrison PJ, Murday V, Ramesar RS, Side L, Scott RJ, Thomas HJ, Vasen HF, Burn J, Mathers JC. Obesity, Aspirin, and Risk of Colorectal Cancer in Carriers of Hereditary Colorectal Cancer: A Prospective Investigation in the CAPP2 Study. *J Clin Oncol.* 2015 Nov 1;33(31):3591-7. doi: 10.1200/JCO.2014.58.9952. Epub 2015 Aug 17. PMID: 26282643.
19. Dashti SG, Chau R, Ouakrim DA, Buchanan DD, Clendenning M, Young JP, Winship IM, Arnold J, Ahnen DJ, Haile RW, Casey G, Gallinger S, Thibodeau SN, Lindor NM, Le Marchand L, Newcomb PA, Potter JD, Baron JA, Hopper JL, Jenkins MA, Win AK. Female Hormonal Factors and the Risk of Endometrial Cancer in Lynch Syndrome. *JAMA.* 2015 Jul 7;314(1):61-71. doi: 10.1001/jama.2015.6789. PMID: 26151267; PMCID: PMC4688894.
20. Andini KD, Nielsen M, Suerink M, Helderman NC, Koornstra JJ, Ahadova A, Kloor M, Mourits MJE, Kok K, Sijmons RH, Bajwa-Ten Broeke SW. PMS2-associated Lynch syndrome: Past, present and future. *Front Oncol.* 2023 Feb 21;13:1127329. doi: 10.3389/fonc.2023.1127329. PMID: 36895471; PMCID: PMC9989154.
21. Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, Mukhopadhyay A, Powell ME, Singh N. Endometrial cancer. *Lancet.* 2022 Apr 9;399(10333):1412-1428. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00323-3. PMID: 35397864
22. Wise MR, Jordan V, Lagas A, Showell M, Wong N, Lensen S, Farquhar CM. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Jun;214(6):689.e1-689.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2016.01.175. Epub 2016 Jan 30. PMID: 26829507
23. Naqvi, A., MacKintosh, M.L., Derbyshire, A.E. et al. The impact of obesity and bariatric surgery on the immune microenvironment of the endometrium. *Int J Obes* 46, 605–612 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41366-021-01027-6>
24. Minalt N, Caldwell A, Yedlicka GM, Joseph S, Robertson SE, Landrum LM, Peipert JF. Association between intrauterine device use and endometrial, cervical, and ovarian cancer: an expert review. *Am J Obstet Gynecol.* 2023 Aug;229(2):93-100. doi: 10.1016/j.ajog.2023.03.039. Epub 2023 Mar 29. PMID: 37001577
25. Minalt N, Caldwell A, Yedlicka GM, Joseph S, Robertson SE, Landrum LM, Peipert JF. Association between intrauterine device use and endometrial, cervical, and ovarian cancer: an expert review. *Am J Obstet Gynecol.* 2023 Aug;229(2):93-100. doi: 10.1016/j.ajog.2023.03.039. Epub 2023 Mar 29. PMID: 37001577
26. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, Lindemann K, Mutch D, Concin N; Endometrial Cancer Staging Subcommittee, FIGO Women's Cancer Committee. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023 Aug;162(2):383-394. doi:

- 10.1002/ijgo.14923. Epub 2023 Jun 20. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet.* 2023 Oct 6. doi: 10.1002/ijgo.15193. PMID: 37337978
27. Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 2015 Sep;16(9):1061-1070. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00212-0. Epub 2015 Aug 4. PMID: 26254030
  28. Leone FP, Timmerman D, Bourne T, Valentin L, Epstein E, Goldstein SR, Marret H, Parsons AK, Gull B, Istre O, Sepulveda W, Ferrazzi E, Van den Bosch T. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Jan;35(1):103-12. doi: 10.1002/uog.7487
  29. Lim N, Hickey M, Young GP, Macrae FA, Kelly C. Screening and risk reducing surgery for endometrial or ovarian cancers in Lynch syndrome: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer.* 2022 May 3;32(5):646-655. doi: 10.1136/ijgc-2021-003132. PMID: 35437274; PMCID: PMC9067008
  30. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, dePont Christensen R, Novák Z, Black D, Gilbert L, Sharma S, Valabrega G, Landrum LM, Hanker LC, Stuckey A, Boere I, Gold MA, Auranen A, Pothuri B, Cibula D, McCourt C, Raspagliesi F, Shahin MS, Gill SE, Monk BJ, Buscema J, Herzog TJ, Copeland LJ, Tian M, He Z, Stevens S, Zografos E, Coleman RL, Powell MA; RUBY Investigators. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2023 Jun 8;388(23):2145-2158. doi: 10.1056/NEJMoa2216334. Epub 2023 Mar 27. PMID: 36972026.
  31. Eskander RN, Sill MW, Beffa L, Moore RG, Hope JM, Musa FB, Mannel R, Shahin MS, Cantuaria GH, Girda E, Mathews C, Kavecansky J, Leath CA 3rd, Gien LT, Hinchcliff EM, Lele SB, Landrum LM, Backes F, O'Ceirbhail RE, Al Baghdadi T, Hill EK, Thaker PH, John VS, Welch S, Fader AN, Powell MA, Aghajanian C. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2023 Jun 8;388(23):2159-2170. doi: 10.1056/NEJMoa2302312. Epub 2023 Mar 27. PMID: 36972022; PMCID: PMC10351614
  32. Soliman PT, Broaddus RR, Schmeler KM, Daniels MS, Gonzalez D, Slomovitz BM, Gershenson DM, Lu KH. Women with synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: do they have Lynch syndrome? *J Clin Oncol.* 2005 Dec 20;23(36):9344-50. doi: 10.1200/JCO.2005.03.5915. PMID: 16361634
  33. Slade E, Berg L, Dworzynski K, Manchanda R; Guideline Committee. Ovarian cancer: identifying and managing familial and genetic risk-summary of new NICE guidance. *BMJ.* 2024 May 9;385:q807. doi: 10.1136/bmj.q807. PMID: 38724099
  34. Dallagiovanna C, Filippi F, Riccaboni A, Vigano' P, Martinelli F, Somigliana E, Ricci MT, Vitellaro M. The neglected role of preimplantation genetic testing for Lynch syndrome. *Reprod Biomed Online.* 2023 Mar;46(3):421-423. doi: 10.1016/j.rbmo.2022.12.001. Epub 2022 Dec 5. PMID: 36566148
  35. Bounous VE, Robba E, Perotto S, Pasini B, Tomasi Cont N, Ricci MT, Ditto A, Vitellaro M, Raspagliesi F, Biglia N. Gynecological Cancers in Lynch Syndrome: A Comparison of the Histological Features with Sporadic Cases of the General Population. *J Clin Med.* 2022 Jun 27;11(13):3689. doi: 10.3390/jcm11133689. PMID: 35806973
  36. Bogani G, Tibiletti MG, Ricci MT, Carnevali I, Liberale V, Paolini B, Milione M, Vitellaro M, Murgia F, Chiappa V, Ditto A, Ghezzi F, Raspagliesi F. Lynch syndrome-related non-endometrioid endometrial cancer: analysis of outcomes. *Int J Gynecol Cancer.* 2020 Jan;30(1):56-61. doi: 10.1136/ijgc-2019-000824. Epub 2019 Nov 27. PMID: 31780564
  37. Bogani G, Ricci MT, Vitellaro M, Ditto A, Chiappa V, Raspagliesi F. Impact of gene-specific germline pathogenic variants on presentation of endometrial cancer in Lynch syndrome. *Int J Gynecol Cancer.* 2019 May;29(4):705-710. doi: 10.1136/ijgc-2019-000277. Epub 2019 Feb 16. PMID: 30772826
  38. Comunicazione tecnico-scientifica mutazione dei geni BRCA e rischio oncologico, il carcinoma mammario BRCA-mutato, il carcinoma ovarico BRCA-mutato. La valutazione medico legale in ambito assistenziale. INPS 13.02.2019