



Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2025/1

Jaqueline Neves Lubianca
Edison Capp
organizadores

Alunos

Amanda Lisboa Vilar
Amanda Vieiras Pessini
Antônia Stumpf Martins
Augusto Nicaretta
Beatriz Padoin Camilo
Bruna Fernandes Lau de Oliveira
Bruno Goularte da Silveira
Carlos Jean Panke Oleiniczak
Cesar Augusto Weschenfelder
Cristina Ribeiro Longo
Dalvan Kasper Steffens
Débora R. da Rocha Rodrigues
Débora V. Mendonça Sant'Anna
Denilson Doncatto Filho
Eduarda Souza de Oliveira
Fernanda Mello
Filipe Novaes de Gois
Flora Rodrigues Terra
George O. da Costa Salecker
Giovanni Donelli Costa
Guilherme Costamilan Schlichting
Guilherme Raymundo Müller
Isabel Ghirardi Falkenberg
Isaque Silva Pordeus

Jerônimo Paniago Neto
Júlia Cordeiro Milke
Júlia Kersting Chadanowicz
Laura Fink Wayerbacher
Leonardo Leivas Wagner
Leonardo Vacaro de Fraga
Lorenzo Oliveira Dias
Luan de Jesus Montiel
Luiz Fernandes Luciano Filho
Maria Antonia Torres Arteché
Maria Brazão Lopes
Mariele Luana Horz
Marina Porto Nassif
Maysa Tayane Santos Silva
Patrícia dos Santos Neves da Rosa
Patrícia Ribeiro Rigo
Pedro Angst Maciel
Pedro Augusto Martins Barcellos
Pedro Lavalle Carneiro
Pietra Rosa Carneiro Borges
Pollyanna Biagini Costa
Rafaella Alessio Naibo
Ramon Henrique Auler
Raquel Prates dos Santos
Roberta Moschetta

Rodrigo Silveira Seganfredo
Tadeu Azeredo Azevedo
Thales Smiljanic Carrijo
Verônica Souza Nunes
Wendel Makenzie Vieira Souza
Wily dos Santos Lopes

Monitores PPSM

Ariádne Garcia Leite
Arthur Becker Simões
Juliana da Silva Uhlmann
Júlia Stüker de Almeida
Letícia Zanotelli Fernandes

Professores

Alberto Mantovani Abeche
Andréa Pires Souto Damin
Daniela Vettori
Edimárlei Gonsales Valério
Jaqueline Neves Lubianca
João Sabino L. da Cunha Filho
José A. de Azevedo Magalhães
Maria Lúcia da R. Oppermann
Sérgio H.A. Martins Costa
Suzana Arenhart Pessini
Valentino Magno

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Promoção e Proteção da Saúde
da Mulher
ATM 2025/1

Porto Alegre 2022
UFRGS

Prevenção e rastreamento do câncer de endométrio em pacientes com Síndrome de Lynch

*Débora Regina da Rocha Rodrigues
Débora Vitória Mendonça Sant'Anna
Maria Brazão Lopes
Pedro Lavalle Carneiro
Pollyanna Biagini Costa
Juliana da Silva Uhlmann
Suzana Arenhart Pessini*

O câncer de endométrio está entre as neoplasias ginecológicas com maior prevalência entre as mulheres. Sua classificação consiste nos tipos I e II, sendo os últimos mais agressivos em termos de prognóstico. A incidência desse tipo de câncer, mais expressivamente o tipo I, é maior em mulheres portadoras da Síndrome de Lynch (SL), e, por isso, faz-se necessário que sejam feitos estudos para um melhor entendimento dos possíveis benefícios do rastreamento e prevenção desse tipo de neoplasia nesse grupo de pacientes.

Nos 25 anos desde a descoberta da instabilidade de microssatélites (MSI) e o primeiro reconhecimento de variantes do gene MMR (*germline mismatch repair*) como a base etiológica da SL, houve um enorme progresso na compreensão do espectro de risco de câncer associado à SL, além do desenvolvimento de estratégias de prevenção e redução de risco do câncer.

Mulheres com SL têm um risco aumentado de desenvolvimento do câncer endometrial, sendo as portadoras das mutações MLH1 e MSH2 com um risco de aproximadamente 40% e uma incidência com idade média de 49 anos. Mulheres com mutações MSH6 têm um risco semelhante de câncer endometrial, mas com idade de diagnóstico mais tardia. Além disso, os cânceres endometriais que surgem no segmento uterino inferior, embora raros na população geral, são mais recorrentes em mulheres com síndrome de Lynch.

Embora nos últimos anos tenham ocorrido mudanças transformadoras no tratamento de cânceres associados à SL com inibidores de *checkpoint* imunológico, ainda há a preocupação em relação à incidência desse tipo de câncer em mulheres com a síndrome. Tendo isso em vista, um progresso real está sendo feito para entender métodos mais sofisticados de prevenção da neoplasia, incluindo agentes de prevenção quimioterápica (por exemplo, aspirina) e estratégias que alavancam o sistema imunológico para facilitar a prevenção de câncer primário em portadores da SL saudáveis.

Dessa forma, a identificação de indivíduos com predisposições hereditárias ao câncer, como a SL, tem auxiliado na prevenção do câncer e de morte relacionada ao câncer, permitindo a adoção de prevenção e rastreamento específicos. Este estudo tem como proposta avaliar os benefícios dos métodos de prevenção e rastreamento do câncer endometrial em pacientes portadoras da Síndrome de Lynch.

Metodologia

A estratégia de busca foi feita em fevereiro de 2022 e envolveu as bases de dados SciELO, Embase e PubMed. Os estudos analisados foram delimitados pelo período de 2000 a 2021. Foram realizadas buscas através dos termos "*(Mass Screening[mh] OR Mass Screening[tw] OR Screening[tw]) AND (Endometrial Neoplasms[mh] OR Endometrial Neoplasm[tw] OR Cancer of Endometrium[tw] OR Cancer of the Endometrium[tw] OR Carcinoma of Endometrium[tw] OR Endometrial Cancer[tw] OR Endometrial Carcinoma[tw] OR Endometrium Cancer[tw]) AND (Colorectal Neoplasms, Hereditary Nonpolyposis[mh] OR Colorectal Cancer Hereditary Nonpolyposis[tw] OR Familial Nonpolyposis Colon Cancer*[tw] OR Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer[tw] OR Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer*[tw] OR Hereditary Nonpolyposis Colorectal Neoplasms[tw] OR Lynch Cancer Family Syndrome I[tw] OR Lynch Syndrome*[tw])*", e suas combinações, obtendo um total de 368 resultados. Ao configurarmos o filtro para metanálises e revisões de literatura, os resultados foram de 118 trabalhos. A partir disso, realizamos a pesquisa sobre a prevenção e o rastreamento do câncer de endométrio na Síndrome de Lynch.

Panorama do Câncer de Endométrio

O câncer de endométrio é o quinto câncer mais frequente em mulheres, principalmente nos países que apresentam índice de desenvolvimento humano muito alto - levando em consideração taxas padronizadas por idade. Devido ao aumento da sua incidência nos últimos anos, relacionado ao envelhecimento da população e ao ganho de peso, espera-se que a carga de câncer de endométrio aumente ao longo dos anos, uma vez que este é tipicamente um câncer do período pós-menopausa. O câncer de endométrio (CE) é o câncer ginecológico mais comum em países de alta renda, com taxas de até 36,9/100.000 nos Estados Unidos. Segundo a *International Agency of Research on Cancer*, a previsão é um aumento de 50% até o ano de 2040 (4), possivelmente pelo aumento da obesidade e da expectativa de vida. Embora seja tipicamente uma doença de países desenvolvidos, o aumento da incidência foi observado mais recentemente em países de renda média-baixa, como África do Sul, Tailândia e Brasil. Recentemente a GLOBOCAN sugeriu que a incidência de câncer ginecológico deve aumentar em 57% nos próximos 20 anos, estima-se que 3% das mulheres desenvolverão CE ao longo da vida (4). O número de cânceres de mama, ovário, endométrio e colo do útero em todo o mundo deve aumentar em 46,5%, 47%, 53% e 36%, respectivamente. Correspondentemente, o número de mortes por esses cânceres em todo o mundo deverá aumentar em 58,3%, 58,6%, 71% e 48% respectivamente, até 2040. No que se refere à sua relação com a SL, cerca de 2 a 6% dos CE são causados pela SL (9), e o risco ao longo da vida para CE na SL pode chegar a 60% (18). Por isso, torna-se cada vez mais relevante o investimento em um método de rastreamento do câncer.

No Brasil, o câncer de corpo do útero - cujo principal representante consiste no CE - apresenta-se como a 3ª neoplasia ginecológica mais incidente, estimando-se, segundo dados do INCA (Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2020), 6.540 casos novos em mulheres para o triênio 2020-2022 (11). Esse valor corresponde a um risco estimado de 6,07 casos novos a cada 100 mil mulheres, com aumento significativo relacionado ao envelhecimento populacional e ao aumento da prevalência de obesidade na população brasileira nos últimos anos. Quanto à distribuição geográfica, tratando-se da prevalência do câncer de endométrio, segundo o INCA (2020), na região sul (6,53/100 mil), o câncer de endométrio ocupa a décima primeira posição; na região

sudeste (7,45/100 mil), ocupa a sexta posição; na região centro-oeste (5,27/100 mil), ocupa a sétima posição; na região nordeste (5,10/100 mil), a oitava posição; e na região norte (2,41/100 mil), a décima posição (11).

Em relação aos gastos financeiros brasileiros, Correa e cols. analisaram despesas do sistema público no INCA com casos oncológicos no ano de 2018: dos R\$ 3,4 bilhões gastos pelo SUS com o tratamento oncológico, R\$ 1,4 bilhão (ou 41,1%) foram em terapêuticas contra cânceres associados ao excesso de peso, principalmente tumores malignos de mama, intestino grosso (colorretal) e endométrio, sendo os dois primeiros mais prevalentes que o CE na população brasileira (1). O câncer de endométrio é o 8º câncer mais comum em mulheres no Brasil (11).

Histopatologicamente, o câncer de endométrio (CE) é dividido em tumores tipo I e tipo II, de acordo com o modelo Bockmans, diferenciando-se em incidência, responsividade ao estrogênio e prognóstico. Os tumores do tipo I (endometrioides) têm uma lesão precursora reconhecida, a hiperplasia atípica, e são os casos mais comuns (80 a 90% dos casos), inclusive dentro da SL. São tumores de baixo grau (graus 1 e 2), responsivos a estrogênio, e estão associados à obesidade, normalmente resultando em um melhor prognóstico. Os tumores do tipo II (não endometrioides) são tumores clinicamente agressivos e com alta taxa de mortalidade. São relativamente raros, de alto grau (grau 3), e são mais comuns em mulheres não obesas. O tumor de tipo II geralmente surge em pacientes mais velhas na pós-menopausa e agem independentemente do estrogênio.

A classificação mais recente da *Cancer Genome Atlas Research Network* - com base em um análise genômica e transcriptômica abrangente - classifica o CE em quatro categorias moleculares com base em espectros de mutação, instabilidade de microssatélites e aberrações de número de cópias: deficiência no mecanismo MMR (*Mismatch Repair* - MMR-D, deficiente para MSH6 e PMS2), domínio de exonuclease POLE mutado (POLE EDM), p53 tipo selvagem e p53 anormal (nulo ou mutações missense em p53).

Síndrome de Lynch e Câncer de Endométrio

A Síndrome de Lynch (SL) é uma doença hereditária de caráter autossômico dominante, caracterizada por mutações germinativas (não esporádica) nos genes de reparo de DNA – MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2 - os quais levam à deficiência no mecanismo MMR (mismatch repair - “sistema de reparo de mal pareamento do DNA”) e, conseqüentemente, à instabilidade de microssatélite (MSI). Microssatélites (MS) são sequências curtas e repetidas, em tandem, do DNA que possuem de 1 a 6 pares de base, com alta propensão para mutações durante a replicação. A ausência ou deficiência da função de reparo do DNA, como a inativação das proteínas por alterações nos genes MMR, resulta em contrações ou expansões dos microssatélites. Mutações ou perda de função desses genes na SL resultam na perda de expressão das proteínas e, conseqüentemente, na deficiência do processo de reparo (dMMR) podendo predispor a ocorrência de vários tipos de cânceres, sendo os mais comuns o colorretal, endométrio e ovário. Com relação ao câncer de endométrio, a presença da síndrome eleva a possibilidade de desenvolvimento do CE para 40 a 60% (7).

Mulheres com SL têm aumento substancial na chance de câncer ginecológico. Esse risco parece estar diretamente relacionado à idade, sendo a ocorrência do CE 15 anos mais cedo do que no grupo de baixo risco, o qual tem maior incidência entre as idades de 55 e 65 anos (10). O acometimento do segmento baixo do útero ocorre em menos de 5% de todos os cânceres endometriais mas, na presença da síndrome, esta porcentagem sobe para 29%. As mutações mais estudadas são MSH2 e MSH6.

Até 70% dos centros que investigam SL em países latinos, incluindo o Brasil, não realizam rastreamento de MSI nem imuno-histoquímica (IHQ) em CE para selecionar pacientes para testes genéticos de SL (12). A maioria desses centros usa apenas critérios clínicos para triagem, já que o teste de variantes de linhagem germinativa no Brasil só recentemente se tornou disponível para pacientes com planos de saúde privados e permanece indisponível no sistema público de saúde (SUS). Portanto, a prevalência de SL entre os pacientes de CE na população brasileira ainda não está tão bem elucidada. A *International Society of Gynecological Pathology* (ISGyP) recomenda pesquisa de SL em todas as amostras de carcinoma endometrial, preferencialmente por IHQ de MMR, independente da idade.

Prevenção do Câncer de Endométrio na Síndrome de Lynch

A incidência de câncer de endométrio vem aumentando ao longo dos anos e hoje é a malignidade ginecológica mais comum no mundo ocidental, principalmente devido a mudanças nos estilos de vida e obesidade. Contudo, a maior parte do financiamento da pesquisa e da saúde continua focada no tratamento e no diagnóstico de doenças, em vez do rastreamento e prevenção. Melhorar a averiguação de mulheres de alto risco é um fator importante para melhorar a triagem e a prevenção direcionadas, que por sua vez reduzirá a incidência futura de câncer e mortalidade. Para ter um impacto maior na mortalidade, medidas preventivas e as estratégias de detecção precoce devem se concentrar na detecção de cânceres do tipo II em paralelo com os esforços em detectar aqueles que são fatais, seja Tipo I ou Tipo II.

De acordo com Schmeller KM (2006) (16), em relação aos métodos definitivos de prevenção do desenvolvimento da neoplasia endometrial, a histerectomia profilática com salpingo-ooforectomia bilateral após prole definida é eficaz na prevenção de CE e câncer de ovário em mulheres com SL diagnosticada, e já existe recomendação por grupos de especialistas para sua realização.

Os “sangramentos de privação” pelo uso de anticoncepcionais, o uso de SIU-LNG ou progestogênios são métodos comprovados de prevenção de CE em mulheres de alto risco, sendo um importante fator de proteção não só para CE, mas para outras neoplasias. O uso dos dispositivos intra-uterinos (DIU), medicados ou não com levonorgestrel (DIU-LNG), também são protetores, com uma redução de risco de 19%.

O uso de AAS (ácido acetilsalicílico) diário em doses baixas mostrou redução de casos de câncer colorretal na síndrome de Lynch. O estudo é positivo no que se refere à prevenção do CE. O mecanismo preciso pelo qual a aspirina previne CE em mulheres com SL permanece obscuro, tendo como hipóteses a redução da instabilidade de microssatélites e apoptose aumentada de células deficientes em MMR.

O diagnóstico genético pré-implantação em conjunto com a fertilização in vitro pode permitir que mulheres com síndromes de câncer hereditário como SL reduzam as chances de seus filhos herdarem a variante patogênica responsável pela síndrome, também

sendo considerado, portanto, um método de prevenção. Ainda, é importante que seja fornecido o teste genético para pacientes com histórico na família de diagnóstico de SL.

Métodos não cirúrgicos são potenciais de prevenção que requerem mais evidências científicas para comprovação de benefícios diretos. As intervenções de prevenção do CE que foram estudadas e sugeridas incluem a perda de peso (o ideal é que o índice de massa corporal (IMC) possa estar menor do que 25 kg/m²) e atividade física, já que a obesidade e o sedentarismo contribuem para o aumento da doença. A reversão da resistência à insulina também pode ser efetiva, já que a síndrome metabólica é um importante fator de risco, bem como a suspensão de hormônios exógenos predisponentes (tamoxifeno e terapia de reposição hormonal, em especial a TRH com uso apenas de estrogênio).

Há um número limitado de estudos avaliando o efeito da dieta no risco de câncer de endométrio. Uma metanálise mostrou que dietas com alta carga glicêmica aumentam o risco de desenvolver câncer endometrial. A metformina está em investigação como quimiopreventivo em potencial, já que o aumento da sensibilidade à insulina neutraliza a via que promove a proliferação endometrial.

O estudo PAGAC concluiu que existem fortes evidências que atividade física diminui o risco de sete tumores (cólon, mama, rim, endométrio, bexiga, estômago e esôfago). O exercício com perda de peso, na mulher pós-menopausa, resulta em redução de estradiol, da proteína C reativa (PCR) e da proliferação celular, ativa o gene de supressão tumoral (p53) e aumenta a apoptose.

A cirurgia bariátrica é um conjunto de técnicas de diminuição do estômago destinada à redução de peso em pacientes com obesidade. O procedimento é indicado quando dieta e práticas de exercício físico não causam efeito necessitando de intervenção médica. É importante destacar que a cirurgia bariátrica tem predomínio no sexo feminino em mulheres de todos os grupos étnicos, já que na maioria dos países as mulheres possuem distribuição maior de IMC e obesidade quando comparadas aos homens. Uma metanálise recente mostrou uma redução de 60% no risco de desenvolver câncer endometrial em mulheres submetidas a cirurgia bariátrica em comparação às obesas do grupo controle (RR combinado, 0,40; IC 95%, 0,20 - 0,79) (2).

Várias metanálises sugerem que mulheres que tiveram uma gravidez e amamentam mais de 18 meses têm menor chance de desenvolver CE. A histerectomia também é um bom fator de prevenção, apesar de acarretar expressivas repercussões na saúde da mulher. Os medicamentos como anti-inflamatórios não esteroides e a aspirina, assim como os bisfosfonatos, são fatores de prevenção significativos para o CE.

Rastreamento do Câncer de Endométrio na Síndrome de Lynch

O rastreamento do CE não é uma prática estabelecida, principalmente quando comparada com o câncer de mama, que tem uma maior incidência na população feminina e possui vantagens prognósticas em ser rastreado, e, por isso, já possui medidas de rastreamento bem difundidas pela comunidade médica.

A identificação de mulheres com risco aumentado para o desenvolvimento do CE e os prováveis mecanismos envolvidos nesse aumento de risco têm sua importância na medida em que, a partir desses dados, pode-se verificar as mulheres com maior probabilidade de obter benefícios clínicos, evitando os efeitos colaterais e os custos de intervenções desnecessárias para pacientes de menor risco, além de facilitar a escolha do mecanismo de redução de risco mais adequado.

Uma tecnologia ideal para detectar o CE e seus precursores e que seja voltada para uma ampla população precisa combinar uma capacidade de alto rendimento e de detecção dos diferentes precursores ou estádios iniciais da doença - que possuem um espectro genômico diferente - usando métodos de amostragem minimamente invasivos aceitáveis, e, tudo isso, a um custo razoável. Novos avanços tecnológicos permitem a detecção de alterações moleculares com alta sensibilidade, em comparação com métodos tradicionais, como a avaliação morfológica de células endometriais. Além disso, testes genéticos seguidos de cirurgia preventiva em portadores de mutações podem ser considerados eficazes e econômicos.

Mulheres com SL são caracterizadas por uma ocorrência precoce de câncer de endométrio. A idade de aparecimento parece depender do tipo de mutação: mulheres com mutações truncadas em MLH1 (2) mostraram ter idades mais tardias de

início do câncer de endométrio do que aquelas com mutações não truncadas em uma coorte relativamente grande de mulheres com síndrome de Lynch. Sugere-se, portanto, que os programas de vigilância do câncer de endométrio comecem aos 30 anos se a mutação é MSH2, 35 se MLH1, e 40 para MSH6 (15). Adaptar o rastreamento para mulheres de alto risco e separar aquelas que não desenvolverão câncer poderia evitar uma histerectomia profilática desnecessária.

Sendo assim, as diretrizes atualmente recomendam como estratégias de rastreamento custo-efetivas a triagem anual com ultrassonografia transvaginal e coleta anual de biópsia endometrial a partir dos 35 anos para as portadoras de SL. Estudos de modelagem sugerem que tanto triagem como cirurgia preventiva em mulheres a partir de 30 anos mostraram-se custo-efetivas, mas apenas quando desconsiderada a qualidade de vida (sendo esta um fator importante e determinante) (17) - essas tomadas de decisão afetam diretamente a saúde física e psicológica da paciente. Os resultados da eficácia das diferentes estratégias de prevenção e detecção precoce de neoplasias estão diretamente relacionados pelo nível de risco da população alvo do estudo.

Conclusão

Em estudos de rastreamento para detecção de hiperplasia de endométrio ou carcinoma de endométrio, através de métodos como ultrassonografia, biópsia e buscas por marcadores tumorais na SL, os dados demonstraram sensibilidade moderada. Nenhuma dessas técnicas apresentaram alta sensibilidade, além de não apresentarem resultados em índices epidemiológicos como incidência ou mortalidade.

No entanto, alguns dados observacionais demonstram que a cirurgia de redução de risco com salpingo-ooforectomia e histerectomia têm eficácia na prevenção do câncer associado à SL, embora não se conheçam seus benefícios sobre o aumento na taxa de sobrevivência. Além disso, a cirurgia pode ser um tratamento exagerado para mulheres com SL, considerando o risco menor de câncer em mulheres com variante de PMS2 (e possivelmente variantes de MSH6). Ainda, é importante mencionarmos outros métodos quando falamos em prevenção, como os "sangramentos de privação" pelo uso de anticoncepcionais, uso de SIU-LNG ou

progestogênios, uso de AAS ou do DIU. A perda de peso e a realização de atividades físicas regulares também foram elementos que apresentaram eficácia na prevenção do CE.

Por fim, mesmo com os estudos, as diretrizes recomendam a realização da cirurgia após a finalização da prole ou no início dos 40 anos. Recomenda-se também acompanhamento anual com realização de ultrassonografia transvaginal e, após os 30 anos, a realização de biópsia anualmente até o momento da cirurgia. Ainda não se tem evidências referentes aos outros tipos de câncer associados à síndrome de Lynch.

Referências

1. Corrêa Ferreira da Silva R, Bahia LR, Machado da Rosa MQ, Malhão TA, Mendonça EP, Rosa RDS, Araújo DV, Maya Moreira LG, Schilithz AOC, Diogenes Melo MEL. Costs of cancer attributable to excess body weight in the Brazilian public health system in 2018. *PLoS One*. 2021 Mar 11;16.
2. Costas L, Frias-Gomez J, Guardiola M, Benavente Y, Pineda M, Pavón MÁ, Martínez JM, Climent M, Barahona M, Canet J, Paytubi S, Salinas M, Palomero L, Bianchi I, Reventós J, Capellà G, Diaz M, Vidal A, Piulats JM, Aytés Á, Ponce J, Brunet J, Bosch FX, Matias-Guiu X, Alemany L, de Sanjosé S; Screenwide Team. New perspectives on screening and early detection of endometrial cancer. *Int J Cancer*. 2019 Dec 15;145(12):3194-3206.
3. Gentry-Maharaj A, Karpinskyj C. Current and future approaches to screening for endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020 May;65:79-97.
4. International Agency for Research on Cancer. *Globocan*, 2021. Acessado em 02 de fevereiro de 2022. Disponível em: <https://www.gco.iarc.fr/today>.
5. Rosa RCA, Santis JO, Teixeira LA, Molfetta GA, Dos Santos JTT, Ribeiro VDS, Chahud F, Ribeiro-Silva A, Brunaldi MO, Silva WA Jr, Ferraz VEF. Lynch syndrome identification in a Brazilian cohort of endometrial cancer screened by a universal approach. *Gynecol Oncol*. 2020 Oct;159(1):229-238.

6. Lu KH, Daniels M. Endometrial and ovarian cancer in women with Lynch syndrome: update in screening and prevention. *Fam Cancer*. 2013 Jun;12(2):273-7.
7. Gentry-Maharaj A, Karpinskyj C. Current and future approaches to screening for endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020 May;65:79-97.
8. Karen H. Lu, MD and Molly Daniels, GC. Endometrial and Ovarian Cancer in Women with Lynch syndrome: Update in Screening and Prevention. *Fam Cancer*. 2013 June; 12(2).
9. Leenen, Celine H. M. et al. Prospective evaluation of molecular screening for Lynch syndrome in patients with endometrial cancer \leq 70 years. *Gynecologic oncology*, [S. l.], v. 125, n. 2, p. 414–20, 2020.
10. Lu KH, Broaddus RR. Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Nov 19;383(21):2053-2064.
11. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA. Acessado em 07 fev 2022. Disponível em: https://www.inca.gov.br/estimativa/taxas_ajustadas/neoplasia.
12. Njoku K, Abiola J, Russell J, Crosbie EJ. Endometrial cancer prevention in high-risk women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020 May;65:66-78.
13. Palmero EI, Carraro DM, Alemar B, et al. O cenário mutacional da linhagem germinativa de BRCA1 e BRCA2 no Brasil. *Rep. Sci*. 2018;8(1):9188.
14. Prevedello CF, Colpo E, Mayer ET, Copetti H. Análise do impacto da cirurgia bariátrica em uma população do centro do estado do Rio Grande do Sul utilizando o método BAROS [Analysis of the bariatric surgery impact in a population from the center area of Rio Grande do Sul State, Brazil, using the BAROS method]. *Arq Gastroenterol*. 2009 Jul-Sep;46(3):199-203.
15. Ryan NAJ et al. Association of Mismatch Repair Mutation With Age at Cancer Onset in Lynch Syndrome: Implications for Stratified Surveillance Strategies. *JAMA Oncol* 2017;3:1702–6.
16. Schmeler KM, Lynch HT, Chen L-m, Munsell MF, Soliman PT, Clark MB, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006;354(3):261e9.

17. Sroczynski G, Gogollari A, Conrads-Frank A, Hallsson LR, Pashayan N, Widschwendter M, Siebert U. Cost-Effectiveness of Early Detection and Prevention Strategies for Endometrial Cancer-A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2020 Jul 11;12(7):1874.
18. Sun, Charlotte C.; Meyer, Larissa A.; Daniels, Molly S.; Bodurka, Diane C.; Nebgen, Denise R.; Burton-chase, Allison M.; Lu, Karen H.; Peterson, Susan K. Women's preferences for cancer risk management strategies in lynch syndrome. *gynecologic oncology*, [s. l.], v. 152, n. 3, p. 514–521, 2019.
19. 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.