

# RASTREAMENTO DO CÂNCER DE OVÁRIO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

## OVARIAN CANCER SCREENING: AN INTEGRATIVE REVIEW

Alice Julianny Maia Maximo<sup>1</sup>, Lucas Lousada Ferreira<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Discente de Medicina do Centro Aparício Carvalho – FIMCA, alicejulianny2002@gmail.com, <http://lattes.cnpq.br/6174059359028278>; <sup>2</sup>Graduado em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas de Santos – UNILUS. Residência de Clínica Médica pela Faculdade de Medicina do ABC, Oncologista Clínico formado pelo Hospital de Câncer de Barretos - Fundação PIO XII, Médico assistente e coordenador da residência médica em cancerologia Clínica do Hospital de Amor da Amazônia - HA, Docente do Centro Universitário Aparício Carvalho – FIMCA, lucaslf07@gmail.com, <http://lattes.cnpq.br/4979423442056203>.

DOI: <https://doi.org/10.37157/fimca.v10i2.776>

### RESUMO

**Introdução:** O câncer de ovário (CO) é a segunda neoplasia ginecológica mais comum. Em 90% dos casos a doença acomete mulheres na pós-menopausa e, em 75% das vezes, a doença é descoberta em estágios avançados. A elevada mortalidade e o grande número de diagnósticos tardios fomentam a busca por métodos eficazes de rastreamento. **Materiais e Métodos:** Trata-se de um estudo observacional, descritivo e retrospectivo, com base nos dados disponíveis nos principais artigos científicos publicados nos últimos dez anos, sobre o rastreamento do CO. **Objetivos:** Descrever os principais métodos de rastreamento e avaliar o impacto desses exames na redução da mortalidade por CO. **Resultados:** Os principais exames envolvidos no rastreamento do CO são a ultrassonografia (US) e pesquisa do marcador tumoral CA125. Devido à baixa prevalência da doença na população e da falta da especificidade dos testes de rastreio, nenhuma estratégia alcançou eficácia suficiente para sua recomendação na prática. As pacientes de alto risco (história familiar da doença ou portadoras de síndrome hereditária) apresentam maior prevalência da doença, porém, mesmo nesta população, a alta taxa de resultados falso-positivos, implica na realização de procedimentos cirúrgicos desnecessários, traumas psicológicos e custos financeiros excessivos. **Conclusão:** A história familiar de CO é essencial para a identificação das pacientes com alto risco de Síndrome de Câncer Hereditário, as quais se beneficiam do acompanhamento com especialista. A realização de exames de triagem, mesmo para as pacientes de alto risco, não demonstrou reduzir a mortalidade pela doença.

**Palavra-chave:** Ovário, fatores de risco, neoplasia, rastreamento.

### ABSTRACT

**Introduction:** Ovarian cancer (OC) is the second most common gynecological neoplasm. In 90% of cases, the disease occurs in postmenopausal women, and in 75% of cases, the disease is discovered in advanced stages. The high mortality rate and the large number of late diagnoses encourage the search for effective screening methods. **Materials and Methods:** This is an observational, descriptive, and retrospective study, based on data available in the main scientific articles published in the last ten years, on CO screening. **Objectives:** To describe the main screening methods and evaluate the impact of these tests on reducing mortality from CO. **Results:** The main tests involved in screening for OC are ultrasound (US) and research for the CA125 tumor marker. Due to the low prevalence of the disease in the population and the lack of specificity of screening tests, no strategy has achieved sufficient efficacy to be recommended in practice. High-risk patients (family history of the disease or carriers of a hereditary syndrome) have a higher prevalence of the disease, however, even in this population, the high rate of false-positive results implies the need for surgical procedures, psychological trauma, and financial costs. excessive. **Conclusion:** A family history of OC is essential for identifying patients at high risk of Hereditary Cancer Syndrome, as they benefit from specialist follow-up. Carrying out screening tests, even for high-risk patients, does not reduce mortality from the disease.

**Keywords:** Ovary, Risk factors, Neoplasm, Monitoring.

## INTRODUÇÃO

O câncer de ovário (CO) é a segunda neoplasia ginecológica mais comum. A quase totalidade das neoplasias ovarianas (95%) é derivada das células epiteliais de revestimento do ovário e o restante, provém de células germinativas ou estromais (INCA, 2022). Segundo o Instituto Nacional do Câncer estima-se que, para o triênio 2020/2022, sejam diagnosticados 6.650 novos casos de CO no Brasil e ocorram 3.920 óbitos (3,62/100 mil mulheres) (INCA, 2023).

A média de idade do CO ao diagnóstico é de 63 anos. Em cerca de 90% dos casos, a doença ocorre em mulheres com mais de 50 anos. Embora não represente mais do que 10% dos casos da doença, as mutações genéticas hereditárias, principalmente envolvendo os genes BRCA 1 e BRCA2, são prevalentes em pacientes jovens. O perfil epidemiológico típico para risco de câncer de ovário é o da mulher após a menopausa, nulípara, de nível socioeconômico mais elevado (DERCHAIN et. al., 2009).

Há um crescente interesse em encontrar um método propedêutico capaz de detectar precocemente o câncer ovariano, com o intuito de melhorar o prognóstico das pacientes afetadas, assim como estabelecer a terapêutica ideal (LIMA et. al., 2010). Quando a doença é diagnosticada em estágio I, ou seja, está restrita aos ovários, a sobrevida em cinco anos é de cerca de 90%. A sobrevida é reduzida para 68% no estágio II e 30% para os estágios III e IV. Apenas 19% das mulheres americanas têm a

doença diagnosticada em estágio I, enquanto mais de 70% são diagnosticadas nos estágios III ou IV (DERCHAIN et. al., 2009).

A elevada mortalidade e a pequena proporção de casos de CO diagnosticados em estágios iniciais favorecem a busca por meios de identificação precoce desta doença. Os critérios básicos para o rastreamento de uma doença são: elevada morbidade e mortalidade, o entendimento da história natural da doença, a elevada prevalência de doença pré-clínica na população, a existência de teste confortável e conveniente, com custo acessível, fácil de realizar, sem efeitos colaterais, e com elevada sensibilidade e especificidade (REIS et al., 2005).

Um grande obstáculo para a identificação de um método de rastreio eficaz é o fato de ainda não ter sido identificada uma lesão precursora do CO. Assim, não se pode testar a hipótese de que lesões, identificadas pelos métodos usuais, sejam efetivamente diagnosticáveis e tratáveis, antes de sua transformação em tumores invasores (DERCHAIN et. al., 2009). O valor preditivo positivo dos testes de rastreio em CO é baixo e a maioria das mulheres com resultados positivos não apresentam a doença. A baixa especificidade dos testes de rastreamento resulta no excesso de exames falso-positivos, gerando danos potenciais associados ao estresse psicológico, riscos cirúrgicos e financeiros (OWENS et al., 2019).

Esta revisão tem por objetivo descrever os principais métodos de rastreamento do CO e avaliar o impacto desses exames na redução da mortalidade pela doença.

## GENES BRCA1 E BRCA2

O CO é mais prevalente em mulheres com histórico familiar (TORRE et al., 2018). As variantes são herdadas de forma autossômica dominante, mais frequentemente associada à mutação nos genes BRCA1 e BRCA2. A prevalência dessas mutações, na população em geral varia de 1/400 a 1/800, mas pode chegar a 1/40 em mulheres judias de dinastia Ashkenazi (WALKER et al., 2019).

Esses genes codificam proteínas que atuam em diversas vias moleculares, incluindo a regulação do ciclo celular e a manutenção da estabilidade genética, atuando no processo de reparo dos danos causados à fita dupla de DNA, através da recombinação homóloga (HR) (COELHO et al., 2016). Quando os genes BRCA têm um polimorfismo perdem sua capacidade de impedir o aparecimento de neoplasias de ovário e mama, e possivelmente a perda da função de BRCA1 e BRCA2 que permitem outras mutações que são absolutamente responsáveis pela neoplasia (COELHO et al., 2018).

A síndrome de Lynch, doença hereditária autossômica dominante envolvida na predisposição ao câncer colorretal e de endométrio, também está associada a um risco aumento de CO. No caso desta síndrome a mutação ocorre em um dos quatro genes de reparo de incompatibilidade (mutL homólogo 1 - MLH1; mutS homólogo 2 - MSH2; mutS homólogo 6 - MSH6 e segregação pós-meiótica 2 - PMS2), sendo MSH2 e MLH1 as mais comuns nesses indivíduos (HELDER- WOOLDERINK et al., 2016).

## GRUPOS DE RISCO

### *Risco intermediário*

São consideradas mulheres de risco intermediário àquelas que não possuem síndrome hereditária e/ou história familiar da doença. Com base nos dados disponíveis, não há provas de que os benefícios do rastreamento superem os danos relacionados ao excesso de resultados falso-positivos (BLOOMFIELD et al., 2014).

### *Risco alto*

Pacientes identificadas com história familiar de câncer de mama ou ovário, descendentes de judeus Ashkenazi ou portadora de síndrome de câncer hereditário (BRCA 1, BRCA 2, Síndrome de Lynch e outras mutações) são consideradas de alto risco para o desenvolvimento de CO. O risco vitalício de CO está entre 39 e 59 por cento para portadores de BRCA1 e 11 a 20 por cento para portadores de BRCA2 (OWENS et al., 2019).

Para mulheres sem histórico pessoal de câncer nas quais uma variante patogênica BRCA1/2 é identificada, as diretrizes nacionais recomendam salpingo-ooforectomia bilateral com redução de risco (SORR) quando a gravidez estiver concluída e entre as idades de 35 e 40 anos. Em portadores de BRCA2, pode-se considerar adiar esse procedimento até os 40 a 45 anos de idade (KAUFF et al., 2002). A SORR não apenas diminui o risco de câncer de ovário em portadores da mutação BRCA1/2, mas também diminui a mortalidade (DOMCHEK et al., 2010).

Para portadores que estão na faixa etária recomendada para realização de SORR e optam por não o fazer, oferece-se o rastreamento não-invasivo. Isso consiste em ultrassonografia transvaginal simultânea (de preferência do 1º ao 10º dia do ciclo menstrual) e antígeno de câncer (CA) 125 (mais bem realizado após o 5º dia do ciclo menstrual) a cada seis meses, começando aos 30 anos de idade ou 5 a 10 anos antes da primeira idade de primeiro diagnóstico de câncer de ovário na família de acordo

com diretrizes anteriores da National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2008).

No Estudo de Triagem do Câncer de Ovário Familiar do Reino Unido (UKFOCSS), que incluiu 3.563 mulheres com síndrome de câncer de ovário familiar que haviam recusado ou adiado a salpingo-ooforectomia redutora de risco, as participantes foram examinadas anualmente por uma média de 3,2 anos com uma combinação de exame ultrassonográfico e marcador CA 125. A sensibilidade alcançada para o rastreamento do câncer de ovário/trompa de Falópio foi de 81,0 a 87,5 por cento, com valor preditivo positivo de 2,5 por cento, o que excede o limiar de 10 por cento considerado ideal para o rastreamento (MENON et al., 2021).

## MÉTODOS DE RASTREAMENTO

### *O papel do marcador CA 125 no rastreamento do CO*

CA 125 é um determinante antigênico em uma glicoproteína que é liberada na corrente sanguínea por células malignas derivadas do epitélio celômico (ou seja, ductos mullerianos e células que revestem o peritônio, a pleura e o pericárdio) (CARLSON et al., 1994).

A sensibilidade varia entre 24 e 97% e depende principalmente do estágio e do tipo histológico do tumor. Para o estágio I a sensibilidade está entre 27 e 66%, para o estágio II entre 65 e 100%, para o estágio III entre 87 e 90% e para o estágio IV em torno de 90%. Entre os tipos histológicos o desempenho é melhor para os tumores serosos e endometrióides quando comparados com tumores mucinosos e de células claras (REIS, 2005).

Os limiares séricos fixos para CA 125 (35 U/mL) têm, no entanto, utilidade limitada como ferramenta de rastreamento, uma vez que apenas 50-60% das mulheres com CO em estágio I terão níveis séricos elevados, limitando assim a sua sensibilidade para detectar a doença quando ainda está confinada ao órgão (WOOLAS et al., 1993). A especificidade do CA 125 também é comprometida pelo fato de que muitas condições médicas e ginecológicas benignas, bem como outras doenças malignas, podem resultar em níveis séricos elevados de CA 125. Além disso, os níveis médios de CA 125 sérico variam de acordo com a menopausa, com valores mais elevados observados em pacientes na pré-menopausa e níveis decrescentes em mulheres na pós-menopausa com o aumento da idade (MOORE et al., 2010).

O teste anual CA 125 por si só não possui especificidade suficiente para triagem em pacientes de risco médio. A especificidade é limitada porque uma variedade de condições ginecológicas e não ginecológicas benignas e malignas elevam o CA 125, levando a resultados falso-positivos. Em três grandes estudos de triagem, a especificidade de um único CA 125 para detecção de neoplasias ovarianas em mulheres na pós-menopausa variou de 98,6 a 99,4 por cento, resultando em um valor VPP de 3 por cento (DE ABREU, 2016).

### *O papel da US no rastreamento do CO*

A ultra-sonografia é, na atualidade, o método propedêutico mais solicitado para o diagnóstico diferencial de tumores pélvicos (FERNANDES et al., 2003). É o exame utilizado na avaliação inicial e torna-se o melhor exame quando associado ao estudo dopplerfluxométrico (USDoppler). A US distingue massas anaxiais benignas de malignas baseando-se em características morfológicas (paredes espessas e irregulares, com projeções papilares, necrose central e lóbulos de ecogenicidade sólida) (MACHADO et al., 2017).

O estudo doppler colorido e de amplitude podem ser usados na avaliação das massas ovarianas, sendo que o aumento no fluxo sanguíneo central nas massas sólidas é sugestivo de malignidade, enquanto lesões benignas tendem a ter vascularização periférica (LIMA et al., 2010). Outros achados importantes referem-se ao tamanho, multilocularidade, presença de partes sólidas, excrescências papilares, septos e suas características, alteração da ecogenicidade, bilateralidade, ascite e metástases (FERNANDES et al., 2003).

O exame ultrassonográfico por ser uma propedêutica não-invasiva e de custo acessível, tem sido largamente estudado, com o intuito de estabelecer o seu real valor no rastreamento e na predição para as doenças malignas dos ovários, seja na modalidade bidimensional (2D), tridimensional (3D), com Doppler colorido ou de amplitude (LIMA et al., 2010).

O Estudo Colaborativo de Rastreio do Câncer de Ovário do Reino Unido (UKCTOCS) incluiu 50.623 mulheres que tinham US anual. A triagem inicial detectou 45 cânceres primários de ovário e trompas no grupo US: 13 cânceres invasivos estavam em estágio III ou superior, 12 estavam em estágio I ou II e 20 eram tumores limítrofes de baixo potencial maligno. Para o câncer primário do ovário e das trompas, a sensibilidade foi de 84,9 por cento, a especificidade de 98,2 por cento e o VPP de 5,3 por cento. Para o câncer invasivo primário, a sensibilidade foi de 75 por cento, a especificidade de 98,2 por cento e o VPP de 2,8 por cento. No geral, os estudos não sugerem que o rastreamento com US reduza a mortalidade por câncer de ovário (MENON et al., 2021).

## EFICÁCIA E CUSTO EFETIVIDADE

A taxa de detecção de neoplasias malignas com esses métodos de rastreamento, em estágio precoce, não é significativa. Até o presente momento, não há evidências de que a combinação dessas propedêuticas ou forma isolada possa ser útil no diagnóstico precoce, com impacto significativo na morbimortalidade (LIMA et al., 2010).

No ano de 1996 o custo de um programa de rastreamento por US em pacientes com níveis anormais de CA 125 podia ser estimado em 6 vezes maior na população em geral, comparado para pacientes com história familiar de câncer ovariano. O custo do rastreamento para câncer ovariano é de, no mínimo, dez vezes o custo do rastreamento para câncer de mama (BOHM-VELEZ et al., 2017). A ultrassonografia usada dessa maneira pode, portanto, levar à detecção de muitos tumores ovarianos benignos “falso-positivos”, o que resulta em cirurgia desnecessária em mulheres saudáveis e assintomáticas (JACOBS et al., 2004).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A baixa especificidade dos métodos empregados no rastreamento do CO resulta em altas taxas de exames falso-positivos, gerando riscos à saúde de pacientes saudáveis e sem evidência de neoplasia, além de gerar custos desnecessários.

As pacientes com história familiar de CO devem ser encaminhadas ao aconselhamento genético por especialista e serem encorajadas a realizar os testes genéticos para identificação de síndromes hereditárias. No caso das portadoras de Síndrome de Câncer Hereditário é recomendada a realização de salpingo-ooforectomia bilateral redutora de risco. A falta de dados confiáveis para o rastreamento com exames de imagem (CA 125 e US) nesta população desencoraja seu uso na prática.

Em mulheres de risco intermediário (sem história de familiar ou Síndrome genética) nenhuma estratégia de rastreamento demonstrou reduzir a mortalidade por CO.

## REFERÊNCIAS

- BLOOMFIELD, H. E., OLSON, A., GREER, N., et al. Screening pelvic examinations in asymptomatic, average-risk adult women: an evidence report for a clinical practice guideline from the American College of Physicians. **Annals of internal medicine**, v. 161, n. 1, p. 46-53, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.7326/M13-2881>>. Acesso em: 09 de setembro de 2023.
- BOHM-VELEZ, M., MENDELSON, M., BREE, R., et al. Rastreamento do câncer de ovário. **Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico Por Imagem**, p. 1025-32, 2017. Disponível em: <[https://cbr.org.br/wp-content/uploads/2017/06/04\\_06v2..pdf](https://cbr.org.br/wp-content/uploads/2017/06/04_06v2..pdf)>. Acesso em: 12 de junho de 2023.
- CARLSON, K. J., SKATES, S. J., SINGER, D. E. Screening for ovarian cancer. **Annals of internal medicine**, v. 121, n. 2, p. 124-132, 1994. Disponível em: <<https://doi.org/10.7326/0003-4819-121-2-199407150-00009>>. Acesso em: 08 de agosto de 2023.
- COELHO, A. S., SANTOS, M. A. D. S., CAETANO, R.I., et al. Predisposição hereditária ao câncer de mama e sua relação com os genes BRCA1 e BRCA2: revisão da literatura. **Rbac**, v. 50, n. 1, p. 17-21, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.21877/2448-3877.201800615>>. Acesso em: 12 de setembro de 2023.
- COELHO, A.C.M.F. **Comparação entre amostras selvagem e BRCA-associadas em câncer de ovário**. 2016. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Disponível em: <[https://antigo.monografias.ufrr.br/jspui/bitstream/123456789/3388/1/ComparacaoAmostrasSelvagem\\_Coelho\\_2016.pdf](https://antigo.monografias.ufrr.br/jspui/bitstream/123456789/3388/1/ComparacaoAmostrasSelvagem_Coelho_2016.pdf)>. Acesso em: 07 de setembro de 2023.
- DE ABREU, D.R. **CA-125 e HE4: o seu papel como biomarcadores em cancro do ovário**. 2016. Tese de Doutorado. Universidade da Madeira (Portugal). Disponível em: <<https://digituma.uma.pt/bitstream/10400.13/1521/1/MestradoDinaAbreu.pdf>>. Acesso em: 14 de outubro de 2023.
- DERCHAIN, S. F. M., DUARTE-FRANCO, E., SARIAN, L. O. Panorama atual e perspectivas em relação ao diagnóstico precoce do câncer de ovário. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 31, p. 159-163, 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0100-72032009000400001>>. Acesso em: 16 de setembro de 2023.
- DOMCHEK, S. M., FRIEBEL, T. M., SINGER, C. F., et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. **Jama**, v. 304, n. 9, p. 967-975, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/jama.2010.1237>>. Acesso em: 08 de junho de 2023.
- FERNANDES, L. R. A., LIPPI, U. G., BARACAT, F. F. Índice de risco de malignidade para tumores do ovário incorporando idade, ultra-sonografia e o CA-125. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 25, p. 345-351, 2003. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0100-72032003000500007>>. Acesso em: 17 de junho de 2023.
- HELDER-WOOLDERINK, J. M., BLOK, E. A., VASEN, H. F., et al. Ovarian cancer in Lynch syndrome; a systematic review. **European Journal of Cancer**, v. 55, p. 65-73, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.12.005>>. Acesso em: 08 de junho de 2023.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Câncer. **Tipos de câncer. Câncer de ovário**. Rio de Janeiro: INCA, 2023. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/ovario>>. Acesso em: 10 de outubro de 2023.
- JACOBS, I. J., MENON, U. Progress and challenges in screening for early detection of ovarian cancer. **Molecular & Cellular Proteomics**, v. 3, n. 4, p. 355-366, 2004. Disponível em:

- <<https://doi.org/10.1074/mcp.R400006-MCP200>>. Acesso em: 08 de junho de 2023
- KAUFF, N. D., SATAGOPAN, J. M., ROBSON, M. E., et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. **New England Journal of Medicine**, v. 346, n. 21, p. 1609-1615, 2002. Disponível em: <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa020119>>. Acesso em: 05 de setembro de 2023
- LIMA, J. C., MAUAD FILHO, F., MARTINS, W. D. P., et al. Doenças malignas ovarianas: importância atual da ultrassonografia no rastreamento e manejo terapêutico. **Femina**, 2010. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2010/v38n5/a006.pdf>>. Acesso em: 08 de setembro de 2023
- MACHADO, C. C., BRANDÃO, C. A., ROSA, K. M., et al. Câncer de ovário. **Acta méd.** p. 7, 2017. Disponível em: <[https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/05/883250/ca-de-ovario-finalb\\_rev.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/05/883250/ca-de-ovario-finalb_rev.pdf)>. Acesso em: 05 de setembro de 2023
- MENON, U., GENTRY-MAHARAJ, A., BURNELL, M., et al. Ovarian cancer population screening and mortality after long-term follow-up in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. **The Lancet**, v. 397, n. 10290, p. 2182-2193, 2021. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00731-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00731-5)>. Acesso em: 12 de outubro de 2023.
- MOORE, R. G., MACLAUGHLAN, S., BAST JR, R. C. Current state of biomarker development for clinical application in epithelial ovarian cancer. **Gynecologic oncology**, v. 116, n. 2, p. 240-245, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.09.041>>. Acesso em: 03 de junho de 2023.
- NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. **NCCN clinical practice guidelines in oncology**. Disponível em: <[https://www.nccn.org/guidelines/category\\_1](https://www.nccn.org/guidelines/category_1)>. Acesso em: 05 de setembro de 2023.
- OWENS, D. K., DAVIDSON, K. W., KRIST, A. H., et al. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. **Jama**, v. 322, n. 7, p. 652-665, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/jama.2019.10987>>. Acesso em: 02 de setembro de 2023.
- REIS, F. J. C. Rastreamento e diagnóstico das neoplasias de ovário: papel dos marcadores tumorais. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 27, p. 222-227, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0100-72032005000400010>>. Acesso em: 12 de agosto de 2023.
- TORRE, L. A., TRABERT, B., DESANTIS, C. E., et al. Ovarian cancer statistics, 2018. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 68, n. 4, p. 284-296, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.3322/caac.21456>>. Acesso em: 11 de junho de 2023.
- WALKER, M., JACOBSON, M., SOBEL, M. Management of ovarian cancer risk in women with BRCA1/2 pathogenic variants. **Cmaj**, v. 191, n. 32, p. E886-E893, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1503/cmaj.190281>>. Acesso em: 11 de outubro de 2023.
- WOOLAS, R. P., XU, F. J., JACABS, I. J., et al. Elevation of multiple serum markers in patients with stage I ovarian cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 85, n. 21, p. 1748-1751, 1993. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/jnci/85.21.1748>>. Acesso em: 10 de agosto de 2023.