

REVISTA TÓPICOS

PRINCIPAIS FATORES DE RISCO PARA DESENVOLVIMENTO DO CARCINOMA OVARIANO

DOI: 10.5281/zenodo.10360482

Edlaine Vasconcellos¹

Larissa Teodoro Rabi²

RESUMO

Este trabalho de revisão da literatura tem como objetivo proporcionar uma compreensão dos principais fatores de risco para a evolução do câncer de ovário. Na fase inicial dessa neoplasia não apresenta sintomas específicos e podem ser facilmente serem confundidos com uma simples dor abdominal, gases ou até mesmo mal-estar, que também são comuns na menopausa, podendo assim, ter o diagnóstico tardio da neoplasia. Os principais fatores ligados ao câncer do ovário podem ser classificados como correlação genética, fatores reprodutivos, fatores relacionados aos hábitos e estilo de vida e exposição ocupacional. Além disso, o trabalho destaca a importância da detecção precoce por meio de avaliação ginecológica periódica independentemente da idade.

Palavras-chave: Ovário. Fator de risco. Neoplasia Ovariana. Patologia.

ABSTRACT

This literature review aims to provide an understanding of the main risk factors for the evolution of ovarian cancer. In the initial phase of this neoplasm it does not present specific symptoms and can be easily confused with a simple abdominal pain, gas or even malaise, which are also common

REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672

REVISTA TÓPICOS

in menopause, thus being able to have a late diagnosis of the neoplasm. The main factors linked to ovarian cancer can be classified as genetic correlation, reproductive factors, factors related to habits and lifestyle, and occupational exposure. In addition, the study highlights the importance of early detection through periodic gynecological evaluation, regardless of age.

Keywords: Ovary. Risk factor. Ovarian Neoplasm. Pathology.

1. INTRODUÇÃO

Os ovários são glândulas reprodutivas femininas, responsáveis por produzir importantes hormônios como: estrógeno e progesterona, ambos relacionados à reprodução mas que também regulam uma série de aspectos fundamentais para a boa manutenção da saúde feminina.[1] O câncer de ovário se forma nos ovários, que são as glândulas reprodutivas femininas responsáveis pela produção de óvulos e hormônios sexuais.[2] Classificado por três tipos histológicos que são os epiteliais, estroma e células germinativas, sendo mais comum nas células epiteliais que são as que revestem a parte externa dos ovário.[3]

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA) anualmente são registrados cerca de 6,5 mil novos casos de Câncer de Ovário e aproximadamente 140.000 mulheres morrem globalmente por ano com essa neoplasia. [4]

O que pode acontecer com essa paciente é que na fase inicial não apresenta sintomas específicos e podem ser facilmente serem confundidos com uma

REVISTA TÓPICOS

simples dor abdominal, gases ou até mesmo mal-estar, que também são comuns na menopausa, podendo assim, ter o diagnóstico tardio da neoplasia.[5] Os principais fatores ligados ao câncer do ovário podem ser classificados como correlação genética (alterações nos genes BRCA1 e BRCA2), fatores reprodutivos (nuliparidade, lactação, uso de anticoncepcional oral, ligadura de trombas e ooforectômica), fatores relacionados aos hábitos e estilo de vida (tabagismo, aumento do consumo de carnes e gorduras, inatividade física) e exposição ocupacional.[6,7]

A menstruação é um processo natural do corpo das mulheres, mas alterações nesse processo podem ser um sinal de alerta, dentre muitos motivos pelos quais a menstruação pode estar desregulada, há a possibilidade de uma relação com o câncer de ovário, e as alterações nesse ciclo como menarca precoce, menopausa tardia e nunca ter filhos, porém a maioria dos casos ocorrem após a menopausa e a idade é um grande influenciador nesse caso.[8]

Os principais fatores de risco conhecidos são a idade, obesidade, terapia hormonal após menopausa, histórico familiar de câncer de ovário, câncer de mama ou câncer colo retal, tratamento para fertilidade e síndrome hereditária.[9,10] O risco é ainda maior se um parente de primeiro grau foi diagnosticada com esse câncer, independente se for do lado paterno ou materno. [11-13]

O tratamento conhecido é radioterapia, cirurgia e terapia sistêmica que é o uso de medicações, porém são parcialmente efetivas conforme a evolução e

REVISTA TÓPICOS

um dos exames para investigação clínica é a ultrassonografia pélvica e marcador tumoral sanguíneo CA 125.[14-16] E para a confirmação do diagnóstico Laparoscopia exploratória com biopsia do tumor, Tomografia Computadorizada e exames Hematológicos. [17-19] Um dos tratamentos consiste em cirurgia que seria a retirada do útero e dos ovários, por se tratar de um câncer de difícil rastreamento, a eficácia da cirurgia com a retirada das trompas de falópio, sendo assim preventiva e pouco invasiva, porém compromete a saúde reprodutiva da mulher. [20]

Os objetivos específicos foram avaliar a influência do ciclo hormonal durante a vida da mulher, relatar os principais fatores de risco e o desenvolvimento da doença e elucidar os principais tratamentos disponíveis.

METODOLOGIA

Este trabalho faz uma revisão da literatura, os artigos científicos foram selecionados e coletados nas bases de dados da “*Scientific Electronic Library Online*” (SciELO), “*Medical literature Analysis and Retrieval System Online*” (MEDLINE) e “*National Library of Medicine*” (NLM/PubMed). Foram utilizados os descritores cadastrados no “DeCS/MeSH” foram: “*fallopian tubes, reproduction, woman, genetics, treatment, ovary, epidemiology, physiopathology, diagnosis e treatment*”. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados de 2018 à 2023 e em português ou inglês. Os critérios de exclusão foram: artigos repetidos e aqueles que não atendiam ao tema específico. Além disso a seleção dos

REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672

REVISTA TÓPICOS

artigos foi realizada com base na avaliação dos títulos tendo correlação com o tema e resumo e de maneira independente e segundo os critérios de elegibilidade da revisão.

2. RESULTADOS E DISCUSSÕES OU ANÁLISE DOS DADOS

Tabela. Aspectos gerais dos artigos selecionados

Nome do autor/ano	Tipo de estudo	Objetivo	Conclusão
Zheng R. et al [3] (2020).	Relato de caso	Foi um estudo que avaliou um caso clínico de uma paciente de 55 anos, gestante e na pós-menopausa que se queixou de dor abdominal.	A conscientização de modo geral é necessária para que haja diagnóstico precoce e tratamento adequado dessa neoplasia.
González AM. et al [32] (2019).	Ensaio clínico	Foi avaliado 23 mulheres com câncer de ovário no estágio avançado recém-diagnosticado para receber placebo, afim de obter resposta da quimioterapia à base de platina.	A importância da quimioterapia em um recém-diagnóstico que consequentemente aumenta a sobrevida da paciente e diminui os riscos de progressão.
Harter P. et al [33] (2022).	Análise exploratória	Avaliou a SFP em pacientes doentes classificados como de maior risco.	A inclusão do olaparib de manutenção associado ao bevacizumab proporcionou um

REVISTA TÓPICOS

Ruiz-Echeverría FR. et al [34] (2022).	Relato de caso	Estudo que avaliou uma paciente com diagnóstico final de tumor ovariano e que submeteu ao tratamento cirúrgico e quimioterapia. Foram incluídas 22 pacientes média da faixa etária de 22 anos.	benefício significativos na sobrevida dos Relevância e do tratamento cirúrgico para casos mais avançados.
Hardesty MM. et al [35] (2022).	Estudo clínico	Avaliou a resposta completa, resposta parcial ou nenhuma evidência de doença após a quimioterapia em 105 pacientes.	Comparação de resposta da quimioterapia para cada paciente após todo o tratamento.
Yang L. et al [17] (2022)	Estudo clínico	Determinar a resistência da quimioterapia devido ao uso contínuo de medicações.	A resistência procede ao inúmeros fatores para que o tratamento seja ineficaz.
Buechel M. et al [36] (2019)	Estudo clínico	Avaliou os tratamentos ligados a resistência ou sensibilidade à platina.	O tratamento de pacientes recorrente deve incorporar fatores individuais do paciente e do tumor.

REVISTA TÓPICOS

Gockley A. et al [37] (2019)	Estudo clínico	Este estudo de coorte retrospectivo incluiu mulheres de 6 centros de câncer designados pelo Instituto Nacional do Câncer diagnosticados com câncer de ovário recorrente sensível à platina.	Pacientes com câncer de ovário recorrente sensível à platina que receberam cirurgia tinham características cirúrgicas favoráveis e provavelmente teriam doença residual mínima após cirurgia secundária. Esses pacientes tiveram uma sobrevida global mediana superior em comparação com pacientes que
Fabbro M. et al [38] (2019)	Estudo clínico	Analisar a segurança e eficácia do niraparib em doentes com idade ≥ 70 anos com câncer no ovário.	A idade avançada é um dos fatores de risco mais perigosos e importantes dessa neoplasia.
Zhu C. et al [39] (2021)	Estudo clínico	Este foi um estudo retrospectivo investigando as características clínicas e os desfechos de sobrevida de 86 pacientes com o câncer.	Cada paciente tem uma resposta individual com o tratamento.
Babic A. et al [41]	Análise	Foi avaliado um	Os achados

REVISTA TÓPICOS

(2020)	Exploratória	total de 9973 mulheres com câncer de ovário e 13.843 controles com a idade média de 57 anos. Associar o aleitamento materno se há diminuição do risco de câncer	sugerem que a amamentação é um fator potencialmente modificável que pode sim diminuir o risco de câncer de ovário.
--------	--------------	---	--

Em estudos realizados por Babic A. et al [41] independente da paridade e de ter amamentado alguma vez está associado a redução do risco de câncer de ovário e quanto maior o episódio do aleitamento materno menor o risco e pode persistir por décadas. De acordo com González AM. et al [32] ressalta a importância do recém diagnóstico possibilitando o aumento da sobrevivência destas pacientes e diminuindo a progressão dessa doença e nesse mesmo estudo foi avaliado 23 mulheres com câncer de ovário avançado e recém diagnóstico.

Por outro lado, estudos realizados por Zhu C. et al [39] investigou características clínicas, suas particularidades e desfechos da sobrevivência de cada paciente de 86 anos com o câncer. Na mesma linha de raciocínio o Fabbro M. et al [38] analisou a eficácia do tratamento em mulheres maiores de 70 anos com essa neoplasia. Dessa maneira, ambos ressaltando como a idade avançada se torna um risco perigoso e importante. Pesquisas realizadas por Ruiz-Echeverría FR. et al [34] 26 pacientes foram incluídas com a faixa etária média de 22 anos com o tratamento cirúrgico utilizado

REVISTA TÓPICOS

em todos os casos e teve uma recorrência de 20% dos casos analisados e mesmo submetendo 2 dessas pacientes à quimioterapia.

De acordo com Hardesty MM. et al [35] compareceram a resposta da quimioterapia separando em resposta completa, parcial ou nenhuma evidência do câncer após o tratamento e obteve índices significante melhor em relação a 105 pacientes a resposta após todo o tratamento. Na mesma linha de raciocínio, Zheng R. et al [3] e Harter P. et al [33] ressaltam a importância da conscientização e diagnóstico precoce. Além de diminuir os riscos de progressão, promove aumento na sobrevida da paciente.

Estudos realizados por Yang L. et al [17] e Buechel M. et al [36] ambos compararam a resistência do tratamento recorrente e compreende que se encontram ligados à fatores individuais da paciente e do tumor.

3. CONCLUSÃO/CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Câncer de Ovário é uma doença silenciosa, dessa forma, a doença evolui sem causar sintomas ou sinais precoces na paciente, dessa forma é o motivo pelo qual a avaliação ginecológica periódica se torna extremamente importante independentemente da idade. Ocasiona grande impacto na qualidade de vida destas pacientes e movimenta grandes esforços da pesquisa clínica e farmacêutica no desenvolvimento de tratamentos e identificação precoce com eficácia. Além disso, se tivesse estudos sobre métodos capazes de identificar precocemente o carcinoma seriam esclarecedoras, assim as mulheres começariam o tratamento o quanto antes

REVISTA TÓPICOS

e conseqüentemente as taxas de diagnósticos tardiamente e mortalidade diminuiriam drasticamente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Meira KC, Santos J dos, Silva CMFP da, Ferreira AA, Guimarães RM, Simões TC. Efeitos da idade-período e coorte na mortalidade por câncer do ovário no Brasil e suas grandes regiões. *Cadernos de Saúde Pública*. 2019;35(3).

2. Jammal MP, Martins Filho A, Bandeira GH, Murta BMT, Murta EFC, Nomelini RS. Laboratory predictors of survival in ovarian cancer. *Revista da Associação Médica Brasileira* [Internet]. 2020 Feb 27;66(2):61–6. Available from:

<https://www.scielo.br/j/ramb/a/JJRvfWbTfrVFYtQkSs7zj8N/?lang=en>

3. Zheng R, Chen W, Xia W, Zheng J, Zhou Q. The Prognostic Values of the Insulin-Like Growth Factor Binding Protein Family in Ovarian Cancer. *BioMed Research International* [Internet]. 2020 Nov 16 [cited 2023 Mar 17];2020(3):7658782. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7685796/>

4. Peng X, Wang H. Primary pure large cell neuroendocrine carcinoma of the ovary. *Medicine* [Internet]. 2020 Dec 4 [cited 2023 Mar 17];99(49):e22474. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7717854/>

REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672

REVISTA TÓPICOS

5. Baert T, Ferrero A, Sehouli J, O'Donnell DM, González-Martín A, Joly F, et al. The systemic treatment of recurrent ovarian cancer revisited. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2023 Mar 17];32(6):710–25.

Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33675937/>

6. Gaona-Luviano P, Medina-Gaona LA, Magaña-Pérez K. Epidemiology of ovarian cancer. *Chinese Clinical Oncology* [Internet]. 2020 Aug;9(4):47–7.

Available from:

<https://pdfs.semanticscholar.org/17c5/6233f2de1692f4b542db46bfec48e809>

7. Nebgen DR, Lu KH, Bast RC. Novel Approaches to Ovarian Cancer Screening. *Current Oncology Reports*. 2019 Jul 26;21(8).

8. Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2021 Oct;155(S1):61–85.

9. Chandra A, Pius C, Nabeel M, Nair M, Vishwanatha JK, Ahmad S, et al. Ovarian cancer: Current status and strategies for improving therapeutic outcomes. *Cancer Medicine*. 2019 Sep 27;8(16):7018–31.

10. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Annals of Oncology*. 2019 May;30(5):672–705.

REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672

REVISTA TÓPICOS

11. Elias KM, Guo J, Bast RC. Early Detection of Ovarian Cancer. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2018 Dec;32(6):903–14.
12. Elyashiv O, Wong YNS, Ledermann JA. Frontline Maintenance Treatment for Ovarian Cancer. *Current Oncology Reports* [Internet]. 2021 Jun 14 [cited 2023 Mar 23];23(8):97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34125335/>
13. Sipos A, Ujlaki G, Mikó E, Maka E, Szabó J, Uray K, et al. The role of the microbiome in ovarian cancer: mechanistic insights into oncobiosis and to bacterial metabolite signaling. *Molecular Medicine*. 2021 Apr 1;27(1).
14. Matta BP, Gomes R, Mattos D, Olicio R, Nascimento CM, Ferreira GM, et al. Familial history and prevalence of BRCA1, BRCA2 and TP53 pathogenic variants in HBOC Brazilian patients from a public healthcare service. *Scientific Reports* [Internet]. 2022 Nov 3 [cited 2023 Mar 22];12:18629. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9633799/>
15. Pujade-Lauraine E, Brown J, Barnicle A, Wessen J, Lao-Sirieix P, Criscione SW, et al. Homologous Recombination Repair Gene Mutations to Predict Olaparib Plus Bevacizumab Efficacy in the First-Line Ovarian Cancer PAOLA-1/ENGOT-ov25 Trial. *JCO precision oncology* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2023 Mar 23];7:e2200258. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36716415/>

REVISTA TÓPICOS

16. Yang L, Xie HJ, Li YY, Wang X, Liu XX, Mai J. Molecular mechanisms of platinum-based chemotherapy resistance in ovarian cancer (Review). *Oncology Reports*. 2022 Feb 25;47(4).

17. Kristeleit R, Lisyanskaya A, Fedenko A, Dvorkin M, de Melo AC, Shparyk Y, et al. Rucaparib versus standard-of-care chemotherapy in patients with relapsed ovarian cancer and a deleterious BRCA1 or BRCA2 mutation (ARIEL4): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2022 Apr;23(4):465–78.

18. Penny SM. Ovarian Cancer: An Overview. *Radiologic Technology* [Internet]. 2020 Jul 1;91(6):561–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32606233/>

19. Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2019 May 17;69(4).

20. Ministério da saúde. Estatísticas de câncer [Internet]. Instituto Nacional de Câncer - INCA. 2022. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros>.

21. Barani, Mahmood, et al. “Nanotechnology in Ovarian Cancer: Diagnosis and Treatment.” *Life Sciences*, vol. 266, 1 Feb. 2021, p. 118914, [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320520316738?](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320520316738?via%3Dihub) via%3Dihub, <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118914>.

REVISTA TÓPICOS

22. Kuroki, Lindsay, and Saketh R. Guntupalli. “Treatment of Epithelial Ovarian Cancer.” *BMJ*, vol. 371, 9 Nov. 2020, www.bmj.com/content/371/bmj.m3773, <https://doi.org/10.1136/bmj.m3773>.

23. Orr, Brian, and Robert P. Edwards. “Diagnosis and Treatment of Ovarian Cancer.” *Hematology/Oncology Clinics of North America*, vol. 32, no. 6, Dec. 2018, pp. 943–964, <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2018.07.010>

24. Tian, Wanxia, et al. “Extracellular Vesicles in Ovarian Cancer Chemoresistance, Metastasis, and Immune Evasion.” *Cell Death & Disease*, vol. 13, no. 1, Jan. 2022, <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04510-8>. Accessed 28 Mar. 2022.

25. Yang, Chang, et al. “Immunotherapy for Ovarian Cancer: Adjuvant, Combination, and Neoadjuvant.” *Frontiers in Immunology*, vol. 11, no. 2020, 6 Oct. 2020, p. 577869, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33123161/, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.577869>.

26. Orr B, Edwards RP. Diagnosis and Treatment of Ovarian Cancer. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2018 Dec;32(6):943–64.

27. Tian W, Lei N, Zhou J, Chen M, Guo R, Qin B, et al. Extracellular vesicles in ovarian cancer chemoresistance, metastasis, and immune evasion. *Cell Death & Disease*. 2022 Jan;13(1).

28. Barani M, Bilal M, Sabir F, Rahdar A, Kyzas GZ. Nanotechnology in ovarian cancer: Diagnosis and treatment. *Life Sciences* [Internet]. 2021 Feb

REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672

REVISTA TÓPICOS

1;266:118914. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320520316738?via%3Dihub>

29. Gupta KK, Gupta VK, Naumann RW. Ovarian cancer: screening and future directions. International Journal of Gynecologic Cancer [Internet]. 2019 Jan;29(1):195–200. Available from:

<https://ijgc.bmj.com/content/29/1/195>

30. Gupta S, Nag S, Aggarwal S, Rauthan A, Warriar N. Maintenance therapy for recurrent epithelial ovarian cancer: current therapies and future perspectives – a review. Journal of Ovarian Research [Internet]. 2019 Nov 4 [cited 2019 Nov 16];12(1). Available from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6827246/pdf/13048_2019_

31. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. New England Journal of Medicine [Internet]. 2019 Sep 28; Available from:

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1910962>

32. Harter P, Mouret-Reynier MA, Pignata S, Cropet C, González-Martín A, Bogner G, et al. Efficacy of maintenance olaparib plus bevacizumab according to clinical risk in patients with newly diagnosed, advanced ovarian cancer in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. Gynecologic Oncology. 2022 Feb;164(2):254–64.

REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672

REVISTA TÓPICOS

33. Ruiz-Echeverría FR, Beltrán-Salazar MI, Calderón-Quiroz PH, Lalinde-Triviño JD, Palencia-Palacios M, Suescún-Garay O. Ovarian sex cord tumor with annular tubules: case report and review of the literature. *Revista Colombiana De Obstetricia Y Ginecologia* [Internet]. 2022 Sep 30 [cited 2023 Sep 12];73(3):317–29. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36331303/>

34. Hardesty MM, Krivak TC, Wright GS, Hamilton E, Fleming EL, Belotte J, et al. OVARIO phase II trial of combination niraparib plus bevacizumab maintenance therapy in advanced ovarian cancer following first-line platinum-based chemotherapy with bevacizumab. *Gynecologic Oncology*. 2022 Jun.

35. Buechel M, Herzog TJ, Westin SN, Coleman RL, Monk BJ, Moore KN. Treatment of patients with recurrent epithelial ovarian cancer for whom platinum is still an option. *Annals of Oncology* [Internet]. 2019 May [cited 2023 Apr 15];30(5):721–32. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8887593/>

36. Gockley A, Melamed A, Cronin A, Bookman MA, Burger RA, Cristae MC, et al. Outcomes of secondary cytoreductive surgery for patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2019 Dec 1;221(6):625.e1–14.

Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31207237/>

37. Fabbro M, Moore KN, Dørum A, Tinker AV, Mahner S, Bover I, et al. Efficacy and safety of niraparib as maintenance treatment in older patients

REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672

REVISTA TÓPICOS

(≥ 70 years) with recurrent ovarian cancer: Results from the ENGOT-OV16/NOVA trial. *Gynecologic Oncology* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2023 Sep 12];152(3):560–7. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30638768/>

38. Zhu C, Zhu J, Qian L, Liu H, Shen Z, Wu D, et al. Clinical characteristics and prognosis of ovarian clear cell carcinoma: a 10-year retrospective study. *BMC Cancer*. 2021 Mar 25;21(1).

39. Pujol P, Barberis M, Beer P, Friedman E, Piulats JM, Capoluongo ED, et al. Clinical practice guidelines for BRCA1 and BRCA2 genetic testing. *European Journal of Cancer*. 2021 Mar;146:30–47.

40. Babic A, Sasamoto N, Rosner BA, Tworoger SS, Jordan SJ, Risch HA, et al. Association Between Breastfeeding and Ovarian Cancer Risk. *JAMA oncology* [Internet]. 2020 Apr 2;6(6):e200421. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32239218/>.

¹ Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Paulista (UNIP), Campinas, SP, Brasil.

² Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Paulista (UNIP), Campinas, SP, Brasil. Mestre em Ciências. E-mail: larissa.rabi@docente.unip.br