

ANÁLISE CLÍNICA E GENÉTICA SOBRE CÂNCER DE OVÁRIO: RELATO DE CASO

Data de aceite: 01/11/2023

Ana Clara Vaccari Sant'Anna Pontes

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Jéssica Oliveira de Souza

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Lívia Valle dos Santos Silveira

Vinicius Eduardo Daleprane

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Matheus Correia Casotti

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Débora Dummer Meira

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Íluri Drumond Louro

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

RESUMO: INTRODUÇÃO: O câncer de ovário é a segunda neoplasia ginecológica maligna mais comum e a primeira mais letal. Isto ocorre principalmente porque a maioria das pacientes apresenta estadiamentos avançados no momento do diagnóstico. **RELATO DE CASO:** Paciente, 44 anos, apresentou quadro de dor em região epigástrica acompanhada de perda ponderal e sangramento vaginal de escape. Relata histórico familiar de câncer de mama e foi identificada com mutação no gene *BRCA1* após aconselhamento genético. **RESULTADOS:** Após o uso de ferramentas específicas foi constatado risco potencial para desenvolvimento de câncer de ovário, mama e pâncreas na paciente com mutação no gene *BRCA1*. **DISCUSSÃO:** Pacientes com mutação no gene *BRCA1* necessitam de tratamento e acompanhamento personalizado para prevenção e tratamento de possíveis tumores. **CONCLUSÃO:** O estudo mostra a importância do acompanhamento genético para melhor tratamento e prevenção de neoplasias malignas. **PALAVRAS-CHAVE:** Agressividade da doença 1. *BRCA1/2*. Câncer de ovário 3. Diagnóstico tardio 4. Histórico familiar 5. Mutação de genes 6.

CLINICAL AND GENETIC ANALYSIS OF OVARIAN CÂNCER: CASE REPORT

ABSTRACT: INTRODUCTION: Ovarian cancer is the second most common gynecological malignancy and the first most lethal. This is mainly because most patients have advanced staging at the time of diagnosis. **CASE REPORT:** A 44-year-old patient presented with pain in the epigastric region accompanied by weight loss and breakthrough vaginal bleeding. She reports a family history of breast cancer and was identified with a mutation in the *BRCA1* gene after genetic counseling. **RESULTS:** After using specific tools, a potential risk for the development of ovarian, breast and pancreatic cancer was found in patients with a mutation in the *BRCA1* gene. **DISCUSSION:** Patients with a mutation in the *BRCA1* gene need treatment and personalized follow-up for the prevention and treatment of possible tumors. **CONCLUSION:** The study shows the importance of genetic monitoring for better treatment and prevention of malignant neoplasms.

KEYWORDS: Disease aggressiveness 1. *BRCA1/2*. Ovarian cancer 3. Late diagnosis 4. Family history 5. Gene mutation 6.

INTRODUÇÃO

O câncer de ovário é uma doença maligna que surge nos ovários, órgãos responsáveis pela produção de óvulos e hormônios femininos, como estrogênio e progesterona. Esse tipo de câncer pode se desenvolver nas células que revestem os ovários ou nos folículos responsáveis pela produção dos óvulos.¹ É uma neoplasia maligna extremamente agressiva, principalmente pelo fato da maioria dos casos ser de diagnóstico tardio, tendo em vista que nos estágios iniciais, geralmente, é assintomático.² Devido a sua agressividade, é a nona causa de morte por câncer em mulheres no mundo, de modo a representar 4,4% de mortes relacionadas ao câncer, sendo que o risco de morte antes do 75 anos é duas vezes maior em regiões desenvolvidas do que em menos desenvolvidas, com incidência superior a 7,5 por 100 mil habitantes.³ Alguns fatores podem aumentar o risco para o câncer de ovário como: idade avançada, raça branca, obesidade, nuliparidade, estilo de vida (como tabagismo, consumo de carnes e gorduras e sedentarismo) e a história familiar. Nesse último caso, é fundamental a identificação de síndromes hereditárias de predisposição de câncer, como mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, que apresentam 40-60% e 11-27%, respectivamente, de risco de desenvolver a doença ao longo da vida.²

Tendo em vista o alto grau de predisposição hereditária em pessoas com o gene *BRCA1* e *BRCA2*, a Oncogenética desempenha um papel fundamental no câncer de ovário, visto que testes genéticos podem identificar mutações que aumentam o risco de câncer de ovário e outras neoplasias relacionadas. Isso permite um aconselhamento genético adequado e estratégias de prevenção, como cirurgias profiláticas em casos de alto risco.

⁴ O diagnóstico do câncer de ovário envolve avaliação inicial com exames de imagem e marcadores tumorais, seguida de avaliação cirúrgica quando há suspeita. Exames de abdome, pelve e tórax ajudam a determinar a extensão da doença. O diagnóstico definitivo é histopatológico, obtido através da cirurgia, que inclui a remoção do ovário e

outros procedimentos para estadiamento. Em casos específicos, outros procedimentos diagnósticos podem ser considerados.⁵

RELATO DE CASO

R.J., mulher, 44 anos, branca, medindo 1,63 metros e pesando 60kg. Relata menarca aos 11 anos, primeira paridade aos 28 anos por parto normal e ciclo menstrual regular até os 41 anos, após isso fluxo menstrual irregular (possível perimenopausa). Nega etilismo. Relata tabagismo desde os 18 anos, com carga tabágica de 10 maços-ano. Afirma ter usado anticoncepcional oral entre os 17 e 26 anos. Apresenta quadro de dor abdominal em região hipogástrica, fadiga, perda de cerca de 3kg no último mês e sangramento vaginal de escape. Relata que sua avó, já falecida, foi diagnosticada com carcinoma ductal *in situ* na mama aos 50 anos. Mãe, 67 anos, aos 48 anos, apresentou 2 nódulos nas mamas classificados como BI RADS IV removidos por cirurgia. Tia materna, já falecida, diagnosticada com câncer de ovário aos 38 anos. A paciente procurou consulta de aconselhamento genético onde foi identificada mutação em *BRCA1*.

Abaixo, o heredograma ilustrando a história familiar da paciente (Figura 01):

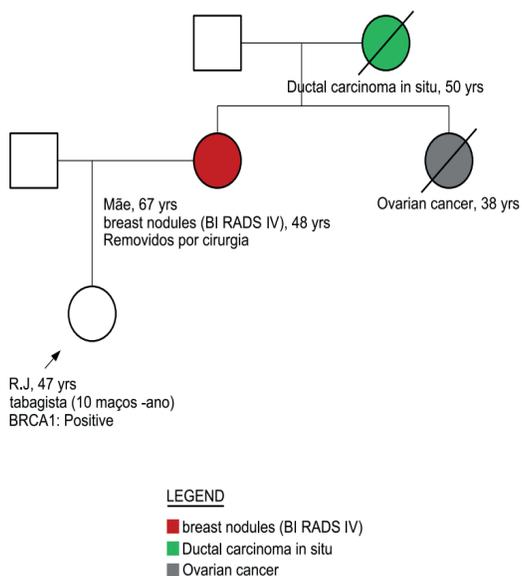


Figura 1: Heredograma da paciente. Mãe com nódulos em mamas (BI-RADS IV), tia materna falecida com câncer de ovário e avó materna falecida com carcinoma ductal *in situ*.

Fonte: INVITAE¹⁹

RESULTADOS

1 | QCANCER

A ferramenta calcula o risco de ter, atualmente, câncer não diagnosticado, a partir dos dados sobre características pessoais, como idade, altura e peso, hábitos de vida e características clínicas. Entre os dados avaliados foram o histórico familiar de câncer de mama e ovário, o hábito tabagista (10 maços-ano), dor em região abdominal, perda de peso e sangramento vaginal de escape (Figura 2).¹⁸

Cancer	Type	Risk
No cancer		77.65%
Any cancer		22.35%
	cervical	8.71%
	ovarian	7.83%
	uterine	3.69%
	other	0.9%
	colorectal	0.26%
	breast	0.22%
	pancreatic	0.22%
	blood	0.16%
	lung	0.14%
	renal tract	0.13%
	gastro-oesophageal	0.09%

Figura 2: Risco de câncer a partir de características pessoais, hábitos e características clínicas do paciente. A tabela mostra risco de 22,35% de qualquer câncer. Câncer cervical e câncer de ovário foram os com maior porcentagem, respectivamente, 8,71% e 7,83%.

Fonte: QCancer¹⁸

2 | ASK2ME

A ferramenta utiliza a presença de algum gene mutado para calcular o risco de câncer associado. No caso do paciente foi usado a mutação no gene *BRCA1* presente para calcular o risco de desenvolver cânceres associados, a partir da idade atual até 85 anos de idade, quando comparado com a chance de acometimento em um não portador (Figura 3). Também foi feita a abordagem direta da probabilidade do desenvolvimento de câncer de mama (Figura 4), câncer de ovário (Figura 5), e câncer pancreático (Figura 6) em comparação com pacientes, entre 44 e 85 anos de idade, não portadoras de mutação no gene *BRCA1*.¹⁷

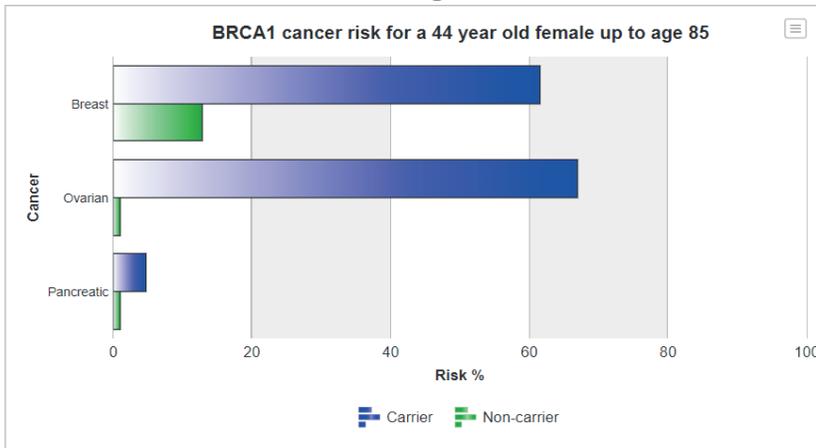


Figura 3: Risco de câncer de mama, de ovário e pancreático por mutação em *BRCA1* para mulheres de 44 a 85 anos.

Fonte: ASK2ME¹⁷

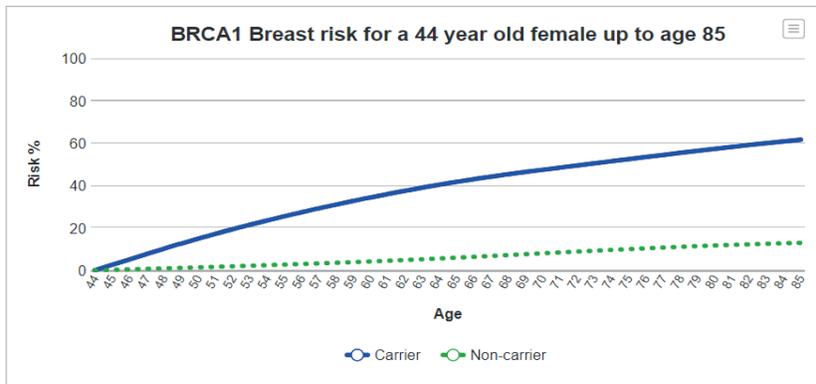


Figura 4: Risco do câncer de mama por mutação em *BRCA1* para mulheres de 44 a 85 anos. O gráfico mostra o resultado para mulheres portadoras (azul) e não portadoras (verde) da mutação.

Fonte: ASK2ME¹⁷

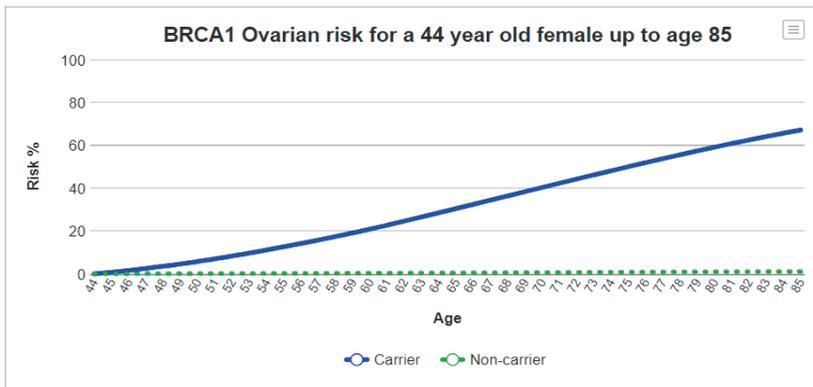


Figura 5: Risco do câncer de ovário por mutação em *BRCA1* para mulheres de 44 a 85 anos. O gráfico mostra o resultado para mulheres portadoras e não portadoras da mutação.

Fonte: ASK2ME¹⁷

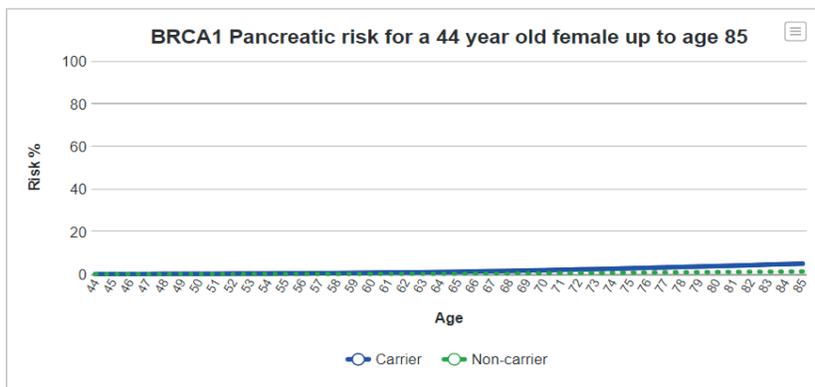


Figura 6: Risco do câncer pancreático por mutação em *BRCA1* para mulheres de 44 a 85 anos. O gráfico mostra o resultado para mulheres portadoras e não portadoras da mutação.

Fonte: ASK2ME¹⁷

3 | RISKASSESSMENTTOOL

O quadro a seguir mostra o valor preditivo positivo para câncer de ovário, de acordo com marcadores de risco individual, como inchaço abdominal, dor abdominal, frequência urinária, perda de apetite e distensão abdominal. O valor preditivo positivo varia de acordo com o sintoma ou a combinação de sintomas que a paciente apresenta. O sintoma que isolado garante maior valor preditivo positivo é a distensão abdominal (4.3%), sua combinação com a perda de apetite aumenta para acima de 5% (Figura 7).¹⁶

	Abdominal bloating	Abdominal pain	Urinary frequency	Loss of appetite	Abdominal distension
Positive predictive value as single symptom	0.3 (0.2 to 0.6)	0.3 (0.2 to 0.3)	0.2 (0.1 to 0.3)	0.6 (0.3 to 1.0)	2.5 (1.2 to 5.9)
Abdominal bloating	2.0	0.8 (0.4 to 2.2)	1.2	3.3	3.0
Abdominal pain	–	0.7 (0.4 to 1.1)	0.4 (0.2 to 0.8)	1.0 (0.4 to 2.3)	3.1
Urinary frequency	–	–	0.2 (0.1 to 0.8)	NC	2.2
Loss of appetite	–	–	–	0.5 (0.2 to 1.4)	>5
Abdominal distension	–	–	–	–	4.3

Positive predictive value >1%
 Positive predictive value >2%
 Positive predictive value >5%

Figura 7: Valor preditivo positivo para câncer de ovário para marcadores de risco individual e em combinação. No caso em questão, a paciente possui apenas dor abdominal, com valor preditivo baixo.
Fonte: *RiskAssessmentTool*.¹⁶

DISCUSSÃO

Aspectos da doença:

Dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) apontam que o câncer de ovário é a segunda neoplasia ginecológica maligna mais comum, atrás apenas do carcinoma de colo de útero e do endométrio. No mundo, no ano de 2022, foram diagnosticados quase 314 mil casos de câncer de ovário, com mais de 207 mil mortes por esta enfermidade. De acordo com o INCA estima-se que entre os anos de 2020 e 2022 sejam diagnosticados no Brasil 6.650 novos casos⁶. O câncer de ovário mais comum é o que começa nas suas células epiteliais (85%), ou seja, nas células de revestimento da parte externa dos ovários. Esse tipo de câncer se divide em serosos de alto grau (80%), endometriode, de células claras, mucinosos e seroso de baixo grau. O restante provém de células germinativas (que formam os óvulos) e células estromais (que produzem a maior parte dos hormônios femininos)⁷.

A elevada mortalidade do câncer (CA) de ovário decorre, em parte, da detecção tardia da doença, uma vez que os estágios precoces são muitas vezes assintomáticos, ou apresentam manifestações inespecíficas.⁴ Quando diagnosticado precocemente, por outro lado, a sobrevida em cinco anos é superior a 90% e a cirurgia geralmente é o único tratamento necessário. Os fatores de prognóstico, definidos pela correlação com a sobrevida, em geral refletem a extensão da doença (estádio), a biologia intrínseca do tumor (tipo e grau histológico) e a capacidade do paciente tolerar o tratamento para a doença (performance status). Assim como estes fatores pré-tratamento, outros que podem ter impacto na sobrevida incluem o tipo de tratamento recebido (citorredução ótima,

quimioterapia baseada em derivados da platina) e o efeito da terapêutica sobre o tumor (ex. resposta completa) ou sobre a paciente (ex. mielossupressão)³. Entre estes fatores de prognóstico, o estadiamento da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetria é considerado o mais importante. A sobrevida em cinco anos é de 95% para os casos de tumor localizado no ovário, 72% para os casos com implantação regional e 31% para os casos com tumor disseminado. No entanto, no momento do diagnóstico, 29% dos casos apresentam-se com tumor restrito aos ovários, 6% com tumores disseminados regionalmente e 59% com disseminação à distância.⁸

Atualmente, a identificação de síndromes hereditárias de predisposição ao câncer é importante, pois alerta para a necessidade de monitorização precoce de pacientes com risco de desenvolver neoplasia. Mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, por exemplo, apresentam risco durante a vida de 40-60% e 11-27%, respectivamente, de desenvolver a doença. Na população sem fatores de risco hereditários conhecidos, o risco é em torno de 1,39%⁴.

O quadro clínico das pacientes com câncer de ovário frequentemente se manifesta em estágios avançados. Pode se apresentar de forma aguda, subaguda, e em um menor número dos casos, ser diagnosticado incidentalmente durante um exame ou cirurgia realizados por outro motivo⁵. Na evolução da doença, podem surgir sintomas como dor ou desconforto abdominal, outros distúrbios gastrointestinais e até mesmo geniturinários, os quais passam despercebidos. A intensificação destes sintomas, bem como o aumento do volume abdominal e alterações menstruais fazem com que a paciente procure atendimento médico⁴.

Aspectos genéticos:

Os genes *BRCA1* e *BRCA2* são classificados como genes supressores tumorais, os quais estão relacionados aos aspectos centrais do metabolismo celular, tais como reparo de danos ao DNA, regulação da expressão gênica e controle do ciclo celular. O efeito cancerígeno em células germinativas pode aparecer quando os dois genes supressores *BRCA1* e *BRCA2* perderem sua função nos dois alelos, com mutação na linhagem germinativa (herdada), seguida por outro evento que silencie o gene (mutação somática). Quando estes genes perdem sua função, eles não param o ciclo celular e não estimulam o sistema de reparo e a apoptose, provocando o efeito carcinogênico⁹.

A mutação nos genes *BRCA1* e *BRCA2* conduz ao câncer de mama e de ovário em mulheres com essa mutação hereditária. Mulheres portadoras de mutações no *BRCA1* possuem até 80% de chance de desenvolver câncer de mama, e até 60% de desenvolver câncer de ovário em sua vida. Para diagnosticar essas mutações depende-se de técnicas moleculares, que estão cada vez mais sofisticadas⁹.

Para cada subtipo de mutação, tem-se características específicas da célula mutante e do tecido que sofre a mutação. Por exemplo, o subtipo de câncer de ovário seroso de alto grau (HGSOC), é uma das mutações comuns e é causado pela alteração do gene *P53* (Figura 8)¹⁰.

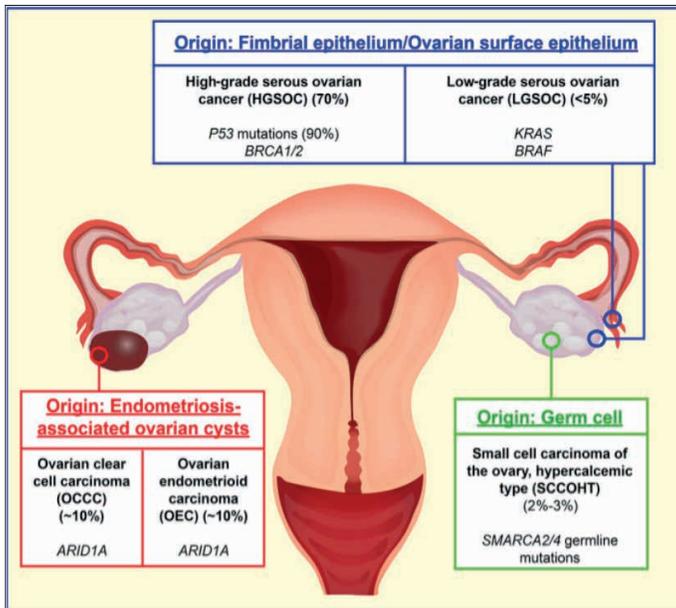


Figura 8: Compreensão atual dos tecidos de origem putativos para os principais subtipos de câncer de ovário e as mutações mais frequentes associadas a cada tipo.

Fonte: Adaptado de Coughlan AY, Testa G.¹⁰

O projeto Cancer Genome Atlas (TCGA) revelou que 10% dos casos de HGSC avançada estão associados à presença de múltiplas áreas de ganho ou perda cromossômica contendo mais de 30 ampliações de genes estimuladores do crescimento, sendo que a mutação no gene *P53* é uma marca comum desse subtipo.¹¹

BRCA1/2 foram encontrados inativados na análise de dos efetores de reparo e recombinação homóloga, em uma taxa de 20% dos pacientes.¹¹

Outro subtipo é o carcinoma seroso de baixo grau (LGSC), que apresenta alterações mutagênicas de uma forma diferente de HGSC o qual, o primeiro subtipo obteve achados de menor expressão de instabilidade cromossômica e menor taxa de proliferação, ao contrário do segundo subtipo, que evidenciou altas taxas desses parâmetros. Ainda, a análise do LGSC evidenciou alterações em *BRAF* e *KRAS*, que ativam vias que aumentam a sobrevivência e proliferação de células tumorais.¹²

Prevenção e tratamento:

O tratamento do câncer de ovário pode apresentar potencial curativo ou paliativo, dependendo do estágio da neoplasia e da diferenciação tumoral. Nos casos de potencial curativo, com doença virtualmente ressecável, a interação multidisciplinar com envolvimento do cirurgião e do oncologista clínico é de extrema importância, pois o tratamento pode envolver a indicação de quimioterapia prévia ou adjuvante à intervenção cirúrgica¹³. As

diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) para tratamento do CA de ovário incluem uma combinação de medidas preventivas e terapêuticas, dentre as quais estão¹⁵:

- Cirurgia: todas as mulheres com suspeita de câncer epitelial invasivo de ovário devem ser avaliadas por um cirurgião ginecologista ou cirurgião oncológico antes do início da terapia para determinar quais as pacientes são candidatas à cirurgia citorrredutora primária. Nas pacientes com estádios IA e IB (G1 ou G2), é recomendado o tratamento cirúrgico isolado. Cerca de 75% das mulheres são diagnosticadas com doença de estágio avançado, estágio IIIC ou IV. O tratamento com cirurgia citorrredutora primária seguido de quimioterapia - ou mesmo quimioterapia pré-operatória (prévia ou neoadjuvante) - tem sido a conduta para essas mulheres¹³. Pacientes com mutação *BRCA1* ou *BRCA2* podem reduzir o risco de câncer de ovário fazendo ooforectomia profilática (remoção cirúrgica dos ovários), que também pode diminuir o risco de câncer de mama¹⁴.
- Obtenção do diagnóstico anátomo-patológico: o diagnóstico patológico deve ser obtido antes do início do tratamento para confirmar a existência de uma doença maligna, identificar o local de origem e planejar o tratamento adequado¹³.
- Quimioterapia prévia (neoadjuvante): nos casos em que não é possível proceder-se a uma cirurgia primária completa, seja pela condição clínica da paciente limitante, seja pela presença de ascite volumosa ou em razão de extensão tumoral maciça, indica-se a quimioterapia neoadjuvante à base de taxano (paclitaxel) e composto de platina (cisplatina ou carboplatina) por três a seis ciclos, seguidos de cirurgia para citorredução máxima e, após, de quimioterapia adjuvante com o mesmo esquema, no caso de resposta à quimioterapia neoadjuvante. Ou seja, o número mínimo total é de seis ciclos de quimioterapia prévia e adjuvante no caso de resposta tumoral ao esquema quimioterápico empregado na neoadjuvância. A taxa de resposta à quimioterapia de primeira linha é de cerca de 80%, podendo este tratamento auxiliar na busca da citorredução máxima, um dos fatores mais importantes no sucesso terapêutico¹³.
- Quimioterapia adjuvante: composto de platina associada a taxano (carboplatina + paclitaxel) para pacientes com câncer de ovário em estágios iniciais de alto risco ou avançados após a cirurgia de citorredução¹³.
- Terapia endócrina: a terapia endócrina é uma opção em pacientes com doença em progressão e oligossintomáticas¹³.

CONCLUSÃO

Este relato de caso reforça a importância de se realizar estudos clínicos e genéticos em indivíduos com predisposição ao desenvolvimento de neoplasias. A paciente R.J. apresentou alguns fatores que alertam para um possível desenvolvimento de um câncer ao longo de sua vida, como tabagismo, dor abdominal em região hipogástrica, perda

ponderal de peso, sangramento de escape, um histórico familiar de doenças relacionadas geneticamente e, por fim, a identificação da mutação em *BRCA1*. É possível identificar, através dos resultados obtidos pela plataforma Qcancer, que o risco de desenvolver qualquer câncer é de 22,35%, sendo que o câncer de ovário é 7,83%. Além disso, os resultados de ASK2ME, mostram uma chance significativa e crescente ao decorrer da idade de desenvolver câncer de ovário e de mama. Além disso, alguns fatores na história da doença atual dessa paciente, como a distensão abdominal e a perda de apetite juntas demonstram valores preditivos positivos acima de 5% para câncer de ovário. Logo, o aconselhamento genético é de suma importância para essa paciente de modo a definir uma conduta diagnóstica e, caso positivo, uma conduta de tratamento, de modo a diminuir as chances de um desenvolvimento de um tumor agressivo e aumentar a possibilidade de sobrevida.

Além disso, a avaliação genética também permite que o paciente e sua família estejam mais informados sobre a possibilidade de desenvolvimento de outras neoplasias hereditárias, facilitando a tomada de decisões quanto à prevenção e tratamento. Em suma, este relato enfatiza a importância da realização de estudos clínicos e genéticos em pacientes com predisposição ao desenvolvimento do câncer, como nos casos das mutações do *BRCA1* e *BRCA2*, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida e a sobrevida desses pacientes e de suas famílias.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta produção está vinculada à disciplina de Genética Médica do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal do Espírito Santo, assim como ao Núcleo de Genética Humana e Molecular (NGHM) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

REFERÊNCIAS

1. What is Ovarian Cancer | Ovarian Tumors and Cysts [Internet]. Cancer.org. 2018 [citado em 3 de setembro de 2023]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/ovarian-cancer/about/what-is-ovarian-cancer.html>
2. De Oliveira KM, De Oliveira MM, Araujo RS. Câncer de ovário e detecção precoce: revisão bibliográfica da literatura. Rev Cient FacMais. 2016;7(3). [citado em 3 de setembro de 2023] Disponível em: <https://revistacientifica.facmais.com.br/wp-content/uploads/2017/01/Artigo-05-C%C3%A2ncer-de-ov%C3%A1rio-e-detec%C3%A7%C3%A3o-precoce-revis%C3%A3o-bibliogr%C3%A1fica-da-literatura.pdf>. Acessado em 3 de setembro de 2023.

3. Santos MAP dos, Fernandes FCG de M, Santos EG de O, Bezerra de Souza DL, Barbosa IR. Tendências de Incidência e Mortalidade por Câncer de Ovário nos Países da América Latina. *Rev Bras Cancerol*. 2020;66(4) [citado em 3 de setembro de 2023]. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/813/766>. Acessado em 3 de setembro de 2023.
4. Machado CC, Brandão CA, Rosa KM, Lemieszek MB, Anschau F. Câncer de ovário / Ovarian cancer. *Acta méd. (Porto Alegre)*. 2017;38(7). [cited 2023 Sep 3] Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/05/883250/ca-de-ovario-finalb_rev.pdf. Acessado em 3 de setembro de 2023.
5. Câncer de ovário [Internet]. Instituto Nacional de Câncer - INCA. 2023 [Acessado em 23 de setembro de 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/ovario>
6. CÂNCER DE OVÁRIO [Internet]. citado em 3 de setembro de 2023] Available from: http://telessaude.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2022/10/20221010_Boletim-2022_outubro2.pdf
7. A.C.Camargo Cancer Center. Especializado em Vida [Internet]. [citado em 5 de setembro de 2023] Available from: https://accamargo.org.br/sites/default/files/2020-08/cartilha_cancerdeovario.pdf
8. Correia Machado C, Brandão C, Murieli Da Rosa K, Lemieszek M, Fernando. Câncer de Ovário Ovarian Cancer [Internet]. [citado em 5 de setembro de 2023] Available from: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/05/883250/ca-de-ovario-finalb_rev.pdf
9. Predisposição hereditária ao câncer de mama e sua relação com os genes BRCA1 e BRCA2: revisão da literatura [Internet]. *Revista RBAC*. [citado em 5 de setembro de 2023] Available from: <https://www.rbac.org.br/artigos/predisposicao-hereditaria-ao-cancer-de-mama-e-sua-relacao-com-os-genes-brca1-e-brca2-revisao-da-literatura/>
10. Coughlan AY, Testa G. Exploiting epigenetic dependencies in ovarian cancer therapy. *Int J Cancer*. 2021 Nov 15;149(10):1732-1743. doi: 10.1002/ijc.33727. Epub 2021 Aug 6. [cited 2023 Sep 5] PMID: 34213777; PMCID: PMC9292863
11. Krzystyniak J, Ceppi L, Dizon DS, Birrer MJ. Epithelial ovarian cancer: the molecular genetics of epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2016 Apr;27 Suppl 1(Suppl 1):i4-i10. doi: 10.1093/annonc/mdw083. PMID: 27141069; PMCID: PMC4852274
12. Diaz-Padilla I, Malpica AL, Minig L, Chiva LM, Gershenson DM, Gonzalez-Martin A. Ovarian low-grade serous carcinoma: a comprehensive update. *Gynecol Oncol*. 2012 Aug;126(2):279-85. citado em 5 de setembro de 2023] doi: 10.1016/j.ygyno.2012.04.029. Epub 2012 Apr 30. PMID: 22555104
13. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Neoplasia maligna epitelial de ovário [Internet]. Relatório de Recomendação. 2019 Jan 01:25-34. citado em 5 de setembro de 2023] Available from: https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2022/05/Relatorio_DDT_NeoplasiaMalignaEpitelialdeOvario_2019.pdf
14. Oncoguia I. Mutação BRCA1 ou BRCA2 e aumento do risco de câncer de mama e câncer de ovário [Internet]. [citado em 5 de setembro de 2023] Instituto Oncoguia. Available from: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/risco-de-cancer/13922/1227/>
15. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for patients: Ovarian Cancer. 2021
16. Cancer Research UK. Cancer Risk Assessment Tools [citado em 10 de setembro de 2023]. Disponível em: <https://www.cancerresearchuk.org/sites/default/files/rats.pdf>.

17. ASK2METM - All Syndromes Known to Man Evaluator™ [Internet]. ask2me.org. Disponível em: <https://ask2me.org/show.php>

18. Qcancer [Internet]. ClinRisk: Qcancer® risk calculator [citado em 30 de julho 2022]. Disponível em: <https://www.qcancer.org/>

19. Invitae Family History Tool [Internet]. familyhistory.invitae.com. Disponível em: <https://familyhistory.invitae.com>