



# Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2024/1

Jaqueline Neves Lubianca  
Edison Capp  
organizadores

## Alunos

Affoue Prisca M. Stanislas Yao  
Alexsandro M. da Silva e Silva  
Angelo Croda Chies  
Arthur Bogorny Fiegenbaum  
Artur Fogliato Santana  
Bárbara Ribeiro  
Bruna de Queiroz Correia  
Bruna Mielczarski  
Bruna Rambo  
Bruno Rabolini  
Clara Krummenauer Maraschin  
Débora Marques de Araújo  
Douglas R. da Rosa Pinheiro  
Eduarda Goldani R. Peixoto  
Eduardo Artico  
Eduardo Castelli Kroth  
Eduardo Priesnitz Friedrich  
Eric Marques Januário  
Gabriel Alves Marconi  
Gabriel da Silva  
Gabriel Petrolli  
Gabriela Figueiredo Güntzel  
Gabriela Viana  
Giovanna Sandi  
Giulia Menegon Moura Loureiro  
Graziella Nunes Peixoto  
Guilherme Garcia  
Guilherme Strieder de Oliveira

Marcelo do Prado Malagutti  
Henrique Paz  
Igor Luiz dos Santos Kessler  
Jerry Eduardo de A. de Bairos  
João Pedro Lubianca  
Juliana da Silva Uhlmann  
Juliane Leticia Miranda Cruz  
Kelly Ane Pinto dos Santos  
Laura Lacroix  
Leonardo da Costa Meireles  
Lethicia Campos Ferraro  
Maikson Ferreira Mendes  
Manoella Borges S. Gonçalves  
Manoella Guatimuzim T. da Silva  
Marcelo Bender Angst  
Maria Elisa Soares Machado  
Mariana de Cássia P. Monteiro  
Mariana Marchezan Menezes  
Marilza Vallejo Belchior  
Marina Abs da Cruz Rodrigues  
Matheus Tomazzoni  
Mauro Henrique Lehugeur Gross  
Morgana L. de Souza Carvalho  
Yasmine M. Carneiro Monteiro  
Natália Mainardi  
Nicolas Borba de Lourenço  
Paula Machado Aguiar  
Pedro Carlos Fritscher Júnior  
Roberto Biselo

Rochanne Figini Maciel  
Ronaldo Legati Júnior  
Sarah Maria dos Santos Ahne  
Shanna Luiza de Castro  
Sofia Pacheco  
Stéfani Küster  
Thalia Michele Vier Schmitz  
Victoria Etchart dos Santos  
Vitória Sonda Gazzi  
Yasmim Santana de Almeida  
**Monitores PPSM 2020/1**  
Ana Carolina Tenório de Oliveira  
Bárbara Luiza Bernardi  
Giovanna Sandi Maroso  
Laura Motta Belan  
Letícia Zanotelli Fernandes  
**Professores**  
Adriani Oliveira Galão  
Alberto Mantovani Abeche  
Daniela Vanessa Vettori  
Edimárlei Gonsales Valério  
Jaqueline Neves Lubianca  
Jorge Villanova Biazús  
Márcia Luiza M. Appel Binda  
Maria Celeste Osório Wender  
Ricardo Francalacci Savaris  
Sérgio H. A. Martins Costa  
Solange Garcia Accetta  
Suzana Arehart Pessini

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

# Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2024/1

Porto Alegre 2021  
UFRGS

**U58p** Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia.  
Promoção e proteção da saúde da mulher ATM 2024/1 / Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina; organizadores: Jaqueline Neves Lubianca e Edison Capp – Porto Alegre: UFRGS, 2021.

218p.

ISBN: 978-65-00-23400-8

E-Book: 978-65-00-23394-0

1. Saúde da mulher 2. Promoção da saúde 3. Ginecologia 4. Obstetrícia I. Lubianca, Jaqueline Neves, org. II. Capp, Edison, org. III. Título

NLM: WA309

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)  
(Bibliotecária Shirlei Galarça Salort – CRB10/1929)

Endereço:  
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia  
FAMED – UFRGS  
Rua Ramiro Barcellos, 2400/2º andar  
CEP 900035-003 – Porto Alegre – RS  
E-mail: dgo@ufrgs.br

Editoração, diagramação e capa: Edison Capp

Apoio: CESGO - Centro de Estudos do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia/HCPA

Imagens da capa: [www.pexels.com](http://www.pexels.com) por Andrea Piacquadio, Ana Schvets, Christina Morillo, Dalila Dalprat, Edu Carvalho, Guilherme Almeida, Jonas Kakaroto, Jopwell, Kelvin Octa, Ketut Subiyanto, Luizmedeirosph, Mentatdgt, Picha Stock, Pixabay, Pragyán Bezbaruah, Radomir Jordanovic.

## **Endometriose e câncer de ovário: uma revisão**

*Affoue Prisca Michelle Stanislas Yao  
Eduardo Castelli Kroth  
Graziella Nunes Peixoto  
Juliane Leticia Miranda Cruz  
Morgana Lourenço de Souza Carvalho  
Yasmine Massaro Carneiro Monteiro  
Ana Carolina Tenório de Oliveira  
Márcia Luiza Montalvão Appel Binda*

A endometriose é uma doença ginecológica benigna caracterizada pela presença de tecido endometrial (glândulas e estroma) fora da cavidade uterina, frequentemente em ovários, tubas, corpo uterino e peritônio (1). Acomete mulheres em idade reprodutiva com uma prevalência em torno de 10-15%. Fatores genéticos, imunes e hormonais estão envolvidos na patogênese da doença. Embora a etiologia não seja completamente esclarecida, a hipótese relacionada à menstruação retrógrada segue acreditada. O quadro clínico é bastante diverso, podendo estar relacionado a dor pélvica crônica, dismenorreia, dispareunia e infertilidade. O diagnóstico é baseado na sintomatologia, achados de exame físico e de imagem (ressonância magnética ou ecografia transvaginal com preparo intestinal), além da videolaparoscopia ginecológica. O tratamento é pautado por algumas divergências na literatura, podendo ser medicamentoso, cirúrgico ou combinado (1, 2).

Apesar de ser uma doença benigna, a endometriose está associada a características de doenças malignas, no que se refere ao potencial proliferativo e infiltrativo, além de estar relacionada com alguns subtipos de neoplasias malignas de ovário, como os carcinomas de células claras, os carcinomas endometrioides e outras doenças neoplásicas (3, 4).

Determinados processos envolvidos com a fisiopatologia da endometriose, como o ambiente pró-oxidativo resultante da presença de íons ferrosos no tecido endometrial ectópico, assim

como menarca precoce, nuliparidade e ciclos menstruais repetidos e não bloqueados, também estão presentes na predisposição ao câncer de ovário (5). Nesse contexto, discute-se sobre o benefício do rastreamento nessas pacientes e seu impacto na prevenção e prognóstico (6, 7).

## **Endometriose, câncer de ovário e subtipos**

A patogênese da endometriose é multifatorial, envolvendo tecido endometrial ectópico, suscetibilidade genética, fatores hormonais e fatores imunológicos locais. Caracteriza-se por um ambiente inflamatório crônico resultante da implantação e crescimento do endométrio em local diverso ao da cavidade uterina, gerando fibrose e aderências (1, 2, 8, 9).

A conexão entre endometriose e câncer de ovário vem sendo estudada há muitas décadas, mas a sua relação ainda não é totalmente esclarecida. Estudos caso-controle demonstraram que mulheres que apresentam endometriose têm um aumento significativo no risco de desenvolver câncer de ovário. Além disso, foi sugerido possível aumento de risco para o desenvolvimento de outras malignidades, como linfomas não Hodgkin, melanoma e câncer de mama, nas pacientes com endometriose (10, 11).

Deve-se ressaltar que existem características compartilhadas entre a endometriose e as neoplasias malignas: proliferação celular desorganizada, capacidade de escapar da apoptose, neovascularização, capacidade de implantação em local distante de seu tecido original, doença progressiva, expressão anormal de genes específicos e atipias (3, 10). Esses achados compartilhados, tornam, inclusive, o diagnóstico diferencial, entre essas duas entidades, um pouco mais complexo.

Os tumores de ovário são divididos em duas grandes categorias: tipo I, que incluem os carcinomas serosos de baixo grau, endometrioides, células claras, mucinosos e o tumor de Brenner; tipo II, representado pelos carcinomas serosos de alto grau, tumores mesodérmicos mistos e carcinomas indiferenciados. Os de tipo I são os observados em pacientes com endometriose. São menos agressivos, com exceção dos tumores de células claras, e são diagnosticados em estágios iniciais. (10, 11). A estreita semelhança entre seus perfis genéticos e moleculares fortalece

a presença dessa relação (3, 4, 11, 12). Ao contrário, isto não é observado no carcinoma seroso de baixo grau (10, 11).

## Risco de câncer de ovário relacionado à endometriose

A incidência bruta de carcinoma de ovário em pacientes com endometriose é estimada entre 0,7% e 2,5%, superior à incidência na população geral (1,4%) (13, 14, 15). Esses achados são consistentes nas populações de diferentes países (5). Se considerarmos pacientes na pré e pós menopausa, o risco de transformação maligna varia de 1% nas primeiras (16) a até 2,5%, nas segundas (13, 17). Em um estudo com mulheres na pós menopausa, 35% possuíam variações de metaplasia, hiperplasia, atipia e carcinoma endometriode surgindo da endometriose ovariana (18). Uma hipótese que justificaria essa correlação é que a endometriose pode representar uma transição de uma forma de doença benigna para uma doença maligna (endometriose - endometriose atípica) (10).

Mulheres com endometriose têm um risco três vezes maior de desenvolver carcinoma de células claras e duas vezes maior de desenvolver carcinoma endometriode (19). Mulheres com carcinoma de ovário associado a endometriose (EAO) são mais jovens e apresentam doença com melhor prognóstico quando comparadas às mulheres com carcinoma de ovário, não relacionado a endometriose (N-EAO). Não é claro, no entanto, que a endometriose tenha papel prognóstico e sim, que o diagnóstico precoce da doença parece impactar na melhor sobrevida (5, 20).

## Achados moleculares

Os tumores ovarianos tipo 1 representam 25% dos casos de carcinoma de ovário e, com exceção aos carcinomas de células claras, costumam ser menos agressivos. Esses tumores estão tipicamente associados a mutações em genes como KRAS, PTEN, CTNNB1 e outros e, raramente estão associados a mutações no gene TP53. Os tumores tipo 2 correspondem aos outros 75%, e costumam ser mais agressivos, com um grau histológico mais elevado e associados a mutações do gene TP53 (21).

O carcinoma endometriode e o carcinoma de células claras são tumores derivados de células progenitoras, que se diferenciam em uma linhagem de células secretoras (dando origem ao carcinoma

endometriode) ou em uma linhagem de células ciliadas (originando o carcinoma de células claras) (21, 22). Esses dois tipos histológicos apresentam alterações moleculares similares entre si, não tendo sido encontrada nenhuma mutação recorrente específica não compartilhada (22). Apesar disso, eles continuam sendo entidades clínicas e biológicas distintas, o que pode ser atribuído à regulação epigenética, através de ativação ou de silenciamento de genes (23).

Os receptores de estrogênio e progesterona têm um papel importante na proliferação e apoptose das células neoplásicas ovarianas e acredita-se que a expressão diferencial dos receptores de estrogênio (RE) possa ter um papel na apresentação clínica desses tumores. Em relação ao carcinoma de células claras, estudos observaram uma perda significativa da expressão de RE $\beta$ 2 e RE $\beta$ 5, enquanto o RE $\alpha$  praticamente não foi detectado nesses tumores (22). Já o carcinoma endometriode apresenta uma alta expressão de RE $\alpha$  e RE $\beta$  como resultado de mecanismos de metilação e acetilação. Na endometriose, o RE $\beta$  está hipometilado e a hiperexpressão desse receptor é associada a um estado de hiperestrogenismo. Este fato pode justificar a transformação maligna do carcinoma endometriode de ovário (23). A presença de ER $\alpha$  é considerada um marcador prognóstico positivo para o carcinoma endometriode, pois estudos reportaram maior sobrevida de pacientes com tumores associados a receptores hormonais, o que é parcialmente explicado por uma maior resposta ao tratamento hormonal (22).

As principais alterações envolvendo o carcinoma de células claras são mutações nos genes ARID1A e PIK3CA. O primeiro está associado com a expressão da proteína BAF250a, um componente do complexo proteico SWI-SNF que está envolvido no controle da proliferação celular e supressão tumoral. Mutações no ARID1A, com conseqüente redução da expressão da BAF250a, estão presentes em 47% a 57% desses tumores (20). Essa alteração parece estar envolvida em eventos iniciais da transformação maligna da endometriose em câncer de ovário, sendo então um marcador de instabilidade genômica, visto que essa mutação foi encontrada em lesões pré-neoplásicas (24). As mutações no PIK3CA estão associadas com a desregulação da fosfatidilinositol-3-cinase e a ativação da via AKT, resultando em aumento da proliferação celular, sobrevivência e invasão tecidual das células neoplásicas. Estas mutações estão presentes em 30% a 50% dos carcinomas de células claras (20).

Carcinomas ovarianos endometrioides costumam ocorrer em pacientes mais jovens, ser detectados em estádios mais iniciais e ocorrer simultaneamente com carcinomas do endométrio. Acredita-se que essa apresentação clínica de tumores de ovário e endométrio síncronos é decorrente de uma carcinogênese comum, ainda a ser esclarecida (22). As principais alterações moleculares envolvendo essas neoplasias são mutações nos genes CTNNB1 (31% a 53%), PIK3CA (15% a 40%), ARID1A (30%) e PPP2R1A (7% a 16%) (20).

### **Lesão precursora**

A endometriose, em sua forma atípica, é considerada precursora do câncer de ovário (25). Caracteriza-se pela presença de células com núcleos grandes, hiper cromáticos, com razão núcleo-citoplasma aumentada e proliferação. Achados esses também vistos na hiperplasia atípica e neoplasia intraepitelial do endométrio que se constituem, também, em lesões precursoras (21). Células malignas apresentam instabilidade genômica, bem como a endometriose, em que se demonstra alterações genéticas adquiridas somaticamente. Tal propriedade pode resultar em expansão clonal de células anormais geneticamente. Outras características que compartilham são a capacidade de invasão, adesividade e o potencial metastático (21, 26). Além disso, foi observado uma continuidade morfológica entre a endometriose e o carcinoma associado (20).

Acredita-se que no interior dos cistos endometrióticos e também no fluido peritoneal de pacientes com endometriose, ocorra um microambiente de stress oxidativo induzido pelo acúmulo de sangue, ferro, hemoglobina (hb) e ferritina, resultante do sangramento menstrual periódico visto também no endométrio ectópico. Nesse ambiente existem espécies reativas de oxigênio (ROS) induzidas por ferro, como também citocinas inflamatórias e quimiocinas (24). Considera-se que o excesso de ferro e outros componentes seja decorrente da insuficiência no processo de lise, função exercida pelos macrófagos. Em pacientes com endometriose, esta via de depuração pode ser primariamente defeituosa ou resultante da insuficiência ou inabilidade dos macrófagos em lidar com grandes quantidades de ferro e hb (25). O excesso de stress oxidativo gerado como consequência do desbalanço entre a grande produção de ROS e a insuficiência de barreiras antioxidantes está implicada na progressão

endometriose-endometriose atípica e carcinoma. Outrossim, estima-se que as células endometrióticas possuem mecanismos que funcionam em prol da regulação do excesso intracelular de ROS, como a enzima heme-oxigenase-1, que é expressa em endométrio ectópico. Essa capacidade aumentada de resistir ao dano oxidativo faz com que a célula adquira uma propriedade citoprotetora, em que torna-se mais resistente à apoptose. Devido a esse obstáculo, a morte celular, os danos ao DNA, a aneuploidia, a instabilidade genética e as mutações convergem para uma potencial via de carcinogênese. Portanto, explorar tais mecanismos supracitados é imprescindível para a compreensão da relação entre endometriose e câncer de ovário (24,25).

### **Manejo de pacientes com endometriose - reduzindo o risco**

Na tentativa de esclarecer o achado apresentado por alguns estudos de que pacientes com EAOc têm um melhor prognóstico de que as pacientes N-EAOc, Paolo Vercellin e col. (22), em um estudo de revisão sobre o assunto, não encontraram fortes evidências que suportem essa hipótese. Não foi demonstrado maior tempo livre de doença ou de sobrevida global. O fato das pacientes com EAOc, muitas vezes, apresentarem sintomas relacionados à endometriose, sendo submetidas a um processo de investigação ginecológica mais extenso, faz com que suas chances de detectar precocemente o câncer de ovário aumentem, e isso pode ser um fator confundidor de prognóstico. Assim, essas mulheres acabam apresentando doença de baixo grau, de menor estadiamento e com maior probabilidade de abordagem cirúrgica completa. Portanto, a endometriose pode não ser um fator independente de prognóstico (5, 22).

Embora a endometriose aumente o risco de desenvolvimento de câncer de ovário, é uma condição benigna e a extensa maioria das mulheres não irá progredir para a doença (5, 6, 26). Isto torna claro a necessidade de estabelecer critérios para identificar pacientes de maior risco e adotar medidas de monitorização, tratamento e aconselhamento (26).

A salpingo-forectomia bilateral, considerada o tratamento definitivo da endometriose, reduz a mortalidade por câncer de ovário por conceito. Mas não é racional e aconselhável que se

indique esse procedimento a todas as mulheres com endometriose, especialmente àquelas em idade reprodutiva e com desejo de engravidar (22, 26). Estudos realizados com mulheres na peri e pós-menopausa não conseguiram demonstrar, especialmente na presença de endometrioma, qual a estratégia é mais efetiva, monitoramento clínico ou remoção cirúrgica dos ovários. Quando os endometriomas possuem histologia típica e são de até 5 cm, conforme Paolo Vercellin e col. (22), qualquer uma das condutas pode ser adotada. Já os benefícios de monitoramento e rastreamento em mulheres com endometriose mas assintomáticas não foram devidamente estudados, sendo ainda desconhecidos (22).

Uma vez que ainda não se encontrou marcadores laboratoriais e clínicos que indiquem um maior risco de desenvolvimento de câncer ovariano pela endometriose e que a salpingo-ooforectomia bilateral não deva ser utilizada como um método profilático em âmbito populacional (5, 22, 26), os autores Farr R. Nezhat e col. (26) sugerem que é preciso discutir e esclarecer os riscos e benefícios das medidas preventivas, como cirurgia e bloqueio hormonal para prevenção, com as pacientes que apresentam determinados critérios que aumentam os riscos para o desenvolvimento de EOAC (5, 22, 26). Os sinais de possível aumento de risco seriam: endometriose de longa data, endometriose diagnosticada na juventude, pacientes com endometriomas e endometriose associada com infertilidade. O monitoramento das mulheres que escolhem não fazer a cirurgia deve ser feito de forma rigorosa, com periódicos exames de ultrassom vaginal, e, quando possível, exame de ressonância magnética, para a detecção de qualquer mudança de características nos endometriomas que possam indicar malignidade, como aparecimento de nódulos murais, aumento de tamanho, aparecimento de projeção papilares, alterações na vascularização (22, 26).

Apesar de haver uma associação entre endometriose e EOAC, o rastreamento não é recomendado, pois a endometriose não é considerada uma lesão pré maligna. Não existem evidências indicando que a remoção profilática das lesões endometrióticas reduzam o risco de EOAC (27). Todavia, o uso de anticoncepcional oral é recomendado, visto que diminui o risco geral de câncer de ovário em todas as usuárias (28, 29, 30).

## Conclusão

Embora a endometriose não possa ser considerada como um fator independente de prognóstico, sabe-se que as mulheres com endometriose têm um risco aumentado para o desenvolvimento de câncer de ovário (6, 7, 19, 25). E, ainda que os processos que relacionam essas duas condições não estejam amplamente desvendados e não se tenha métodos mais definidos para o rastreamento e acompanhamento (5, 26), as mulheres com endometriose devem ser informadas sobre esse aumento de risco. Além disso, devem ser discutidos os fatores que estão relacionados com esse aumento, como diagnóstico precoce, longa data de diagnóstico, presença de endometriomas, o não uso prolongado de contraceptivo oral, nuliparidade e histórico familiar. Como também, os riscos e benefícios envolvidos na realização de cirurgias e tratamento hormonal.

## Referências

1. VIEIRA, G. C. D.; SILVA, J. A. C. da; PADILHA, R. T.; PADILHA, D. de M. M. Endometriosis: causes, implications and treatment of female infertility through assisted reproduction techniques. *Research, Society and Development*, [S. l.], v. 9, n. 10, p. e6859109128, 2020.
2. CARDOSO, Jéssica Vilarinho et al. Epidemiological profile of women with endometriosis: a retrospective descriptive study. *Rev. Bras. Saude Mater. Infant. Recife*, v. 20, n. 4, p. 1057-1067, Dec. 2020.
3. Working group of ESGE, ESHRE, and WES, Saridogan E, Becker CM, et al. Recommendations for the surgical treatment of endometriosis-part 1: ovarian endometrioma. *Gynecol Surgery*, vol. 14, n. 1, p. 27, 2017.
4. BARRETA, Amílcar. Carcinomas de ovário associados à endometriose: expressão de marcadores proteicos de terapia alvo e prognóstico. 2018. 1 recurso online (162 p.). Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, SP. Disponível em: <<http://www.repositorio.unicamp.br/handle/REPOSIP/331545>>. Acesso em: 3 set. 2018.
5. KOBAYASHI H. Ovarian cancer in endometriosis: epidemiology, natural history, and clinical diagnosis. *Int J Clin Oncol*. 2009 Oct;14(5):378-82.
6. KIM HS, KIM TH, CHUNG HH, SONG YS. Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014 Apr 2;110(7):1878-90.

7. KIM HS, KIM MA, LEE M, SUH DH, KIM K, NO JH, CHUNG HH, KIM YB, SONG YS. Effect of Endometriosis on the Prognosis of Ovarian Clear Cell Carcinoma: A Two-Center Cohort Study and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2015 Aug;22(8):2738-45.
8. BENTO, P. A. S.; MOREIRA, M. C. N. A experiência de adoecimento de mulheres com endometriose: narrativas sobre violência institucional. *Ciência e Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 22, n. 9, p. 3023-3032, 2017.
9. GUO SW. Endometriosis and ovarian cancer: potential benefits and harms of screening and risk-reducing surgery. *Fertil Steril*. 2015 Oct;104(4):813-830. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.006.
10. KRÁLÍČKOVÁ M, LOSAN P, VETVICKA V. Endometriosis and cancer. *Womens Health (Lond)*. 2014 Nov;10(6):591-7.
11. BALDI A, CAMPIONI M, SIGNORILE PG. Endometriosis: pathogenesis, diagnosis, therapy and association with cancer (review). *Oncol Rep*. 2008 Apr;19(4):843-6.
12. Alonso-Espías M, Spagnolo E, García-Pineda V, Hernández-Gutiérrez A, Zapardiel I. Realmente la endometriosis puede producir cáncer? Revisión de la literatura. *Toko - Gin Pract*; vol. 79, n. 2, p. 88-96, 2020
13. VAN GORP T, AMANT F, NEVEN P, ET AL. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:349-71.
14. MATALLIOTAKIS M, MATALLIOTAKI C, GOULIELMOS GN, ET AL. Association between ovarian cancer and advanced endometriosis. *Oncol Lett* 2018;15: 7689-92.
15. NISHIDA M, WATANABE K, SATO N, ET AL. Malignant transformation of ovarian endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2000;50(Suppl 1):18-25.
16. OXHOLM D, KNUDSEN UB, KRYGER-BAGGESEN N, RAVN P. Postmenopausal endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007 Oct;86(10):1158-64.
17. SAMPSON JA. Endometrial carcinoma of the ovary arising in endometrial tissue in that organ *Arch Surg*. 1925;10:1.
18. MOROTTI M, REMORGIDA V, VENTURINI PL, FERRERO S. Endometriosis in menopause: a single institution experience. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Dec;286(6):1571-5.
19. PEARCE CL, TEMPLEMAN C, ROSSING MA, LEE A, ET AL. Ovarian Cancer Association Consortium. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol*. 2012 Apr;13(4):385-94.
20. FADARE O, PARKASH V. Pathology of Endometrioid and Clear Cell Carcinoma of the Ovary. *Surg Pathol Clin*. 2019 Jun;12(2):529-564.

21. KAJIYAMA H, SUZUKI S, YOSHIHARA M, TAMAUCHI S, YOSHIKAWA N, NIIMI K, SHIBATA K, KIKKAWA F. Endometriosis and cancer. *Free Radic Biol Med*. 2019 Mar;133:186-192.
22. VERCELLINI P, VIGANÒ P, BUGGIO L, MAKIEVA S, SCARFONE G, CRIBIÙ FM, PARAZZINI F, SOMIGLIANA E. Perimenopausal management of ovarian endometriosis and associated cancer risk: When is medical or surgical treatment indicated? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Aug;51:151-168.
23. PEJOVIC T, THISTED S, WHITE M, NEZHAT FR. Endometriosis and Endometriosis-Associated Ovarian Cancer (EAOC). *Adv Exp Med Biol*. 2020;1242:73-87.
24. BRUNTY S, MITCHELL B, BOU-ZGHEIB N, SANTANAM N. Endometriosis and ovarian cancer risk, an epigenetic connection. *Ann Transl Med*. 2020 Dec;8(24):1715.
25. HEIDEMANN LN, HARTWELL D, HEIDEMANN CH, JOCHUMSEN KM. The relation between endometriosis and ovarian cancer - a review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014 Jan;93(1):20-31.
26. NEZHAT FR, PEJOVIC T, REIS FM, GUO SW. The link between endometriosis and ovarian cancer: clinical implications. *Int J Gynecol Cancer*. 2014 May;24(4):623-8.
27. KAREN J CARLSON. Screening for ovarian cancer. In: *UpToDate*, Barbara Goff (Ed), Joann G. Elmore (Ed). Waltham, MA. 2020.
28. HAVRILESKY LJ, MOORMAN PG, LOWERY WJ, GIERISCH JM, COEYTAUX RR, URRUTIA RP, ET AL. Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*. 2013;122(1):139-47.
29. RUSSO A, CALÒ V, BRUNO L, RIZZO S, BAZAN V, DI FEDE G. Hereditary ovarian cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2008;69:28-44.
30. LUIZ BM, MIRANDA PF, MAIA EMC, MACHADO RB, GIATTI MJL, FILHO AA, ET AL. Estudo epidemiológico de pacientes com tumor de ovário no município de Jundiáí no período de junho de 2001 a junho de 2006. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2009;55(3):247-53. 24.