

Perfis epidemiológicos de pacientes com cânceres hereditários

Epidemiological profile of patients with hereditary cancers

Elisa Klug Hansen¹, Agda Luana Muraroto², Samya Hamad Mehanna¹, Paulo Eduardo Dietrich Jaworski¹

RESUMO

Introdução: Câncer é o nome designado às neoplasias malignas que acometem órgãos ou tecidos, sendo basicamente doença genômica. As modificações genéticas podem acontecer em células somáticas ou hereditárias. Quando diagnosticado dano gênico específico, pode ser necessário aconselhamento genético, de acordo com critérios de seleção.

Objetivo: Traçar o perfil epidemiológico de pacientes oncológicos, focando nas anormalidades genéticas identificadas e avaliar a efetividade de aconselhamento genético.

Método: Coleta de dados dos prontuários eletrônicos dos pacientes oncológicos atendidos nos serviços de oncologia, ginecologia e obstetrícia, urologia e cirurgia geral de hospital universitário, no período entre dezembro de 2017 a dezembro de 2018. A amostra final foi composta por 337 indivíduos.

Resultado: Os casos foram mais frequentes em mulheres, e a neoplasia mais prevalente foi câncer de mama. Ao todo, 32% possuía de fato casos de câncer na família, e apenas 7% realizou algum tipo de pesquisa genética, destacando-se as mutações: HER2, KRA-S, MLH1, BRCA1, BRCA2 e R337H TP53. Entre aqueles que realizaram testes, 55% tiveram o tratamento modificado após o resultado. Porém, 58 tinham indicação para realização de teste e/ou aconselhamento genético.

Conclusão: Demonstrou-se baixa prevalência de hereditariedade na população estudada por possível dificuldade na avaliação da capacidade técnica para coleta de informações e disponibilidade de oncogenética no Sistema Único de Saúde, pois a realização dos testes na amostra foi significativamente menor do que a esperada de acordo com protocolos nacionais e internacionais.

PALAVRAS-CHAVE: Síndromes neoplásicas hereditárias. Aconselhamento genético. Sistema único de saúde.

Mensagem Central

Câncer é basicamente doença genômica. As modificações genéticas podem acontecer em células somáticas ou hereditárias. Quando diagnosticado dano gênico específico, pode ser necessário aconselhamento genético, de acordo com critérios de seleção. Este estudo procurou traçar o estado da arte focando nas anormalidades genéticas identificadas para avaliar a efetividade de aconselhamento genético.

Perspectiva

houve baixa prevalência de hereditariedade na população estudada; contudo, ela pode ter sido devida à falha na capacidade técnica da coleta de informações e na disponibilidade de serviços de oncogenética no Sistema Único de Saúde. Tendo isto em conta, a realização dos testes genéticos deve ser ampliada pois está menor do que a esperada de acordo com protocolos nacionais e internacionais.

ABSTRACT

Introduction: Cancer is the name given to malignant neoplasms that affect organs or tissues and is basically a genomic disease. Genetic modifications can occur in somatic or hereditary cells. When specific gene damage is diagnosed, genetic counseling may be necessary, according to selection criteria.

Objective: To outline the epidemiological profile of cancer patients, focusing on the genetic abnormalities identified and to evaluate the effectiveness of genetic counseling.

Method: Data collection from the electronic medical records of cancer patients treated in the oncology, gynecology and obstetrics, urology and general surgery services of a university hospital, between December 2017 and December 2018. The final sample consisted of 337 individuals.

Result: Cases were more frequent in women, and the most prevalent neoplasm was breast cancer. Overall, 32% had actual cases of cancer in the family, and only 7% underwent some type of genetic research, highlighting the mutations: HER2, KRA-S, MLH1, BRCA1, BRCA2 and R337H TP53. Among those who underwent testing, 55% had their treatment modified after the result. However, 58 had an indication for testing and/or genetic counseling.

Conclusion: A low prevalence of heredity was demonstrated in the population studied due to possible difficulty in assessing the technical capacity for collecting information and the availability of oncogenetics in the Unified Health System, since the performance of tests in the sample was significantly lower than expected according to national and international protocols

KEYWORDS: Hereditary neoplastic syndromes. Health system. Genetic counseling.

¹Instituto Presbiteriano Mackenzie, São Paulo, SP, Brasil;

²Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Nenhum | Recebido em: 05/07/2024 | Aceito em: 22/10/2024 | Correspondência: elisaklughansen@hotmail.com | Editor Associado: Jurandir Marcondes Ribas Filho

How to cite:

Hansen EK, Muraroto AL, Mehanna SH, Jaworski PED. Perfis epidemiológicos de pacientes com cânceres hereditários. BioSCIENCE. 2024;82:e049

INTRODUÇÃO

Câncer se refere às neoplasias malignas sendo basicamente doença genômica, visto que células normais sofrem modificações no seu material genético (ácido desoxirribonucleico - DNA) até começarem a se proliferar desordenadamente, com capacidade de invasão e produção de metástases. Desta forma, durante a carcinogênese, existem inúmeras etapas que envolvem múltiplos genes, advindas de perdas cromossômicas, quebras, mutações, instabilidade genética, ampliações gênicas e mecanismos epigenéticos.¹

As modificações genéticas podem acontecer em 2 tipos de linhagens celulares, definindo características com relação a probabilidade de desenvolver a doença e seu rastreamento. Em 90% dos casos, elas decorrem de desordem somática, em que as mutações são adquiridas com o tempo, definidas como câncer esporádico. Já de 3-5% dos casos, essas alterações podem ter origem hereditária, caracterizando o "câncer hereditário", onde o agente causal é transmitido através das gerações, podendo a neoplasia ocorrer em idades mais precoces.²

Dessa forma, algumas particularidades fenotípicas presentes em um sujeito e/ou família podem ser meio para o reconhecimento de indivíduos com chance elevada de mutações genéticas hereditárias, a exemplo de tumores com sequência de gerações acometidas, idade precoce ao diagnóstico, múltiplos membros de uma família apresentando o mesmo câncer, ou neoplasias relacionadas e sincrônicas em um mesmo indivíduo.³

Isto posto, o reconhecimento precoce de risco genético (predisposição para a doença) no serviço de saúde possibilita o encaminhamento e o rastreamento dos pacientes e seus familiares.⁴ Sendo assim, o objetivo da presente pesquisa é levantar o perfil epidemiológico dos pacientes oncológicos atendidos em um hospital brasileiro público e universitário, focando nas anormalidades genéticas identificadas neste grupo.

MÉTODO

Trata-se de estudo retrospectivo, observacional e transversal, baseado em coleta de dados de prontuários dos Serviços de Oncologia, Ginecologia e Obstetrícia, Urologia e Cirurgia Geral do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil, no período entre dezembro de 2017 a dezembro de 2018. A coleta de dados iniciou-se após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa de Seres Humanos (número do parecer: 4.991.170, CAAE 51404721.2.0000.0103)

Os critérios de inclusão foram focados naqueles com diagnósticos oncológicos submetidos a procedimentos, consultas ou internamentos. Já casos com dados de prontuário insuficientes foram excluídos, bem como os transferidos para outros serviços.

Foram analisadas as seguintes variáveis: idade, idade em que foi feito o diagnóstico, sexo, autodeclaração de raça, histórico familiar, comorbidades, fatores de risco, diagnóstico, pesquisa

de mutações ou alterações genéticas hereditárias, tratamento baseado no aconselhamento/mapeamento e óbitos. Essas variáveis foram elencadas pois correspondiam aos fatores biológicos, demográficos e sociais, relacionados à necessidade de aplicação devida de recursos da oncogenética no sistema de saúde. Após integração das informações, os critérios foram aplicados individualmente a cada paciente. Neste ponto, os prontuários que estavam incompletos, prejudicando a correta análise da variável foram contabilizados como se não possuíssem indicação de aconselhamento genético.

Análise estatística

Os dados obtidos foram transcritos de acordo com o protocolo de dados em planilhas do Microsoft Excel. Ao analisar as variáveis quantitativas, foram utilizados métodos estatísticos clássicos para cálculo de frequência. As prevalências descritas, foram então comparadas com a literatura acerca do tema. Assim, os fatores categóricos estão retratados na forma de número e porcentagem. Enquanto os fatores quantitativos estão retratados na forma de média, moda, mediana e desvio-padrão. Ao final realiza-se a caracterização demográfica dos pacientes oncológicos e identificação das anormalidades genéticas.

RESULTADO

Entre o período de dezembro de 2017 e dezembro de 2018, foram analisados 5.140 prontuários. Deste total, 337 (6,55%) foram selecionados e admitidos no estudo pelos critérios de elegibilidade.

Fundamentalmente a amostra foi constituída pelos ambos os gêneros com correspondência de 47% de homens e 53% de mulheres. Em relação à autodeclaração de raça, a maior parte se dizia branca, representando 88% do total. O restante era etnia parda (6%), preta (2%) e 4% dos prontuários não traziam essa informação. Acerca dos falecimentos, 21% foram a óbito enquanto estavam em tratamento.

Conforme a faixa etária, a idade mínima foi de 19 e a máxima de 93 anos (média 62,76, moda 74, mediana 64, desvio-padrão 14,07). Assim, o intervalo de idade mais dominante foi de 73-81 anos, com 21,4% amostral. Dados sobre as idades no diagnóstico, elas variaram de 10-89 anos (média 58,20, moda 60, mediana 60, desvio-padrão 13,98).

Foram coletados 337 casos, sendo divididos aqueles com apenas 1 câncer ou com 2 cânceres ativos. A distribuição dos tumores encontrados mostrou predomínio na mama (n = 83), o que resulta em 24% da amostra. Em segundo lugar veio o da próstata (n = 55) casos do total (16%), e em seguida o colorretal com 14% (n = 48). Outros tumores malignos com destaque foram da bexiga e colo uterino, ambos com 8% de prevalência (Tabela 1). É importante ressaltar que dos casos de mama e próstata, 1 homem apresentou essas 2 neoplasias simultaneamente. Já o restante da distribuição de indivíduos com mais de um câncer estão expostos na Tabela 2.

Quanto aos principais fatores de risco para o desenvolvimento do câncer, foram coletadas informações sobre: diabetes melito (DM) tipo II, hipertensão arterial sistêmica (HAS), histórico pregresso de câncer, obesidade, tabagismo e etilismo. A presença de DM tipo II da amostra foi de 16%, enquanto a de obesidade foi de 7%. Já a respeito da HAS, resultou em 41%. Apenas 1% da amostra apresentou histórico pregresso de câncer. A respeito de condições de hábitos de vida, o tabagismo prevalece com 37%, enquanto o etilismo com 15%. Ainda, uma parcela importante, aproximadamente 32%, dos pacientes não manifestaram comorbidade ou vícios.

Ademais, foram coletados dados sobre o histórico familiar dos 337 pacientes. Os resultados estão apresentados na Figura, sendo que, do total, 37% possuíam histórico de câncer positivo na família. Porém, infelizmente 46% dos prontuários não apresentavam essa informação descrita.

TABELA 1 — Distribuição dos pacientes conforme o tipo de câncer

Tipos de câncer	Quantidade	Porcentagem (aproximada)
Bexiga	29	8%
Cabeça e pescoço	7	2%
Colo uterino	27	8%
Colorretal	48	14%
Endométrio	9	2,6%
Esôfago	3	0,8%
Gástrico	9	2,6%
Hepático	3	0,8%
Linfoma	3	0,8%
Lipossarcoma	1	0,2%
Mama	83	24%
Mioepitelioma	1	0,2%
Renal	6	1,7%
Ovário	2	0,5%
Pâncreas	7	2%
Pele	19	5%
Próstata	55	16%
Pulmão	3	0,8%
Testículo	1	0,2%
Tireoide	3	0,8%
Vesícula	1	0,2%
Vias biliares	1	0,2%

TABELA 2 — Distribuição dos pacientes que possuíam mais de 1 câncer ativo

Indivíduos com mais de 1 neoplasia	Quantidade	Porcentagem (aproximada)
Bexiga + boca	1	0,2%
Bexiga + pele	1	0,2%
Colorretal + bexiga	1	0,2%
Colorretal + esôfago	1	0,2%
Colorretal + leucemia	1	0,2%
Colorretal + pele	1	0,2%
Mama + bexiga	1	0,2%
Mama + ovário	1	0,2%
Mama + próstata	1	0,2%
Mama + renal	1	0,2%
Próstata + esôfago	1	0,2%
Próstata + leucemia	1	0,2%
Próstata + pele	1	0,2%
Próstata + renal	1	0,2%
Renal + colo uterino	1	0,2%
Renal + leiomiiossarcoma	1	0,2%

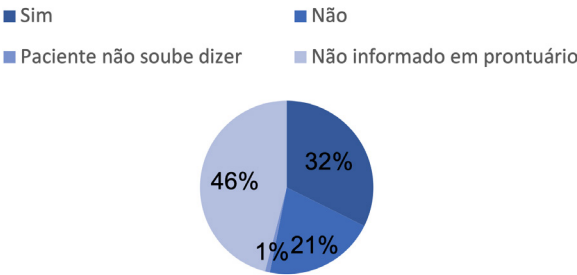


FIGURA — Distribuição dos pacientes segundo informação do histórico familiar

De acordo com a pesquisa, 7% dos pacientes realizaram alguma pesquisa genética, totalizando 22 pessoas, e realizados 8 testes FISH para HER2, 3 da mutação KRA-S e pesquisas da mutação FGFR e solicitações específicas para BRAF, BCR-ABL1, SDHB e genes VUS, BRCA 1 e BRCA 2, painel genético, MLH1, R337H e cariótipo (46, XX [20], Tabela 3). Dessas mutações, podem ser consideradas germinativas as SDHB, R337H, MLH1, BRCA1 e BRCA2, contabilizando 4 pacientes com condições hereditárias (1,2% do total da amostra). Ainda, 55% dos testados tiveram tratamento modificado segundo o resultado genético.

TABELA 3 — Distribuição dos indivíduos de acordo com a solicitação de pesquisa genética

Solicitação de pesquisa genética	Quantidade
KRA-S	3
BRAF	1
BCR-ABL1	1
FGFR	3
SDHB + genes VUS	1
BRCA 1 e BRCA 2	1
Painel genético	1
MLH1	1
R337H	1
Pesquisa de cariótipo (46, XX [20])	1
FISH (HER2)	8

DISCUSSÃO

Gênero, raça e tipo de neoplasia

De acordo com a estimativa mundial, em 2018, o tipo mais frequente de câncer foi o de pulmão; em segundo lugar o de mama, seguido pelo colorretal e próstata, excluindo-se o câncer de pele não melanoma. Já no Brasil, segundo a estimativa de 2020 do Instituto Nacional de Câncer (INCA), os cânceres de mama e próstata estariam em segundo lugar, seguidos pelo colorretal, pulmão e estômago.⁵ Essa estimativa do INCA está em concordância com o levantamento da presente pesquisa, visto que aqui observou-se maior incidência de câncer de mama, seguido pela próstata, e colorretal.⁵

Em relação aos dados de sexo, a literatura refere que a incidência de câncer é 19% maior entre os homens.⁶ Na presente pesquisa os casos foram ligeiramente mais prevalentes nas mulheres, o que pode ser justificado pelas diferenças amplas que existem entre as regiões no que se refere à exposição a fatores de risco, cânceres associados e barreiras à prevenção e detecção precoce de câncer.⁶

Os riscos dos tumores malignos se alteram, também, entre etnias ou raças. Algumas dessas dessemelhanças podem retratar características genéticas próprias, as quais se encaixam em fatores de risco não modificáveis, ao mesmo tempo que outras podem estar associadas a fatores ambientais e hábitos de vida.⁷ Tendo isso em vista, certas divergências com a literatura levantada podem ser devido à diferença do tamanho amostral.

Segundo Zangh et al.⁸ a raça branca foi predominante, de modo igual a esta pesquisa. Entretanto, a prevalência de pessoas pretas atendidas no hospital é de 2%, contrapondo-se a pesquisa citada que relata prevalência média de 12,2%.

Idade, comorbidades e óbito

Em relação aos dados sobre as idades e as idades no diagnóstico, a literatura e a pesquisa convergem. Ou seja, a incidência de tumores malignos cresce à medida que a idade avança, de tal modo que nas últimas décadas o crescimento se torna exponencial.⁹ Observa-se que a maior porcentagem se encontra na faixa etária acima dos 55 anos, tanto na idade atual do paciente quanto na idade do diagnóstico, sendo assim, concordando com o que Fane e Weeraratna⁹ já haviam constatado. Desse modo, devido ao envelhecimento e avanço populacional, a ocorrência e a mortalidade do câncer vêm crescendo no mundo. Esse fato se deve pela correlação com o desenvolvimento socioeconômico da sociedade e mudanças no estilo de vida.^{10,11}

No entanto, sabe-se que atualmente a incidência de câncer em pessoas jovens, com menos de 50 anos, está aumentando, apesar das neoplasias estarem ligadas diretamente ao envelhecimento.¹² O levantamento dos pacientes oncológicos do hospital demonstrou isso, sendo a ocorrência de indivíduos com menos de 50 anos que apresentavam algum tipo de câncer, ou o diagnóstico foi feito antes dessa idade, em 28,6% e 36,5%, respectivamente.

Ademais, é imprescindível analisar os fatores de risco associados ao desenvolvimento das neoplasias, os dados demonstraram que a presença de diabetes melito tipo II está relacionada aos índices aumentados de muitos tipos de cânceres e mortalidade. A literatura ressalta que o vínculo entre diabetes tipo II e inúmeros tipos de cânceres acontece em aproximadamente 14% dos casos.¹³ Nesta pesquisa, a presença foi de 16%.

Em relação à obesidade notou-se que, comparando este estudo com a literatura, há aumento na prevalência nos casos de cânceres. Muitas pesquisas relatam que essa doença pode ampliar os riscos de desenvolvimento de diversos cânceres.¹⁰ De acordo com a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) em 2018, nas últimas quatro décadas, 4% dos novos cânceres diagnosticados e adultos foram conectados a IMC alto.¹⁰

Além disso, outra comorbidades que está presente constantemente nos pacientes oncológicos é a hipertensão arterial sistêmica.¹⁴ A incidência dela, segundo a literatura, é alta e por volta de 38%.¹⁵ Esse dado concorda com os resultados encontrados.

Já no que se refere ao tabagismo, sabe-se que é grave problema para a saúde pública e, ainda, é o segundo

fator de risco modificável para doenças crônicas não transmissíveis. Dessa maneira, a ocorrência nos casos de câncer associado com o tabagismo vem se expandindo nos últimos anos.¹⁶ No Brasil, embora as taxas de fumantes tenham sido reduzidas em mais de 50% nos últimos anos, ainda se encontra em alto índice. Segundo estimativas, o câncer é a segunda doença com maior número de mortes atribuídas ao tabagismo.¹⁷ Com isso, mais uma vez, o estudo realizado relata ainda o alto índice de tabagismo na população e que tem grande relação com desenvolvimento de neoplasias.

Outra variável da pesquisa foi o consumo de álcool, o qual esteve presente em 15% da amostra. Aproximadamente 4% dos cânceres no mundo são causados pelo etilismo. O consumo alcoólico, mesmo em baixos níveis, está relacionado ao aumento do risco para vários tipos de câncer, incluindo das vias aéreas, do aparelho digestório, mama e outros em menor grau, como melanoma.¹⁸

Isto posto, no Brasil, a incidência e a mortalidade dos cânceres ainda são altas. Há, ainda, número considerável de registros dessa doença e de óbitos, quando comparados aos índices mundiais. Contrastando as regiões do Brasil, a Região Sul é a que representa maior incidência de neoplasias. Isso pode ser atribuído à maior longevidade, hábitos de vida e maior número de diagnósticos.¹⁹ Ademais, segundo Schneider et al.¹⁶, em 2018, o Brasil apresentou mais de 500 mil novos casos e apontou mortalidade superior a 20%. Dessa maneira, esta pesquisa condiz com a literatura, uma vez que foi realizada em um hospital localizado na Região Sul do país e mostrou mortalidade pareada.

Histórico pessoal e familiar de câncer

Segundo Murphy, Gerber e Pruitt,²⁰ 1/4 dos idosos e mais de 10% dos adultos norte-americanos portariam um segundo câncer após o tratamento da primeira neoplasia. Ainda, o risco de desenvolver um segundo tumor maligno não associado com o primeiro é de 3,5% a 36,9% conforme a idade e o tipo da neoplasia. O presente estudo analisou prontuários do período de 1 ano, e a prevalência de pacientes com um segundo câncer foi de apenas 1%.

Um outro achado importante foi sobre a presença de histórico familiar nos prontuários médicos. Este dado foi chave importante para diagnóstico e seguimento dos pacientes, principalmente na área de oncologia. Geralmente, os pacientes são encaminhados para serviços de oncogenética, por exemplo, justamente por possuírem histórico familiar de câncer expressivo.²¹ Considerando dificuldades financeiras, a maneira mais simples para suspeitar de câncer familiar e estratificar os pacientes, seria pelo registro de histórico familiar constante, seja especificamente oncológico ou de doenças relacionadas às síndromes oncológicas familiares.²¹

Tendo isso em vista, de acordo com os resultados verificados (Figura), 155 prontuários da amostra (46%) não traziam a informação de histórico familiar do paciente sabidamente oncológico. Esse resultado é ligeiramente maior do que o encontrado em outro hospital universitário brasileiro, no ano de 2008. Nele, no mínimo 31,5% não tinham sua história familiar documentada,²² também

semelhante a outro realizado no Rio Grande do Sul, em 2021, em que 44,5% da amostra não possuía a informação registrada.²³ Outro ponto a ser destacado é a ausência da idade e grau de parentesco de muitos familiares nos registros de prontuário da presente pesquisa. Logo, nota-se certa falha técnica dos profissionais em atendimento, podendo prejudicar estes resultados e, principalmente, diminuir as possibilidades de seguimento. Isso influencia não só o aconselhamento genético, mas também a prevenção secundária (exames de rastreamento).

Visto a observação da mesma dificuldade em outros estudos, percebe-se que esta falha é multilocal no país. No entanto, não é possível fazer maiores generalizações, sendo necessária discussão acerca do tema na formação dos profissionais de saúde, principalmente médicos, e saber orientar os com histórico familiar positivo que não compreendem a necessidade de redobrar os cuidados em relação a outros pacientes com câncer.²¹

De acordo com os resultados, dos 337 prontuários, 124 (37%) registram histórico familiar positivo para câncer (Figura)), valor inferior ao encontrado em alguns estudos brasileiros dos últimos 17 anos.²²⁻²⁴ Ressalta-se que esses estudos não se referem a uma amostra variada de sítios primários de câncer, como o presente trabalho, mas sim a dados específicos para câncer colorretal²³ e de mama.²⁴ Para adequada comparação, são necessários mais estudos com amostra heterogênea e recentes.

Posto isso, a fim de ter a possibilidade de melhor diagnóstico, terapia alvo ou prevenção em familiares, os pacientes podem se beneficiar de testes genéticos somáticos com triagem molecular. Destaca-se que essa possibilidade não se restringe apenas a casos de suspeita de síndrome familiar, enfatizando-se assim terapia alvo, diagnóstico e medicina de precisão.²⁵

No presente trabalho, do total da amostra, 22 pessoas (7%) realizaram algum tipo de teste genético, seja por suspeita de doença familiar ou não. Por outro lado, de acordo com o INCA, 8 5-10%, de todos os casos, são hereditários. Analisando então o espaço amostral do estudo, tem-se que das 337, apenas 4 pessoas tiveram diagnóstico de câncer familiar (1,2%), sendo esse valor realmente abaixo do esperado, principalmente em hospital de referência para a região. Das 22 pessoas que realizaram teste genético, mais da metade (55%) teve acesso a tratamento direcionado ao resultado do teste genético, mostrando que a pesquisa gênica foi essencial para a orientação terapêutica.

Assim, a oncogenética se faz imprescindível para a medicina de precisão, sendo que os testes gênicos devem ser inseridos no atendimento adequado ao paciente. Nesse aspecto, se deve aprimorar a capacitação dos médicos, bem como desenvolvimento de diretrizes atualizadas e debates entre os serviços de saúde e o meio acadêmico, sempre visando o diagnóstico preciso e a melhor terapêutica para pacientes com câncer.

CONCLUSÃO

Houve baixa prevalência de hereditariedade na população estudada. Entretanto, percebe-se falha na capacidade técnica para coleta de informações e na

disponibilidade de serviços de oncogenética no Sistema Único de Saúde, pois a realização dos testes na amostra foi significativamente menor do que a esperada de acordo com protocolos nacionais e internacionais.

Contribuição dos autores

Conceituação: Elisa Klug Hansen

Investigação: Agda Luana Muraroto

Metodologia: Samya Hamad Mehanna

Redação (revisão e edição): Paulo Eduardo Dietrich Jaworski

REFERÊNCIAS

1. Nam AS, Chaligne R, Landau DA. Integrating genetic and non-genetic determinants of cancer evolution by single-cell multi-omics. *Nat Rev Genet.* 2020;22(1):3-18. <https://doi.org/10.1038/s41576-020-0265-5>
2. Oliveira PC. Suscetibilidade Genética Ao Câncer Hereditário E Esporádico Na População De Monte Santo-Ba [tese de doutorado]. Brasil: Fundação Oswaldo Cruz Instituto Gonçalo Moniz; 2018.
3. Docampo E, Martin M, Gangolf M, Harvengt J, Bulk S, Segers K, et al. Hérédité et cancer. *Rev Med Liege.* 2021;76(5-6):327-36.
4. Walker-Smith TL, Peck J. Genetic and Genomic Advances in Breast Cancer Diagnosis and Treatment. *Nurs Womens Health.* 2019;23(6):518-25. <https://doi.org/10.1016/j.nwh.2019.09.003>
5. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2019.
6. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimativas de incidência e mortalidade mundial para 36 cânceres em 185 países. *CA Câncer J Clin.* 2021;71(3):209-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
7. Instituto Nacional de Câncer (INCA). ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. Rio de Janeiro: INCA; 2020.
8. Zhang C, Zhang C, Wang Q, Li Z, Lin J, Wang H, et al. Differences in Stage of Cancer at Diagnosis, Treatment, and Survival by Race and Ethnicity Among Leading Cancer Types. *JAMA Netw Open.* 2020;3(4):e202950. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.2950>
9. Fane M, Weeraratna AT. How the ageing microenvironment influences tumour progression. *Nat Rev Cancer.* 2020;20(2):89-106. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0222-9>
10. Queiroz EALF, Carneiro PBF, Braz KN de S, Assunção GSA, de Oliveira CC, Lampugnani LD, et al. Obesidade e câncer: mecanismos envolvidos e intervenções terapêuticas. *Sci. Electronic Arch.* 2022;15(3):30-56. <https://doi.org/10.36560/15320221522>
11. Santos M de O, de Lima FC da S, Martins LFL, Oliveira JFP, Almeida LM de, Cancela M de C. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. *Rev. Bras. Cancerol.* 2023;69(1):e-213700. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2023v69n1.3700>
12. Sung H, Siegel RL, Rosenberg PS, Jemal A. Emerging cancer trends among young adults in the USA: analysis of a population-based cancer registry. *Lancet Public Health.* 2019;4(3):e137-47. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(18\)30267-6](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30267-6)
13. Cunha Júnior AD, Pericole FV, Carvalheira JBC. Metformin and blood cancers. *Clinics.* 2018;73(1):e412s. <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e412s>
14. Machado LPM, Godoy H. Hipertensão arterial no tratamento do câncer. *Rev SOCESP.* 2017;27(4):290-3. <https://doi.org/10.29381/0103-8559/20172704290-3>
15. van Dorst DCH, Dobbin SJH, Neves KB, Herrmann J, Herrmann SM, Versmissen J, et al. Hypertension and Prohypertensive Antineoplastic Therapies in Cancer Patients. *Circ Res.* 2021;128(7):1040-61. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318051>
16. Schneider UC, Schmidt TP, Correa VP, dos Santos AMM, da Rocha BV, Garcia LP, et al. Tobacco-related neoplasms: survival analysis and risk of death of population data from Florianópolis, SC. *Rev. saúde pública.* 2022;56:16. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2022056003651>
17. Pinto M, Bardach A, Palacios A, Biz A, Alcaraz A, Rodriguez B, et al. A Carga do tabagismo no Brasil e benefício potencial do aumento de impostos sobre os cigarros para a economia e para a redução de mortes e adoecimento. *Cad Saude Publica.* 2019;(35):e00129118. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00129118>

18. Rumgay H, Murphy N, Ferrari P, Soerjomataram I. Alcohol and Cancer: Epidemiology and Biological Mechanisms. *Nutrients*. 2021;13(9):3173. <https://doi.org/10.3390/nu13093173>
19. Panis C, Kawasaki ACB, Pascotto CR, Justina EYD, Vicentini GE, Lucio LC, et al. Revisão crítica da mortalidade por câncer usando registros hospitalares e anos potenciais de vida perdidos. *einstein* (São Paulo). 2018;16(1):eAO4018. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082018AO4018>
20. Murphy CC, Gerber DE, Pruitt SL. Prevalence of Prior Cancer Among Persons Newly Diagnosed With Cancer: An Initial Report From the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *JAMA Oncol*. 2018;4(6):832–6. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.3605>
21. Wood ME, Rehman HT, Bedrosian I. Importance of family history and indications for genetic testing. *Breast J*. 2020;26(1):100–4. <https://doi.org/10.1111/tbj.13722>
22. Viana DV, Góes JR, Coy CS, de Lourdes SAM, Lima CS, Lopes-Cendes I. Family history of cancer in Brazil: is it being used? *Fam Cancer*. 2008;7(3):229–32. <https://doi.org/10.1007/s10689-008-9180-1>
23. Rohenkohl CA, Pastorello J, Rodrigues NZ, Pandolfo G, Cassol OS. Epidemiological Profile of Patients with Colorectal Cancer from a Hospital in Rio Grande do Sul, Brazil. *J Coloproctol*. 2021;41(1):1–7. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1725048>
24. Palmero EI, Ashton-Prolla P, da Rocha JC, Vargas FR, Kalakun L, Blom MB, et al. Clinical Characterization and Risk Profile of Individuals Seeking Genetic Counseling for Hereditary Breast Cancer in Brazil. *J Genet Couns*. 2007;16(3):363–71. <https://doi.org/10.1007/s10897-006-9073-0>
25. Axilbund JE. Panel testing is not a panacea. *J Clin Oncol*. 2016;34:1433–5. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.5522>