

COMPARAÇÃO DE PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM CÂNCER DE TESTÍCULO E CÂNCER DE RIM VIA PERFIL GENÉTICO UTILIZANDO BANCO DE DADOS INTERNACIONAL

Matheus Rocha Javarotti¹
Rafael Rauber²

RESUMO: O presente estudo teve como objetivo comparar os perfis epidemiológicos e genéticos de pacientes com câncer de testículo e câncer de rim utilizando dados da plataforma internacional The Human Protein Atlas. Trata-se de um estudo retrospectivo e observacional, com análise de dados genéticos e demográficos de 133 pacientes com câncer de testículo e 867 com câncer renal. A análise revelou que o câncer de testículo afeta predominantemente homens jovens (20 a 40 anos), enquanto o câncer renal é mais frequente em idosos (acima de 60 anos). Em ambas as neoplasias, a maioria dos pacientes era de etnia branca. Foram identificados 13 genes comuns entre os dois tipos de câncer, com destaque para os genes BST2, IFI44 e HEXB, que demonstraram prognósticos desfavoráveis em ambos os casos, sugerindo potencial uso como biomarcadores. A pesquisa evidenciou uma possível correlação genética entre as duas doenças, reforçando a importância de estudos futuros que busquem entender melhor a inter-relação entre essas neoplasias, visando melhorias no diagnóstico precoce e estratégias terapêuticas personalizadas.

5044

Palavras-chave: Câncer de testículo. Câncer renal. Perfil genético. Epidemiologia. Biomarcadores.

ABSTRACT: This study aimed to compare the epidemiological and genetic profiles of patients with testicular cancer and kidney cancer using data from the international platform The Human Protein Atlas. It is a retrospective observational study, analyzing genetic and demographic data from 133 patients with testicular cancer and 867 with renal cancer. The analysis revealed that testicular cancer predominantly affects young men (aged 20 to 40), while kidney cancer is more common in the elderly (over 60 years). In both neoplasms, most patients were of white ethnicity. Thirteen genes were identified as common between both types of cancer, with emphasis on BST2, IFI44, and HEXB, which showed unfavorable prognosis in both cases, suggesting their potential use as biomarkers. The study highlighted a possible genetic correlation between the two diseases, reinforcing the need for further research to better understand the relationship between these neoplasms, aiming to improve early diagnosis and develop personalized therapeutic strategies.

Keywords: Testicular cancer. Renal cancer. Genetic profile. Epidemiology. Biomarkers.

¹Estudante do curso de Medicina, Centro Universitário Assis Gurgacz.

²Doutor em ciências: biologia celular e molecular e Professor Doutor nas matérias de biologia celular e genética do curso de Medicina, Centro Universitário Assis Gurgacz.

I. INTRODUÇÃO

O tumor de testículo é pouco frequente, represente cerca de 1% de todas as neoplasias do sexo masculino e cerca de 5% de todas as neoplasias urológicas. Na Europa a incidência do tumor de testículo é de 10 a cada 100.000 homens¹. É mais prevalente na população jovem, sendo os mais diagnosticados na faixa etária dos 15 aos 35 anos. De acordo com o livro de urologia da Universidade Estadual do Rio de Janeiro, esse câncer tem se tornado mais incidente, principalmente nos países industrializados, indicando um forte fator ambiental em sua etiologia². Contudo, a hereditariedade, síndromes genéticas e infertilidade também são fatores de risco importante para o desenvolvimento do câncer de testículo, segundo a Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo, indicando-se vigilância, como auto-exame e visitas periódicas ao urologista, para os pacientes com tais fatores de risco³. O diagnóstico da neoplasia de testículo é feito com marcadores tumorais, sendo os mais usados a gonadotrofina coriônica, alfa-feto proteína e LDH, que quando positivos, praticamente fecham o diagnóstico, podendo ainda ser feito exame de ultrassonografia de testículos ou tomografia computadorizada, que irão auxiliar no estadiamento da doença².

O tumor de rim é mais frequente que o de testículo, representando 2 a 3% de todas as neoplasias malignas e tendo uma incidência de 7 a 10 casos para cada 100.000 habitantes, por ano, no Brasil. É um tumor quase exclusivo de adultos, sendo muito raro em indivíduos abaixo dos 40 anos, com um pico de incidência entre os 60 e 70 anos. Nos homens essa neoplasia é de 2 a 3 vezes mais frequentes que nas mulheres, sendo o nono câncer mais comum em homens. Os fatores ambientais, como tabagismo, obesidade e hipertensão arterial, apresentam uma forte correlação com o desenvolvimento desse tumor, o que pode ser explicada pela diminuição e/ou estabilização da prevalência em países desenvolvidos. Contudo, fatores genéticos também possuem grande influência, alguns trabalhos indicam a maior prevalência do câncer renal em negros quando comparado aos brancos⁴. O diagnóstico da neoplasia renal é dada acidentalmente, cerca de 75% dos tumores renais são diagnosticados de maneira aleatória, por conta do uso frequente de exames de imagem, isso ocorre porque a maioria das lesões expansivas renais permanecem assintomáticas e não palpáveis até os estágios mais avançados da doença⁵.

A plataforma The Human Protein Atlas, é uma banco de dados genéticos europeu, desenvolvido pelo KTH Royal Institute of Technology em colaboração com outras instituições

acadêmicas e científicas e tem como objetivo mapear de forma detalhada a distribuição e expressão de todas as proteínas do corpo humano, utilizando técnicas avançadas de biologia molecular. O site também possui informações de proteínas associadas a doenças, como o câncer, trazendo genes ligados à expressão dessas proteínas e dados sobre os pacientes em que essas doenças foram estudadas. Promovendo, assim, uma compreensão das funções biológicas e patológicas das proteínas, ajudando nas pesquisas e evoluções biomédicas.

Considerando todas as informações, esse trabalho tem como objetivo traçar um perfil epidemiológico comparativo entre o câncer de testículo e o câncer renal, baseado em um banco de dados genéticos, pois ambos os tumores são do sistema genitourinário e apresentam uma forte correlação genética e apesar disso, ainda não há trabalhos na literatura que comparem o perfil epidemiológico desses cânceres e se há uma correlação genética entre eles. Além disso, temos como objetivo neste trabalho, também, comparar um banco de dados genéticos público, para ver se segue os padrões epidemiológicos mundiais, para que assim possa ser usado futuramente com base nesse perfil. Assim, as informações usadas para a construção do trabalho serão retiradas de um banco de dados internacional (The Human Protein Atlas), já que esse é um dos únicos bancos de dados públicos disponíveis que traça o perfil genético de indivíduos com câncer.

2. METODOLOGIA

O trabalho é um estudo retrospectivo observacional. Os critérios de inclusão são: pesquisa em humanos e estudos com foco em fatores epidemiológico e genéticos das neoplasias de testículo e de rim. Sem restrições quando ao ano de publicação.

Neste trabalho foi utilizada um banco de dados genéticos disponível na plataforma online The Human Protein Atlas e também artigos encontrados nos seguintes sites de busca: PubMed, Scielo, Google acadêmico, Biblioteca Virtual de Saúde e site do governo federal. As formas de busca foram: “Epidemiologia do câncer de testículo”, “Epidemiologia da neoplasia renal”, “Fatores genéticos para câncer de testículo”, “Fatores genéticos para câncer renal” e “Comparação epidemiológica entre os cânceres de testículo e renal”

Para esse trabalho, inicialmente foi realizada a busca pelos genes que estavam ligados tanto ao câncer de testículo quanto para o câncer de rim no banco de dados. Em seguida foi retirado e analisado os dados epidemiológicos dos indivíduos utilizados no estudo genético das duas neoplasias presente na plataforma The Human Protein Atlas. Por fim, foi selecionado

artigos que trazem dados epidemiológicos de ambos os tumores. Não foi possível encontrar na literatura estudos que comparem a genética e a epidemiologia das duas neoplasias.

3. RESULTADOS

Foram coletados dados da plataforma The Human Protein Atlas de 133 pacientes com câncer de testículos e 867 pacientes com câncer renal. Na plataforma havia apenas informações de idade, sexo, etnia, estágio e se indivíduo já havia ido a óbito ou não. Além disso, havia dados sobre o quanto cada gene estava expresso em cada um desses pacientes, usando a unidade de FPKM (fragmentos por quilobase de transcrição por milhão de leituras).

De acordo com a base de dados genéticos The Human Protein Atlas, há 36 genes que estão associados ao tumor de testículo, sendo que 28 desses genes estão ligados a prognósticos desfavoráveis e 8 ligados a prognósticos favoráveis. Já para a neoplasia renal, há 8139 genes associados a tumores de células claras (7005 com prognóstico favorável e 1149 desfavorável), 1740 genes associados ao carcinoma papilar (959 favorável e 781 desfavorável) e 905 genes associados a tumores cromóforos (77 favoráveis e 828 desfavoráveis)⁶.

Ao analisar a parte genética de ambos os tumores no banco de dados, verifica-se que há 13 genes relacionados tanto ao câncer de testículo quanto ao câncer renal, sendo que 5 destes são desfavoráveis para ambos, sendo eles: BST2, NOD2, IFI44, TBC1D2 e HEXB. Há também 4 genes que apresentam prognóstico desfavorável ao câncer de testículo e favorável ao câncer renal, sendo eles: VSIR, IL3RA, TLR4 e FKBP15. Além de 4 genes que são favoráveis ao câncer de testículo e ao câncer renal, sendo eles: PEX14, HMG20B, IQCC e GSTA4⁷.

Em relação à idade dos pacientes, foi possível observar que no câncer de testículo há uma predominância de adultos jovens, tendo um pico de concentração entre os 20 e 40 anos de idade, que representa 80,4% de todos os pacientes analisados no banco de dados. Essa porcentagem vai diminuindo conforme o aumento da idade, sendo que acima dos 60 anos há apenas 2 paciente que apresentaram câncer de testículo. (Gráfico 1).

Ao olhar para o câncer renal, essa proporção se inverte, sendo esse uma neoplasia mais comum em idosos, com 53,4% dos pacientes acima dos 60 anos e 26,5% entre 50 e 60 anos. Além disso, pode-se observar que a porcentagem de pacientes com menos de 20 anos acometidos por esse câncer é ínfima (0,1%), começando a aparecer de maneira mais expressiva em pacientes acima de 40 anos (15,6%). (Gráfico 1).

Gráfico 1: Porcentagem de pacientes por faixa etária

Porcentagem de pacientes por idade

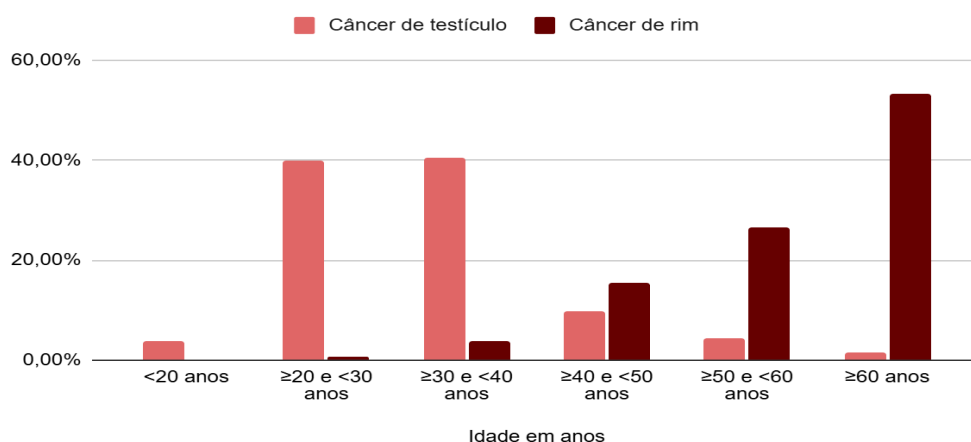
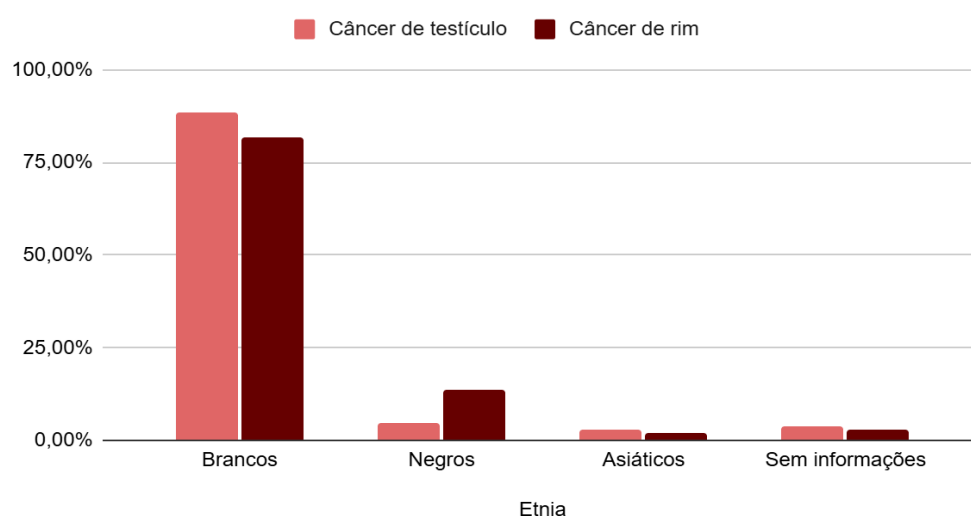


Gráfico 2: Porcentagem de pacientes por etnia

Porcentagem de pacientes por etnia



Já quando olhamos para etnia, no câncer de testículo há uma predominância de pacientes brancos, que representam 88,7% de todos os analisados. Essa porcentagem diminui quando olhamos para os pacientes negros, que representam 4,5% dos pacientes, caindo ainda mais quando olhamos para os de descendência asiática (3%).

Esses dados se assemelham quando olhamos para a neoplasia renal, que também possui predominância de brancos (81,7%). Contudo, nesse câncer a proporção de indivíduos negros aumenta (13,6%) quando comparado ao de testículo. Já os asiáticos também ficam em uma proporção mais baixa (1,8%).

Tabela 1 - Variabilidade de expressão dos genes relacionados ao câncer de testículo

GENE	EXPRESSÃO MÁXIMA	EXPRESSÃO MÉDIA	EXPRESSÃO MÍNIMA	DESVIO PADRÃO
BST ₂	702,4	105,16	0,0	90,74
NOD ₂	32,4	1,29	0,0	2,98
IFI ₄₄	156,5	15,70	0,0	18,18
TBC1D ₂	34,1	6,44	0,0	5,71
HEXB	179,5	49,51	0,0	29,89
PEX ₁₄	35,2	17,48	2,9	6,10
IQCC	20,4	4,27	0,0	2,82
HMG20B	165,4	51,72	14,8	23,53
GSTA ₄	120,1	24,76	0,0	21,23
VSIR	26,6	6,99	0,0	4,52
IL ₃ RA	117,8	11,43	0,0	14,34
TLR ₄	8,1	1,83	0,0	1,41
FKBP ₁₅	29,1	8,23	1,5	3,99

Fonte: The Human Protein Atlas

A expressão gênica do câncer de testículo tem uma variação considerável, com alguns genes exibindo uma expressão máxima muito superior à expressão média, como por exemplo o gene BST₂ que tem uma expressão extremamente alta (702,4), mas com uma média mais baixa (105,16), indicando uma grande variabilidade em sua expressão. Isso pode indicar uma regulação altamente variável desse gene.

5049

Tabela 2 - Variabilidade de expressão dos genes relacionados ao câncer de rim

GENE	EXPRESSÃO MÁXIMA	EXPRESSÃO MÉDIA	EXPRESSÃO MÍNIMA	DESVIO PADRÃO
BST ₂	796,8	59,06	0	96,33
NOD ₂	9,7	1,16	0	1,18
IFI ₄₄	160,6	22,7	0,6	16,35
TBC1D ₂	75,1	8,09	0,7	7,40
HEXB	308,1	73,15	0	48,04
PEX ₁₄	55	20,58	3,3	7,70
IQCC	20,2	2,56	0	2,34
HMG20B	230,1	66,29	14,4	31,67
GSTA ₄	93,4	21,52	0	9,87
VSIR	19,7	3,69	0,7	3,43
IL ₃ RA	69,2	18,45	0,7	10,83
TLR ₄	43,8	8,85	0,3	6,39
FKBP ₁₅	24,8	9,56	0,7	3,32

Fonte: The Human Protein Atlas

Na neoplasia renal, essas disparidades de valor também acontecem, como também pode ser observado no gene BST₂, que possui uma expressão máxima também elevada (796,8), mas

uma média menor que a do câncer de testículo (59,06), o que pode sugerir que a variação da expressão desse gene nos carcinomas renais é mais controlada ou menos pronunciada.

Ao comparar as duas tabelas, podemos observar que alguns genes possuem uma expressão máxima elevada em ambas as doenças, quando comparada com as expressões médias, o que pode indicar um efeito de heterogeneidade tumoral, onde a expressão desses genes varia significativamente entre diferentes pacientes. O que também pode ser confirmado quando olhamos para os valores de desvio padrão, no qual alguns dos genes possuem níveis elevados, sugerindo uma heterogeneidade tumoral.

4. DISCUSSÃO

Os dados encontrados para faixa etária mais prevalente para o câncer de testículo corroboram com os dados já encontrados na literatura. Como pode ser observado no estudo de Oliveira et al, que mostra que a faixa etária mais acometida por esse tipo de neoplasia é a de 20 a 39 anos, com uma mediana de 30 anos⁸. Assim como em um estudo chileno, que indicou uma idade média para esse câncer de 32,8 anos, tendo idade mínima de 15 e máxima de 79 anos¹⁰. Pode-se inferir assim que o carcinoma testicular é uma doença que acomete mais adultos jovens, sendo, portanto, a população que deve-se ter mais atenção aos exames e diagnósticos, como alerta a Sociedade Brasileira de Urologia, que mostra uma tendência de crescimento de mortes provocadas pelo câncer de testículo no Brasil¹¹.

5050

Ao analisar os dados de etnia, observa-se que a população branca é a mais afetada pelo câncer de testículo, com 88,7% de todos os indivíduos analisados. Isso pode ser observado, também, no estudo Oliveira et al. que chegou a uma taxa de 90,3% dos pacientes brancos⁸. E é confirmado também pelo livro de urologia da UERJ e pela sociedade brasileira de urologia².

O câncer renal é uma neoplasia da população idosa. Sabe-se que nos EUA a média de idade para o diagnóstico dessa neoplasia é de 64 anos, variando de 65 a 74 anos. Já no Brasil, um estudo ecológico multiregional mostrou que a maior ocorrência dessa doença é na faixa etária dos 70 aos 74 anos⁹. Já no estudo de Lemos et al. mostrou que a média de idade dos paciente com carcinoma de células renais é de 59,9 anos, com idade variando de 31 a 81 anos¹². Esses dados corroboram com os achados deste estudo, no qual mais da metade dos paciente tinham mais de 60 anos que, se somados com os acima de 50 anos, a porcentagem ultrapassa os 75%. Bahadoram et al. em seu estudo afirma que o diagnóstico de carcinoma de células renais cai após os 70 anos, por conta do menor uso de testes mais agressivos de diagnóstico com essa idade¹³.

A etnia da população com esse tipo de câncer, no entanto, apresenta divergências na literatura. Cairns em seu estudo afirma que a população afroamericana possui maior incidência e maior mortalidade por câncer renal, assim como no estudo de da Paz et. al, que mostra um aumento mais rápido na taxa de incidência para negros em relação à população branco e também uma mudança de predominância de brancos para negros nos carcinomas renais⁴. Contudo no estudo de Lemos et. al., mostra uma predominância de 98,9% de brancos¹², assim como nos dados do The human Protein Atlas, que possui uma predominância de brancos de 81,7%. Assim sendo, é necessário mais estudos com populações maiores e mais diversas para analisar a predominância étnica desta neoplasia e aprimorar os métodos diagnósticos.

Ao fazer uma comparação entre as duas doenças, pertencentes ao sistema urogenital, nota-se que ambas possuem a população branca com maior prevalência, contudo a faixa etária de diagnóstico é divergente, sendo o câncer de testículo da faixa etária mais jovem (15 a 35 anos) e o câncer renal para a população mais adulta (acima 40 anos). Além disso, os fatores de risco como tabagismo são comuns para ambos. Um estudo de Srivastava et al. mostrou que há uma associação entre fumar e o risco de câncer testicular¹⁴, assim como o estudo de Lemos et al. que mostrou que 55% dos pacientes com câncer renal eram tabagistas¹². Assim sendo, observa-se uma correlação entre as duas doenças, fazendo-se necessário maiores estudos para encontrar uma relação maior entre elas.

5051

Em relação à genética do câncer renal, alguns estudos demonstraram haver uma predisposição familiar para o seu desenvolvimento, mostrando um risco maior que o dobro entre indivíduos com um parente de primeiro grau diagnosticado com câncer renal⁵. Esse estudo também mostra que os genes GST podem ter uma relação como fator de risco para desenvolvimento de câncer renal, quando somados a fatores ambientais, como por exemplo, a exposição à fumaça do tabaco. Ao abranger para o câncer de testículo, ainda há poucos estudos mostrando uma relação hereditária para seu desenvolvimento, ainda assim alguns estudos encontraram uma associação significativa entre a gemelaridade e o desenvolvimento do câncer de testículo, o que pode indicar a presença de fatores genéticos a esse câncer¹⁵.

Além disso, nesse estudo podemos observar uma relação de genes que estão envolvidos tanto com o carcinoma de células renais quanto com o câncer de testículo. Assim, a análise genética revela tanto semelhanças quanto diferenças, indicando que, embora alguns genes possam estar associados a ambos, as especificidades de expressão podem ser cruciais para entender as particularidades de cada doença. Somado aos fatores epidemiológicos (idade e

etnia) e ambientais (como o tabagismo) é possível que se encontre uma relação maior entre eles. Contudo para isso é necessário um maior número de estudos para confirmar ou descartar tais hipóteses e assim replicar os dados contidos na plataforma de maneira mundial para avançar no desenvolvimento de novas técnicas de diagnóstico (usando esse perfil) e também buscar novas formas de tratamento (usando os genes e proteínas envolvidas).

5. CONCLUSÃO

A partir da análise dos dados encontrados, pode-se concluir que tanto o câncer de testículo quanto o câncer renal são predominantes na população caucasiana e há genes que possuem papel importante na evolução de ambas as neoplasias, como o BST2, IF44 e HEXB e portanto poderiam ser utilizados como biomarcadores para as duas doenças.

Em contrapartida, há uma grande diferença entre as idades em que as doenças se manifestam, sendo o câncer de testículo mais comum na população jovem e o câncer de rim mais comum na população idosa. Como ambas as doenças possuem genes semelhantes para sua formação, podemos implicar que um indivíduo que tenha câncer de testículo na idade jovem, possa, no futuro, apresentar um câncer renal, que é mais grave e com pior prognóstico que o primeiro. Necessitando de um acompanhamento mais rigoroso de tal paciente.

5052

Diante do exposto, faz-se necessário mais estudos para verificação da relação entre as neoplasias para um avanço no diagnóstico precoce do câncer renal com base no câncer de testículo, já que o diagnóstico, na maioria da vezes, acontece de maneira acidental, e assim melhorar o prognóstico dos tumores renais na população geral. Assim, a continuidade de estudos pode ser fundamental para o avanço do diagnóstico e do tratamento do câncer, promovendo uma medicina mais personalizada e eficaz.

REFERÊNCIAS

1. ALBERS P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, Horwich A, Laguna MP, Nicolai N, Oldenburg J; European Association of Urology. Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update. Eur Urol. 2015 Dec;68(6):1054-68. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.044. Epub 2015 Aug 18. PMID: 26297604.
2. CARVALHO, Paulo Roberto Salustiano; ARAÚJO, Fernando Augusto Peixoto; FIGUEIREDO, Rui Teófilo. Tumor de testículo. In: DAMIÃO, Ronaldo. Urologia Geral: Diagnóstico e tratamento. [S. l.: s. n.], 2019. cap. 43, p. 609-636.
3. TUMOR de testículo tem maior incidência em homens jovens. [S. l.], 5 nov. 2013. Disponível em: [https://www.saude.sp.gov.br/ses/noticias/2013/novembro/tumor-de-testiculo-te m-](https://www.saude.sp.gov.br/ses/noticias/2013/novembro/tumor-de-testiculo-te-m-)

maior-incidencia-em-homens-jovens. Acesso em: 15 nov. 2023.

4. THE testis cancer proteome [Internet]. [place unknown]; 2017 Feb 12 [cited 2023 Nov 15]. Available from: <https://www.proteinatlas.org/humanproteome/pathology/testis+cancer>
5. PAZ, João Victor Carvalho da *et al.* Dados epidemiológicos e os fatores de risco intrínsecos e extrínsecos para o desenvolvimento de câncer de células renais. *Research, Society and Development*, [s. l.], v. 11, ed. 5, 9 abr. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i5.28324>. Acesso em: 16 out. 2024.
6. CARCINOMA de células renais: Diretrizes diagnósticas e terapêuticas do carcinoma de células renais. Brasília: [s. n.], 2022. 144 p.
7. THE HUMAN protein atlas. [S. l.], 14 nov. 2023. Disponível em: <https://www.proteinatlas.org/>. Acesso em: 14 jan. 2025.
8. OLIVEIRA, Henrique Eduardo de; ZANDONA, Pedro Caetano; NOVOTNY, Cristiano; GARCIA, Jorge Hamilton Soares. Análise do perfil epidemiológico de pacientes submetidos à orquiectomia inguinal por neoplasia de testículo. *Arquivo Catarinense de Medicina*, [S. l.], ano 2021, p. 98-110, 22 out. 2021.
9. SILVA, C. E. DA . *et al.*. Epidemiological profile of kidney cancer in Brazil: a multiregional ecological study. *Brazilian Journal of Nephrology*, v. 47, n. 2, p. e20240180, abr. 2025
10. DÍAZ, C., Núñez, N., Cabello, R., Roa, J., Serrano, C., & Schatloff, O. (2002). Perfil epidemiológico de los tumores testiculares tratados en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile: 1992-1999. *Rev. chil. salud pública*, 80-84.
11. NO BRASIL, os mais jovens morrem mais por câncer: Cerca de 60% das mortes são registradas em homens entre 20 e 39 anos. Nos últimos 5 anos foram realizadas mais de 25 mil cirurgias para retirada do órgão. Sociedade Brasileira de Urologia, São Paulo, p. 1-3, 23 abr. 2024. Disponível em: <https://sbu-sp.org.br/publico/no-brasil-os-mais-jovens-morrem-mais-por-cancer-de-testiculo/>. Acesso em: 18 mar. 2025.
12. LEMOS, Douglas Acosta; LINDEMANN, Ivana Loraine; SILVA, Nicolas Leal Ameida da; LEMOS, Larissa Acosta; ROSSO, Lucas Henrique; MONTAGNA, Suellen Cristina. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes diagnosticados com câncer renal em um hospital de alta complexidade. *Revista da AMRIGS*, [s. l.], p. 1-5, abr/jun 2021.
13. BAHADORAM, Sara; DAVOODI, Mohammad; HASSANZADEH, Shakiba; BAHADORAM, Mohammad; BARAHMAN, Maedeh; MAFAKHER, Ladan. Renal cell carcinoma: an overview of the epidemiology, diagnosis, and treatment. *Giornale Italiano di Nefrologia*, [s. l.], ano 39, v. 3, 2022.
14. SRIVASTAVA A, Kreiger N. Cigarette smoking and testicular cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004 Jan;13(1):49-54. doi: 10.1158/1055-9965.epi-03-0133. PMID: 14744732.
15. NEALE, R., Carrière, P., Murphy, M. *et al.* Testicular cancer in twins: a meta-analysis. *Br J Cancer* 98, 171-173 (2008). <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604136>