Lorena Tereza Nery Amador

Associação entre anomalias dentárias e câncer: revisão sistemática e meta-análise

Brasília 2017

Lorena Tereza Nery Amador

Associação entre anomalias dentárias e câncer: revisão sistemática e meta-análise

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a conclusão do curso de Graduação em Odontologia.

Orientadora: Profa. Dra. Eliete Neves da Silva Guerra

> Brasília 2017

A Deus, por ter me dado força para superar cada obstáculo. Agradeço pela minha saúde, proteção e por me guiar nesta caminhada em busca dos meus sonhos.

À minha família, em especial, aos meus pais, Jardenice e José, por sempre me apoiarem e me incentivarem a seguir em busca dos meus sonhos. Obrigada por todo amor, por toda confiança que depositaram em mim e por não me deixarem desistir, mesmo quando pensei em fraquejar.

Aos meus amigos, por todos os conselhos, risadas, e momentos felizes que me proporcionaram. Durante o curso, tive a chance de conhecer pessoas incríveis. Dentre elas, agradeço especialmente à minha amiga Laís, pela parceria desde o primeiro semestre, e por compartilhar comigo tantas dificuldades, sempre me incentivando a ser cada dia melhor.

À minha orientadora, Professora Eliete, por acreditar no meu potencial e me oferecer a oportunidade de realizar este trabalho. Sou muito grata por toda ajuda, paciência, dedicação e incentivo a ir além do que eu acreditava ser capaz.

A toda equipe envolvida na realização desta revisão sistemática, em especial, às coautoras, Dani e Carol, pela atenção e ajuda que me deram em cada etapa do trabalho. Agradeço não só pelo auxilio, mas também por terem me dado ânimo e estímulo. Obrigada pela generosidade, apoio e paciência que tiveram comigo.

Aos professores da graduação, por todo conhecimento transmitido e pela contribuição no meu crescimento pessoal e profissional. Sou uma grande admiradora dos profissionais que me capacitaram e os tenho como referência.

NERY, Lorena Tereza. Associação entre anomalias dentárias e câncer: revisão sistemática e meta-análise. 2017. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Objetivo: O objetivo dessa revisão sistemática foi resumir as melhores evidências disponíveis e responder a pergunta foco: Existe associação entre câncer e anomalias dentárias?

Dados/Fontes: A perquisa foi realizada em seis bases de dados: DOSS, LILACS, PubMed, Science Direct, Scopus e Web of Science. A busca na literatura cinzenta foi realizada no Google Scholar e ProQuest. Além disso, foi realizada uma busca manual nas referências dos estudos incluídos. A qualidade metodológica dos estudos selecionados foi avaliada utilizando a ferramenta *Meta Analysis of Statistics Assessment and Review Instrument* (MAStARI).

Seleção dos estudos: De 1.196 citações identificadas após remoção das duplicatas, 9 cumpriram os critérios de inclusão. No geral, cinco estudos relataram uma associação positiva entre câncer/história familial de câncer e agenesia dentária, enquanto um estudo não encontrou associação. Além disso, dois estudos identificaram mutações nonsense em *axis inhibition protein 2* (*AXIN2*), que podem simultaneamente predispor ao câncer e causar oligodontia familial. Em contraste com a associação genética positiva, um estudo não encontrou uma ligação genética entre hipodontia e câncer de ovário. A meta-análise mostrou uma frequência de 60,59% de câncer em pacientes com agenesia dentária, e de 14,22% de agenesia dentária em pacientes com câncer. A maioria dos estudos foi classificada com baixo risco de viés.

Conclusão: Embora tenha sido proposto que a agenesia dentária e o desenvolvimento do câncer possam compartilhar vias moleculares comuns, as evidências atuais são limitadas para confirmar essa associação.

Relevância clínica: A possibilidade de encontar um marcador de risco para o câncer traz uma nova alternativa que poderia auxiliar no dignóstico e tratamento precoce da doença.

NERY, Lorena Tereza. Association between dental anomalies and cancer: systematic review and meta-analysis. 2017. Undergraduate Course Final Monograph (Undergraduate Course in Dentistry) – Department of Dentistry, School of Health Sciences, University of Brasilia.

Objective: The aim of this systematic review was to summarize the best available evidence and answer the focus question: Is there association between cancer and dental anomalies?

Data/Sources: The search was conducted on six databases: DOSS, LILACS, PubMed, Science Direct, Scopus e Web of Science. A partial search of the gray literature was performed on Google Scholar and ProQuest. Additionally, hand searches of the references of the included studies plus studies provided by topic experts were included. Selection criteria involved observational studies (case-control and case series) including cancer patients with dental anomalies. The methodological quality of the selected studies was evaluated using the *Meta Analysis of Statistics Assessment and Review Instrument* (MAStARI).

Study selections: Out of 1,196 records after duplicates, 9 met the inclusion criteria. Overall, five studies reported a positive association between cancer and tooth agenesis. Furthermore, two studies identified nonsense mutations in *axis inhibition protein 2 (AXIN2)*, which may simultaneously predispose to cancer and cause familial oligodontia. In contrast to the positive genetic association, one study did not find a genetic link between hypodontia and ovarian cancer. The meta-analysis showed a frequency of 60.59% for cancer in patients with tooth agenesis and a frequency of 14.22% for tooth agenesis in cancer patients. Most of the studies were evaluated as low risk of bias.

Conclusions: Although it has been proposed that tooth agenesis and cancer development share common molecular pathways,

there is currently limited evidence to confirm the association between cancer and dental anomalies.

Clinical significance: The possibility of finding a cancer risk marker brings a new alternative that could help in early diagnosis and treatment of disease.

SUMÁRIO

Artigo Científico	15
Folha de Título	17
Resumo	19
Abstract	21
Introdução	23
Métodos	26
Resultados	30
Discussão	43
Conclusão	48
Referências	48
Anexos	55
Normas da Revista	
Apêndices	59
Apêndice 1	59
Apêndice 2	61
Apêndice 3	62

ARTIGO CIENTÍFICO

Este trabalho de Conclusão de Curso é baseado no artigo científico:

NERY, Lorena Tereza; RÊGO, Daniela Fortunato; DE LIMA, Caroline Lourenço *et al.* Associação entre anomalias dentárias e câncer: revisão sistemática e meta-análise.

Apresentado sob as normas de publicação da revista Journal of Dentistry

FOLHA DE TÍTULO

Associação entre anomalias dentárias e câncer: revisão sistemática e meta-análise

Association between cancer and dental anomalies: systematic review and meta-analysis

Lorena Tereza Nery Amador ¹ Daniela Fortunato Rêgo ² Caroline Lourenço de Lima ³ Isabela Porto de Toledo ⁴ Graziela de Luca Canto ⁵ Ana Carolina Acevedo ⁶ Eliete Neves da Silva Guerra ⁷

¹ Aluna de Graduação em Odontologia da Universidade de Brasília.

² Doutoranda em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

³ Doutoranda em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

⁴ Mestranda em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

⁵ Professora Associada da Universidade Federal de Santa Catarina.

⁶ Professora Associada do Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.⁷ Professora Associada do Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Correspondência: Profa. Dra. Eliete Neves da Silva Guerra Campus Universitário Darcy Ribeiro - UnB - Faculdade de Ciências da Saúde - Departamento de Odontologia - 70910-900 - Asa Norte - Brasília - DF

E-mail: elieteneves@unb.br / Telefone: (61) 33072514

RESUMO

Associação entre anomalias dentárias e câncer: revisão sistemática e meta-análise

Objetivo: O objetivo dessa revisão sistemática foi resumir as melhores evidências disponíveis e responder a pergunta foco: Existe associação entre câncer e anomalias dentárias?

Dados/Fontes: A perquisa foi realizada em seis bases de dados: DOSS, LILACS, PubMed, Science Direct, Scopus e Web of Science. A busca na literatura cinzenta foi realizada no Google Scholar e ProQuest. Além disso, foi realizada uma busca manual nas referências dos estudos incluídos. A qualidade metodológica dos estudos selecionados foi avaliada utilizando a ferramenta *Meta Analysis of Statistics Assessment and Review Instrument* (MAStARI).

Seleção dos estudos: De 1.196 citações identificadas após remoção das duplicatas, 9 cumpriram os critérios de inclusão. No geral, cinco estudos relataram uma associação positiva entre câncer/história familial de câncer e agenesia dentária, enquanto um estudo não encontrou associação. Além disso, dois estudos identificaram mutações nonsense em *axis inhibition protein 2* (*AXIN2*), que podem simultaneamente predispor ao câncer e causar oligodontia familial. Em contraste com a associação genética positiva, um estudo não encontrou uma ligação genética entre hipodontia e câncer de ovário. A meta-análise mostrou uma frequência de 60,59% de câncer em pacientes com agenesia dentária, e de 14,22% de agenesia dentária em pacientes com câncer. A maioria dos estudos foi classificada com baixo risco de viés.

Conclusões: Embora tenha sido proposto que a agenesia dentária e o desenvolvimento do câncer possam compartilhar vias moleculares comuns, as evidências atuais são limitadas para confirmar essa associação.

Relevância clínica: A possibilidade de encontar um marcador de risco para o câncer traz uma nova alternativa que poderia auxiliar no dignóstico e tratamento precoce da doença.

Palavras-chave

Câncer; Anomalias dentárias; Revisão sistemática; Meta-análise.

Abstract

Association between dental anomalies and cancer: systematic review and meta-analysis

Objective: The aim of this systematic review was to summarize the best available evidence and answer the focus question: Is there association between cancer and dental anomalies?

Data/Sources: The search was conducted on six databases: DOSS, LILACS, PubMed, Science Direct, Scopus e Web of Science. A partial search of the gray literature was performed on Google Scholar and ProQuest. Additionally, hand searches of the references of the included studies plus studies provided by topic experts were included. Selection criteria involved observational studies (case-control and case series) including cancer patients with dental anomalies. The methodological quality of the selected studies was evaluated using the *Meta Analysis of Statistics Assessment and Review Instrument* (MAStARI).

Study selections: Out of 1,196 records after duplicates, 9 met the inclusion criteria. Overall, five studies reported a positive association between cancer and tooth agenesis. Furthermore, two studies identified nonsense mutations in *axis inhibition protein 2 (AXIN2)*, which may simultaneously predispose to cancer and cause familial oligodontia. In contrast to the positive genetic association, one study did not find a genetic link between hypodontia and ovarian cancer. The meta-analysis showed a frequency of 60.59% for cancer in patients with tooth agenesis and a frequency of 14.22% for tooth agenesis in cancer patients. Most of the studies were evaluated as low risk of bias.

Conclusions: Although it has been proposed that tooth agenesis and cancer development share common molecular pathways, there is currently limited evidence to confirm the association between cancer and dental anomalies.

Clinical significance: The possibility of finding a cancer risk marker brings a new alternative that could help in early diagnosis and treatment of disease.

Keywords

Neoplasm; Dental anomalies; Systematic review; Meta-analysis.

1. Introdução

A formação dos dentes, denominada odontogênese, ocorre a partir de interações recíprocas entre o epitélio bucal e o ectomesênquima, constituído por células derivadas das cristas neurais cranianas. A odontogênese é um processo controlado rigorosamente, que abrange uma série complexa de interações genéticas. envolvendo diferentes vias de sinalização relacionadas com fatores de crescimento, fatores de transcrição e proteínas morfogenéticas [1]. Mutações genéticas, fatores sistêmicos ou ambientais que alteram a odontogênese podem resultar em anomalias dentárias irreversíveis que afetam o número de dentes, a forma, a estrutura dos tecidos duros e/ou a erupção dentária [2].

Diversas alterações de desenvolvimento dentário podem ocorrer. As variações no número de dentes incluem a agenesia dentária e dentes supranumerários. A agenesia de um ou mais dentes permanentes é a anomalia dentária de desenvolvimento mais comum nos seres humanos. Mais de 20% da população não desenvolve um ou mais terceiros molares e mais de 5% têm ausência de outros dentes permanentes [3,4]. Essa anomalia pode ser classificada como hipodontia, oligodontia ou anodontia. Hipodontia (OMIM 106600) [5] é um termo usado para descrever a agenesia de um a seis dentes. Já o termo oligodontia ou anodontia parcial (OMIM 604625) [5] é aplicado à ausência de mais de seis dentes, excluindo os terceiros molares [3,6]. A agenesia de todos os dentes é denominada anodontia e é uma condição rara associada a síndromes [7]. Quando há o desenvolvimento de dentes adicionais, estes são chamados de supranumerários. A prevalência de dentes supranumerários é entre 0,3% e 0,8%, na dentição decídua, e 1,5% e 3,5% na dentição permanente [6].

As anomalias dentárias de tamanho e forma resultam de distúrbios no estágio de morfogênese. Aproximadamente, 5% da

população tem uma discrepância significativa do tamanho do dente devido à desproporção no tamanho dos dentes superiores e inferiores. A anormalidade mais comum é a alteração no tamanho dos incisivos laterais superiores e dos segundos prémolares. Em pacientes com hipodontia, a anormalidade mais comum é o incisivo lateral superior conóide [6].

As anomalias dentárias, frequentemente, exibem padrões que refletem o estágio da odontogênese em que o defeito ocorre. O tipo de anomalia dentária é definido quando, durante a odontogênese, o gene alterado é expresso de forma crítica. Assim, por exemplo, genes que afetam o desenvolvimento dentário precocemente, como paired box 9 (PAX9), msh homeobox 1 (MSX1), e axis inhibition protein 2 (AXIN2), estão associados com agenesia dentária familial [8]. Em geral, essas podem afetar os dentes individualmente anomalias coletivamente dentro da dentição e manifestar-se como uma característica isolada (anomalias dentárias não-sindrômicas) ou associada a outras manifestações sistêmicas (anomalias dentárias sindrômicas) [6,9].

Anomalias dentárias também são manifestações comuns em condições herdadas que predispõem ao desenvolvimento de câncer, como a Polipose Adenomatosa Familial (FAP) e a síndrome de Gardner, uma variante da FAP (OMIM # 175100) [5,10-12]. As manifestações bucais da FAP incluem lesões ósseas, odontomas, dentes supranumerários, dentes impactados e alteração da mucosa oral. A frequência de lesões ósseas e de anomalias dentárias em indivíduos afetados é de 65,35% e 30,48%, respectivamente [12].

As principais vias de sinalização que regulam a odontogênese (BMP, FGF, SHH e WNT) também regulam as interações epitétio-mesenquimais de outros órgãos e tecidos [13-16]. Em 2004, foi relatada uma nova mutação nonsense no gene *AXIN2* em uma família finlandesa com oligodontia, pólipos adenomatosos colorretais e câncer como parte do fenótipo. Até o

momento, os autores sugeriram que a agenesia dentária poderia ser um indicador de susceptibilidade ao câncer [17]. Desde então, apenas mais um caso de associação dos dois fenótipos foi descrito na literatura [18]. No entanto, outros estudos utilizando diferentes abordagens metodológicas têm estudado essa questão [19-23]. O interesse crescente no estudo dessa associação é baseado na hipótese de que as anomalias dentárias possam ser utilizadas como marcador diagnóstico precoce, pois podem preceder cânceres que se desenvolvem tardiamente durante a vida.

Duas revisões foram publicadas recentemente [24,25], com o objetivo de investigar se a hipodontia poderia ser um marcador de risco para o câncer. Enquanto na revisão sistemática de lavazzo et al. [24] foi considerado apenas o câncer de ovário, Yin et al. [25] realizou uma revisão de literatura com o intuito de relacionar hipodontia e vários tipos de câncer, fazendo um apanhado geral dos mecanismos moleculares envolvidos. Diante disso, a proposta do presente estudo foi realizar uma ampla busca, considerando outras anomalias de desenvolvimento, não apenas a hipodontia, e qualquer tipo de câncer. Além do mais, elaborar uma revisão sistemática mais completa seguindo critérios rigorosos, com descrição detalhada dos estudos incluídos, avaliação do risco de viés utilizando uma ferramenta adequada para estudos observacionais e análise dos resultados encontrados. Adicionalmente, foi realizada uma metaanálise dos estudos homogêneos, com inclusão dos artigos mais recentes sobre o assunto.

Desse modo, o objetivo desta revisão sistemática foi sintetizar a melhor evidência disponível e responder a seguinte pergunta: Existe associação entre câncer e anomalias dentárias?

2. MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi reportada de acordo com os itens do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) [26]. O protocolo foi registrado no banco de dados do *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) sob o número de registro CRD42015026703 [27].

2.1 Delineamento do Estudo

Uma revisão sistemática foi realizada para avaliar se pacientes com anomalias dentárias de desenvolvimento apresentam um maior risco de desenvolver câncer. A partir da pergunta foco inicial, criou-se uma estratégia de busca a fim de identificar os estudos a serem incluídos. As informações coletadas desses artigos foram organizadas na forma de tabelas e gráficos, para acessar mais facilmente os dados relevantes e chegar a uma conclusão.

2.2 Critérios de Elegibilidade

2.2.1 Critérios de Inclusão

selecionados estudos avaliassem que associação entre anomalias dentárias de desenvolvimento e câncer e/ou história familial de câncer. Dentre as anomalias de desenvolvimento, incluíram-se na estratégia de busca anomalias número de (agenesia dentária е supranumerários), tamanho (macrodontia e microdontia) e forma (dente invaginado). Publicações em qualquer idioma e sem restrição de tempo foram consideradas. Os tipos de estudo aceitos incluíram coorte, caso-controle, transversal, relato de caso e série de casos.

2.2.2 Critérios de Exclusão

Os estudos foram excluídos pelas seguintes razões: (1) Pacientes com câncer ou história familial de câncer e sem anomalias dentárias de desenvolvimento; (2) Anomalias dentárias de desenvolvimento em pacientes sem câncer ou história familial de câncer; (3) Estudos com outros fins que não avaliar a associação entre o câncer e anomalias dentárias de desenvolvimento; (4) Revisões, cartas, opiniões pessoais, capítulos de livros, resumos de conferências, pôsteres, patentes; (5) Estudos com mesma análise e amostra.

2.3 Fontes de Informação e Estratégia de Busca

Os estudos considerados para inclusão foram identificados utilizando estratégias de busca para cada uma das seguintes bases de dados eletrônicas: Dentistry & Oral Sciences Source (DOSS), LILACS, PubMed, Science Direct, Scopus, Web of Science (Apêndice 1). Uma busca parcial da literatura cinzenta foi realizada no Google Scholar e ProQuest Dissertations & Theses Global. A pesquisa inicial em todas as bases foi realizada em 17 de junho de 2015, sendo atualizada em 06 de fevereiro de 2016, e em 07 de fevereiro de 2017. Além disso, foi realizada uma busca manual nas listas de referências dos artigos selecionados, para identificação de potenciais estudos relevantes que poderiam ter sido perdidos durante as buscas nas bases de dados, e consultas com especialistas na área. Referências duplicadas foram removidas por um programa gerenciador de referências (EndNote® X7 Thomson Reuters, Philadelphia, PA) e, após, checadas manualmente.

2.4 Seleção dos Estudos

A elegibilidade dos artigos selecionados foi determinada em duas fases. Na fase 1, três autores (L.T.N.A., D.F.R. e C.L.L.) revisaram de maneira independente os títulos e resumos de todas referências identificadas. Esses autores selecionaram os artigos que atenderam aos critérios de inclusão com base em seus resumos. Na fase 2, os mesmos autores (L.T.N.A., D.F.R. e C.L.L.) leram o texto completo de todos os artigos selecionados e excluíram os estudos que não preenchiam os critérios de inclusão (Apêndice 2). Discordâncias entre os examinadores foram resolvidas por consenso. Quando não se chegou a um consenso, um quarto autor (E.N.S.G.) foi envolvido para tomar a decisão final.

2.5 Processo de Coleta de Dados

Um autor (L.T.N.A.) recolheu as principais informações de cada estudo incluído. Os dados colhidos foram sobre as características de cada estudo, população (amostra), métodos diagnósticos e principais resultados. Um segundo autor (D.F.R.) verificou todos os dados coletados. Mais uma vez, as divergências foram resolvidas por consenso e um terceiro autor (C.L.L.) foi envolvido para tomar a decisão final, quando necessário

2.6 Risco de Viés em Estudos Individuais

A qualidade metodológica dos estudos selecionados foi avaliada utilizando a ferramenta *Meta Analysis of Statistics Assessment and Review Instrument* (MAStARI) [28]. O risco de viés foi categorizado como **Alto** quando o estudo atingisse até 49% de pontuação "sim", **Moderado** quando atingisse entre 50% e 69% de pontuação "sim", e **Baixo** quando atingisse mais que

70% da pontuação "sim". Dois revisores (L.T.N.A. e C.L.L.) marcaram cada item com "sim", "não", "não está claro" ou "não se aplica", e avaliaram de forma independente a qualidade de cada estudo incluído. Um terceiro revisor (D.F.R.) resolveu as divergências entre ambos os colaboradores.

2.7 Medidas Sumárias

Quaisquer medidas foram consideradas para análise dos resultados mensurados (risco relativo, *odds ratio* - OR, ou diferença de risco para variáveis dicotômicas; diferença de média ou diferença de média padronizada para variáveis contínuas).

2.8 Síntese dos Resultados

Realizou-se a análise estatística dos estudos de casocontrole que apresentaram dados suficientes e homogêneos, utilizando o programa MedCalc (MedCalc Software, Ostend, Belgium) para Windows. A heterogeneidade foi calculada por índice de inconsistência (I²), em que um valor acima de 50% foi considerado como alto nível de heterogeneidade [29]. O nível de significância foi fixado em 5%.

2.9 Risco de Viés entre Estudos

Foram consideradas a heterogeneidade clínica (comparando a variabilidade entre as características e os resultados dos participantes estudados), a heterogeneidade metodológica (comparando a variabilidade no desenho dos estudos e o risco de viés) e a heterogeneidade estatística.

3. RESULTADOS

3.1 Seleção dos Estudos

A busca nas bases de dados forneceu 1.845 citações. Após remoção das duplicatas, permaneceram 1.196 para a leitura dos resumos. Desses, apenas 19 artigos foram selecionados para a avaliação do texto completo. Além disso, foram identificadas 2.980 citações no Google Scholar, mas apenas 100 citações foram consideradas para a análise. No entanto, dessas 100 citações, nenhuma foi selecionada. De 148 estudos identificados no ProQuest Dissertations & Theses Global, apenas uma tese foi incluída. Nenhum artigo das listas de referências dos estudos incluídos foi selecionado. Um artigo foi incluído na última atualização da busca nas bases de dados.

Uma revisão dos textos completos foi realizada nos 19 artigos encontrados na primeira fase. Esse processo levou à exclusão de 10 estudos (Apêndice 2) [30-39]. Por fim, 9 estudos foram selecionados para a análise qualitativa [17,18,20-23,40-42]. Desses, 4 estudos foram incluídos na análise quantitativa [20,22,23,42]. Um fluxograma detalhado do processo de identificação, inclusão e exclusão dos estudos é apresentado na Figura 1.

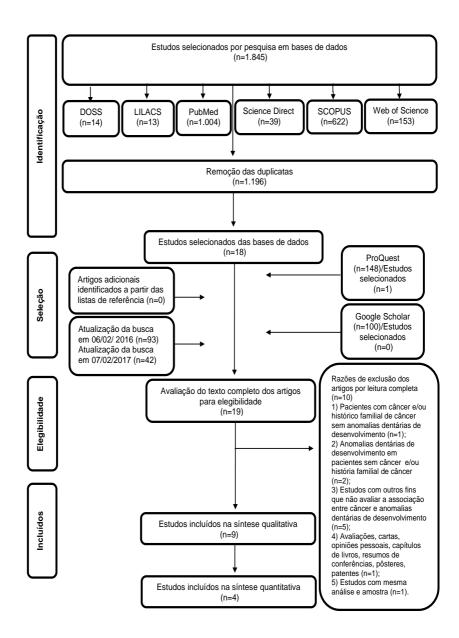


Figura 1. Fluxograma de busca da literatura e critérios de seleção adaptado do PRISMA [26].

3.2 Características dos Estudos

Quatro estudos de caso-controle [20,22,23,42], três transversais [21,40,41] e dois de série de casos [13,14] foram incluídos. Os estudos foram conduzidos em seis países diferentes: Brasil [21], Canadá [22], Eslovênia [23], Estados Unidos da América [18,20,22,40,41], Finlândia [17] e Índia [42]. Os estudos foram publicados entre 2004 e 2017, e todos na língua inglesa.

3.2.1 População

Agenesia foi a única anomalia dentária descrita em todos os estudos incluídos. Hipodontia não-sindrômica foi o fenótipo mais comum. Indivíduos com oligodontia foram incluídos nos estudos de Foley *et al* [41], Lammi *et al*. [17], Marvin *et al*. [18], Küchler *et al*. [21] e Paranjyothi *et al*. [42].

Dos quatro estudos de caso-controle [20,22,23,42],o grupo caso incluiu pacientes com câncer e foi comparado com pacientes sem câncer. Dentre esses, dois estudos trabalharam com câncer epitelial de ovário (CEO) [20,23] e dois estudos analisaram pacientes com câncer colorretal (CCR) [22,42]. Os estudos avaliaram a presença de agenesia dentária entre os grupos caso e controle por meio de exame clínico e radiográfico [20,23,42] ou por meio de um questionário estruturado [22]. A idade, a distribuição por sexo (quando apropriado) e a etnia foram avaliadas em dois estudos de caso-controle [20,23].

Em relação aos estudos transversais, Küchler *et al.* [21] avaliou, por meio de questionário, a prevalência de história familial de câncer em indivíduos com ou sem agenesia dentária (hipodontia ou oligodontia). Já a tese de Foley [41], analisa a prevalência de câncer e história familial de câncer em pacientes diagnosticados com ou sem anomalias dentárias (hipodontia, oligodontia ou incisivos laterais superiores conóides), por meio

de pesquisa em uma base de dados de registros clínicos. Em contraste, Bonds *et al.* [40] recrutou indivíduos com CEO/doença cística ovariana, com apenas agenesia dentária ou com ambos os fenótipos, totalizando 85 pacientes. Dentre esses, os 50 pacientes com CEO, apresentando ou não agenesia dentária, fizeram parte do grupo caso no estudo de Chalothorn *et al.* [20]. Não foram mencionadas a média de idade e o método de diagnóstico da agenesia dentária nos pacientes com essa anomalia.

Dentre os estudos de série de casos, Lammi *et al.* [17] descreveu 21 membros de quatro gerações de uma família em que a agenesia dentária foi segregada como um traço autossômico dominante com câncer colorretal variável. Nessa família, 11 membros tinham oligodontia. Desses, 6 tiveram câncer ou pólipos colorretais. Por outro lado, Marvin *et al.* [18] investigou 8 membros de três gerações de uma família não relacionada, em que oligodontia (presente em 5 membros), aparecimento precoce de câncer e um fenótipo de displasia ectodérmica leve (descrita em 4 de 5 membros com oligodontia) segregavam como herança dominante.

O resumo das características descritivas dos estudos incluídos é apresentado na Tabela 1.

Tabela 1. Resumo das características descritivas dos estudos incluídos (n=9).

		Característ	icas dos estud	os		Populaçã	ío	Métodos diagnósticos		Resultados	
Tipos de estudo	Autor Ano Origem	Tipo de anomalia dentária	Um tipo específico de câncer foi investigado?	Objetivo	N total	Idade (média, DV)	Caso (n) Controle (n)	Anomalias dentárias	Análise molecular	Principais resultados	
	Chalothorn et al. (2008)	Hipodontia (inclui microdontia)	Sim (CEO)	Investigar as taxas de prevalência de hipodontia entre os indivíduos com CEO e controles.	150	55,1 ±12,7 (caso) 62,5 ±8,1 (controle)	50 indivíduos com CEO 100 indivíduos sem CEO	Exames clínicos e radiográficos	Não realizada*	A prevalência de hipodontia foi de 20% para os indivíduos com CEO e 3% para os do grupo controle (p = 0,001). As mulheres com EOC são 8,1 vezes ((C 95%, 2.1-30.9) mais propensas a ter hipodontia do que as mulheres sem CEO.	
	Fekonja et al. (2014) Eslovênia	Hipodontia	Sim (CEO)	Analisar a relação entre hipodontia e CEO.	240	53,05 ±11,11 (caso) 53,27 ±10,70 (controle)	120 indivíduos com CEO 120 indivíduos sem CEO	Exames clínicos e radiográficos	Não realizada	As mulheres com CEO foram 2,87 vezes (IC 95%, 19,2% -6,7%) mais propensas a ter hipodontia do que as mulheres sem CEO.	
Caso-Controle	Lindor et al. (2014) EUA, Canadá	Hipodontia, oligodontia	Sim (CCR)	Determinar se a ausência congênita de dentes pode ocorrer mais comumente em indivíduos com diagnóstico de CCR do que em indivíduos sem esse diagnóstico.	4.424	Não reportada	1.636 indivíduos com CCR 2.788 parentes e cônjuges sem CCR	Autorrelato de ausência de dentes permanentes (questionário)	Sequenciamento direto de AXIN2 em duas probandas com CCR/ agenesia e em cinco parentes	Um total de 78 (4,8%) indivíduos com CCR e 158 (5,7%) controles relataram ter ausência de pelo menos um dente, não havendo diferença estatística entre os dois grupos. A análise do gene AXIN2 revelou uma variante missense comum P50S no exon 10 em uma probanda e em cinco irmãos que não foram relacionados com agenesia dentária familial ou fenótipo de CCR.	
	Paranjyothi et al. (2017) Índia	Hipodontia, oligodontia	Sim (CCR)	Analisar a correlação entre agenesia dentária e CCR, e determinar se a ausência congênita de dentes pode ocorrer mais comumente em indivíduos diagnosticados com CCR que em indivíduos sem esse diagnóstico.	50	Não reportada	25 indivíduos com CCR 25 indivíduos sem CCR	Questionário pré- formulado, exame intrabucal completo e radiografia panorâmica	Não realizada	Um total de 4 (16%) casos e 2 (8%) controles relataram ter agenesia dentária (p= 0.384), não havendo diferença estatística entre os grupos. Entre o grupo caso, 4% relataram oligodontia e 12% relataram hipodontia. No grupo controle, 8% relataram hipodontia e não houve incidência de oligodontia.	

Tabela 1. (Continuação)

	Bonds et al. (2014) EUA	Hipodontia	Sim (CEO)	Investigar se os cinco genes bem estabelecidos para agenesia dentária WNTIOA, EDA, PAX9, MSX1, e AXIN2, bem como os genes BARX1, 2 e BRCA1 mostram qualquer evidência de envolvimento na associação entre câncer de ovário e agenesia dentária.	95	≥45	NA	Exame odontológico e consulta aos dentistas dos pacientes quando necessário	Sequenciamento dos genes MSX1, PAX9, AXIN2, EDA, WNT10A, BARX e BRCA1	O estudo não encontrou um único gene candidato ou mutação que pudesse explicar o aumento da coocorrência de agenesia dentária e câncer de ovário.
Transversal	Foley (2012) EUA	Hipodontia, oligodontia e incisivos laterais superiores conóides	Não	Completar uma revisão de prontuários e analisar uma população de pacientes que apresenta anomalias dentárias, para ver se uma forte prevalência familial de câncer pode ser esclarecida.	89	24,4 ±15,6 (caso) 25.9 ±14.5 (controle)	35 pacientes com anomalias dentárias 54 pacientes sem anomalias dentárias	Pesquisa em uma base de dados de registros clínicos (radiografias e fotografias)	Não realizada	De 391 pacientes identificados na pesquisa, 89 responderam à pesquisa, sendo 35 do grupo caso e 54 do grupo controle. A taxa de resposta da pesquisa foi insuficiente para determinar se há uma diferença na incidência de câncer entre os grupos. Os pacientes do grupo caso foram estatisticamente mais propensos a ter os país ou o irmão com agenesia dentária em comparação com os controles.
	Küchler et al. (2013) Brasil	Hipodontia, oligodontia	Não	Investigar a ocorrência de autorrelatos de câncer entre indivíduos e famílias com agenesia dentária e avaliar a associação entre AXIN2, FGF3, FGF10 e FGFR2 com esta anomalia congênita.	410	18,15 ±10,2 (caso) 20,33 ±14,9 (controle)	82 indivíduos com agenesia 328 indivíduos sem agenesia	Exames clínicos e radiográficos	Distribuição genotípica e alélica para 14 marcadores em AXIN2, FGF3, FGF10 e FGFR2	Indivíduos com agenesia dentária apresentaram um OR de 2,7 (95% (с. 1,6-4,4) por ter um histórico familial de câncer. AXINZ, FGF3, FGF10 e FGF82 foram associados à agenesia dentária.

Tabela 1. (Continuação)

	Lammi et al.	Oligodontia	Sim/Não	Caracterizar o fenótipo e o	12	42,5	NA	Exames	Sequenciamento	De 21 membros da família, 11
	Edition CC di	sindrômica	5,1140	genótipo de quatro gerações		12,5		clínicos e	direto dos genes	apresentavam oligodontia. Desses, 6
	(2004)			de uma família em que				radiográficos	MSX1**, PAX9** e	tinham CCR ou pólipos.
	(2004)			oligodontia e CCR segregam					AXIN2	O sequenciamento direto dos exons e
				como herança dominante.						sequências intrônicas flanqueadas de
	Finlândia								Análise de ligação	AXIN2 revelou uma mutação nonsense
									para PAX9, MSX1,	no exon 7 (c.1966C>T) em todos os
									LEF1e PITX2	membros da família que tinham oligodontia.
										ongodontia.
									Análise	
s									cromossômica para	
SS									APC	
Série de casos										
ĕ	Marvin et al.	Oligodontia	Sim/Não	Caracterizar o fenótipo e o	7	57,8	NA	Exames	Sequenciamento	De 8 membros da família, 5
. <u>e</u>		sindrômica		genótipo de três gerações de				clínicos e	direto bidirecional	apresentavam oligodontia. Desses, a
Š	(2011)			uma família em que				radiográficos	de AXIN2	probanda teve múltiplos pólipos
				oligodontia, polipose colônica, pólipos gástricos,				(probanda e a mãe)		gástricos, sua mãe teve pólipos adenomatosos, uma tia materna tinha
	EUA			aparecimento precoce de				mae)		história da CCR e câncer de mama, e
				CCR e câncer de mama, e um						outra com história de pólipos de cólon.
				fenótipo de displasia						Quatro membros, incluindo a probanda,
				ectodérmica leve segregam						tinham o fenótipo de displasia
				como herança dominante.						ectodérmica leve. Todos os membros da
										família com oligodontia apresentaram
										uma mutação nonsense (c.1989G> A) no
										exon 7 do gene AXIN2.

^{*} A análise molecular dos indivíduos com CEO foi realizada por Bonds et al., 2014. ** Só realizado para a probanda e seu pai. Abreviação: CEO, câncer epitelial de ovário; CCR, câncer colorretal; DV, desvio-padrão; OD, *odds ratio*; IC, intervalo de confiança; NA, não se aplica.

3.3 Risco de viés nos Estudos

Três estudos [22,39,42] foram classificados com alto risco de viés, que foi principalmente devido aos fatores de confundimento. Um estudo [21] foi classificado com moderado risco de viés. Os outros cinco estudos [17,18,20,23,41] apresentaram um baixo risco de viés e a principal razão disso foi relacionada aos resultados, que foram mensurados de forma confiável e foi utilizada uma análise estatística apropriada. Os itens 6 e 7 dos critérios de avaliação não se aplicam aos estudos incluídos, pois não há um acompanhamento dos pacientes, apenas uma análise momentânea de determinada população. O resumo da avaliação do risco de viés dos 9 estudos incluídos é apresentado na Tabela 2. Os detalhes de cada item do MAStARI [28] e os critérios de avaliação estão descritos no Apêndice 3.

Tabela 2 - Resumo da Avaliação do Risco de Viés*

Autor	Risco de Viés			
Estudos de série de casos				
Lammi et al. (2004)	Baixo			
Marvin et al. (2011)	Baixo			
Estudos de caso-controle e transversais				
Bonds <i>et al.</i> (2014)	Alto			
Chalothorn et al. (2008)	Baixo			
Fekonja et al. (2012)	Baixo			
Foley (2012)	Baixo			
Küchler <i>et al</i> . (2013)	Moderado			
Lindor <i>et al</i> . (2014)	Alto			
Paranjyothi <i>et al</i> . (2017)	Alto			

^{*} Risco de viés avaliado por *Meta Analysis of Statistics Assessment and Review Instrument* (MAStARI) [28]. Risco de viés foi categorizado como **Alto** quando o estudo atingiu até 49% de pontuação "sim", **Moderado** quando o estudo atingiu entre 50% e 69% de pontuação "sim", e **Baixo** quando o estudo atingiu mais de 70% de pontuação "sim".

3.4 Resultados dos Estudos Individuais

3.4.1 Associação entre câncer e anomalias dentárias

No geral, cinco estudos [20,21,22,23,42] tiveram como objetivo verificar uma associação entre agenesia dentária e câncer. Desses, três relataram uma associação positiva significativa [20,21,23]. Entre as mulheres com CEO, o OR bruto foi de 8,1 (95% intervalo de confiança [IC], 2,1-30,9) [20] e 3,30 (IC 95%, 0,12-7,01) [23]. Após o ajuste para fatores de confundimento, os ORs foram de 6,9 (IC 95%, 1,6-29,7) e 2,87 (19,2% -6,7%), respectivamente.

Considerando os indivíduos com agenesia dentária, o OR bruto para ter história familial de câncer foi 2,7 (95% IC, 1,6-4,4) [21], sendo o câncer de mama e de próstata os tipos de câncer mais comuns relatados pelas famílias incluídas na amostra. Além disso, observou-se uma maior propensão dos pacientes com agenesia a terem parentes de primeiro e segundo graus com ausências dentárias, quando comparados com o grupo controle [41]. Em pacientes com CEO, foi encontrada uma maior frequência de história familial de hipodontia e câncer de ovário (p = 0,0001) e (p = 0,0031), respectivamente [20].

Em contraste com a associação positiva, um estudo de caso-controle [22] não encontrou associação entre CCR e agenesia dentária. Já em outro estudo de caso-controle [42], foi encontrada uma possível relação, mas não houve diferença estatística. Embora não tenha sido calculado o OR, a frequência de autorrelato de agenesia dentária não foi estatisticamente diferente entre os grupos caso e controle em ambos os estudos. A prevalência foi de 4,8% dos casos e 5,7% dos controles (p = 0,20) em um estudo [22], e de 16% dos casos e 8% dos controles (p = 0,384) no outro estudo [42]. No estudo de Paranjyothi *et al.* [42], diferente do estudo de Lindor *et al.* [22], foi

realizado exame intrabucal e radiografia panorâmica, além do autorrelato.

3.4.2 Evidência genotípica na associação câncer / anomalias dentárias

A associação genética entre agenesia dentária e câncer foi o objetivo primário nos dois estudos de série de casos e em um estudo transversal [17,18,40]. Desses, dois estudos identificaram mutações *nonsense* no gene *AXIN2*, sugerindo que podem simultaneamente predispor ao câncer e causar oligodontia familial [17,18].

O sequenciamento direto das regiões de codificação e sequências intrônicas flanqueadas do gene AXIN2 em uma família finlandesa estudada por Lammi et al. [17] revelou uma alteração c.1966C>T no exon 7, que leva a uma mudança de arginina na posição 656 para um códon de parada. O resultado é uma proteína truncada sem o domínio C-terminal, e, consequentemente, diminuição da função de AXIN2. Estas mutações foram encontradas em todos os membros da família que tiveram oligodontia, mas não nos membros saudáveis. Adicionalmente, foi encontrada uma mutação frameshift c.1994-5insG no exon 7 do gene AXIN2 em um jovem de 13 anos com oligodontia, não relacionado com a família descrita. Ambas as mutações levam à incorporação antecipada de um códon de parada no exon 7 de AXIN2. Além disso, em cerca de 100 indivíduos controles não relacionados a alteração também não foi identificada. Assim, esses resultados forneceram forte evidência de que o câncer colorretal familial e a oligodontia podem ser causados por mutações em AXIN2.

Por outro lado, Marvin *et al.* [18] relatou uma nova alteração heterozigótica c.1989G>A no gene *AXIN2*, que introduz um códon de parada no aminoácido 663. Esta mutação foi apresentada em todos os membros da família com oligodontia,

segregando em um padrão autossômico dominante com pólipos no cólon e estômago, um fenótipo de displasia ectodérmica leve, aparecimento precoce de câncer colorretal e de mama.

Um estudo de caso-controle [22] analisou a presença da mutação no gene *AXIN2*. No entanto, não era objetivo primário do estudo. Realizou-se sequenciamento direto de todos os exons e limites exon-intron de *AXIN2* em apenas dois casos índices com CCR e hipodontia, e em seus cinco parentes. Descobriu-se uma variante *missense* comum (P50S, rs2240308) em uma das probandas, e em cinco dos irmãos dessas probandas, incluindo uma irmã não afetada (sem agenesia dentária). Assim, pelo menos para esta família, é improvável que a variante comum *AXIN2* P50 esteja relacionada com a agenesia dentária familial ou com o fenótipo de CCR.

Em contraste com a associação genética positiva, um estudo transversal não encontrou associação genética entre hipodontia e CEO [40]. Foi utilizada a amostra original de pacientes com câncer de ovário do estudo de Chalothorn et al. [20]. Foram sequenciados os exons de cinco genes bem estabelecidos para agenesia dentária (WNT10A, EDA, PAX9, MSX1, e AXIN2), assim como BARX1, 2 e um gene relacionado com o câncer de mama e de ovário (BRCA1). No entanto, eles não encontraram um único gene candidato ou uma mutação que pudesse explicar o aumento da coocorrência de agenesia dentária e câncer de ovário. O estudo sugeriu que pelo menos metade da amostra de pacientes com câncer de ovário/agenesia dentária identificados no estudo epidemiológico de Chalothorn et al. [20] mostrou evidência de causalidade independente entre as duas condições, reduzindo assim a estimativa prévia do risco de câncer de ovário em mulheres com agenesia dentária [39].

O estudo de Küchler *et al.* [21] genotipou 14 marcadores nos genes *AXIN2*, *FGF3*, *FGF10* e *FGFR2*. No entanto, só foi avaliada a associação entre essas variantes com hipodontia, mas não com história familial de câncer. Portanto, não fornecem um

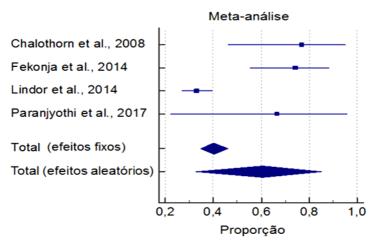
mecanismo genético que possa explicar a associação entre agenesia dentária/câncer.

3.5 Síntese dos resultados

Foi realizada uma meta-análise com os quatro estudos de caso-controle [20,22,23,42]. Dois estudos avaliaram a frequência de agenesia dentária em pacientes com CEO [22,42], e dois estudos em pacientes com CCR [20,23].

Foi encontrada uma alta heterogeneidade entre os estudos. Para os pacientes com anomalias dentárias, foi encontrada inconsistência (I^2) de 89,71% (Intervalo de Confiança – IC 76,51 a 95,49) e I^2 de 92,38% (IC 83,70 a 96,44) para os pacientes com câncer. Por isso, o modelo aleatório foi escolhido. Os resultados da meta-análise mostraram que a frequência (prevalência) de câncer em pacientes com anomalias dentárias foi de 60,59% (IC: 32,50 a 85,33; p < 0,0001; n=286), e a frequência de anomalias dentárias em pacientes com câncer foi de 14,22% (IC: 4,79 a 27,55; p < 0,0001; n=1.831) (Figura 2A e 2B).

Α



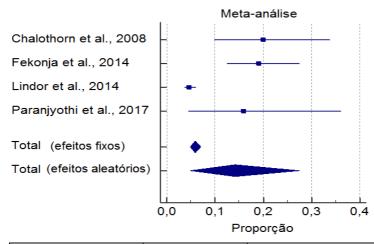
Meta-análise	Proporção Intervalo de confianç			
Efeitos fixos	40,308	34,615 a 46,201		
Efeitos aleatórios	60,599	32,504 a 85,330		

Teste de heterogeneidade

Q	29,1581		
DF	3		
Nível de significância	p < 0,0001		
I ² (inconsistência)	89,71%		
95% IC for I ²	76,51 a 95,49		

Figura 2A. Frequência de câncer em pacientes com anomalias dentárias.

В



Meta-análise	Proporção Intervalo de confian		
Efeitos fixos	5,940	4,902 a 7,121	
Efeitos aleatórios	14,221	4,792 a 27,556	

Teste de heterogeneidade

Q	39,3625				
DF	3				

Nível de significância	p < 0,0001			
I ² (inconsistência)	92,38%			
95% IC for I ²	83,70 a 96,44			

Figura 2B. Frequência de anomalias dentárias em pacientes com câncer.

3.6 Risco de Viés entre Estudos

Os estudos incluídos na meta-análise utilizaram metodologia similar, o que reduziu a possibilidade de má interpretação. Todos os estudos selecionados foram considerados relativamente homogêneos, porque eram estudos observacionais de caso-controle. Na meta-análise, a alta heterogeneidade encontrada nos estudos selecionados foi devido à variabilidade nas porcentagens de agenesia e câncer, e no tamanho das amostras.

4. DISCUSSÃO

4.1 Resumo da Evidência

Esta revisão sistemática investigou se anomalias dentárias podem estar associadas com câncer e/ou história familial de câncer.

Embora tenhamos incluído na pesquisa anomalias dentárias relacionadas ao número, tamanho e forma, todos os artigos incluídos apresentaram apenas a associação entre agenesia dentária e câncer. [20,23,40]. No estudo de Fekonja *et al.* [23], foi encontrada uma maior prevalência de hipodontia em pacientes com CEO que em pacientes do grupo controle, sugerindo uma possível associação entre essas duas condições. O estudo de Chalothorn *et al.* [20] também encontrou um

resultado significativamente positivo entre os grupos caso e controle, porém, tal associação foi atribuída ao acaso para pelo menos metade da amostra, após estudo genético de Bonds *et al.* [40]. É possível que a alta prevalência de hipodontia encontrada nesse estudo [20] seja por terem considerado agenesia e microdontia como critério de seleção.

Além do câncer de ovário, alguns estudos relataram a associação entre agenesia dentária e CCR. No estudo de Lindor et al. [22], foi encontrada uma maior prevalência de agenesia dentária no grupo caso, quando comparado com o grupo controle; entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p = 0,20). Vale ressaltar que foram coletadas informações de autorrelato sobre os dentes congenitamente ausentes, e este método é subjetivo e de confiabilidade questionável. Já no estudo de Paranjyothi et al. [42], a frequência de agenesia dentária foi maior no grupo caso, mas também não houve diferença estatística significativa (p = 0,384). Nesse estudo, apesar de também considerar o autorrelato, foi realizado exame intrabucal completo e radiografia panorâmica.

O estudo de Lammi *et al.* [17] descreve uma família finlandesa em que foi identificada uma mutação *nonsense* no gene *AXIN2* (p.Arg656X). O fenótipo identificado nessa família incluiu pólipos adenomatosos colorretais, câncer e oligodontia. Outra família é descrita no estudo de Marvin *et al.* [18], em que também foi encontrada uma nova mutação no gene *AXIN2* (p. Tyr663X) co-segregando num padrão autossômico dominante de hereditariedade. Além disso, um membro da família com o fenótipo de oligodontia tinha uma displasia ectodérmica suave. Esses resultados mostraram que o CCR pode ser causado por mutações no gene *AXIN2* e o desenvolvimento dentário compartilha mecanismos semelhantes aos que envolvem a carcinogênese colorretal.

estudos transversais foram realizados investigar a associação entre agenesia dentária e o autorrelato de história familial de câncer [21,41]. Ao contrário de outros estudos incluídos, no estudo de Küchler et al. [21], os participantes não tinham diagnóstico de câncer. Os dados recolhidos por meio do autorrelato eram para qualquer tipo de câncer em pelo menos um membro da família. Além disso, foram investigados o papel de genes envolvidos no desenvolvimento dentário que têm sido implicados na carcinogênese (AXIN2, FGF3, FGF10 e FGFR10), e 14 marcadores foram genotipados. Observou-se um aumento do risco de indivíduos com agenesia dentária terem uma história familial de câncer (p = 0,00006; OR = 2,7; 95% IC, 1,6-4,4). Os genes investigados estão associados com agenesia dentária. Já no estudo de Foley [41], foi realizada uma revisão de prontuários eletrônicos. Em seguida, esses pacientes foram agrupados e identificados quanto ao tipo de anomalia. O único resultado estatisticamente significante foi a maior ocorrência de agenesia dentária em pacientes com história familial de agenesia dentária. No entanto, os dois estudos utilizaram um método subjetivo para a avaliação do histórico familial de câncer.

Foi proposto que а agenesia dentária 0 desenvolvimento do câncer compartilham vias moleculares comuns [21]. O desenvolvimento dentário é regulado por vias de sinalização conservadas (FGF, BMP, SHH, WNT, TNF). Essas vias mediam interações entre 0 ectoderma oral e ectomesênguima e regulam a expressão de fatores de transcrição, tais como MSX1, PAX9 e EDA. Mutações nos genes para esses fatores de transcrição causaram agenesia dentária em ratos, e a maioria deles está associada com defeitos dentários em humanos [43]. As moléculas envolvidas na via de sinalização WNT têm efeitos importantes na padronização, proliferação e diferenciação de uma variedade de órgãos e tipos celulares durante o desenvolvimento embrionário [5]. O gene

AXIN2, que está envolvido na odontogênese e relacionado com hipodontia, funciona como um regulador negativo da via de sinalização WNT. Mutações em genes dessa via que impedem a degradação da β-catenina levam à carcinogênese por regulação positiva da via WNT [44].

Além do gene AXIN2, foram identificadas mutações nos genes MSX1, PAX9, EDA, EDAR e WNT10A em famílias com hipodontia não-sindrômica [45]. MSX1 é um gene homeobox que codifica um repressor de transcrição, e funciona em uma variedade de tipos de células para controlar a proliferação, a diferenciação, a angiogênese, e também atua como um repressor potencial da progressão do ciclo celular em uma linhagem de células do câncer de ovário [5,46]. MSX1 e PAX9 são co-expressos no ectomesênquima nas fases de botão e capuz. Muitas mutações no gene PAX9 têm sido relatadas em famílias com hipodontia, das quais uma parte é de mutações missense [44]. Os genes EDA e EDAR também estão relacionados com hipodontia familial esporádica. Mutações no gene EDA causam Displasia Ectodérmica Hipohidrótica (HED) ligada ao X, caracterizada pela presença de cabelo escasso, redução do número, tamanho e cúspide dos dentes e ausência de glândulas sudoríparas [2]. O gene WNT10A é expresso no epitélio oral e ectomesênquima. Esse gene está associado a certas síndromes, como a displasia ectodérmica, e é também um importante gene candidato para hipodontia isolada [5].

As mutações no gene *APC*, um gene supressor de tumor, foram identificadas como sendo a base para a Polipose Adenomatosa Familial (FAP), uma predisposição hereditária ao CCR. A FAP é caracterizada pela formação de centenas a milhares de pólipos adenomatosos colorretais [47]. Além disso, as manifestações orais da FAP incluem lesões ósseas maxilares, odontomas, dentes supranumerários, dentes inclusos e alteração da mucosa oral. O gene *APC* é expresso numa variedade de tecidos humanos incluindo o epitélio colorretal, e a sua inativação

constitui um passo inicial no desenvolvimento do CCR [16]. Apesar de a FAP estar relacionada a dentes supranumerários e CCR, artigos sobre essa síndrome não foram incluídos, porque não estava claro se os pacientes tinham CCR em estudos coletados na pesquisa; portanto, não cumpriram os critérios de inclusão. Além disso, a maioria dos estudos incluídos traz a associação entre câncer colorretal e agenesia dentária não-sindrômica.

A meta-análise mostrou uma freguência de 60,59% de câncer em pacientes com agenesia dentária, e de 14,22% de agenesia em pacientes com câncer. Os resultados revelaram uma maior frequência de agenesia dentária em pacientes com câncer quando se compara com a porcentagem de agenesia na população geral, que varia de 1,6% a 9,6% (com exceção dos terceiros molares) [7]. Além disso, houve uma alta prevalência (60,59%) de câncer em pacientes com agenesia dentária. É provável que este resultado se deve ao pequeno tamanho das amostras e por se tratar de uma amostra de conveniência. Porém. mais estudos usando amostras aleatórias são necessários para avaliar essa prevalência.

4.2 Limitações

Algumas limitações metodológicas dessa revisão devem ser consideradas. Em primeiro lugar, apenas nove estudos preencheram os critérios de elegibilidade para a associação entre anomalias dentárias e câncer. Além disso, foi encontrada uma alta heterogeneidade entre os estudos, por serem estudos observacionais com ou sem análise molecular.

5. CONCLUSÃO

Embora tenha sido proposto que a agenesia dentária e o desenvolvimento do câncer possam compartilhar vias moleculares comuns, as evidências atuais são limitadas para confirmar essa associação. No entanto, esta revisão sistemática incentiva a realização de estudos maiores, multicêntricos e sem o uso de amostras de conveniência para melhor elucidar a associação entre câncer e anomalias dentárias.

6. REFERÊNCIAS

- [1] M. Jussila, I. Thesleff, Signaling networks regulating tooth organogenesis and regeneration, and the specification of dental mesenchymal and epithelial cell lineages, Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 4 (2012).
- [2] T. Mitsiadis, H. Luder, Genetic basis for tooth malformations: From mice to men and back again, Clin. Genet. 80 (2011) 319–329.
- [3] H. Vastardis, The genetics of human tooth agenesis: new discoveries for understanding dental anomalies, Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop. 117(2000) 650-56.
- [4] S. Arte, Phenotypic and genotypic features of familial hypodontia, University of Helsinki, 2001.
- [5] Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/, 2016 (accessed 29.02.16).
- [6] O.D. Klein, S. Oberoi, A. Huysseune, M. Hovorakova, M. Peterka, R. Peterkova, Developmental disorders of the dentition: An update, Am. J. Med. Genet. Part C Semin. Med. Genet. 163 (2013) 318–332.
- [7] Y.S.V Weide, F. Beemer, J. Faber, F. Bosman, Symptomatology of patients with oligodontia, J Oral Rehabil, 21(1994) 247-61.

- [8] J.C.C Hu, J.P. Simmer, Developmental biology and genetics of dental malformations, Orthod. Craniofac. Res., 10(2007) 45-52.
- [9] M.T. Cobourne, P.T. Sharpe, Diseases of the tooth: The genetic and molecular basis of inherited anomalies affecting the dentition, Wiley Interdiscip. Rev. Dev. Biol. 2 (2013) 183–212.
- [10] N.J. Samadder, K. Jasperson, R.W. Burt, Hereditary and Common Familial Colorectal Cancer: Evidence for Colorectal Screening, Dig. Dis. Sci. 60 (2015) 734–47.
- [11] E.M. Stoffel, P.B. Mangu, S.B. Gruber, S.R. Hamilton, M.F. Kalady, M.W.Y. Lau, K.H. Lu, N. Roach, P.J. Limburg, Hereditary Colorectal Cancer Syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the Familial Risk-Colorectal Cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines, J. Clin. Oncol. 33 (2014) 209–217.
- [12] F.T. Almeida, C. Pachêco-Pereira, A.L. Porporatti, C. Flores-Mir, A.F. Leite, G. De Luca Canto, E.N.S. Guerra, Oral manifestations in patients with familial adenomatous polyposis: A systematic review and meta-analysis., J. Gastroenterol. Hepatol. 31 (2016) 527–40.
- [13] G. Galluccio, M. Castellano, C. La Monaca, Genetic basis of non-syndromic anomalies of human tooth number, Arch. Oral Biol. 57 (2012) 918–930.
- [14] I. Thesleff, Current understanding of the process of tooth formation: Transfer from the laboratory to the clinic, Aust. Dent. J. 59 (2014) 48–54.
- [15] D. Ribatti, M. Santoiemma, Epithelial-mesenchymal interactions: A fundamental developmental biology mechanism, Int. J. Dev. Biol. 58 (2014) 303–306.
- [16] W. Yin, Z. Bian, The Gene Network Underlying Hypodontia, J. Dent. Res. 94 (2015) 878–885.
- [17] L. Lammi, S. Arte, M. Somer, H. Jarvinen, P. Lahermo, I. Thesleff, S. Pirinen, P. Nieminen, Mutations in AXIN2 cause familial tooth agenesis and predispose to colorectal cancer, Am. J. Hum. Genet. 74 (2004) 1043–50.

- [18] M.L. Marvin, S.M. Mazzoni, C.M. Herron, S. Edwards, S.B. Gruber, E.M. Petty, AXIN2-associated autosomal dominant ectodermal dysplasia and neoplastic syndrome, Am. J. Med. Genet. Part A. 155 (2011) 898–902.
- [19] M. Baier, N. Calonge, G. Cutter, M. McClatchey, S. Schoentgen, S. Hines, A. Marcus, D. Ahnen, Validity of self-reported colorectal cancer screening behavior, Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 9 (2000) 229–232.
- [20] L.A. Chalothorn, C.S. Beeman, J.L. Ebersole, G.T. Kluemper, E.P. Hicks, R.J. Kryscio, C.P. DeSimone, S.C. Modesitt, Hypodontia as a risk marker for epithelial ovarian cancer: a case-controlled study, J. Am. Dent. Assoc. 139 (2008) 163–169.
- [21] E.C. Küchler, A. Lips, P.N. Tannure, B. Ho, M.C. Costa, J.M. Granjeiro, A.R. Vieira, Tooth agenesis association with self-reported family history of cancer, J. Dent. Res. 92 (2013) 149–55.
- [22] N.M. Lindor, A.K. Win, S. Gallinger, D. Daftary, S.N. Thibodeau, R. Silva, A. Letra, Colorectal cancer and self-reported tooth agenesis., Hered. Cancer Clin. Pract. 12 (2014) 7.
- [23] A. Fekonja, A. Cretnik, I. Takac, Hypodontia prevalence and pattern in women with epithelial ovarian cancer, Angle Orthod. 84 (2014) 810–814.
- [24] C. lavazzo, M. Papakiritsis, I.D. Gkegkes, Hypodontia and ovarian cancer: A systematic review., J. Turkish Ger. Gynecol. Assoc. 17 (2016) 41–44.
- [25] W. Yin, Z. Bian, Hypodontia, a prospective predictive marker for tumor?, Oral Dis. 22 (2016) 265–273.
- [26] D. Moher, A. Liberati, J. Tetzlaff, D.G. Altman, P. Group, Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement, J. Clin. Epidemiol. 62 (10) (2009) 1006–1012
- [27] PROSPERO, PROSPERO, University of York, http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=C RD42015026703, 2015 (accessed 29.09.15).

- [28] Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual 2014, The Joanna Briggs Institute, University of Adelaide, 2014.
- [29] J.P.T. Higgins, S. Green (Eds.), Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011], The Cochrane Collaboration, http://handbook.cochrane.org, 2011.
- [30] C. Abadie, B. Lechaix, V. Gandemer, M. Bonnaure-Mallet, Neuroblastoma and tooth abnormalities: a common history?, Oral Oncol. 49(2013) e11-13.
- [31] J.C. Atkinson, K.E. Harvey, D.L. Domingo, M.I. Trujillo, J.-P. Guadagnini, S. Gollins, N. Giri, T.C. Hart, B.P. Alter, Oral and dental phenotype of dyskeratosis congenita., Oral Dis. 14 (2008) 419–427.
- [32] A. Budzynska, Dentistry anomalies in patients with Lynch syndrome and familial adenomatous polyposis, Ann. Acad. Med. Stetin. 54(2008) 106-11.
- [33] M. Cabanillas, A. Torrelo, B. Monteagudo, O. Suarez-Amor, A. Ramirez-Santos, D. Gonzalez-Vilas, C. de las Heras, A novel heterozygous point mutation in the p63 gene in a patient with ectodermal dysplasia associated with B-cell leucemia, Pediatr. Dermatol. 28(2011) 707-710.
- [34] A.P. Chudina, L.V. Akulenko, M.N. Pichugina, H.E. Pogosianz, An ovarian cancer family: clinical and cytogenetic data, Cancer Genet. Cytogenet. 10(1983) 143-150.
- [35] A. Fekonja, A. Cretnik, D. Zerdoner, I. Takac, Hypodontia phenotype in patients with epithelial ovarian cancer, Radiol. Oncol. 49(2015) 65-70.
- [36] R.D. Kennedy, D.D. Potter, C.R. Moir, M. El-Youssef, The natural history of familial adenomatous polyposis syndrome: a 24 year review of a single center experience in screening, diagnosis, and outcomes, J. Pediatr. Surg. 49(2014) 82-86.
- [37] S. Lejeune, F. Guillemot, J.P. Triboulet, S. Cattan, C. Mouton, N. Porchet N, S. Manouvrier, M.P. Buisine, Low frequency of AXIN2 mutations and high frequency of MUTYH

- mutations in patients with multiple polyposis, Hum. Mutat. 27(2006) 1064.
- [38] S. Matsuo, S. Eguchi, T. Azuma, M. Hidaka, S. Yamaguchi, S. Hayashiet al., N. Kohara, T. Kanematsu, Attenuated familial adenomatous polyposis associated with advanced rectal cancer in a 16-year-old boy: Report of a case, Surg. Today 31(2001) 1020-1023.
- [39] H. Yue, J. Liang, K. Yang, B. Hua, Z. Bian, Functional analysis of a novel missense mutation in AXIN2 associated with non-syndromic tooth agenesis., Eur. J. Oral Sci. 124 (2016) 228–233.
- [40] J. Bonds, S. Pollan-White, L. Xiang, G. Mues, R. D'Souza, Is there a link between ovarian cancer and tooth agenesis?, Eur. J. Med. Genet. 57 (2014) 235–239.
- [41] J.H. Foley, Prevalence of Familial Cancers in Patients with Tooth Dysmorphism and Agenesis, College of Medicine Mayo Clinic, 2012.
- [42] M.V. Paranjyothi, K.L. Kumaraswamy, L.F. Begum, K. Manjunath, Litha, S. Basheer, Tooth agenesis: A susceptible indicator for colorectal cancer?, J. Cancer Res. Ther. (2017).
- [43] I. Thesleff, The genetic basis of tooth development and dental defects, Am. J. Med. Genet. A. 140 (2006) 2530–5.
- [44] P. Polakis, The many ways of Wnt in cancer, Curr. Opin. Genet. Dev. 17 (2007) 45–51.
- [45] A.H. Brook, J. Jernvall, R.N. Smith, T.E. Hughes, G.C. Townsend, The dentition: The outcomes of morphogenesis leading to variations of tooth number, size and shape, Aust. Dent. J. 59 (2014) 131–142.
- [46] J. Park, K. Park, S. Kim, J.H. Lee, Msx1 gene overexpression induces G1 phase cell arrest in human ovarian cancer cell line OVCAR3., Biochem. Biophys. Res. Commun. 281 (2001) 1234–1240.
- [47] E.J. Groen, A. Roos, F.L. Muntinghe, R.H. Enting, J. de Vries, J.H. Kleibeuker, M.J.H. Witjes, T.P. Links, A.P. van Beek,

Extra-intestinal manifestations of familial adenomatous polyposis., Ann. Surg. Oncol. 15 (2008) 2439–50.

ANEXOS

NORMAS DA REVISTA

Journal of Dentistry

Abstract

The abstract should not exceed 250 words and should be presented under the following subheadings: Objectives, Methods; Results; Conclusions (For Reviews: Objectives; Data; Sources; Study selection; Conclusions). A 50 word 'Clinical Significance' statement should appear at the end of the abstract advising readers of the clinical importance and relevance of their work. These subheadings should appear in the text of the abstract. Please repeat the title of the article at the top of the abstract page.

Keywords

Up to 6 keywords should be supplied.

Introduction

The introduction must be presented in a structured format, covering the following subjects, although not under subheadings: succinct statements of the issue in question, and the essence of existing knowledge and understanding pertinent to the issue. In keeping with the house style of Journal of Dentistry, the final paragraph of the introduction should clearly state the aims and/or objective of the work being reported. Prospective authors may find the following form of words to be helpful: "The aim of this paper is to ..." Where appropriate, a hypothesis (e.g. null or a priori) should then be stated.

Abbreviations and acronyms

Terms and names to be referred to in the form of abbreviations or acronyms must be given in full when first mentioned.

Statistics

Statistical methods should be described with enough detail to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reported results. When possible, findings should be quantified and appropriate measures of error or uncertainty (such as confidence intervals) given. Details about eligibility criteria for subjects, randomization and the number of observations should be included. The computer software and the statistical method(s) used should be specified with references to standard works when possible (with pages specified).

Tables

Please submit tables as editable text and not as images. Tables can be placed either next to the relevant text in the article, or on separate page(s) at the end. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules and shading in table cells.

References

Citations in Text

Please ensure that every reference cited in the text is also

present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

Web references

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

Reference style

Text: Indicate references by number(s) in square brackets in line with the text. The actual authors can be referred to, but the reference number(s) must always be given.

Example: '.... as demonstrated [3,6]. Barnaby and Jones [8] obtained a different result'

List: Number the references (numbers in square brackets) in the list in the order in which they appear in the text.

Examples:

Reference to a journal publication:

[1] J. van der Geer, J.A.J. Hanraads, R.A. Lupton, The art of writing a scientific article, J. Sci. Commun. 163 (2010) 51–59.

Reference to a book:

[2] W. Strunk Jr., E.B. White, The Elements of Style, fourth ed., Longman, New York, 2000.

Reference to a chapter in an edited book:

[3] G.R. Mettam, L.B. Adams, How to prepare an electronic version of your article, in: B.S. Jones, R.Z. Smith (Eds.), Introduction to the Electronic Age, E-Publishing Inc., New York, 2009, pp. 281–304.

Reference to a website:

[4] Cancer Research UK, Cancer statistics reports for the UK. http://www.cancerresearchuk.org/aboutcancer/statistics/cancerstatsreport/, 2003 (accessed 13.03.03).

APÊNDICES

Apêndice 1. Estratégias de busca com palavras-chave e termos MeSH apropriados.

Bases de Dados	Estratégias de Busca
Dentistry and Oral Sciences Source (DOSS) (07 de fevereiro de 2017)	cancer AND (dental agenesis OR hypodontia)
Google Scholar (07 de fevereiro de 2017)	cancer "dental anomalies"
LILACS (07 de fevereiro de 2017)	(tw:(cancer OR câncer OR carcinoma)) AND (tw:(anomalias dentárias))
ProQuest (07 de fevereiro de 2017)	su(cancer) AND (dental anomalies)
PubMed (07 de fevereiro de 2017)	#1(cancer OR neoplasia OR neoplasm OR neoplasms[MeSH Terms] OR carcinoma OR carcinoma[MeSH Terms]); #2("dental anomalies" OR "tooth abnormalities"[MeSH Terms] OR "tooth, supernumerary"[MeSH Terms] OR "supernumerary tooth" OR "supernumerary teeth" OR mesiodens OR hypodontia OR oligodontia OR anodontia OR anodontia[MeSH Terms] OR "tooth agenesis" OR "dental agenesis" OR "missing teeth" OR hyperdontia OR hyperdontia OR microdontia OR macrodontia OR "peg-shaped teeth" OR "peg-shaped tooth"); #1 AND #2
SCOPUS, Science Direct (07 de fevereiro de 2017)	TITLE-ABS-KEY(cancer OR neoplasia OR neoplasm OR neoplasms OR carcinoma) AND TITLE-ABS-KEY("dental anomalies" OR "tooth abnormalities" OR "tooth, supernumerary" OR "supernumerary tooth" OR "supernumerary teeth" OR mesiodens OR hypodontia OR oligodontia OR anodontia OR "tooth agenesis" OR "dental agenesis" OR "missing teeth" OR hyperdontia OR hyperdontia OR macrodontia OR "peg-shaped teeth" OR "peg-shaped tooth")
Web of Science (07 de fevereiro de 2017)	TS=(cancer OR neoplasia OR neoplasm OR neoplasms OR carcinoma) AND TS=("dental anomalies" OR "tooth abnormalities" OR "tooth, supernumerary" OR "supernumerary tooth" OR

"supernumerary teeth" OR mesiodens OR
hypodontia OR oligodontia OR anodontia OR
"tooth agenesis" OR "dental agenesis" OR
"missing teeth" OR hyperdontia OR
hyperodontia OR "hypo-hyperdontia" OR
microdontia OR macrodontia OR "peg-shaped
teeth" OR "peg-shaped tooth")

Apêndice 2. Artigos excluídos e motivos de exclusão (n=10)

Referência	Autor/Ano	Motivos de Exclusão
30	Abadie et al., 2013	4
31	Atkinson et al., 2008	2
32	Budzynska et al., 2008	3
33	Cabanillas et al., 2011	3
34	Chudina et al., 1983	1
35	Fekonja et al., 2015	5
36	Kennedy et al., 2014	3
37	Lejeune et al., 2006	3
38	Matsuo et al., 2001	3
39	Yue et al., 2016	2

- 1) Pacientes com câncer e/ou histórico familial de câncer sem anomalias dentárias de desenvolvimento (n=1);
- 2) Anomalias dentárias de desenvolvimento em pacientes sem câncer e/ou história familial de câncer (n=2);
- 3) Estudos com outros fins que não avaliar a associação entre câncer e anomalias dentárias de desenvolvimento (n=5);
- 4) Avaliações, cartas, opiniões pessoais, capítulos de livros, resumos de conferências, pôsteres, patentes (n=1);
- 5) Estudos com mesma análise e amostra (n=1).

Apêndice 3. Risco de viés avaliado pela ferramenta de avaliação crítica *Meta Analysis of Statistics Assessment and Review Instrument* (MAStARI) [28].

3A. MAStARI para estudos Decritivos e Série de Casos.

Questões		Respostas*		
	Lammi et al	Marvin et al.		
1. O estudo é baseado numa amostra aleatória ou pseudo-aleatória?	N	N		
2. Os critérios de inclusão na amostra estão claramente definidos?	S	S		
3. Os fatores de confundimento foramidentificados e estratégias foram estabelecidas para lidar com eles?	N	N		
4. Os resultados são avaliados por meio de critérios objetivos?	S	S		
5. Se comparações estão sendo feitas, havia descrição suficiente dos grupos?	S	S		
6. O acompanhamento é realiza do ao longo de um período de tempo suficiente?	NA	NA		
7. Os resultados das pessoas que foram retiradas são descritos e incluídos na análise?	NA	NA		
8. Os resultados são medidos de forma confiável?	S	S		
9. A análise estatística utiliza da é a dequa da?	S	S		
% sim/risco	71,42%	71,42%		
	Baixo	Baixo		

^{*}S=Sim, N=Não, NC=Não está claro, NA= Não se aplica

Risco de viés foi categorizado como **Alto** quando o estudo atingisse até 49% de pontuação "sim", **Moderado** quando o estudo atingisse entre 50% e 69% de pontuação "sim", e **Baixo** quando o estudo atingisse mais que 70% da pontuação "sim".

Apêndice 3. Risco de viés avaliado pela ferramenta de avaliação crítica *Meta Analysis of Statistics Assessment and Review Instrument* (MAStARI) [28] (Continuação).

3B. MAStARI para estudos de Coorte Comparável/Caso-controle/Transversais.

Questões	Respostas*						
	Bonds et al	Chalothorn et al.	Fekonja et al.	Foley	Lindor et al.	Küchler et al.	Paranjyothi et al.
A amostra é representativa dos pacientes na população como um todo?	N	N	S	S	S	S	NC
2. Os pacientes estão em um ponto similar no curso de sua condição / doença?	NC	S	S	S	NC	S	NC
3. O viés está sendo minimizado em relação à seleção de casos e de controles?	S	S	s	S	N	S	N
4. Os fatores de confundimento foram identificados e estratégias foram estabelecidas para lidar com eles?	N	S	S	N	S	S	N
5. Os resultados são avaliados por meio de critérios objetivos?	S	S	s	N	N	N	S
6. O acompanhamento é realizado ao longo de um período de tempo suficiente?	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
7. Os resultados das pessoas que foram retiradas são descritos e incluídos na análise?	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
8. Os resultados são medidos de forma confiável?	S	S	s	S	N	S	S
9. A análise estatística utilizada é adequada?	N	S	s	S	N	S	S
% sim/risco	42,85% Alto	85,71% Baixo	100% Baixo	71,42% Baixo	28,57% Alto	57,14% Moderado	42,85% Alto

^{*}S=Sim, N=Não, NC=Não está claro, NA= Não se aplica

Risco de viés foi categorizado como **Alto** quando o estudo atingisse até 49% de pontuação "sim", **Moderado** quando o estudo atingisse entre 50% e 69% de pontuação "sim", e **Baixo** quando o estudo atingisse mais que 70% da pontuação "sim".