

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS CHAPECÓ
CURSO DE MEDICINA**

GUSTAVO HENRIQUE RIDÃO CURTY

**POLIMORFISMO HOXB13 G84E E SUA ASSOCIAÇÃO COM O CÂNCER DE
PRÓSTATA – UMA METANÁLISE**

CHAPECÓ

2022

GUSTAVO HENRIQUE RIDÃO CURTY

**POLIMORFISMO HOXB13 G84E E SUA ASSOCIAÇÃO COM O CÂNCER DE
PRÓSTATA – UMA METANÁLISE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), como parte dos requisitos para obtenção do grau de Médico(a).

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Leiria

CHAPECÓ

2022

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Curty, Gustavo Henrique Ridão
POLIMORFISMO HOXB13 G84E E SUA ASSOCIAÇÃO COM O
CÂNCER DE PRÓSTATA ? UMA METANÁLISE / Gustavo Henrique
Ridão Curty. -- 2022.
27 f.:il.

Orientador: Doutor Leonardo Leiria

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -
Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de
Bacharelado em Medicina, Chapecó, SC, 2022.

1. Polimorfismo. 2. Genes Homeobox. 3. Próstata. 4.
Neoplasias da Próstata. 5. Metanálise. I. Leiria,
Leonardo, orient. II. Universidade Federal da Fronteira
Sul. III. Título.

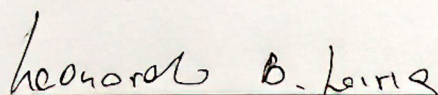
GUSTAVO HENRIQUE RIDÃO CURTY

POLIMORFISMO HOXB13 G84E E SUA ASSOCIAÇÃO COM O CÂNCER DE
PRÓSTATA – UMA METANÁLISE

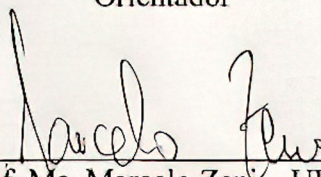
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), como requisito para obtenção do título de bacharel em medicina.

Este trabalho foi defendido e aprovado pela banca em 26/08/2022.

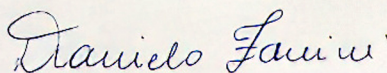
BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Leonardo Leiria – UFFS
Orientador



Prof. Ms. Marcelo Zeni – UFFS
Avaliador



Prof. Dra. Daniela Zanini – UFFS
Avaliadora

POLIMORFISMO HOXB13 G84E E SUA ASSOCIAÇÃO COM O CÂNCER DE PRÓSTATA – UMA METANÁLISE

GUSTAVO HENRIQUE RIDÃO CURTY*

LEONARDO LERIA**

RESUMO

O Câncer de Próstata (CaP) é a segunda malignidade mais diagnosticada em homens e a quinta maior causa de mortes no mundo, tornando o uso da informação genética cada vez mais importante para o rastreamento e diagnóstico precoce na prática da uro-oncologia. Assim o gene HOXB13 G84E vem se mostrando um gene promissor no estudo do CaP, nesse sentido realizamos uma revisão sistemática, na qual buscou-se nos bancos dados, estudos de caso-controle sobre a associação entre CaP e o gene HOXB13, que resultou na eleição de 18 artigos, que somados continham 304.354 participantes, sendo possível avaliar a associação da presença gênica com a manifestação de CaP em portadores em comparação com população controle, seu impacto na: presença de história familiar da doença, escala de Gleason histopatológica e estadiamento tumoral. Sendo observado a existência uma maior chance de manifestação do CaP em portadores da mutação (OR: 3,82; IC 95%: 3,36-4,34) tanto de forma esporádica quanto hereditário, risco este aumentado quando associado a uma história familiar prévia (OR: 6,54; IC 95: 4,82-8,88), também observamos que pacientes carreadores do G84E manifestaram a doença cerca de 1,8 anos antes dos não portadores (MD -1,81; IC 95% -3,29.-0,32). Quanto ao dimensionamento do risco de manifestação de tumores mais agressivos, se pode inferir a existência de uma discreta prevalência do câncer por graduações Gleason iguais ou superiores a 7 (OR: 2,41; IC 95%: 1,81-3,20) e estadiamento T1 ou T2 (OR: 3,07; IC 95% 2,29-4,11). Logo, concluímos haver a associação da mutação com o surgimento do CaP, bem como o rastreamento do gene em questão pode vir a se tornar uma importante ferramenta de amparo para decisão clínica. No entanto, a escassez de informações sobre o impacto na manifestação tumoral nos sugere que mais estudos devam ser realizados, sobretudo contemplando informações associadas a intervenções e desfecho, avaliando-se as condutas abordadas, respostas terapêuticas, tempo de sobrevida e mortalidade.

Palavras-chave: Polimorfismo; Genes Homeobox; Próstata; Neoplasias da Próstata; Metanálise.

ABSTRACT

Prostate Cancer (PCa) is the second most diagnosed malignancy in men and the fifth leading cause of death in the world, making the use of genetic information increasingly important for screening and early diagnosis in the practice of uro-oncology. Thus, the HOXB13 G84E gene has shown to be a promising gene in the study of CaP, in this sense we carried out a systematic

* Discente do curso de Medicina, Universidade da Fronteira Sul, Chapecó, Santa Catarina, Brasil.
gustavo.curty@estudante.uffs.edu.br

** Doutor. Docente do curso de Medicina, Universidade da Fronteira Sul, Chapecó, Santa Catarina, Brasil.
leonardo.leria@uffs.edu.br

review, in which we searched in the databases, case-control studies on the association between CaP and the HOXB13 gene, which resulted in the election of 18 articles, which together contained 304.354 participants, making it possible to assess the incidence of PCa in patients compared to the control population, its impact on: presence of family history of the disease, histopathological Gleason scale and tumor staging. It was observed that there is a greater risk in the manifestation of PCa in carriers of the mutation (OR: 3,82; IC 95%: 3,36-4,34) both sporadically and hereditary, this risk increasing when associated with a family history (OR: 6,54; IC 95: 4,82-8,88), we also observed that patients carrying G84E manifested the disease approximately 1.8 years before non-carriers (MD -1.81; CI 95% -3.29.-0.32). Regarding the dimensioning of the risk of manifestation of more aggressive tumors, it can be inferred the existence of a discreet prevalence of cancer by Gleason scores equal to or greater than 7 (OR: 2,41; IC 95%: 1,81-3,20) and T1 or T2 staging (OR: 3,07; IC 95% 2,29-4,11). We soon concluded that there is an association between the mutation and the appearance of PCa, as well as the tracking of the gene in question may become an important support tool for clinical decisions, however the scarcity of information about the impact on tumor manifestation suggested that more studies should be carried out, especially considering information associated with interventions and outcome, evaluating the approaches addressed, therapeutic responses, survival time and mortality.

Keywords: Polymorphism; Homeobox genes; Prostate; Prostate Neoplasms; Meta-analysis.

1 INTRODUÇÃO

O Câncer de Próstata (CaP) é a segunda malignidade mais diagnóstica em homens e a quinta maior causa de morte no mundo, se estimando 1,6 milhões de novos casos e 366 mil mortes ao ano (RAWLA, 2019; VIETRI et al., 2021; WHO, 2021). No Brasil, segundo dados epidemiológicos do Instituto Nacional de Câncer (INCA), em 2020, foram registrados 65.840 novos casos, estimando-se uma taxa de 62,95/100 mil homens, e, mais regionalmente, o Estado de Santa Catarina no mesmo ano foram registrados 1.720 novos casos no ano de 2020 (INCA; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Apesar de sua alta incidência e estudo, a etiologia do CaP não é conhecida, no entanto esta possui uma intrínseca relação com a idade do paciente, sendo rara sua manifestação em homens com menos de 50 anos de idade, e uma elevada curva de incidência que coincide com o envelhecimento, de forma a se manifestar em até 80% em homens com mais de 90 anos de idade, mas, em geral, sua manifestação se encontra entre os 60 e 70 anos de idade (COELHO; SILVA, 2018; RAWLA, 2019).

O câncer de próstata também possui correlação dietéticas ambientais, associando-se com alto consumo de alimentos industrializados e a um estilo de vida mais ocidentalizado. Tais fatores implicam segundo Chu e colaboradores (2011) em um aumento de 40 vezes na incidência de CaP em afrodescendentes residentes nos Estados Unidos da América (EUA) quando comparados com população do continente africano. Também há estudos que apontam um aumento de 16 vezes na incidência da malignidade em homens chineses que vivem no EUA, indicando assim se tratar de fatores ambientais significativos (HSING; TSAO; DEVESA, 2000).

O maior consumo de carne vermelha e gordura animal, típica na dieta ocidental, são demonstradas como elevadores de risco por alguns estudos, teorizando-se que sua associação se dê possivelmente por: (i) maior produção de testosterona sérica, que por sua vez aumenta risco de displasia prostática, (ii) aumento da concentração de espécies reativas de oxigênio (EROS) oxidantes desencadeadores de resposta inflamatória sistêmica e (iii) ativação dos

fatores de crescimentos associados a insulina por conta do incremento metabólico enérgico, culminando proliferação celular indesejada (RAWLA, 2019).

Outro fator de risco conhecido é a associação do CaP com a etnia negra, portadores de histórico familiar e outros fatores genético. Dentro dos fatores de risco hereditários, o CaP pode ser classificado como: (i) Esporádica – que ocorre aleatoriamente na população em indivíduos que não possuem história familiar; (ii) Familiar – caracterizada pela presença esporádico da neoplasia nas famílias e (iii) Hereditária – quando ocorre um padrão de distribuição de CaP consistente com a herança genética (HJELMBORG et al., 2014). Ferrís-i-Tortajada et al (2011) cita em seu estudo que 13-26% dos diagnosticados com CaP possuem histórico familiar associado, dos quais 5% são fatores genéticos herdados.

Hoje existem mais de 177 genes já conhecidos por sua associação ao surgimento de malignidades, destes estima-se que 33% possuam algum fator de hereditariedade no surgimento de câncer de próstata, entretanto tem-se os seguintes genes que comprovadamente possuem alguma relação com CaP; *Breast cancer type 1* (BRCA1); *Checkpoint kinase 2* (CHEK2); *Breast cancer type 2* (BRCA2); *Homeobox B13* (HOXB13); *ATM serine/threonine kinase* (ATM); *Mismatch Repair* (MMR); *BRCA1 interacting protein C-terminal helicase 1* (BRIP1); *Nijmegen Breakage Syndrome 1* (NBS1), estes apresentando relação em apenas de 8-21% dos casos diagnosticados, havendo assim uma porção muito maior ainda totalmente desconhecida a ser descoberta (SOKOLOVA; CHENG, 2020; VIETRI et al., 2021)

O gene Homeobox B13 (HOXB13) é um agente de transcrição, e, assim, detendo função na transcrição da síntese proteica, fornecendo instruções específicas as proteínas transcriptases e as ordenando em sua ligação na expressão genética (U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2020). Sua função como um todo, ainda não é totalmente compreendida, estando relacionado com desenvolvimento e manutenção de células da pele, agindo como um fator supressor tumoral, evitando um crescimento mitótico celular descontrolado, além disso o gene em questão é muito expressado no tecido prostático desde a fase embrionária permanecendo expresso por toda a vida, além de ter se mostrado possuir interação direta com receptores de testosterona (SMITH et al., 2014).

Os genes homeobox são conhecidos como controladores do desenvolvimento celular, agindo no epítipo hierárquico de regulação da embriogênese, morfogênese e diferenciação celular. Eles recebem esse nome por possuírem um segmento de DNA com 180 bases em sua estrutura, chamada de homeobox, esse segmento possui função codificadora de uma proteína de 60 aminoácidos, porção proteica denominada homeoproteína, que, por sua vez, detém uma função de interação com outros genes, promovendo sua ativação, supressão ou até mesmo modulação, variando conforme a fisiologia celular deflagrada (CARÉ et al., 1996). Também há a teoria do HOXB13 possuir associação com: moléculas de adesão, fatores de crescimento celular, proteínas da matriz extracelular, retinóides e vitamina A, ações essas iniciadas ainda no decorrer da fase embrionária e perdurando por toda vida do indivíduo (LANGSTON; GUDAS, 1994)

Ademais, se sabe da relação molecular dos genes homeobox com proliferação, diferenciação e controle da apoptose, sendo assim intimamente relacionado com processos de carcinogênese. Em humanos, os homeobox estão associados com uma ampla gama de neoplasias malignas, tais como: pele, próstata, mama, ovário, rim, pulmão, tireoide e leucemias. Isso porque, expressão aberrante destes genes promovem ativação de vias antiapoptóticas, impedindo o controle da apoptose, e, por consequência, levando diretamente à tumorigênese, sendo portanto um gene protetor de neoplasias (CHEN et al., 2005). Assim sendo, a presença de polimorfismos neste gene podem levar a uma maior chance de surgimento neoplásico, como o raro polimorfismo G84E (rs138213197) que ocorre a partir da substituição de uma adenina por guanina na segunda posição do códon 84, cursando em seguida com um erro da transcrição, havendo a substituição do aminoácido ácido glutâmico por uma glicina, alterando a estrutura

da homeoproteína e, por conseguinte, perturbando a via de expressão de ação gênica (EWING et al., 2012; JUNG et al., 2004).

No Brasil, segundo a Sociedade Brasileira de Urologia se recomenda o rastreamento universal de toda população masculina a partir dos 50 anos de idade, já para homens negros ou que tenham tido parentes de primeiro grau com CaP, o rastreamento é recomendado se iniciar aos 45 anos. O rastreamento é realizado através da combinação da dosagem do Antígeno Prostático Específico (PSA) e exame de Toque Retal (SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA, 2018), ambos apresentando grandes fatores confusionais, e, no caso do toque retal que conta com preconceito e resistência dos pacientes, além de se tratar de um exame “examinador-dependente”. Ao mesmo tempo, o PSA apesar de possuir uma sensibilidade aceitável (70-80%), possui uma baixa especificidade, tornando assim a combinação de ambos os exames, de forma estes se complementam, elevando a eficiência do rastreamento do câncer de próstata (CATALONA et al., 1994; FURINI et al., 2017; NAJI et al., 2018). Razão ao qual, estudos e a identificação de biomarcadores genéticos do CaP tem se tornado mais frequente, sendo potencialmente incluídas como ferramentas e tecnologias capazes de – prever a probabilidade de uma biópsia inicial positiva, reduzir o número de biópsias repetidas desnecessárias, sub estratificar tumores de baixo, intermediário e alto risco, classificar a extensão da doença, por fim potencialmente auxiliando na melhor conduta terapêutica abordada (CUCCHIARA et al., 2018)

Atualmente, 70% dos pacientes são diagnosticados durante o rastreamento, geralmente assim estando assintomáticos, a presença de sintomas inclusive está associada já a quadros de pior prognóstico, localmente avançado ou metastático. Havendo alterações nos exames de rastreamento que leve a suspeita da neoplasia, o mesmo para ser diagnosticado necessitaria de uma biópsia para diagnóstico, sendo realizada em guiada por uma ultrassonografia (USG) transretal, que, por sua vez, busca avaliar adequadamente a topografia tumoral em relação a glândula como foco para melhor seleção de áreas suspeitas biopsiadas (COLLIN et al., 2009).

A biópsia em si é realizada por meio de uma *core biopsy* transretal, em que se extrairá ao menos 12 pontos glandulares, no entanto, tal amostra não representa nem 1% de toda glândula. Razão a qual se é importante uma avaliação prévia por meio de um exame de imagem mais detalhista, como a Ressonância Magnética (RM). Segundo Moore et al (2013), o uso da RM permite uma avaliação glandular mais fina, com a capacidade de identificar e distinguir quadros de benignidade e, permitindo assim, descartar outros diagnóstico diferenciais como a Hiperplasia Benigna de Próstata (HPB), evitando-se biópsias desnecessárias e aumentando sua acurácia diagnóstica da biópsia.

Aproximadamente 95% das malignidades são do subtipo adenocarcinomas acinar, ocorrendo em sua maioria das vezes na periferia glandular (70-75%) (ABRAHAMSSON, 1999). Comumente sendo uma massa heterogênea em sua estrutura histológica, de tal modo em que há uma variação de grau de diferenciação celular no tumor, portanto sendo necessário que as amostras biopsiadas sejam graduadas patologicamente pelo escore de Gleason, este atualizado e padronizado pela Sociedade Internacional de Patologia Urológica (ISUP), que confere uma variabilidade citológica de grau 1 a 5, em que as células de grau 1 são mais diferenciadas e o grau 5 possuindo o maior grau de indiferenciação e, ao final, somando-se as duas graduações mais observadas, exemplo um tumor Gleason 7, originado a partir da soma de amostras grau 3 e grau 4 respectivamente mais frequentes. Sendo observado uma associação do escore de Gleason com o tamanho, estadiamento e prognóstico tumoral, ao qual admite-se graus de Gleason ≤ 6 em tumores bem diferenciados de excelente prognóstico, Gleason = 7 moderadamente diferenciados, e Gleason e 8 a 10 para pouco diferenciados até indiferenciado, tumores com comportamento mais agressivo e pior prognóstico (EPSTEIN et al., 2016).

O sistema de estadiamento do CaP foi desenvolvido pela *American Joint Committee on Cancer* em conjunto da *Union for International Cancer Control*, levando em consideração a

extensão tumoral primária – graduando-se de T1 para achados biopsias incidentais, e até T4 para tumores que possuam uma invasão a tecidos adjacentes, acometimento ou não linfonodal e presença ou não de metástase à distância. Dentre as neoplasias, as graduadas como T3 e T4 são as que possuem o pior prognóstico, detendo maior risco de disseminação, os tumores graduados como T1 sempre representam baixo risco e melhor prognóstico, existindo uma dicotomia quando aos T2, isso porque tais tumores podem representar um risco intermediário ou elevado de disseminação, dependente de outros fatores como PSA elevado (> 20ng/mL) e Gleason >7 (EPSTEIN et al., 2016).

Todo o processo de estadiamento é necessário para o melhor direcionamento de conduta terapêutica do paciente, este podendo ser submetido a: condutas expectantes vigilantes, prostatectomia radical, radioterapia e terapias paliativas. Para mais, a presente revisão foca-se em verificar uma possível associação entre a presença do polimorfismo rs138212197 e a sua presença em pacientes com CaP, tanto esporádicos quanto na forma hereditária/familiar, bem como alterações no quadro tumorigênico dos pacientes, através do estadiamento e escore de Gleason.

2 METODOLOGIA

Esta revisão sistemática com metanálise foi registrada no registro internacional PROSPERO sob nº CRD42021283747, e realizada sob os Principais itens para relatar Revisões Sistemáticas e Metanálises (PRIMAS), ao qual contemplou todos os 27 itens de seu *checklist*, bem como seu fluxograma de 4 etapas – identificação, triagem, elegibilidade e inclusão (MOHER et al., 2015). A análise e extração dos dados foi realizada por dois avaliadores independentes onde os fatores discordantes foram debatidos entre as partes, apresentando um índice de concordância acima de 90% (índice Kappa >0,9).

2.1 FONTE DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

Foram analisados estudos de caso-controle, presentes nos bancos de dados: Pubmed, EMBASE, ScienceDirect e Scielo, em que se buscou identificar toda literatura relevante até 31 de janeiro de 2022. Sendo utilizados os seguintes descritores: (“prostate cancer” AND “hoxb13”). Também buscamos revisões sistemáticas adicionais e revisões narrativas originais sobre o tema, a fim de identificar potenciais estudos elegíveis não localizados nos bancos de dados.

2.2 SELEÇÃO DE ESTUDOS E EXTRAÇÃO DE DADOS

Os estudos que foram incluídos deveriam satisfazer os seguintes critérios: (I) idioma em inglês, português ou espanhol; (II) estudos em humanos; (III) estudos de caso-controle; e (IV) estudos sobre do gene HOXB13 G84E e sua associação com CaP.

Foram excluídos artigos que contemplassem quaisquer dos seguintes itens: (a) livros, editoriais, cartas, relatos de casos e resumos de simpósios; (b) artigos que contemplem outros cânceres ou doenças; (c) produções sem dados publicados ou com informação insuficiente para cálculos meta-analíticos; (d) estudos que não apresentem uma clara metodologia e desenho

populacional triado; (e) estudos sem população controle; (f) duplicatas de publicações anteriores; e (g) estudos que demonstram baixo critério estatístico e qualidade.

Todos os estudos obtidos nos bancos de dados eletrônicos foram apreciados pelo discente CURTY, G. H. R. que foi orientado pelo docente LEIRIA L. durante todo o processo de confecção desta pesquisa. Os dados dos artigos selecionados foram extraídos de forma independente para uma planilha uniformizada agrupada sob variáveis de: identificação, sociodemográficos, associação familiar, laboratoriais diagnósticas, estadiamento tumoral e população controle.

2.3 ANÁLISE DE DADOS

A presente pesquisa foi realizada calculando-se o *odds ratio* (OR) e seus intervalos de confiança de 95% (IC 95%) para variáveis dicotômicas, sob método de Mantel-Haenszel (H-M) em modelos fixos e aleatórios, conforme a heterogeneidade identificada e avaliada sobre um Teste *Q* (HANDOLL, 2006). Variáveis contínuas foram avaliadas sob média das diferenças pelo método de regressão inversa. Também submetemos a variação total entre os estudos através da fórmula estatística I^2 , tomando os valores de 25% para pequena heterogeneidade, 50% moderada heterogeneidade e 75% como havendo elevada heterogeneidade, sendo definidos $p > 0,05$ e metanálise executada sobre modelo fixo para $I^2 < 50\%$ (BERWANGER et al., 2007). Todas as análises foram realizadas usando *Review Manage (The Cochrane Collaboration)*, Oxford, Reino Unido, versão 5.4.1) (HIGGINS et al., 2003).

A metanálise foi realizada em três frentes, na primeira avaliou-se a suscetibilidade de CaP em pacientes portadores do gene G84E, na segunda etapa avaliou-se a frequência em pacientes com histórico familiar associado, isto é aqueles cujo pai e/ou irmãos desenvolveram a neoplasia, também avaliou-se os casos esporádicos identificados, terminando com análise da idade de diagnóstico dos pacientes, visto que o câncer de próstata é uma doença de início mais tardio e passível de rastreio, bem como potencial uso clínico da identificação genética.

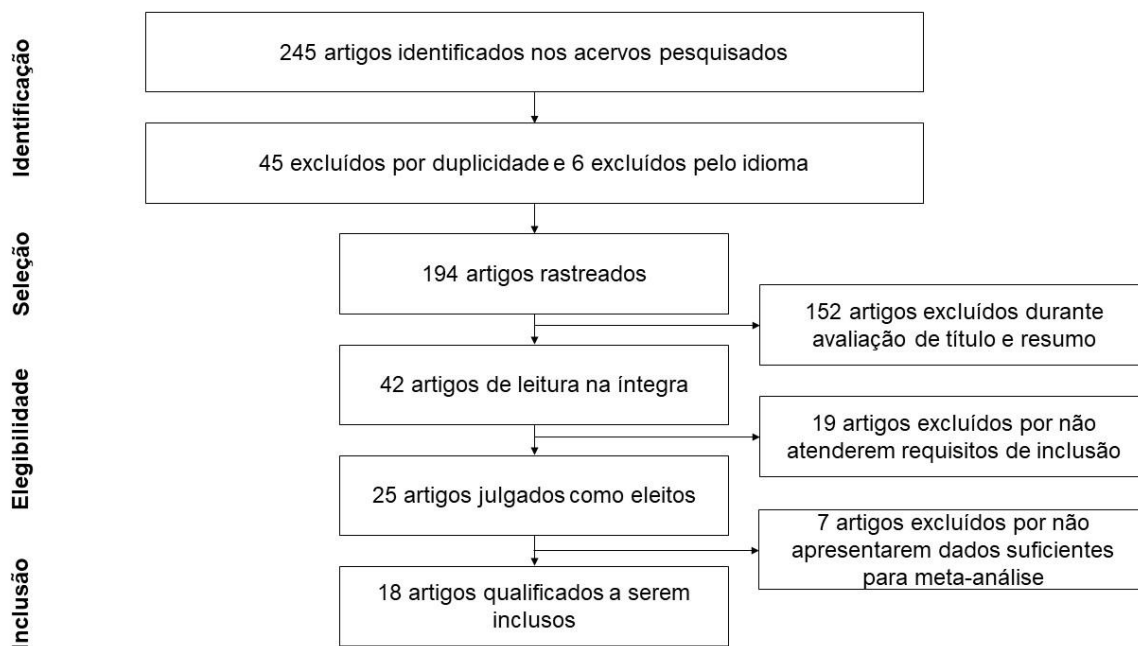
Durante a terceira etapa, foram analisados dados visando identificar associação da mutação com uma tumorigênese mais agressiva, estas definidas como as neoplasias detentoras do estadiamento T3 ou T4, ou cuja graduação de Gleason fosse ≥ 7 . Uma vez que o escore de Gleason de elevadas graduações possui uma associação com maiores agressividades tumorais e taxas de mortes por câncer de próstata, assim demonstrando-se uma importante ferramenta para prever o andamento da doença (PIERORAZIO et al., 2013).

3 RESULTADOS

As buscas na literatura resultaram em 245 estudos, destes 45 foram excluídos por duplicidade e 6 por não estarem em acordo com os critérios de idioma, resultando em 194 artigos rastreados, destes 152 foram excluídos após avaliação prévia dos títulos e resumos, restando 42 estudos potencialmente eleitos. A Figura 1 detalha o fluxo de seleção dos estudos. Após a leitura na íntegra, 19 artigos foram excluídos por não serem estudos de caso-controle, outros 7 artigos foram descartados desta revisão por apresentarem dados insuficientes para realização da metanálise, resultando assim em 18 artigos inclusos. Todos os estudos incluídos sendo qualificados segundo os critérios *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) (detalhamento na Tabela Suplementar 1), ao final todos os estudos incluídos nesta pesquisa obtiveram uma pontuação > 7 e, assim, classificados como possuindo baixo risco de viés, os estudos eleitos também foram plotados em um gráfico de funil (Figura Suplementar 1), observado uma maior

concentração da maior parte dos estudos eleitos encontram-se simetricamente dispersos na porção mais estreita do funil, demonstrando assim menores vieses e maiores precisões ao qual (PEREIRA; GALVÃO, 2014).

Figura 1 – Organograma do fluxo de inclusão de artigo



Fonte: Elaborada pelo autor

Podemos observar nas Tabelas 1 e 2, que os 18 estudos eleitos reuniram um total de 304.354 participantes, contemplando múltiplas nacionalidades, em geral de homens caucasianos e europeus, havendo estudos como o realizado por Momozawa et al (2018) que contemplou população exclusivamente japonesa.

Tabela 1 – Artigos selecionados

Autor	Ano	Nacionalidade	População (n)	Idade Média	NOS	Avaliação de Vieses
Akbari et al	2012	Canadenses	4.068	71	8	Baixo Risco de Viés
Albitar et al	2015	Norte Americanos	342	63	8	Baixo Risco de Viés
Beebe-Dimmer et al	2016	Norte Americanos	8.963	65	8	Baixo Risco de Viés
Breyer et al	2012	Norte Americanos	1.858	65	7	Baixo Risco de Viés

Chen et al	2013	Múltiplas nacionalidades	3.179	63	9	Baixo Risco de Viés
Chen et al	2018	Franceses	2.422	68	8	Baixo Risco de Viés
Ewing et al	2012	Norte Americanos	7.669	-	9	Baixo Risco de Viés
Karlsson et al	2014	Suecos	9.492	-	8	Baixo Risco de Viés
Karyadi et al.	2017	Norte Americanos	7.121	-	9	Baixo Risco de Viés
Kluźniak et al	2013	Poloneses	6.119	-	8	Baixo Risco de Viés
Kote-Jarai et al	2015	Ingleses	13.743	-	8	Baixo Risco de Viés
Momozawa et al	2019	Japoneses	20.002	64	8	Baixo Risco de Viés
Schroeck et al	2012	Norte Americanos	948	69	9	Baixo Risco de Viés
Storebjerg et al	2016	Dinamarca	2.617	66	8	Baixo Risco de Viés
Stott-Miller et al	2013	Norte Americanos	2.569	60	7	Baixo Risco de Viés
Wei et al	2020	Ingleses	210.354	66	8	Baixo Risco de Viés
Witte et al	2013	Norte Americanos	2.664	60	8	Baixo Risco de Viés
Xu et al	2013	Múltiplas nacionalidades	443	65	8	Baixo Risco de Viés

Fonte: Elaborada pelo autor

Tabela 2 – Detalhamento dos casos de CaP, idade média ao diagnóstico e controle.

Autor	Ano	I			II		III		
		P	NP	Total	P	NP	P	NP	Total
Akbari et al	2012	10	1.833	1.843	60	66	2	2.223	2.225
Albitar et al	2015	2	230	232	-	-	1	109	110
Beebe-Dimmer et al	2015	19	1.324	1.343	-	-	30	7.590	7.620
Breyer et al	2012	20	908	928	53	57	2	928	930
Chen et al	2013	7	694	701	-	-	6	2.472	2.478
Chen et al	2018	18	761	779	61	63	12	1.631	1.643
Ewing et al	2012	76	4.935	5.011	53	57	4	2.654	2.658
Karlsson et al	2014	221	4.682	4.903	-	-	61	4.528	4.589
Karyadi et al.	2017	47	4.175	4.222	-	-	9	2.890	2.899
Kluźniak et al	2013	20	3.495	3.515	67	69	3	2.601	2.604
Kote-Jarai et al	2015	134	8.385	8.519	-	-	27	5.197	5.224
Momozawa et al	2020	61	7.417	7.636	69	71	21	12.345	12.366
Schroeck et al	2013	3	384	387	58	63	1	560	561
Storebjerg et al	2016	25	970	995	62	63	8	1.614	1.622
Stott-Miller et al	2013	17	1.293	1.310	-	-	5	1.254	1.259
Wei et al	2020	132	10.134	10.266	-	-	591	199.497	200.088
Witte et al	2013	20	1.625	1.645	-	-	3	1.016	1.019
Xu et al	2013	154	172	326	63	64	36	81	117

Fonte: Elaborada pelo autor

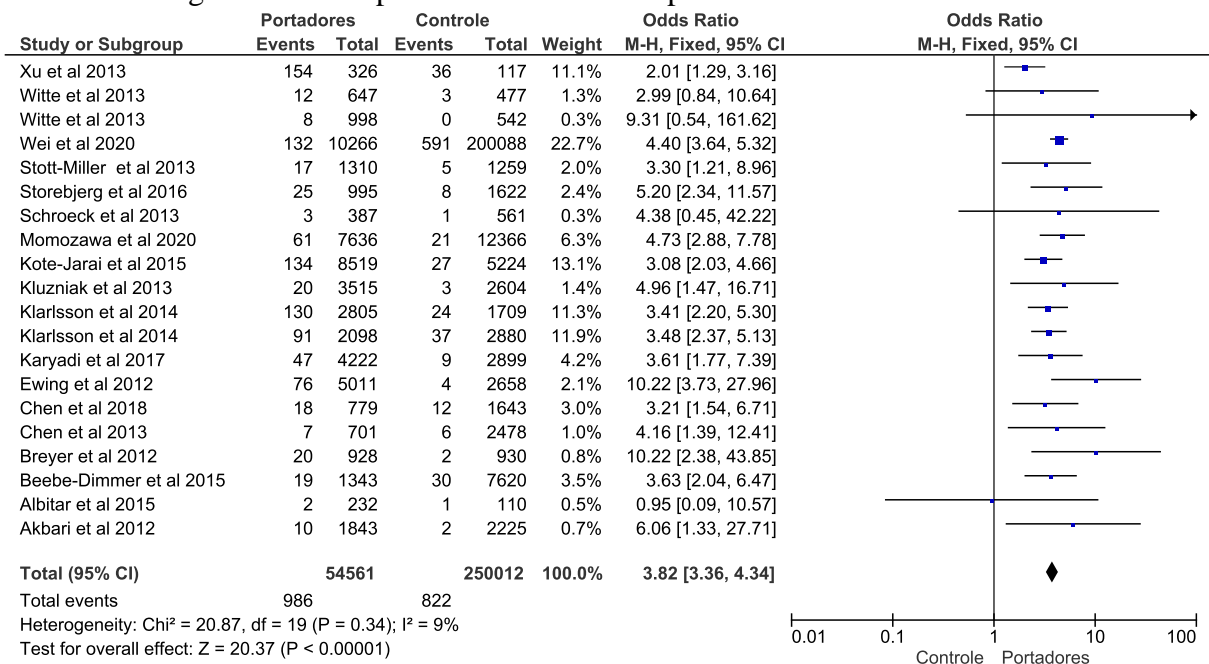
Notas:

(I) Casos de CaP diagnosticados.

- (II) Idade média quando diagnosticados.
- (III) Grupo Controle.
- (P) Portadores da mutação.
- (NP) Não portadores da mutação.

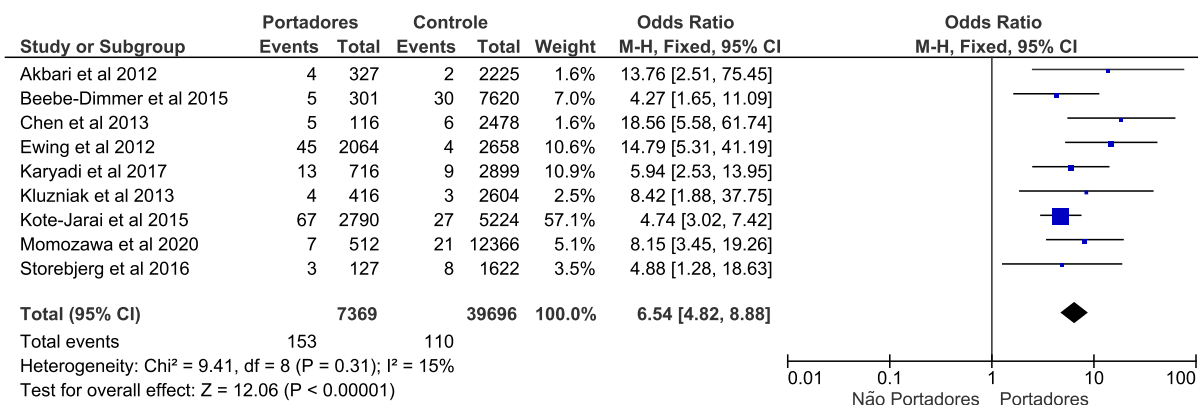
Observando a Figura 2, temos que a combinação dos resultados reunidos resultou em uma forte evidência, a existência de uma maior manifestação de câncer de próstata em portadores do gene mutado HOXB13 G84E (OR: 3,82; IC 95%: 3,36-4,34; $p < 0,00001$). A chance é ainda maior em portadores da mutação e que possuam um histórico familiar associado com a doença, conforme exposto na Figura 3 (OR: 6,54; IC 95%: 4,82-8,88; $p < 0,0001$), quanto, também, se apresenta marcante em casos esporádicos, ou seja aqueles que não possuam um histórico familiar, como demonstrado na Figura 4 (OR: 3,52; IC 95%: 2,76-4,48; $p < 0,00001$). No entanto, sendo possível inferir uma razão de prevalência entre os portadores da mutação com histórico familiar estatisticamente significativa quando confrontado com os casos esporádicos, como visto na Figura 5 (OR 2,02; IC 95%: 1,62-2,50; $p < 0,0001$) (Tabela Suplementar 2).

Figura 2 – Susceptibilidade de CaP em portadores do HOXB13 G84E



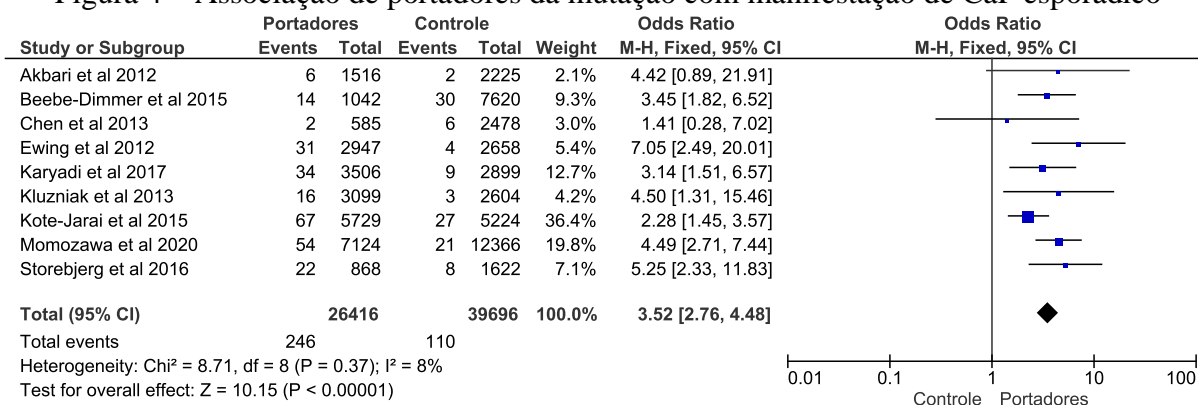
Fonte: Elaborada pelo autor

Figura 3 – Associação de portadores da mutação com histórico familiar e a manifestação de CaP



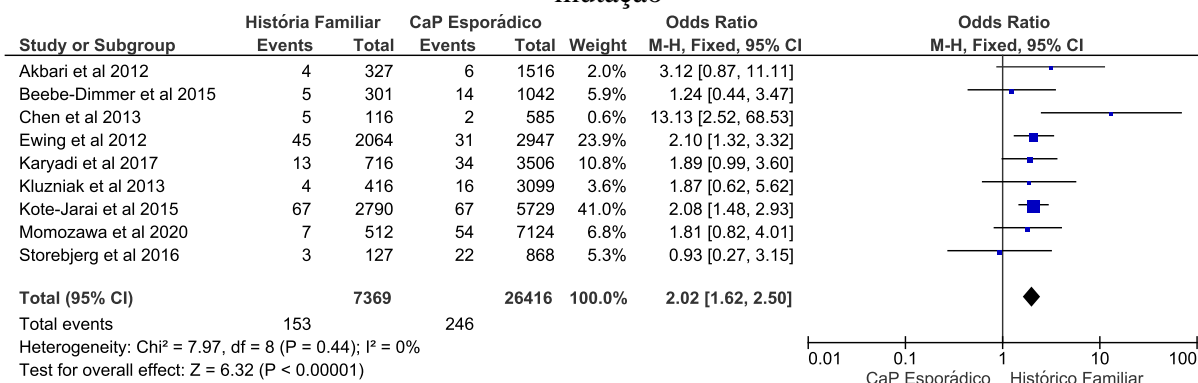
Fonte: Elaborada pelo autor

Figura 4 – Associação de portadores da mutação com manifestação de CaP esporádico



Fonte: Elaborada pelo autor

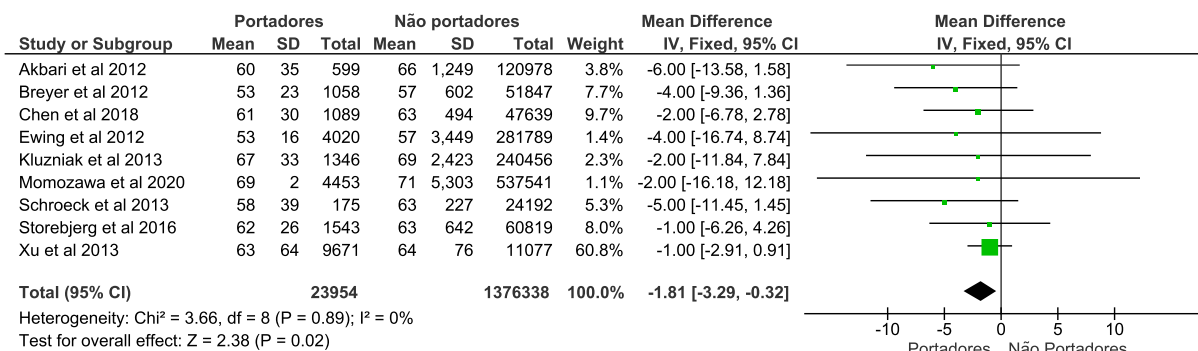
Figura 5 – Razão de chances entre história familiar e CaP esporádico entre portadores da mutação



Fonte: Elaborada pelo autor

Conjuntamente, temos na Figura 6 a verificação da existência de uma certa precocidade de aproximadamente 1,8 anos no diagnóstico de CaP em portadores do polimorfismo (MD - 1,81; IC 95% -3,29.-0,32; P = 0,02) quando comparados a não portadores.

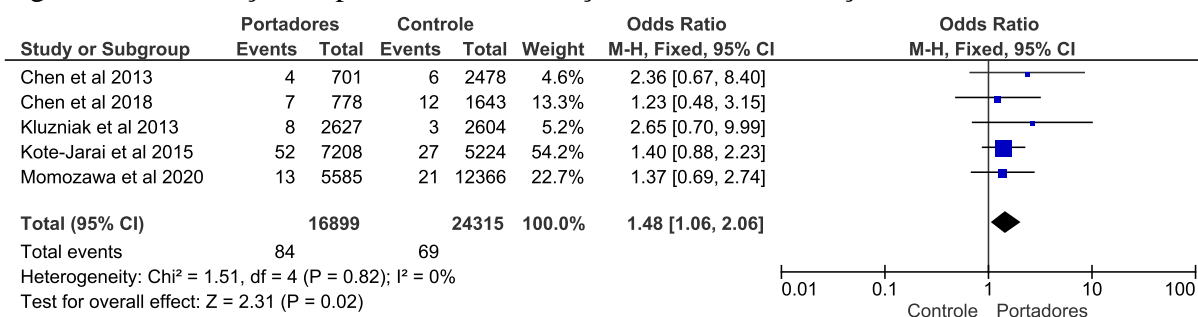
Figura 6 - Diferença de média das idades dos casos de CaP



Fonte: Elaborada pelo autor

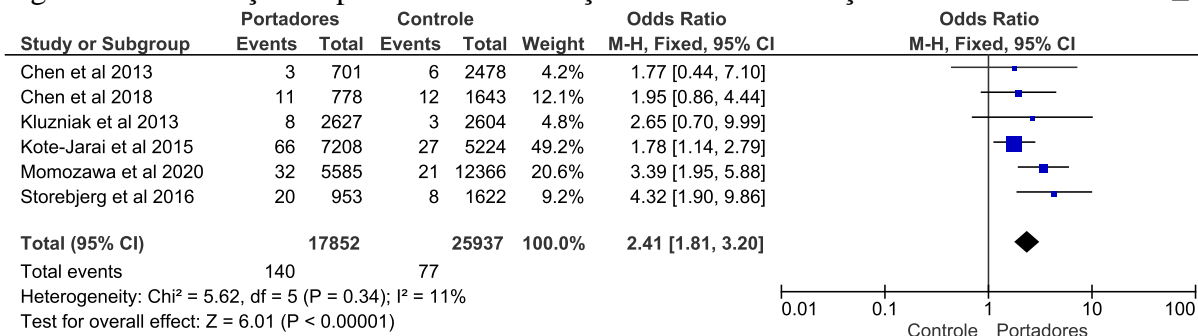
Dando continuidade à metanálise, definindo-se os casos de CaP cujo a qualificação anatomopatológica de Gleason foi <7, como neoplasias de menor risco de disseminação, e o cânceres cuja qualificação de Gleason foi ≥7, como neoplasias de maior risco de disseminação, e, portanto, estando associado um possível pior desfecho. Ao analisarmos o escore de Gleason nos pacientes com CaP e sua relação com presença/ausência de mutação, verificou-se, como visto na Figura 7 e Figura 8, que há uma maior chance de desfecho de um CaP com um Gleason ≥ 7, visto que a manifestações de Gleason < 7 apresentaram OR: 1,48 (IC 95%: 1,06-2,06; P = 0,02) contra um OR 2,41 (IC 95%: 1,81-3,20; P < 0,00001) do Gleason ≥ 7.

Figura 7 – Associação de portadores da mutação com a manifestação de CaP com Gleason < 7



Fonte: Elaborada pelo autor

Figura 8 – Associação de portadores da mutação com a manifestação de CaP com Gleason ≥ 7

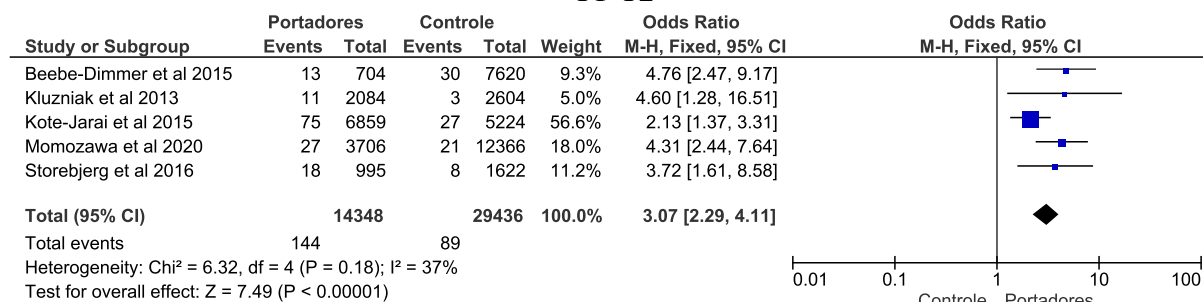


Fonte: Elaborada pelo autor

Quanto ao estadiamento tumoral, após realizarmos um prévio agrupamento entre tumores T1-T2, estes os tumores de menor risco de disseminação e melhor prognóstico, e T3-T4 como aqueles de maior risco e pior prognóstico. Verificou-se, visto na figura 9, uma forte

susceptibilidade de portadores do polimorfismo em manifestar tumores em estágio T1 ou T2 (OR 3,07; IC 95% 2,29-4,11; P < 0,0001).

Figura 9 – Associação de portadores da mutação com a manifestação de tumores estadiamento T1-T2



Fonte: Elaborada pelo autor

Também foram avaliadas as potenciais associações da mutação com a manifestação de tumores nos estágios T1 ou T2 e nos estágios T3 ou T4 de portadores diagnosticados em relação (figuras complementares de 2 a 4). Ao qual observou-se elevada heterogeneidade quando simulada no modelo fixo de metanálise, figura complementar 2 e figura complementar 4 com I^2 respectivamente de 85% e 88%, e quando calculado sob modelo aleatório, figura complementar 3 e figura complementar 5, ambos resultados foram estatisticamente insignificantes, P = 0,19 para ambas.

4 DISCUSSÃO

O HOXB13 é um gene de transcrição na expressão genética, correlacionado com a manutenção, proliferação, diferenciação celular e controle da apoptose e, sendo assim, está intimamente relacionado com processos de carcinogênese. A presente revisão contemplou 304.354 participantes em 18 artigos e a presença da mutação G84E no gene HOXB13 se apresenta como um forte candidato para ser usado como marcador.

Em nossa pesquisa constatou-se que a presença da mutação G84E aumenta a chance de manifestação de câncer de próstata em aproximadamente quatro vezes (OR 3,77; P<0,00001). Por outro lado, certamente seu grande impacto se deu quando associado à história familiar pré-existente; nessas condições a chance se torna quase sete vezes maior (OR 6,82; P<0,00001) e, portanto, se tratando de um gene com um grande potencial de associação epidemiologicamente familiar e/ou hereditário, potencialmente usável para aconselhamento e rastreamento genéticos. Todavia, dado a maior chance, de quase quatro vezes mais (OR 3,50; P<0,00001) do surgimento de CaP de portadores da mutação esporádica, nos condiciona a observar o impacto de outros fatores na manifestação da doença como já abordado por Hsing et al (2000) e Rawla (2019) em seus estudos, que citam como fatores de risco para câncer de próstata: etnia, genética, ambiente, alimentação, hábitos de vida entre outros elementos que potencialmente podem modificar o curso da carcinogênese (HSING; TSAO; DEVESA, 2000; RAWLA, 2019).

Ainda, reforçando a realização de uma busca ativa pela mutação no rastreamento do câncer, observamos que Kote-Jarai et al (2015) estimaram em seu estudo, que um a cada 360 indivíduos detém a mutação HOXB13 G84E no Reino Unido, sendo portanto um polimorfismo de grande alcance populacional e associação familiar (KOTE-JARAI et al., 2015). Não obstante, apesar de estudos baseados em histórico familiares trazerem resultados precisos e substanciais, estes podem não apresentar a devida precisão com a realidade visto o caráter

multifatorial da doença, valendo também, analisar a penetrância do gene e sua atividade nos indivíduos de forma mais individualizada, visando melhores definições e associações futuras (GUDMUNDSSON et al., 2012; KOTE-JARAI et al., 2015).

Concluimos haver uma discreta precocidade na manifestação do câncer de próstata em portadores do G84E em 1,8 anos, condizente com o que já havia sido abordado por Shang et al (2013) e Nyberg et al (2019), que sugeriram haver uma forte associação da mutação G84E com risco de CaP precoce. Contudo, devido a pouca quantidade de dados disponíveis (9 artigos) é prudente aguardar por novas pesquisas a fim de definir com maior precisão o real dimensionamento (NYBERG et al., 2019; SHANG et al., 2013).

Dentro dos fatores associados ao diagnóstico e gravidade da neoplasia citados pela *American Cancer Society Guideline* (2010), tais como: dosagem de PSA, índice de Gleason e tamanho tumoral (WOLF et al., 2010). Nos foi possível observar que, a presença da mutação G84E pouco influencia na qualificação histopatológica, para mais existe uma discreta mais chance tendendo para tumores com graduações Gleason ≥ 7 , cujo OR 2,41 ($P < 0,00001$) contra OR 1,48 ($P = 0,02$) das graduações de Gleason < 7 .

Avaliando o estadiamento do câncer, por outro lado, foi constatado que a presença do gene mutante aumenta em três vezes a chance da manifestação de tumores nos estágios T1 ou T2 e em portadores da mutação (OR 3,07; $P < 0,0001$). Felizmente estes tumores segundo a *American Cancer Society* (2021) são classificados como localizados e de excelente prognóstico, ao passo de se estimar que 99% dos pacientes possuem uma expectativa de vida superior a 5 anos (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2021).

Por conta da pouca quantidade de dados (3 artigos), nenhuma associação com as dosagens do Antígeno Prostático Específico (PSA) foi possível de ser calculada. Desta forma, apesar dos resultados aqui postados quanto ao escore histopatológico de Gleason, apresentarem significância estatística, pactuamos que mais estudos devam ser realizados, já que a avaliação quantitativa e cinética de PSA, possuem função clínica no diagnóstico e classificação de risco de disseminação tumoral, também podendo estar associado a avaliação prognóstica do paciente (CATALONA et al., 1994; FURINI et al., 2017; NAJI et al., 2018; WOLF et al., 2010).

Ainda que tenham resultados significantes, são poucos estudos (7 estudos) disponíveis que realizaram avaliaram a associação do índice de Gleason e estadiamento em relação a mutação. Os próprios estudos, disponíveis até o presente momento, nada contemplavam a relação com a – presença de linfonodos acometidos, presença de metástases, condutas terapêuticas eleitas, respostas a terapia e tempo de sobrevida, observando se tratar de informações importantes para a determinação das taxas de sobrevivência do CaP (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2021; NOONE et al., 2018).

Um outro potencial viés detectado por esta pesquisa, foi a falta de dados que associem o gene a outras etnias, sobretudo a negra que possuía maior risco de desenvolver o câncer de próstata (RAWLA, 2019). Entre todos os estudos apenas: Akbari et al (2012), Breyer et al (2012) e Witte et al 2013, se propuseram a realizar a separação étnica entre os casos de CaP diagnosticados, não obstante, nenhum estudo apresentou uma busca mais incisiva em negros portadores da mutação, ou seja sendo realizada sim uma busca ativa pela mutação, e não sua potencial associação a alguma etnia específica. De uma forma geral, os participantes das pesquisas selecionadas eram caucasianos em sua maioria, salvo o estudo de Momowaza et al (2020), cuja população triada era exclusivamente de asiáticos.

Não foi observado nos estudos a correlação da mortalidade e tempo de sobrevida dos portadores da mutação quando acometidos pelo câncer de próstata. Isso porque, apesar do câncer de próstata ser a segunda causa de morte por câncer em homens, este apresenta uma baixa letalidade, de forma que a maioria dos homens diagnosticados não morrerão por suas complicações (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2021; NOONE et al., 2018).

Para mais, não foi possível avaliar devidamente o impacto da presença do gene na prevalência entre tumores de maior invasão, visto que ao se avaliar a frequência de tumores T1 ou T2 em portadores da mutação em relação com homens diagnosticados, foi possível verificar uma certa predileção, atestando-se ser 64% mais frequente (OR 1,64; P=0,002; $I^2 = 85\%$). Observação essa reforçada quando se verifica que os tumores maiores, T3 ou T4, possuem menores chances de se manifestar em pacientes portadores do G84E (OR 0,56; P=0,0007; $I^2 = 88\%$). No entanto, em ambas as análises, quando realizadas sob modelo fixo, dispunham de uma elevada heterogeneidade. Desta forma, ao serem simuladas sob modelo aleatório, ambas análises resultaram em valores estatisticamente insignificantes, P = 0,19 para ambas. Assim, por conta da pouca disponibilidade de pesquisas que propuseram realizar o desmembramento do estadiamento tumoral dos pacientes portadores ou não do polimorfismo, somado ao fato de se tratar uma doença multifatorial com vários elementos potenciadores da carcinogênese e, desta forma, elevadores de heterogeneidade, sendo necessário, portanto, recomendado novas pesquisas que permitam avaliar com maiores precisões tais associações.

Por conta da falta de padronização das pesquisas disponíveis não se pode excluir a possibilidade de imperfeição analítica, resultando em índices super ou subestimados, ao qual os autores desta revisão julgam como necessária a realização de novas pesquisas com informações mais segregadas entre carreadores e não carreadores do polimorfismo, além de outras que permitam entender as taxas de sobrevivência e mortalidade entre portadores diagnosticados, bem como sua resposta terapêutica.

5 CONCLUSÃO

Desta maneira, demonstramos no presente estudo que carreadores do gene G84E possuem uma maior chance para o surgimento da neoplasia, bem como a presença de uma potencialização desta chance quando há a associação de uma história familiar, observando também uma precocidade na patogenia da doença, sendo o gene HOXB13 e o polimorfismo G84E grandes candidatos para rastreamento genético em pacientes ou indivíduos com histórico familiar de CAP. O uso da informação genética está se tornando cada vez mais importante na prática da uro-oncologia, tanto para estimar o risco quanto para tratamentos alvo. Portanto, é crucial para o cálculo mais preciso de possíveis riscos e estimativas de manifestações, o conhecimento dos mais diferentes genes associados com a manifestação do CaP, suas associações, complicação, resposta terapêutica e expectativa de vida, especialmente no tocante do polimorfismo rs138213197, que se demonstrou potencialmente um gene a ser melhor investigado.

Contudo, salientamos haver a necessidade de mais investigações de uma potencial associação da mutação com a etnia negra, bem como futuras avaliações de seu impacto na gravidade da doença, em que pontuamos a necessidade de novas pesquisas que aprofundem mais, especificamente, as intervenções e desfecho, avaliando-se as condutas abordadas, respostas terapêuticas, tempo de sobrevida e mortalidade dos pacientes carreadores.

REFERÊNCIAS

ABRAHAMSSON, P. A. Neuroendocrine cells in tumour growth of the prostate. **Endocrine-Related Cancer**, v. 6, n. 4, p. 503–519, dez. 1999.

AKBARI, M. R. et al. Association between germline HOXB13 G84E mutation and risk of prostate cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 104, n. 16, p. 1260–1262, 22 ago. 2012.

ALBITAR, F. et al. Synonymous Polymorphisms in HOXB13 as a Protective Factor for Prostate Cancer. **Journal of Cancer**, v. 6, n. 5, p. 409–411, 2015.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer Facts & Figures 2021**. Atlanta, EUA: American Cancer Society, 2021.

BEEBE-DIMMER, J. L. et al. The HOXB13 G84E Mutation Is Associated with an Increased Risk for Prostate Cancer and Other Malignancies. **Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology**, v. 24, n. 9, p. 1366–1372, set. 2015.

BERWANGER, O. et al. Como avaliar criticamente revisões sistemáticas e metanálises? **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 19, p. 475–480, dez. 2007.

BREYER, J. P. et al. Confirmation of the HOXB13 G84E germline mutation in familial prostate cancer. **Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology**, v. 21, n. 8, p. 1348–1353, ago. 2012.

CARÉ, A. et al. HOXB7 constitutively activates basic fibroblast growth factor in melanomas. **Molecular and Cellular Biology**, v. 16, n. 9, p. 4842–4851, set. 1996.

CATALONA, W. J. et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. **The Journal of Urology**, v. 151, n. 5, p. 1283–1290, maio 1994.

CHEN, H. et al. Genetic factors influencing prostate cancer risk in Norwegian men. **The Prostate**, v. 78, n. 3, p. 186–192, fev. 2018.

CHEN, K.-N. et al. Expression of 11 HOX genes is deregulated in esophageal squamous cell carcinoma. **Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research**, v. 11, n. 3, p. 1044–1049, 1 fev. 2005.

CHEN, Z. et al. The G84E mutation of HOXB13 is associated with increased risk for prostate cancer: results from the REDUCE trial. **Carcinogenesis**, v. 34, n. 6, p. 1260–1264, jun. 2013.

CHU, L. W. et al. Prostate cancer incidence rates in Africa. **Prostate Cancer**, v. 2011, p. 947870, 2011.

COELHO, M. O.; SILVA, J. B. DA. Fatores que interferem na prevenção do câncer de próstata e o papel da enfermagem: revisão literária. **Revista de Iniciação Científica e Extensão**, v. 1, n. Esp, p. 175–182, 3 jul. 2018.

COLLIN, S. M. et al. Associations of sexual dysfunction symptoms with PSA-detected localised and advanced prostate cancer: A case-control study nested within the UK population-based ProtecT (Prostate testing for cancer and Treatment) study. **European Journal of Cancer**, v. 45, n. 18, p. 3254–3261, 1 dez. 2009.

CUCCHIARA, V. et al. Genomic Markers in Prostate Cancer Decision Making. **European Urology**, v. 73, n. 4, p. 572–582, abr. 2018.

EPSTEIN, J. I. et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. **European Urology**, v. 69, n. 3, p. 428–435, mar. 2016.

EWING, C. M. et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. **The New England Journal of Medicine**, v. 366, n. 2, p. 141–149, 12 jan. 2012.

FERRÍS-I-TORTAJADA, J. et al. [Constitutional risk factors in prostate cancer]. **Actas Urológicas Espanolas**, v. 35, n. 5, p. 282–288, maio 2011.

FURINI, A. A. DA C. et al. Nível sérico de antígeno prostático específico em usuários de um laboratório clínico de Novo Horizonte, São Paulo. **Rev. bras. anal. clin.**, p. 52–56, 2017.

GUDMUNDSSON, J. et al. A study based on whole-genome sequencing yields a rare variant at 8q24 associated with prostate cancer. **Nature genetics**, v. 44, n. 12, p. 1326–1329, dez. 2012.

HANDOLL, H. H. Systematic reviews on rehabilitation interventions. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 87, n. 6, p. 875, jun. 2006.

HIGGINS, J. P. T. et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. **BMJ**, v. 327, n. 7414, p. 557–560, 4 set. 2003.

HJELMBORG, J. B. et al. The heritability of prostate cancer in the Nordic Twin Study of Cancer. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology**, v. 23, n. 11, p. 2303–2310, nov. 2014.

HSING, A. W.; TSAO, L.; DEVESA, S. S. International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. **International Journal of Cancer**, v. 85, n. 1, p. 60–67, 1 jan. 2000.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ; MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Estimativa 2020 : incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, RJ: INCA, 2019.

JUNG, C. et al. HOXB13 induces growth suppression of prostate cancer cells as a repressor of hormone-activated androgen receptor signaling. **Cancer research**, v. 64, n. 24, p. 9185–9192, 15 dez. 2004.

KARLSSON, R. et al. A population-based assessment of germline HOXB13 G84E mutation and prostate cancer risk. **European urology**, v. 65, n. 1, p. 169–176, jan. 2014.

KARYADI, D. M. et al. Whole exome sequencing in 75 high-risk families with validation and replication in independent case-control studies identifies TANGO2, OR5H14, and CHAD as new prostate cancer susceptibility genes. **Oncotarget**, v. 8, n. 1, p. 1495–1507, 3 jan. 2017.

KLUŻNIAK, W. et al. The G84E mutation in the HOXB13 gene is associated with an increased risk of prostate cancer in Poland. **The Prostate**, v. 73, n. 5, p. 542–548, abr. 2013.

KOTE-JARAI, Z. et al. Prevalence of the HOXB13 G84E germline mutation in British men and correlation with prostate cancer risk, tumour characteristics and clinical outcomes. **Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology**, v. 26, n. 4, p. 756–761, abr. 2015.

LANGSTON, A. W.; GUDAS, L. J. Retinoic acid and homeobox gene regulation. **Current Opinion in Genetics & Development**, v. 4, n. 4, p. 550–555, ago. 1994.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. **Systematic Reviews**, v. 4, n. 1, p. 1, 1 jan. 2015.

MOMOZAWA, Y. et al. (Verificar) Germline Pathogenic Variants in 7636 Japanese Patients With Prostate Cancer and 12 366 Controls. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 112, n. 4, p. 369–376, 1 abr. 2020.

MOORE, C. M. et al. Image-guided prostate biopsy using magnetic resonance imaging-derived targets: a systematic review. **European Urology**, v. 63, n. 1, p. 125–140, jan. 2013.

NAJI, L. et al. Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Annals of Family Medicine**, v. 16, n. 2, p. 149–154, mar. 2018.

NOONE, A. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2015. **National Cancer Institute**, 2018.

NYBERG, T. et al. Homeobox B13 G84E Mutation and Prostate Cancer Risk. **European Urology**, v. 75, n. 5, p. 834–845, 1 maio 2019.

PEREIRA, M. G.; GALVÃO, T. F. Heterogeneidade e viés de publicação em revisões sistemáticas. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, n. 4, p. 775–778, dez. 2014.

PIERORAZIO, P. M. et al. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system: Prognostic Gleason grade grouping. **BJU International**, v. 111, n. 5, p. 753–760, maio 2013.

RAWLA, P. Epidemiology of Prostate Cancer. **World Journal of Oncology**, v. 10, n. 2, p. 63–89, abr. 2019.

SCHROECK, F. R. et al. Testing for the recurrent HOXB13 G84E germline mutation in men with clinical indications for prostate biopsy. **The Journal of urology**, v. 189, n. 3, p. 849–853, mar. 2013.

SHANG, Z. et al. Germline homeobox B13 (HOXB13) G84E mutation and prostate cancer risk in European descendants: a meta-analysis of 24,213 cases and 73, 631 controls. **European Urology**, v. 64, n. 1, p. 173–176, jul. 2013.

SMITH, S. C. et al. HOXB13 G84E-related Familial Prostate Cancers: A Clinical, Histologic, and Molecular Survey. **The American journal of surgical pathology**, v. 38, n. 5, p. 615–626, maio 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA. Rastreamento do Câncer de Próstata. **Portal da Urologia**, 14 set. 2018.

Akbari et al	2012	Caso-Controle	1	1	1	0	2	1	1	1	8	Baixo Risco de Viés
Albitar et al	2015	Caso-Controle	1	1	1	1	1	1	1	1	8	Baixo Risco de Viés
Beebe-Dimmer et al	2016	Caso-Controle	1	1	1	1	2	1	1	0	8	Baixo Risco de Viés
Breyer et al	2012	Caso-Controle	1	1	1	1	1	1	1	0	7	Baixo Risco de Viés
Chen et al	2013	Caso-Controle	1	1	1	1	2	1	1	1	9	Baixo Risco de Viés
Chen et al	2017	Caso-Controle	1	1	1	1	2	1	1	0	8	Baixo Risco de Viés
Ewing et al	2012	Caso-Controle	1	1	1	1	2	1	1	1	9	Baixo Risco de Viés
Karlsson et al	2014	Caso-Controle	1	1	1	1	2	1	1	0	8	Baixo Risco de Viés
Karyadi et al.	2017	Caso-Controle	1	1	1	1	2	1	1	1	9	Baixo Risco de Viés
Kluźniak et al	2013	Caso-Controle	1	1	1	1	2	1	1	0	8	Baixo Risco de Viés
Kote-Jarai et al	2015	Caso-Controle	1	1	1	1	2	1	1	0	8	Baixo Risco de Viés
Momozawa et al	2019	Caso-Controle	1	1	1	1	2	1	1	0	8	Baixo Risco de Viés
Schroeck et al	2012	Caso-Controle	1	1	1	1	2	1	1	1	9	Baixo Risco de Viés

Storebjerg et al	2016	Caso-Controle	1	1	1	1	2	1	1	0	8	Baixo Risco de Viés
Stott-Miller et al	2013	Caso-Controle	1	1	1	1	1	1	1	0	7	Baixo Risco de Viés
Wei et al	2020	Caso-Controle	1	1	1	1	1	1	1	1	8	Baixo Risco de Viés
Witte et al	2013	Caso-Controle	1	1	1	1	2	1	1	0	8	Baixo Risco de Viés
Xu et al	2013	Caso-Controle	1	1	1	1	2	1	1	0	8	Baixo Risco de Viés

Fonte: Elaborada pelo autor

Notas:

(I) Seleção (0-1 pontos por item).

(II) Comparabilidade (0-2 pontos).

(III) Desfecho (0-1 pontos por item).

(A) A definição de caso é adequada?

(B) Representatividade dos casos.

(C) Seleção dos controles.

(D) Definição dos controles.

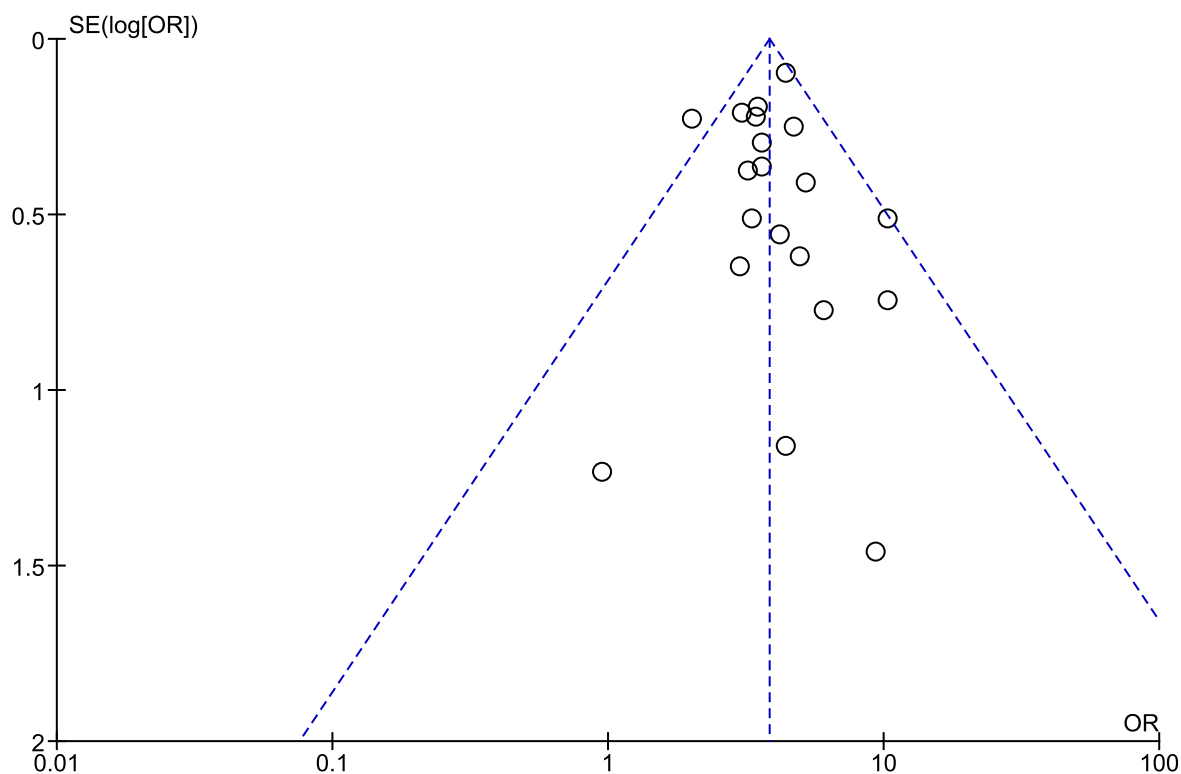
(E) Comparabilidade de casos e controles baseados no desenho ou na análise.

(F) Determinação da exposição.

(G) Mesmo método de determinação para casos e controles.

(H) Taxa de não-resposta.

Figura Suplementar 1 – Gráfico de Funil dos estudos eleitos para revisão



Fonte: Elaborada pelo autor

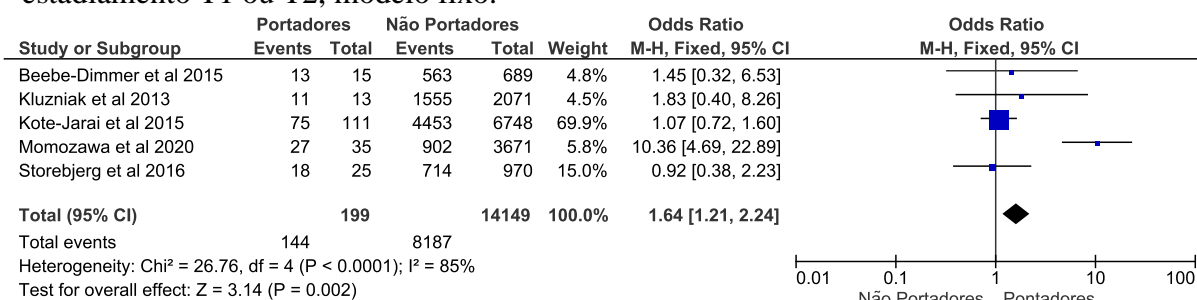
Tabela Suplementar 2 – Detalhamento de casos esporádicos-familiares, escore de Gleason e estadiamento.

Autor	Ano	Casos Esporádicos	Casos Familiares	Gleason		Estadiamento	
				<7	≥7	T1-T2	T3-T4
Akbari et al	2012	6	4	-	-	-	-
Albitar et al	2015	-	-	-	-	-	-
Beebe-Dimmer et al	2015	14	5	-	-	576	128
Breyer et al	2012	-	-	469	427	-	-
Chen et al	2013	2	5	238	463	-	-
Chen et al	2018	-	-	312	466	692	81
Ewing et al	2012	31	45	-	-	-	-
Karlsson et al	2014	-	-	94	83	142	40
Karyadi et al.	2017	34	13	-	-	-	-
Kluźniak et al	2013	16	4	1.329	1.298	1.566	518
Kote-Jarai et al	2015	67	67	3.228	3.980	4.528	2.331
Momozawa et al	2020	54	7	3.962	1.623	929	2.777

Schroeck et al	2013	-	-	-	-	-	-
Storebjerg et al	2016	22	3	367	586	732	263
Stott-Miller et al	2013	-	-	70	1.236	-	-
Wei et al	2020	-	-	-	-	-	-
Witte et al	2013	-	-	557	969	-	141
Xu et al	2013	-	-	67	39	-	32

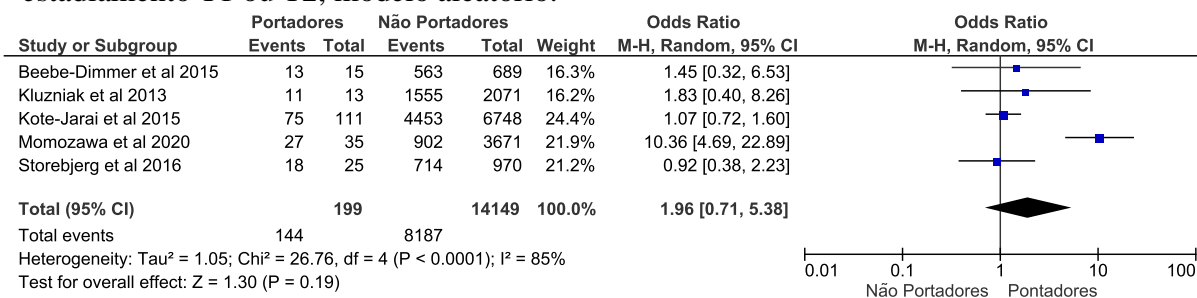
Fonte: Elaborada pelo autor

Figura Suplementar 2 – Associação da mutação com a manifestação de tumores de estadiamento T1 ou T2, modelo fixo.



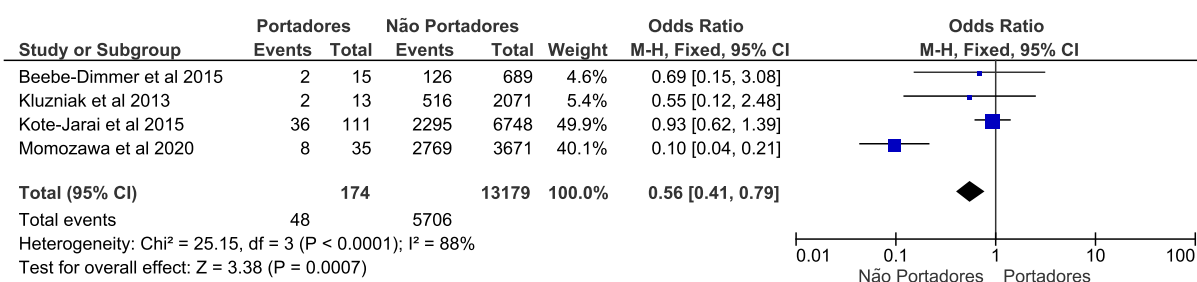
Fonte: Elaborada pelo autor

Figura Suplementar 3 – Associação da mutação com a manifestação de tumores de estadiamento T1 ou T2, modelo aleatório.



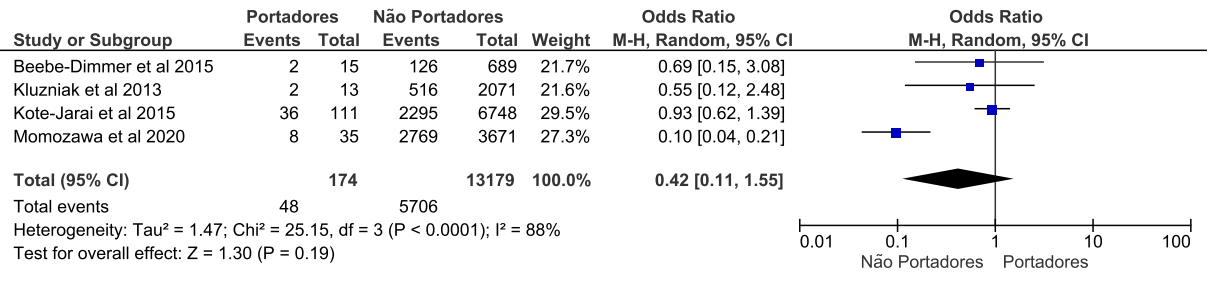
Fonte: Elaborada pelo autor

Figura Suplementar 4 – Associação da mutação com a manifestação de tumores de estadiamento T3 ou T4, modelo fixo.



Fonte: Elaborada pelo autor

Figura Suplementar 5 – Associação da mutação com a manifestação de tumores de estadiamento T3 ou T4, modelo aleatório.



Fonte: Elaborada pelo autor