



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM

SABRINA DOS SANTOS DIAS

**POTENCIAIS MARCADORES GENÉTICOS PARA RADIODERMATITE EM
PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO:
REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

BRASÍLIA
2019

SABRINA DOS SANTOS DIAS

**POTENCIAIS MARCADORES GENÉTICOS PARA RADIODERMATITE EM
PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO:
REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)
apresentado para obtenção do título de
Bacharel em Enfermagem pela Universidade
de Brasília.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Paula Elaine Diniz dos
Reis

BRASÍLIA/DF
2019

Banca Examinadora de Trabalho de Conclusão de Curso

Sabrina dos Santos Dias

**Potenciais marcadores genéticos para radiodermatite em pacientes
com câncer de cabeça e pescoço: revisão sistemática e meta-análise**

Prof^a. Dr^a. Paula Elaine Diniz dos Reis

Orientadora

Enfermeira MSc. Amanda Gomes de Meneses

Membro Titular

Prof^a. Dr^a. Elaine Barros Ferreira

Membro Titular

Cirurgiã Dentista MSc. Ana Gabriela Costa Normando

Membro Suplente

AGRADECIMENTOS

UFA! Concluo mais um ciclo da minha vida com chave de ouro. Tenho tantos sentimentos bons dentro de mim que fica até difícil transmitir em palavras. Lembro-me de todos os momentos que vivi nessa grande casa e sou grata por cada aprendizado eternizado no meu coração. É uma sensação de nostalgia que pensei várias vezes ao longo desses cinco anos e meio se sentiria isso algum dia e esse dia chegou.

Lembro-me perfeitamente do caminho que me trouxe até aqui. Ah! A tão sonhada aprovação em uma Universidade Federal... Para conquistar esse objetivo, estudei muito e no dia 14 de Julho de 2014 às 17hs, estava de frente ao computador sem acreditar no que estava vendo, o coração acelerado e eu só queria que meus pais chegassem logo do trabalho para dar a notícia. Eles ficaram tão incrédulos que não sabiam como reagir diante de toda essa situação, parecia um sonho.

No dia de realizar a matrícula fui com dois grandes amigos do Ensino Médio, Claydson e Tales, porque nunca tinha pisado os pés nesse lugar, não conhecia absolutamente nada. E durante todo aquele tempo com a minha pasta de documentos na mão, tinha a certeza dentro de mim, que começaria um caminho brilhante pela frente e que agora a partir desse sonho, se somaria vários outros.

O primeiro dia de aula! Fiquei completamente perdida, não sabia onde era o prédio, a sala, não entendia nada da grade horária. E uma pessoa que agradeço muito é a Larissa Ramos, por me ajudar nesse primeiro momento. Ela foi meu guia, me deu dicas, compartilhou materiais, revisou comigo os conteúdos antes das provas, sempre me incluía nos trabalhos em grupo.

Ah... minhas companheiras: Lectícia Rezende e Luciana Rodrigues, meu carinho por vocês é enorme! Muito obrigada por cada momento de confidências, desabafos e intimidades. Vocês foram meu porto seguro no primeiro ano da faculdade e fico muito feliz em ver o quanto evoluímos ao longo desses anos.

Sobre os primeiros dois anos da faculdade... Nossa como foi difícil! Sabe quando tudo dá errado, parece que você não pertence aquele lugar, que não vai conseguir chegar até o final. Tive muitas notas baixas, reprovações e sim, caí de turma. Pensei em desistir inúmeras vezes, seguir outros caminhos, e o único motivo que me fez chegar até aqui foram os meus pais. Eu não desisti porque muito mais que ser um sonho meu, existia um sonho muito maior que era o deles de me ver formada.

Esses resultados negativos não foram por falta de estudo. Eu sempre estudei muito, me dedico ao máximo com responsabilidade em tudo. Já virei noites em claro,

estudando para apresentar, para uma prova difícil, redigindo meus resumos de estudo. Abduquei-me de muitos momentos em família. E eu não conseguia entender o porquê disso tudo. Nessa época tive uma grande ajuda do Diego Muniz e do Leandro Xavier, passamos por muitas tribulações e sobrevivemos juntos. Me tiraram os melhores sorrisos em um dos momentos mais difíceis.

Entrei em uma turma muito animada, de pessoas do bem e bastante acolhedoras. Tenho que agradecer em especial ao Gabriel Moreira, Tamires Braga, Brenda Barros, Clara Ilke, Clara Abreu e Beatriz Costa, vocês são pessoas únicas! Obrigada por toda a ajuda. Fiquei bem próxima também da Mayssa Araujo e Beatriz Regina, uma dupla bastante competente em tudo que faz.

Confesso que aos poucos fui me adaptando à nova situação. Consegui melhorar minhas notas, busquei estratégias melhores de estudo, e tudo foi se encaixando até esse momento.

Thainná Rezende e Isabelly Vieira obrigada por terem sido minhas monitoras particulares em todas as matérias. Sem vocês, eu não chegaria tão longe. Gratidão eterna por todas as palavras de conforto nos momentos de desespero. Pela paciência e por toda a disponibilidade.

Um agradecimento especial a um projeto que fiz parte por longos quatro anos da vida acadêmica, a Liga de Combate ao Câncer. Tive oportunidades imensuráveis que contribuíram de forma ímpar na minha formação. Muitíssimo obrigado a cada um dos membros!

Não poderia esquecer dos mestres e doutores que me acolheram e me ensinaram lições valiosas. Prof^a. Dr^a. Angélica Amato não tem palavras para descrever tudo que representa para mim. Muito obrigada por toda confiança, por me mostrar o que é, e como faz uma pesquisa científica ainda no terceiro semestre do curso, quando eu nem sabia por onde começar. Você é a principal responsável por me fazer ter gosto pela pesquisa. Tenho enorme carinho pelo trabalho que desenvolvemos juntas com os pacientes no HUB.

Prof. Msc. Marcelo Nunes agradeço imensamente por todo o companheirismo, conselhos, dicas, aprendizado e todos os momentos de descontração. Me inspiro todos os dias no tipo de profissional que você se faz junto aos pacientes. Sem nenhuma sombra de dúvidas exerce a função de enfermeiro com todas as letras maiúsculas.

Prof^a. Dr^a. Paula Diniz, nem sei que palavras usar para representar tudo o que você, fez e continua fazendo por mim. Muito obrigada a todos os momentos de ajuda, dúvidas e conselhos. Desculpa por ter te intimado a ser minha orientadora, sem ao

menos perguntar se você aceitaria ou se teria disponibilidade. Você desde o primeiro semestre é minha maior inspiração na oncologia. Não é atoa que referem você como a “Rainha da Onco”. E esse momento não faria sentido se não fosse com você.

Prof^a. Dr^a. Elaine Barros, muito obrigada pela paciência, por seu olhar de atenção em todos os detalhes, por essa luz que você representa, por ser essa mão acolhedora, por mostrar os caminhos. Devo todo esse momento aqui e agora especialmente a você.

Beatriz Regina, Larissa Corrêa e Amanda Gomes, vocês são demais. Obrigada por todos os momentos bons! Espero que nossa amizade perpetue por longos anos.

E por fim, quero agradecer a Deus por me dar forças de superar todos os obstáculos e zelar por mim. Minha família: meus pais, Silvio e Dionéia, meus irmãos, Alan e Rafael. São meu porto seguro. Obrigada por compreender e ajudar com absolutamente tudo!

*“Os vencedores certamente são imperfeitos, mas também são ousados.
Às vezes choram, porém não se intimidam com falhas e lágrimas;
ao contrário, usam-nas para irrigar a autodeterminação.”*

- Augusto Cury

Potenciais marcadores genéticos para radiodermatite em pacientes com câncer de cabeça e pescoço: revisão sistemática e meta-análise

Sabrina dos Santos Dias¹, Beatriz Regina Lima de Aguiar², Ana Gabriela Costa Normando³, Eliete Neves da Silva Guerra⁴, Elaine Barros Ferreira⁵, Paula Elaine Diniz dos Reis⁶.

RESUMO

Introdução: Embora a radiodermatite seja um efeito adverso muito comum em pacientes com câncer submetidos a radioterapia, pacientes com plano de tratamento semelhante podem mostrar respostas diferentes nos tecidos quanto à gravidade da radiodermatite devido a exposição à radioterapia. A hipótese para essa diferença é que a radiosensibilidade pode ser determinada pela variação genética individual. **Objetivo:** Identificar potenciais marcadores genéticos na predição da radiodermatite em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia, bem como avaliar a correlação entre esses marcadores genéticos e a gravidade da radiodermatite. **Material e métodos:** Esta revisão sistemática foi realizada de acordo com os critérios do PRISMA e registrada no PROSPERO. Os estudos foram identificados a partir da pesquisa nas bases de dados CINAHL, Cochrane Library, LILACS, PubMed, Scopus, Web of Science e LIVIVO. A busca na literatura cinzenta foi realizada no ProQuest Dissertations & Theses Global e Google Scholar. O risco de viés dos estudos individuais foi realizado usando a Lista de Verificação de Avaliação Crítica para Estudos Analíticos Transversais do Instituto Joanna Briggs. **Resultados:** Nove estudos foram encontrados seguindo os critérios de elegibilidade. Os estudos incluídos foram publicados entre 2009 e 2017, em inglês. A amostra foi de 1.064 pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia. Foram identificados 23 marcadores genéticos: APC, ATM, CAT, CTNNB1, ERCC1, ERCC2, ERCC5, GSK3 β , GSTP1, LIG4, MDM2, NBN, OGG1, RAD51, SOD2, TGF β 1, TP53, WNT2, XRCC1, XRCC3, XRCC4, XRCC5 e XRCC6. Apenas um estudo concluiu que existe uma associação entre o Polimorfismo de Nucleotídeo Único (SNP) no MDM2 (rs2279744) e o risco de desenvolver radiodermatite, e um estudo demonstrou a correlação entre o SNP no GSK3 β (rs3755557) e o risco de desenvolvimento de radiodermatite grau ≥ 3 em pacientes com câncer. Todos os estudos apresentaram baixo risco de viés. **Conclusão:** A avaliação de marcadores genéticos antes da radioterapia não teve associação

significativa com radiodermatite em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Existe grande heterogeneidade entre os estudos que buscam encontrar marcadores genéticos para esse fim. Estudos com marcadores genéticos que demonstrem uma primeira possibilidade de associação com radiodermatite devem ser conduzidos com alto rigor metodológico e buscando reduzir fatores de confusão.¹

Palavras-chave: Marcadores genéticos; Radiodermatite; Radioterapia; Câncer de cabeça e pescoço; Revisão sistemática.

Keywords: Genetic markers; Radiodermatitis; Radiotherapy; Head and neck cancer; Systematic review.

Descriptores: Marcadores genéticos; Radiodermatitis; Radioterapia; Neoplasias de cabeza y cuello; Revisión sistemática.

¹ Acadêmica de Enfermagem, Departamento de Enfermagem, Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil. E-mail: sabrinasantos.unb@gmail.com

² Acadêmica de Enfermagem, Departamento de Enfermagem, Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil. E-mail: beatrizregina.rla@gmail.com

³ DDS, MSc, Doutoranda junto à Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil. E-mail: gabinormando@gmail.com

⁴ DDS, PhD, Professora Titular, Faculdade de Ciências da Saúde, Laboratório de Histopatologia Oral, Universidade de Brasília, DF, Brasil. E-mail: elieteneves@unb.br

⁵ PhD, Professora Adjunta, Departamento de Enfermagem, Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil. E-mail: elainebf@unb.br

⁶ PhD, Professora Associada, Departamento de Enfermagem, Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil. E-mail: pauladiniz@unb.br

¹ Nota: O presente trabalho de conclusão de curso foi redigido no formato de artigo conforme a Revista Latino-Americana de Enfermagem (RLAE)[adaptado]. Disponível em: http://rlae.eerp.usp.br/public/files/Instrucoes_aos_Autores.pdf Acesso em: 08 dez. 2019.

LISTA DE TABELA E FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma de busca bibliográfica e critérios de seleção.....	18
Tabela 1 – Síntese de características descritivas dos estudos incluídos.....	20
Figura 2 – Sumário do risco de viés dos estudos incluídos.....	24
Figura 3 – Frequência de SNPs em marcadores genéticos no desenvolvimento de RD. Gráfico floresta para polimorfismos no XRCC1.....	29
Figura 4 – Frequência de SNPs em marcadores genéticos no desenvolvimento de RD. Gráfico floresta para polimorfismos no TGB1.....	30
Figura 5 – Frequência de SNPs em marcadores genéticos no desenvolvimento de RD. Gráfico floresta para polimorfismos no GSTP1.....	30
Figura 6 – Frequência de SNPs em marcadores genéticos no desenvolvimento de RD. Gráfico floresta para polimorfismos no LIG4.....	31
Figura 7 – Frequência de SNPs em marcadores genéticos no desenvolvimento de RD. Gráfico floresta para polimorfismos no XRCC3.....	31
Figura 8 – Frequência de SNPs em marcadores genéticos no desenvolvimento de RD. Gráfico floresta para polimorfismos no RAD51.....	32

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	12
2.MATERIAL E MÉTODOS	13
2.1 Questão norteadora.....	14
2.2 Critérios de elegibilidade.....	14
2.2.1 Critérios de inclusão.....	14
2.2.2 Critérios de exclusão.....	14
2.3 Estratégia de busca.....	14
2.4 Seleção de estudos.....	15
2.5 Coleta de dados: processo e itens.....	15
2.6 Risco de viés em estudos individuais.....	15
2.7 Medidas de resumo.....	16
2.8 Síntese dos resultados.....	16
2.9 Risco de viés entre os estudos.....	16
3. RESULTADOS	17
3.1 Seleção dos estudos.....	17
3.2 Características dos estudos.....	19
3.3 Risco de viés nos estudos.....	24
3.4 Resultados de estudos individuais.....	25
3.5 Síntese dos resultados.....	25
3.6 Risco de viés entre os estudos.....	32
4. DISCUSSÃO	33
5. CONCLUSÃO	36
6. REFERÊNCIAS	36
7. APÊNDICES	41

INTRODUÇÃO

O câncer de cabeça e pescoço (CCP) compreende neoplasias localizadas principalmente em lábios, cavidade oral, faringe e laringe⁽¹⁾. O tratamento de CCP é realizado por cirurgia, quimioterapia (QT), radioterapia (RT) ou combinando ambas as terapias^(1,2). A radioterapia está associada a várias toxicidades aos tecidos normais atingidos pelo tratamento, como a radiodermatite (RD), radiotoxicidade cutânea comum que pode afetar a qualidade de vida dos pacientes e, dependendo da gravidade, interromper o tratamento^(3,4,5). Cerca de 80 a 90% dos pacientes com CCP submetidos à radioterapia apresentam RD durante o tratamento⁽⁵⁾.

O dano celular que causa a RD começa imediatamente na primeira exposição à radiação. No entanto, os efeitos podem ser observados durante o tratamento, conhecido como RD aguda, ou meses/anos após o término do tratamento, conhecido como RD crônica ou tardia^(4,6). Clinicamente, a RD aguda pode se tornar visível 2 a 3 semanas após o início do tratamento, quando o paciente recebe uma dose cumulativa de aproximadamente 20 a 40 Gy⁽⁵⁾. Sua patogênese ocorre por danos diretos às células epidérmicas, derme e vasculatura, que proliferam rapidamente, mas perdem essa capacidade de proliferação quando expostos a doses subsequentes de radiação ionizante^(6,7). A perda da capacidade de proliferação é acompanhada por uma resposta inflamatória e estresse oxidativo subsequente^(4,7). Os sintomas começam com alterações na pigmentação da pele e eritema, mas podem evoluir para descamação seca, descamação úmida, ulceração, hemorragia e necrose⁽⁷⁾.

Embora a RD seja um efeito adverso muito comum, pacientes com plano de tratamento semelhante podem apresentar respostas diferentes nos tecidos quanto à gravidade da RD devido a exposição à RT⁽⁸⁾. A hipótese para essa diferença é que a radiosensibilidade pode ser determinada pela variação genética individual^(3,8,9). Entretanto, pode-se incluir outros fatores como as características clínicas da doença quanto ao estágio e volume do tumor e das características intrínsecas das células no ciclo celular⁽¹¹⁾.

Variações genéticas, como Variações do Número de Cópias (VNCs), mutações e Polimorfismos de Nucleotídeo Único (SNPs), estão sendo estudadas como potenciais marcadores genéticos para prever a radiosensibilidade⁽⁹⁾. As técnicas de sequenciamento do genoma humano obtidas em amostras de tecidos ou fluidos

corporais permitiram a identificação de SNPs em todo o DNA^(9,10). SNP é uma alteração em uma única base de um gene que aparece com frequência de 1% ou mais na população em geral⁽⁹⁾. O valor preditivo dos marcadores genéticos como SNPs pode oferecer a oportunidade de desenvolver um tratamento personalizado para cada paciente com base na medição da radiosensibilidade individual^(13,14). As diferenças nas respostas adversas nos tecidos normais à radiação, como RD, têm sido relacionadas ao polimorfismo genético⁽¹⁵⁾.

Ghazali et al (2012) realizaram uma revisão sistemática para identificar potenciais marcadores genéticos que predizem toxicidade tecidual em pacientes com CCP submetidos à radioterapia. Esta revisão incluiu sete estudos, dois dos quais avaliaram marcadores genéticos para RD aguda e os outros estudos avaliaram outras toxicidades, tais como mucosite, disfagia, fibrose e osteorradionecrose. No entanto, vários estudos que investigaram marcadores genéticos específicos para RD aguda em pacientes com CCP foram publicados após esta revisão. Zhao et al (2018) realizaram uma meta-análise com quarenta estudos incluindo diferentes tipos de câncer para investigar a associação entre SNPs no gene XRCC1 e toxicidade geral do tecido cutâneo relacionada à radioterapia. No entanto, eles não consideraram a análise de outros marcadores genéticos para toxicidade nos tecidos. Nenhum desses estudos avaliou individualmente a associação entre marcadores genéticos com RD em pacientes com CCP.

Esta revisão sistemática e meta-análise tem como objetivo identificar potenciais marcadores genéticos capazes de predizer a susceptibilidade ao desenvolvimento de RD aguda em pacientes com CCP e a existência de correlação entre marcadores genéticos e o grau/gravidade de RD.

MATERIAL E MÉTODOS

Essa revisão sistemática e meta-análise adotou o método de Principais Itens para relatar Revisões Sistemáticas e Meta-Análises (PRISMA)⁽¹⁷⁾. O protocolo foi registrado no banco de dados do Prospectivo Registro Internacional de Revisões Sistemáticas (PROSPERO) sob o número de registro CRD42019123487⁽¹⁸⁾.

Questão norteadora

Esta revisão sistemática e meta-análise foi realizada tendo como parâmetro a seguinte questão norteadora: “Em pacientes com CCP, quão são os potenciais marcadores genéticos capazes de prever a susceptibilidade no desenvolvimento e na severidade de RD aguda?”.

Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão

A estrutura do PICOS (população, intervenção, comparação, desfecho e desenho do estudo) foi utilizada para produzir a questão de pesquisa e os critérios de inclusão, sendo eles: *População*: pacientes com CCP submetidos à radioterapia com RD; *Intervenção*: marcadores genéticos na predição da RD; *Comparação*: Nenhum ou valor de referência para o marcador genético (quando disponível); *Resultado*: Capacidade de prever o risco de desenvolver RD aguda ou avaliar a gravidade da RD; *Desenho do estudo*: ensaios clínicos randomizados ou não randomizados, estudos de diagnóstico, estudos de coorte e estudos de caso-controle em humanos.

Critérios de exclusão

Os estudos foram excluídos pelos seguintes motivos: (1) estudos *in vitro* ou *in vivo* em animais; (2) RD crônica; (3) Nenhuma correlação entre marcadores genéticos e gravidade/risco de desenvolvimento de RD; (4) Revisões, cartas, capítulos, opiniões pessoais e resumos de conferências; (5) Estudos que não relataram informações suficientes; (6) Restrições de idioma (estudos sem o uso de alfabeto latino-romano); (7) Dados não individualizados para RD; (8) Estudos que não avaliaram pacientes com CCP submetidos à radioterapia apresentando RD; e (9) Pacientes sem CCP como tumor primário.

Estratégia de busca

Os estudos foram identificados usando a estratégia de busca adaptada para cada uma das sete bases de dados eletrônicas: CINAHL, Cochrane Library, LILACS, PubMed, Scopus, Web of Science e LIVIVO. Uma pesquisa bibliográfica na literatura cinzenta foi realizada usando o ProQuest Dissertations & Theses Global e o Google Scholar. A estratégia de busca está disponível no Apêndice 1.

A pesquisa nas bases de dados e na literatura cinzenta foi realizada em 18 de janeiro de 2019 e incluiu todos os estudos realizados até o momento, sem restrição de tempo. As referências duplicadas foram removidas pelo software gerenciador de referências (EndNote®). Além disso, as referências dos artigos incluídos foram manualmente revisadas para identificar possíveis estudos que poderiam ter sido perdidos durante a pesquisa.

Seleção de estudos

A seleção dos estudos foi realizada em duas fases: na fase 1, dois autores (S.S.D. e B.R.L.A.) leram independentemente os títulos e resumos de todos os artigos coletados nas bases eletrônicas de dados e na literatura cinzenta, e selecionaram estudos que aparentemente preenchiam os critérios de inclusão. Para essa fase de triagem inicial foi utilizado o software Rayyan⁽¹⁹⁾. Na fase 2, os mesmos autores leram independentemente todos os artigos selecionados na fase 1 em texto completo e selecionaram os estudos com base nos critérios de inclusão e exclusão. Todos os conflitos de seleção nas fases 1 e 2 foram discutidos entre os dois autores e qualquer discrepância de opinião relacionada à inclusão dos estudos foi resolvida por um terceiro autor (P.E.D.R.), que tomou a decisão final.

Coleta de dados: processo e itens

Para todos os estudos incluídos, o primeiro e o segundo autor dividiram os estudos e posteriormente conferiram a coleta das seguintes informações: características do (s) autor (es), ano de publicação, país, desenho do estudo, características da amostra (número de pacientes com CCP, idade média/faixa - em anos, tratamento), características de RD (dose de radioterapia (média, mediana e/ou intervalo), sistema de classificação, características de marcadores genéticos (marcador genético, classe, variantes avaliadas, polimorfismo, análise de genotipagem) e principais conclusões. Todos os autores revisaram as informações coletadas. Quando necessário, foram feitas tentativas para entrar em contato com os autores e recuperar as informações necessárias para completar os dados.

Risco de viés em estudos individuais

O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado usando a Lista de Verificação de Avaliação Crítica para Estudos Analíticos Transversais do Instituto Joana Briggs⁽²⁰⁾.

Os revisores (S.S.D. e B.R.L.A.) responderam de forma independente com sim, não, incerto ou não aplicável às 8 perguntas do instrumento que avaliou os estudos, quanto ao grau de definição dos critérios de inclusão, detalhes dos sujeitos incluídos, mensuração da exposição, padronização para medir a condição, identificação de fatores de confusão e estratégias para lidar com eles, medição de resultados e metodologia de análise estatística. Os estudos foram considerados como baixo, moderado ou alto risco de viés. O terceiro revisor (P.E.D.R.) resolveu as divergências.

Medidas de resumo

O desfecho primário foi a presença de potenciais marcadores genéticos associados ao risco de desenvolvimento de RD em pacientes com CCP. O desfecho secundário foi a relação entre esses marcadores genéticos e a gravidade da RD.

Síntese dos resultados

Os dados obtidos nos estudos incluídos foram analisados para a síntese descritiva e foi realizado o agrupamento dos dados para aqueles que eram suficientemente homogêneos no desenho, método e resultados do estudo para realizar a meta-análise.

A meta-análise de proporções de SNPs associada ao risco de desenvolver RD foi realizada utilizando software MetaXL, com base na quantidade de sujeitos da amostra total e nos casos em que os polimorfismos foram expressos. Os valores de referência adotados para interpretar a inconsistência dos estudos pelo teste I^2 foram: 0% a 40% (inconsistência que pode não ser importante), 30% a 60% (pode representar heterogeneidade moderada), 50% a 90% (pode representar heterogeneidade substancial), 75% a 100% (heterogeneidade considerável)⁽²¹⁾.

Risco de viés entre os estudos

Consideramos heterogeneidade clínica, metodológica e estatística. Para heterogeneidade clínica, foi avaliada a variabilidade entre as características e resultados dos participantes estudados. Para heterogeneidade metodológica foi avaliado o desenho do estudo e o risco de viés. Finalmente, a heterogeneidade estatística foi avaliada com base nas populações, amostras e resultados.

RESULTADOS

Seleção dos estudos

Na primeira fase de seleção dos estudos, foram encontradas 1.394 citações nas 7 bases de dados eletrônicas. Estudos duplicados foram removidos e 1.206 citações permaneceram para análise. Após a leitura do título e resumo, 1.154 citações foram excluídas e 52 seguidas para avaliação na próxima fase. A busca na literatura cinzenta (Google Scholar e Proquest) obteve 41 e 126 citações, respectivamente, mas nenhuma delas permaneceu na próxima fase. Duas citações adicionais foram identificadas a partir da busca manual nas referências do estudo. A fase 2 consiste na leitura completa dos 54 artigos selecionados na primeira fase, resultando na exclusão de 45 artigos de acordo com os critérios de elegibilidade (Apêndice 2). Finalmente, nove artigos⁽²²⁻³⁰⁾ foram selecionados para análise qualitativa. A Figura 1 apresenta o processo detalhado de identificação, seleção, exclusão e inclusão dos estudos.

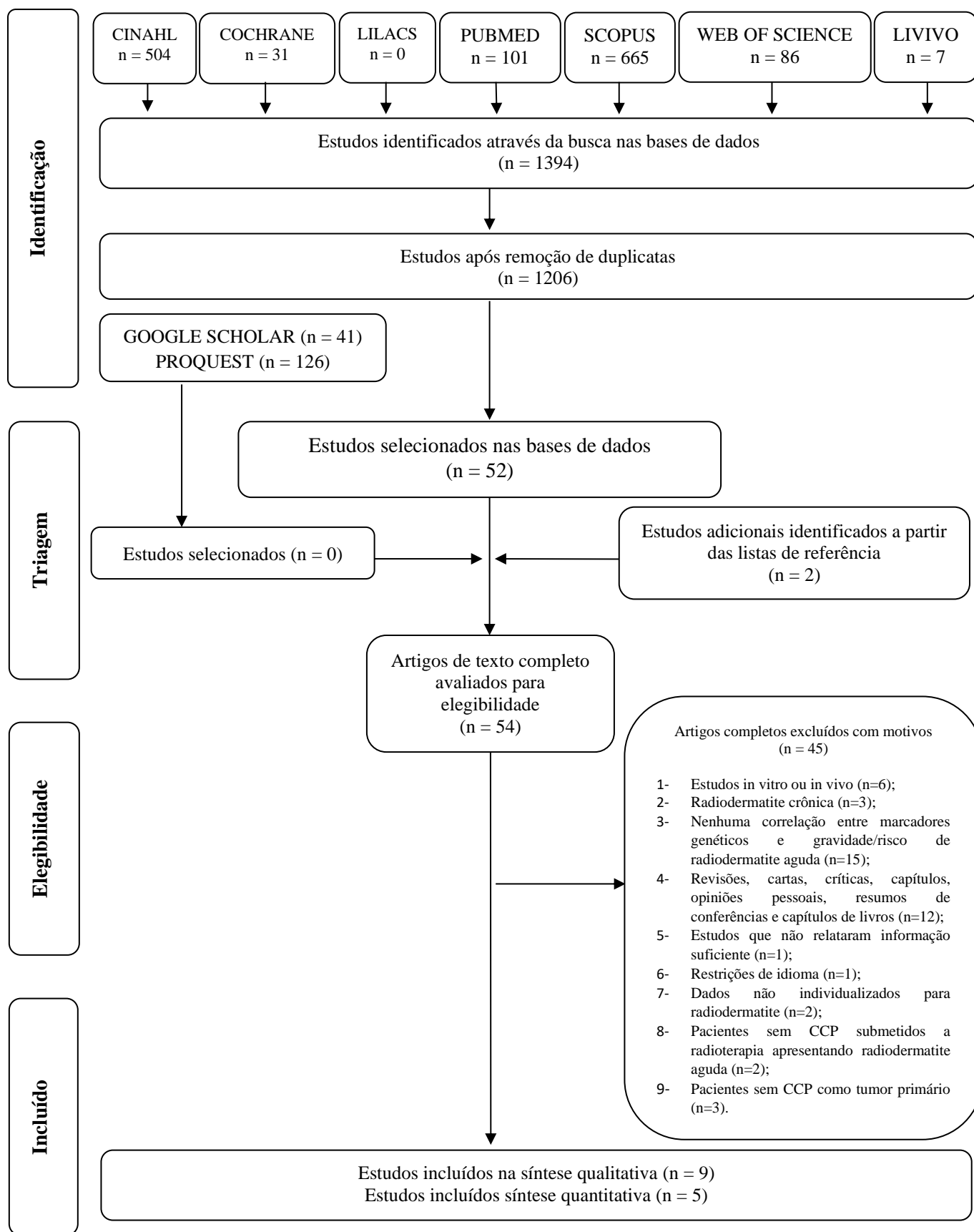


Figura 1 –Fluxograma de busca bibliográfica e critérios de seleção adaptado do prisma. Brasília, DF, Brasil, 2019.

Características dos estudos

Os nove estudos incluídos foram publicados entre 2009 e 2017, todos publicados no idioma inglês e realizaram uma avaliação transversal da RD. A amostra total incluiu 1.064 pacientes com CCP em RT, variando de 60⁽²⁷⁾ a 188 pacientes⁽²⁶⁾ entre os estudos incluídos. Todos os pacientes foram submetidos à RT e da amostra total, alguns pacientes receberam quimiorradioterapia e outros foram submetidos a cirurgia. Apenas um estudo realizou análise de marcadores genéticos por amostra de biópsia⁽²⁸⁾, e todos os outros obtiveram sequenciamento de DNA de amostras de sangue coletadas de pacientes antes da RT. O desfecho RD foi avaliado de acordo com o sistema de pontuação CTCAE em 4 estudos^(22-24,28) e com o RTOG em 5 estudos^(25-27,29,30). As características dos estudos estão descritas na tabela 1.

Tabela 1 – Síntese de características descritivas dos estudos incluídos (n=9). Brasília, DF, Brasil, 2019.

CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO		CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA		CARACTERÍSTICAS DA RD		CARACTERÍSTICAS DOS MARCADORES GENÉTICOS			PRINCIPAIS RESULTADOS
Autor, Ano de publicação, País	Pacientes com CCP (n)	Média de idade / intervalo (em anos)	Tratamento (n)	Dose RT (média, mediana e / ou intervalo)	Sistema de Classificação	Marcador (gene/locus)	Polimorfismo (variantes avaliados)	Análise de genotipagem	
Werbrouck <i>et al.</i> , 2009 Belgica	88	60.3 /40–86	IMRT (30) RT+cirurgia (23) QRT cisplatina (14) QRT +cirurgia (21)	66 - 70 Gy	CTCAE versão 3.0	<i>XRCC3</i> <i>RAD51</i> <i>LIG4</i> <i>XRCC6</i> (Ku70) <i>XRCC5</i> (Ku80)	<i>XRCC3</i> (c.-1843A>G, c.562–14A>G, c.722C>T), <i>RAD51</i> (c.-3429G>C, c.-3392G>T), <i>LIG4</i> (c.26C>T, c.1704T>C), <i>XRCC6</i> (Ku70) (c.-1310C>G), <i>XRCC5</i> (Ku80) (c.2110–2408G>A)	PCR-RFLP SBE	Associação positiva, mas não significativa entre o polimorfismo <i>LIG4</i> c.1704 T>C e o desenvolvimento de RD grave (OR = 1.85; p = 0.197). Presença de um ou de ambos os alelos variantes do SNP no <i>RAD51</i> c.-3392 G>T aumenta duas vezes o risco de RD ≥ 3 (OR = 2.02; p = 0.216).
Pratesi <i>et al.</i> , 2011 Italia	101	NR	IMRT com SIB (45) QRT platina, 5-fluorouracil, taxanos e/ou cetuximabe (56)	mediana 62Gy (54-70 Gy)	CTCAE versão 3.0	<i>XRCC1</i> <i>XRCC3</i> <i>RAD51</i> <i>GSTP1</i>	<i>XRCC1</i> (c.1196A>G), <i>XRCC3</i> (c.722C>T), <i>RAD51</i> (c.-3429 G>C, c.-3392 G>T) <i>GSTP1</i> (c.313A>G)	PCR HRMA	Grau de eritema significativamente maior nos pacientes em QRT quando comparado aos submetidos à RT (p = 0.027). O alelo <i>XRCC1</i> -399Gln mostrou associação com toxicidade cutânea em pacientes tratados com QRT (p = 0.057, OR = 2.25, IC 95% = 0.97–5.23).
Li <i>et al.</i> , 2013 China	114	49.6 /19-76	IMRT ou 3D-CRT (19) QRT (95)	70 Gy	CTCAE versão 3.0	<i>XRCC1</i>	<i>XRCC1</i> (194Arg/Trp e 399Arg/Gln)	PCR- RFLP	Comparado com o <i>XRCC1</i> 194 Arg/Arg (tipo selvagem), o <i>XRCC1</i> 194Arg / Trp foi associado a menor incidência de RD de grau 3. (OR = 0.70 ou menos). O <i>XRCC1</i> 399Arg / Gln foi associado a alto risco de RD de grau 3, OR = 2.65 (IC 95%: 1.04–6.73), em comparação com o tipo selvagem (p = 0.037, $\chi^2 = 4.357$).

Venkatesh <i>et al.</i> , 2014 India	183	55 /26-80	3D-CRT (35) QRT cisplatina e carboplatina (148)	mediana 66 Gy (60-70 Gy)	RTOG	<p><i>ATM</i></p> <p><i>XRCC1</i></p> <p><i>XRCC3</i></p> <p><i>XRCC4</i></p> <p><i>XRCC6</i> (Ku70)</p> <p><i>XRCC5</i> (Ku80)</p> <p><i>LIG4</i></p> <p><i>OGG1</i></p> <p><i>NBN</i></p> <p><i>RAD51</i></p> <p><i>TGFb1</i></p> <p><i>SOD2</i></p> <p><i>CAT</i></p> <p><i>GST</i></p>	<p><i>ATM</i> (rs 3218698), <i>XRCC1</i> (rs25487, rs1799792, rs25489, rs3213245), <i>XRCC3</i> (rs861539), <i>XRCC4</i> (rs1805377), <i>XRCC6 (Ku70)</i> (rs2267437), <i>XRCC5 (Ku80)</i> (rs3835), <i>LIG4</i> (rs1805388), <i>OGG1</i> (rs1052133), <i>NBN</i> (rs1805794, rs1805787), <i>RAD51</i> (rs1801320, rs1801321), <i>TGFb1</i> (rs1800469), <i>SOD2</i> (rs4880), <i>CAT</i> (rs7943316), <i>GST</i> (rs1695)</p>	PCR -RFLP	O <i>XRCC1</i> (rs1799782 e rs25489) foi associado à RD grave (p = 0.4 para C-C-A-A e para T-C-A-G).
Yu <i>et al.</i> , 2016 China	188	50.7 /14-81	IMRT (38) QRT a base de platina (150)	66-70 Gy	RTOG	<p><i>CTNNB1</i></p> <p><i>GSK3 β</i></p> <p><i>APC</i></p> <p><i>WNT2</i></p>	<p><i>CTNNB1</i> (rs4135385, rs1880481, rs3864004) <i>GSK3 β</i> (rs375557) <i>APC</i> (rs454886, rs3777860) <i>WNT2</i> (rs2896218, rs10487362, rs6947329)</p>	PCR	16/188 (8,5%) tiveram RD graus 3–4. O polimorfismo <i>GSK3β</i> rs3755557 foi significativamente correlacionado com RD aguda grau 3-4 no modelo alélico (OR = 2.34, IC 95% = 1.05 – 5.21, p = 0.033). Pacientes com o alelo A menor do rs3755557 eram menos resistentes à RD aguda graus 3-4.

Zhai <i>et al.</i> , 2016	60	NR	QRT (60) IMRT com docetaxel e cisplatina	mediana 66-76 Gy	RTOG	<i>XRCC1</i>	<i>XRCC1</i> Codon 399 Gln/Gln, Arg/Gln, Arg/Arg alleles	PCR-LDR	Não houve correlação significativa entre os SNPs do <i>XRCC1</i> Codon399 e o RD em pacientes chineses com NPC ($p = 0,2$). As taxas de incidência de lesão cutânea aguda em pacientes com genótipo Arg / Gln foram de 52, 43 e 5%, respectivamente, nos graus 1 a 3, enquanto o genótipo Arg / Arg com 58, 36 e 6% nos graus 1 a 3 ($p > 0.05$).
Borchiellini <i>et al.</i> , 2017	122	60 /41-83	RT (38) QRT cisplatina e 5- fluorouracil (84)	mediana 74 Gy (range 16- 84 Gy)	CTCAE versão 4.0	<i>XRCC1</i> <i>ERCC1</i> <i>ERCC2</i> <i>ERCC5</i> <i>XRCC1</i> <i>TP53</i> <i>MDM2</i>	<i>ERCC1</i> (rs735482) <i>ERCC2</i> (rs13181) <i>ERCC5</i> (rs1047768) <i>XRCC1</i> (rs25487) <i>TP53</i> (rs1042522) <i>MDM2</i> (rs2279744)	PCR- RFLP SBE	O genótipo MDM2 309GG foi associado o maior risco de RD de grau 3-4 ($p = 0.037$).
Chen <i>et al.</i> , 2017	114	mediana 46 /18-71	QRT (114) IMRT com paclitaxel e cisplatina	54-76 Gy	RTOG	<i>XRCC1</i>	<i>XRCC1</i> codon 399 Gln/Gln, Arg/Gln, Arg/Arg alelos	PCR-RFLP	Associação entre o genótipo <i>XRCC1</i> do códon 399 e o risco de RD aguda em pacientes com NPC localmente avanzados. O risco de pacientes com o genótipo Arg / Arg de sofrer RD de Grau ≥ 2 foi maior do que nos outros 2 genótipos ($p = 0.014$, IC 95%: 1.182 – 4.582). O risco do alelo do tipo selvagem Arg (G) que sofre RD de grau ≥ 2 apareceu maior do que o do alelo do tipo mutante Gln (A) ($p =$ 0.031, IC 95%: 1.122 – 11.312).
Goutham <i>et al.</i> , 2017	94	55/ 26-80	RT (24) QRT (70) Cisplatina e carboplatina	60-70 Gy	RTOG	<i>GST</i> <i>TGFβ1</i>	<i>GSTP1</i> (rs1695) <i>TGF-β1</i> (rs1800469, rs1800471)	PCR-RFLP ELISA	Os níveis plasmáticos de TGF- β 1 e a atividade total de GST antes do início da RT não têm implicações preditivas na determinação dos efeitos agudos normais do tecido em pacientes com CCP. Pacientes com níveis de toxicidade de RD grau ≤ 2 foram considerados “non-overreactors”, enquanto pacientes com grau ≥ 2 foram considerados “overreactors.”

NR= Não Reportado. CCP= Câncer de Cabeça e Pescoço. IMRT = Radioterapia com Intensidade Modulada. 3D-CRT = Radioterapia Conformal Tridimensional. SIB = Impulso Integrado Simultâneo. RD = Radiodermatite. QRT = Quimiorradioterapia. NPC= Carcinoma nasofaríngeo.

SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO: CTCAE = Critérios de Terminologia Comuns para Eventos Adversos. RTOG = Grupo Oncológico de Radioterapia.

MÉTODOS: PCR = Reação em Cadeia da Polimerase. SBE = Extensão de Base Única. HRMA = Análise de fusão de alta resolução. PCR-LDR = Reação de Detecção de Ligase baseada em Reação em Cadeia da Polimerase. PCR-RFLP = Polimorfismo de Comprimento do Fragmento de Reação em Cadeia da Polimerase. ELISA = Ensaio de imun absorção enzimática.

MARCADORES GENÉTICOS: APC = Adenomatose Polipose Coli. ATM = Ataxia Telangiectasia mutada. CAT = Catalase. CTNNB1 = Catenina Beta 1. ERCC1 = Reparo por excisão ERCC 1, subunidade não catalítica de endonuclease. ERCC2 = Reparo de excisão 2 do ERCC, subunidade Helicase do complexo principal do TFIIH. ERCC5 = Reparo por excisão ERCC 5, Endonuclease. GSK3 β = Glicogênio Sintase Quinase 3 beta. GST = Glutathione S-Transferase. GSTP1 = Glutathione S-Transferase pi 1. LIG4 = DNA ligase 4. MDM2 = Proto-oncogene MDM2. NBN = Nibrina. OGG1 = DNA-8-Oxoguanina Glicosilase. RAD51 = ReCA homólogo, Escherchia coli. SOD2 = Superóxido Dismute 2. TGF β 1 = Fator de Crescimento Transformador - β 1. TP53 = Proteína Tumoral P53. WNT2 = Membro da família Wnt 2. XRCC1 = grupo complementar de raios X 1. XRCC3 = grupo complementar de raios X 3. XRCC4 = grupo complementar de raios X 4. XRCC5 (Ku80) = grupo de raios X grupo complementar 5. XRCC6 (Ku70) = grupo complementar de raios X 6.

Risco de viés nos estudos

O risco de viés nos nove estudos incluídos foi avaliado individualmente e é apresentado na Figura 2. Todos os estudos apresentaram baixo risco de viés. Os itens 3, 4, 7 e 8, que analisaram, respectivamente, a confiabilidade da medição da exposição, os critérios para medir a condição, a confiabilidade da medição dos resultados e a adequação da análise estatística, foram pontuados como "sim" para todos os artigos incluídos. Apenas dois estudos receberam uma pontuação "não" e um "incerto" no item "estratégia para lidar com fatores de confusão" por não explicarem o que foi feito para minimizar esses fatores no estudo ^(24,27).

	Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?	Were the study subjects and the setting described in detail?	Was the exposure measured in a valid and reliable way?	Were objective, standard criteria used for measurement of the condition?	Were confounding factors identified?	Were strategies to deal with confounding factors stated?	Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	Was appropriate statistical analysis used?
Borchellini et al 2017	+	?	+	+	+	?	+	+
Chen et al 2017	+	+	+	+	+	+	+	+
Goutham et al 2017	?	+	+	+	+	+	+	+
Li et al 2013	+	+	+	+	?	-	+	+
Pratesi et al 2011	+	+	+	+	+	+	+	+
Venkatesh et al 2014	+	+	+	+	+	+	+	+
Werbrouck et al 2009	+	+	+	+	+	+	+	+
Yu et al 2016	+	+	+	+	+	+	+	+
Zhai et al 2016	+	+	+	+	+	-	+	+

Figura 2 – Sumário do risco de viés dos estudos incluídos. Brasília, DF, Brasil, 2019.

Resultados de estudos individuais

Apesar da heterogeneidade dos SNPs avaliados, um estudo concluiu que existe uma associação significativa entre o SNP testado e o risco de desenvolver RD⁽²⁸⁾, e um estudo demonstrou uma correlação significativa entre o SNP avaliado e a gravidade do RD com valor estatisticamente significativo⁽²⁶⁾ em pacientes com CCP.

Síntese dos resultados

Um total de 23 marcadores genéticos foram analisados nos estudos incluídos: APC, ATM, CAT, CTNNB1, ERCC1, ERCC2, ERCC5, GSK3 β , GSTP1, LIG4, MDM2, NBN, OGG1, RAD51, SOD2, TGF β 1, TP53, WNT2, XRCC1, XRCC3, XRCC4, XRCC5 e XRCC6.

Seis estudos avaliaram a associação entre SNP no XRCC1 e RD^(23-25,27-29), três SNP relacionados ao XRCC3 e RD^(22,23,25), três SNP em RAD51 e RD^(22,23,25), dois estudos relacionaram SNP em LIG4, XRCC5 e XRCC6 com RD^(22,25), dois estudos relacionaram o SNP em GSTP1 e RD^(23,30) e dois estudos relacionaram o TGFB1 e RD^(25,30). Os demais polimorfismos genéticos estudados para correlação com RD nos artigos incluídos foram analisados apenas em artigos únicos, impossibilitando, assim, a comparação dos resultados.

Os demais genes aparecem em apenas um estudo e não apresentam correlação significativa com o desenvolvimento ou severidade da RD.

Pratesi et al (2011), Venkatesh et al (2014) e Goutham et al (2017) avaliaram o SNP no GSTP1 (rs1695), mas nenhum mostrou associação significativa com RD. Goutham et al (2017) relataram que a variação alélica do AG estava presente em 27 pacientes com RD grau ≤ 2 e em 11 pacientes com RD grau > 2 ($p = 0.809$; OR = 1.154). A variação alélica do GG esteve presente em 7 pacientes com RD grau ≤ 2 e em 3 pacientes com RD grau > 2 ($p = 1$; OR = 1.2). Pratesi et al (2011) relataram que dentre os pacientes com GSTP1 (rs1695) submetidos à quimiorradioterapia 23 apresentaram eritema de grau < 2 e 19 apresentaram grau ≥ 2 ($p = 0.249$; OR = 1.6) e pacientes tratados apenas com RT 13 apresentaram eritema de grau < 2 e 5 apresentaram grau ≥ 2 ($p = 0.891$; OR = 1.3). Em Venkatesh et al (2014), a variação alélica da AG estava presente em 52 pacientes com RD grau ≤ 2 e em 14 pacientes com RD grau > 2 ($p =$

0.412; OR = 0.7). A variação alélica do GG esteve presente em 12 pacientes com RD grau ≤ 2 e em 4 pacientes com RD grau > 2 ($p = 0.912$; OR = 0.9).

O SNP no LIG4 (rs1805388) foi avaliado em dois estudos^(22,25). Venkatesh et al (2014) demonstraram que 26 pacientes com variação alélica da CT no SNP LIG4 (rs1805388) apresentaram RD grau ≤ 2 e 6 pacientes tiveram RD grau > 2 ($p = 0.486$; OR = 0.724); dos pacientes com variação alélica TT nesse mesmo gene 1 paciente apresentou RD grau ≤ 2 e 1 paciente RD grau > 2 , mas nenhum obteve correlação estatística ($p = 0.744$; OR = 1.5). Werbrouck et al. (2009) relataram que 17 pacientes com SNP no LIG4 (rs1805388) tinham RD grau 0-2 e 12 pacientes tinham RD grau ≥ 3 , mostrando uma associação positiva, mas não significativa, desse polimorfismo ($p = 0.197$; OR = 1.85). Werbrouck et al (2009) também avaliaram o SNP no LIG4 (rs1805386), mas não encontraram correlação com a RD.

Os SNPs no RAD51 (rs1801320 e rs801321) foram avaliados por 3 estudos^(22,23,25). Werbrouck et al (2009) relatam que a presença de uma ou de ambas as variantes alélicas G> T no SNP RAD51 (rs801321) está relacionada a um aumento de duas vezes no risco de RD grau ≥ 3 ($p = 0.216$, OR = 2.02). E 41 pacientes apresentaram RD grau 0-2 e 23 pacientes apresentaram RD grau ≥ 3 , mas não mostraram associação significativa com RD. Pratesi et al (2011) não consideram os SNPs no RAD51 e RD, mas demonstram que, nos pacientes com SNP no RAD51 (rs1801320), 13 pacientes que receberam quimiorradioterapia apresentaram eritema grau < 2 , 6 pacientes apresentaram grau ≥ 2 ($p = 0.485$; OR = 0.68) e dos pacientes tratados apenas com RT, 7 apresentaram eritema grau < 2 e 3 pacientes apresentaram eritema grau ≥ 2 ($p = 0.539$; OR = 1.24); dos pacientes com RAD51 (rs1801321) que receberam quimiorradioterapia 42 tiveram eritema grau < 2 e 26 apresentaram grau ≥ 2 ($p = 0.911$; OR = 0.95) e dos pacientes tratados apenas com RT, 23 apresentaram eritema grau < 2 e 9 apresentaram eritema grau ≥ 2 ($p = 0.729$, OR = 1.1). Venkatesh et al (2014) relataram que não houve associação significativa entre RD e RAD51 (rs1801320) e que, para a variação alélica CG neste SNP, 34 pacientes apresentaram RD de grau ≤ 2 e 9 pacientes apresentaram RD grau > 2 ($p = 0.674$; OR = 0.842). Para a variação alélica, os pacientes do CC 3 apresentaram RD grau ≤ 2 e 1 apresentaram RD grau > 2 ($p = 0.993$; OR = 1.010); o SNP RAD51 (rs1801321) também não apresentou correlação com RD, sendo que nos pacientes com variação alélica o GT 21 apresentaram RD grau ≤ 2 e 11 apresentaram RD grau > 2 ($p = 0.123$; OR = 1.889) e em relação ao TT alélico variação 25

pacientes apresentaram RD de grau ≤ 2 e 8 pacientes apresentaram RD grau > 2 ($p = 0.745$; OR = 1.164).

O SNP do TGF- β 1 (rs1800469) foi avaliado por Venkatesh et al (2014) e Goutham et al (2017). Ambos não encontraram significância estatística entre esse SNP e RD. Em Venkatesh et al (2014), a variação alélica da TC esteve presente em 50 pacientes com RD grau ≤ 2 e em 16 pacientes com RD grau > 2 ($p = 0.417$; OR = 1.361). A variação alélica do TT estava presente em 15 pacientes com RD grau ≤ 2 e em 7 pacientes com RD grau > 2 ($p = 0.224$; OR = 1.855). Goutham et al (2017) mostram que no TGF- β 1 SNP (rs1800469) a variação alélica da TC estava presente em 32 pacientes com RD grau ≤ 2 e em 8 pacientes com RD grau > 2 ($p = 0.441$; OR = 0.604); A variação do alelo TT estava presente em 7 pacientes com RD grau ≤ 2 e em 6 pacientes com RD grau > 2 ($p = 0.318$; OR = 2.071). Goutham et al (2017) também avaliaram o TGF- β 1 SNP (rs1800471), mas não houve correlação para RD.

Pratesi et al (2011) mostraram associação do alelo XRCC1-399Gln com o desenvolvimento de eritema em pacientes tratados com RT e quimiorradioterapia, mas não foram estatisticamente significantes ($p = 0.057$; OR = 2.25). Zhai et al (2016) estudaram a correlação entre diferentes genótipos do XRCC1 Codon 399 e RD. Cerca de 33% dos pacientes com genótipo Gln / Gln apresentaram RD igualmente nos graus 1-3, dos pacientes com Arg / Gln genótipo 52, 43 e 5% apresentaram RD graus 1, 2 e 3, respectivamente, enquanto o genótipo Arg / Arg obteve frequência de 58, 36 e 6% nos graus 1, 2 e 3 da RD, respectivamente ($p > 0,05$). Finalmente, no estudo de Borchiellini et al (2017) não foi encontrada correlação entre qualquer toxicidade com o XRCC1 Arg399Gln. Li et al (2013) realizaram estudo avaliando a associação entre os SNPs nos códons XRCC1 194 e 399 e o risco de RD em um paciente com câncer nasofaríngeo. Comparando o XRCC1 194 Arg / Arg (tipo selvagem) com o XRCC1 194Arg / Trp, este último foi associado a menor incidência de RD de grau 3, embora sem diferença estatística ($p = 0.440$; OR = 0.697). O XRCC1 399 Arg / Gln foi associado a um alto risco de RD de grau 3 em comparação ao tipo selvagem e foi estatisticamente significativo ($p = 0.037$; OR = 2.65). Venkatesh et al (2014) analisaram o padrão de desequilíbrio de ligação para SNPs no gene XRCC1 e descobriram que rs1799782 e rs25489 estavam ligados a RD grave, mas não houve resultado estatisticamente significativo. No estudo de Chen et al (2017), 28 pacientes com o genótipo Arg / Arg tinham RD de grau ≥ 2 , em comparação com 13 pacientes com os genótipos

Arg / Gln e 1 paciente com o genótipo Gln / Gln. O risco de pacientes com o genótipo Arg / Arg sofrerem RD aguda de grau ≥ 2 foi maior do que nos outros 2 genótipos ($p = 0.014$). O risco de pacientes com alelo Arg (G) de tipo selvagem apresentar RD grau ≥ 2 foi maior que o risco de pacientes com alelo mutante Gln (A) ($p = 0.031$).

O SNP no XRCC3 (rs861539) foi avaliado em três estudos^(22,23,25) e nenhum deles demonstrou associação entre esse SNP com a ocorrência de RD. Pratesi et al (2011) demonstraram que no grupo de pacientes com SNP no grupo XRCC3 (rs861539) tratados com quimiorradioterapia (QRT), 41 apresentavam eritema de grau < 2 e 29 pacientes apresentavam grau ≥ 2 . E, entre os pacientes tratados com RT apenas 20 com eritema grau < 2 e 9 apresentaram eritema de grau ≥ 2 . Mas os dados estatísticos não mostraram correlação entre XRCC3 (rs861539) e RD em ambas as modalidades de tratamento (QRT $p = 0,383$; OR = 1,48 / RT $p = 0,372$; OR = 1,95). Venkatesh et al (2014) demonstraram que 46 pacientes com SNPs na variação alélica da TC no XRCC3 (rs861539) apresentaram RD grau ≤ 2 , 15 pacientes tiveram RD de grau > 2 e 6 pacientes com SNP na variação alélica TT XRCC3 (rs861539) apresentaram RD de grau ≤ 2 ($p = 0,952$; OR = 0,978 / $p = 0,999$; OR = 0,000). Werbrouk et al (2009) avaliaram a correlação do SNP XRCC3 (rs861539, rs1799796 e rs1799794), mas não encontraram correlação entre nenhum deles e o RD.

O SNP no XRCC5 (rs3835) e XRCC6 (rs2267437) foram avaliados por dois estudos^(22,25). Werbrouk et al (2009) relatam que variantes alélicas no XRCC5 e XRCC6 não demonstraram correlação com RD. Isso corrobora com os dados de Venkatesh et al (2014) mostrando que a variante alélica GA no XRCC5 (rs3835) estava presente em 25 pacientes com RD grau ≤ 2 e em 12 pacientes com RD grau > 2 ($p = 0.282$; OR = 1.543) ; enquanto que a variação alélica do GG estava presente em 6 pacientes com RD grau ≤ 2 e em nenhum paciente com RD grau > 2 ($p = 0.999$; OR = 0.000). Já o SNP no XRCC6 (rs2267437) a variação alélica do GC estava presente em 33 pacientes com RD grau ≤ 2 e em 10 pacientes com RD grau > 2 ($p = 0.605$; OR = 0.812) e a variação alélica do GI esteve presente em 12 pacientes com RD grau ≤ 2 e em 2 pacientes com RD grau > 2 ($p = 0.244$; OR = 0.401).

Cinco estudos tiveram dados homogêneos o suficiente para serem incluídos na síntese quantitativa, ou seja, forneceram o número de pacientes com CCP submetidos a RT que desenvolveram RD aguda e expressaram o marcador genético e eram adequados para agrupar

para meta-análise^(22,23,25,29,30). Alta heterogeneidade e pesos semelhantes entre os estudos foram encontrados em todas as meta-análises. Dados adicionais de todas as meta-análises podem ser encontrados no apêndice 3.

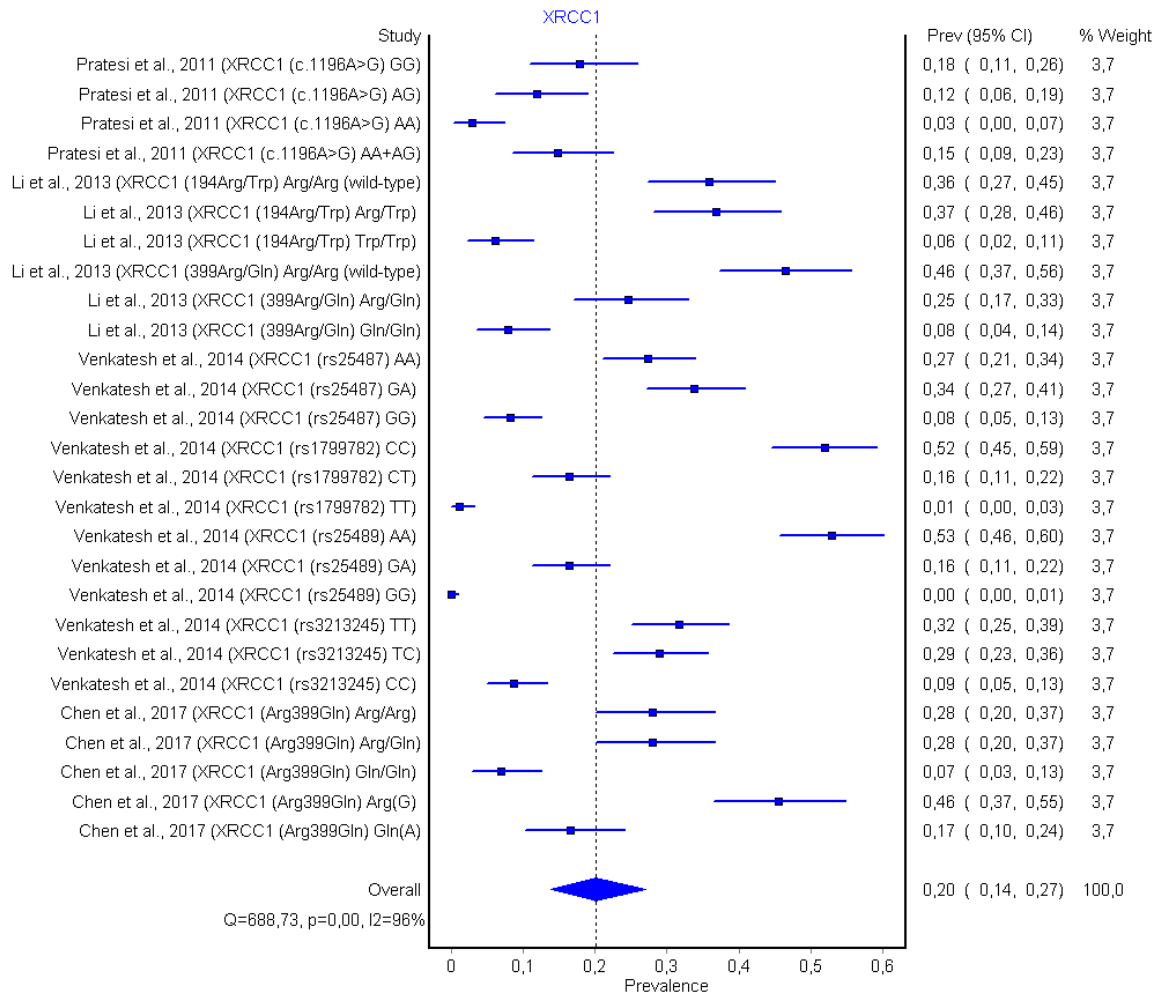


Figura 3 – Frequência de SNPs em marcadores genéticos no desenvolvimento de RD. Gráfico de floresta para polimorfismos no XRCC1.

Para polimorfismos no marcador genético XRCC1, foi encontrada uma prevalência de 20% desse SNP em pacientes que desenvolveram RD (I2: 96%; IC: 0,14-0,27). Todos os estudos obtiveram o peso 3,7 (Figura 3).

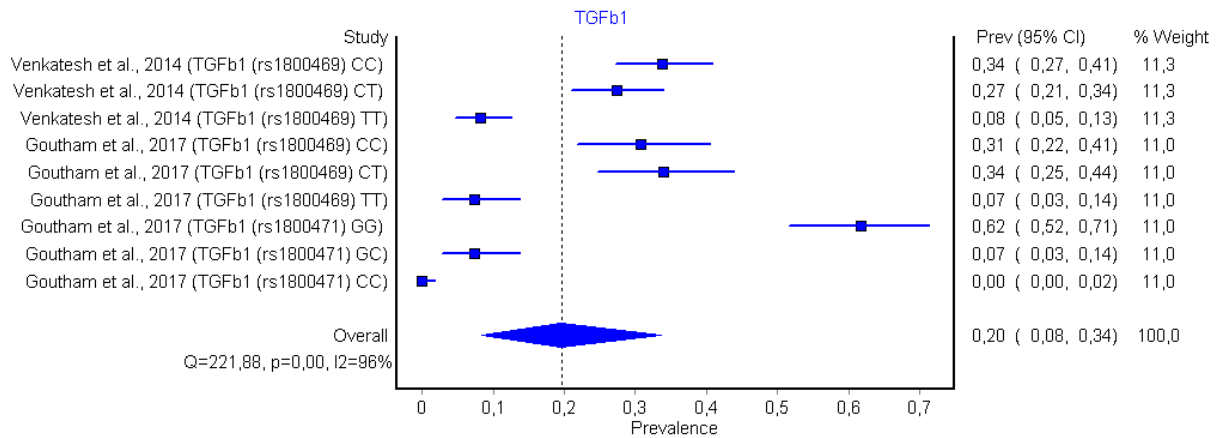


Figura 4 – Frequência de SNPs em marcadores genéticos no desenvolvimento de RD. Gráfico de floresta para polimorfismos no TGFb1. Brasília, DF, Brasil, 2019.

Para polimorfismos no marcador genético TGFb1, foi encontrada uma prevalência de 20% desse SNP em pacientes que desenvolveram RD (I2: 96%; IC: 0,08-0,34). O peso entre os estudos variou de 11,0 – 11,3 (Figura 4).

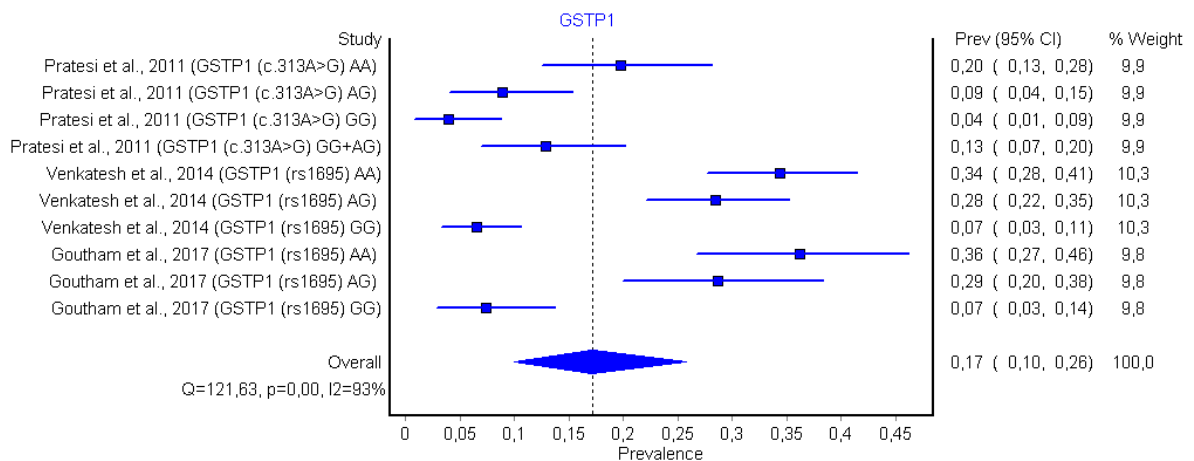


Figura 5 – Frequência de SNPs em marcadores genéticos no desenvolvimento de RD. Gráfico de floresta para polimorfismos no GSTP1. Brasília, DF, Brasil, 2019.

Para polimorfismos no marcador genético GSTP1, foi encontrada uma prevalência de 17% desse SNP em pacientes que desenvolveram RD (I2: 93%; IC: 0,10-0,26). O peso entre os estudos variou de 9,8 – 10,3 (Figura 5).

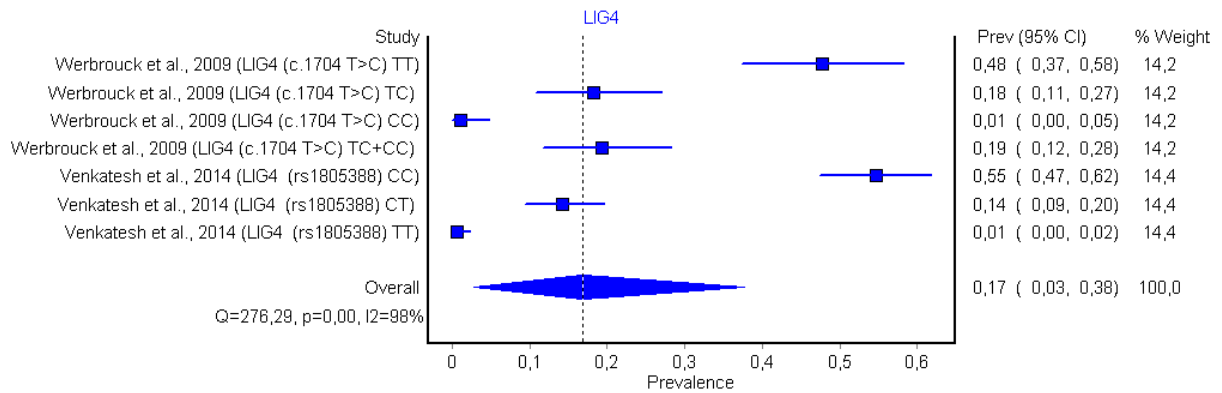


Figura 6 – Frequência de SNPs em marcadores genéticos no desenvolvimento de RD. Gráfico de floresta para polimorfismos no LIG4. Brasília, DF, Brasil, 2019.

Para polimorfismos no marcador genético LIG4, foi encontrada uma prevalência de 17% desse SNP em pacientes que desenvolveram RD (I2: 96%; IC: 0,03-0,17). O peso entre os estudos variou de 14,2 – 14,4 (Figura 6).

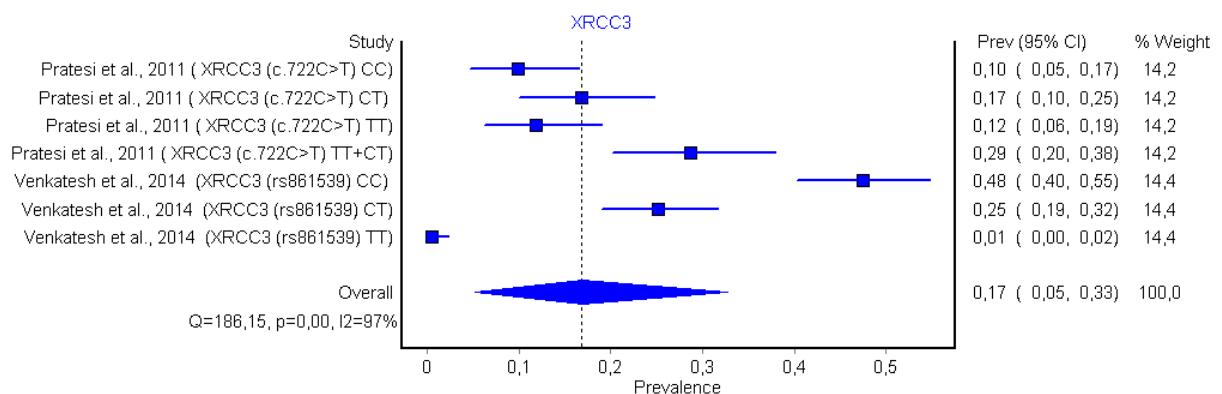


Figura 7 – Frequência de SNPs em marcadores genéticos no desenvolvimento de RD. Gráfico de floresta para polimorfismos no XRCC3. Brasília, DF, Brasil, 2019.

Para polimorfismos no marcador genético XRCC3, foi encontrada uma prevalência de 17% desse SNP em pacientes que desenvolveram RD (I2: 97%; IC: 0,05-0,33). O peso entre os estudos variou de 14,2 – 14,4 (Figura 4).

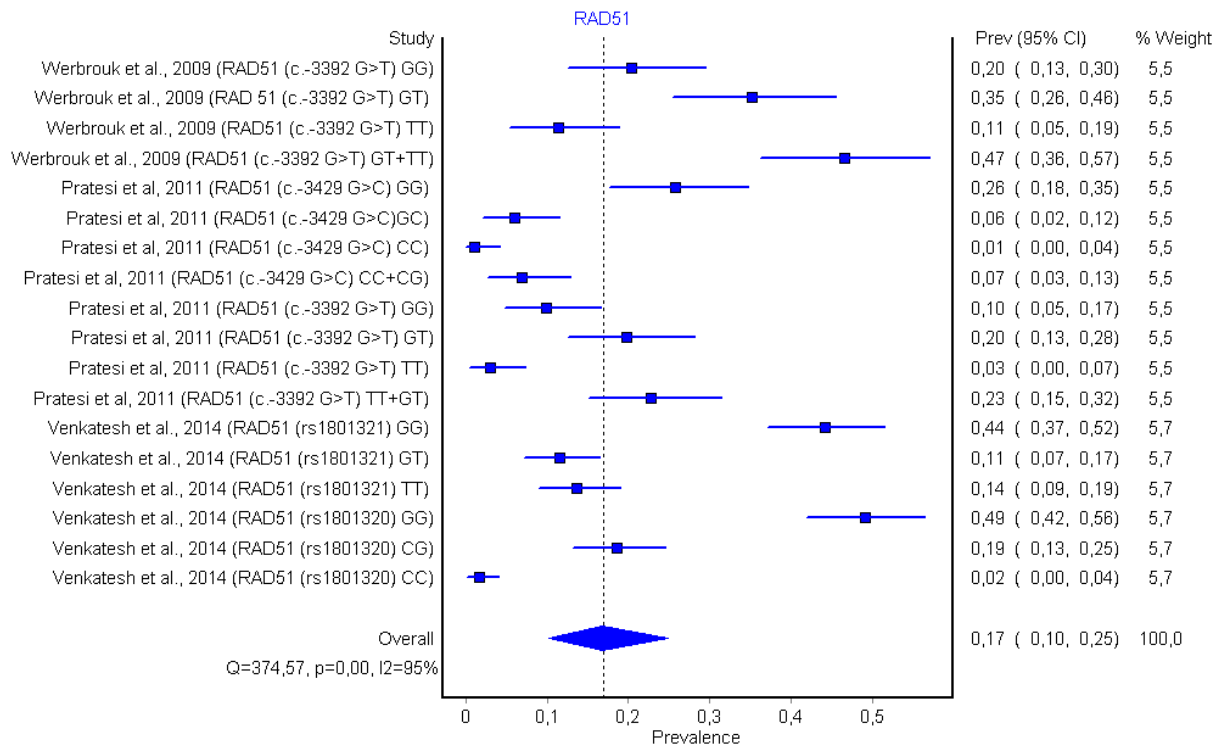


Figura 8 – Frequência de SNPs em marcadores genéticos no desenvolvimento de RD. Gráfico de floresta para polimorfismos no RAD51. Brasília, DF, Brasil, 2019.

Para polimorfismos no marcador genético TGb1, foi encontrada uma prevalência de 17% desse SNP em pacientes que desenvolveram RD (I2: 95%; IC: 0,10-0,25). O peso entre os estudos variou de 5,5 – 5,7 (Figura 8).

Risco de viés entre os estudos

A metodologia utilizada pelos estudos incluídos foi semelhante entre eles. Assim, os estudos selecionados foram considerados relativamente homogêneos por serem todos estudos observacionais. Os métodos de avaliação de marcadores genéticos também foram semelhantes entre os estudos, considerando que oito deles utilizaram amostras de sangue para análise. No

entanto, os marcadores genéticos avaliados diferiram entre os estudos, assim como o tamanho da amostra entre os estudos e os instrumentos de avaliação de RD aplicados.

DISCUSSÃO

O CCP se desenvolve em diferentes regiões e as principais envolvem os lábios, orofaringe, nasofaringe e laringe(1). E durante a RT os pacientes podem apresentarm efeitos adversos, tais como disfagia, mucosite, fibrose, xerostomia, disgeusia, cariés e principalmente RD(38). Sendo considerada uma radiotoxicidade que afeta diretamente as células do tecido irradiado que sofrem com o acúmulo de doses subsequentes devido a exposição à radiação(6,7). E a gravidade da RD pode variar entre os pacientes, com base na variabilidade genética individual através dos SNPs como marcadores genéticos capazes de prever radiosensibilidade(8,9). Esta é a primeira revisão sistemática e meta-análise que avalia o potencial dos marcadores genéticos descritos na literatura para prever o desenvolvimento de RD em pacientes com CCP submetidos à RT.

A possibilidade de prever o risco de pacientes com CCP desenvolverem RD ou preverem a gravidade da RD poderia oferecer um planejamento personalizado e individual da terapia, reduzindo a interrupção do tratamento antineoplásico devido a efeitos adversos graves e limitantes. Sabe-se que várias síndromes que causam aumento da radiosensibilidade estão relacionadas a mutações genéticas^(31,32). A radiogenômica surgiu como um progresso no sequenciamento do genoma humano para avaliar possíveis mutações no DNA, especialmente SNPs, que levam um indivíduo a desenvolver toxicidades relacionadas à RT^(9,12,32). Ademais, deve-se refletir sobre a relação custo-benefício no que concerne à dosagem de marcadores genéticos que possam vir a ser preditores de toxicidades, haja visto que a interrupção do tratamento impacta negativamente no prognóstico do paciente.

Embora a maioria dos marcadores genéticos analisados nessa revisão sistemática não apresentem associação significativa entre o desenvolvimento e a gravidade da RD, vale ressaltar que podem ser preditores para outras radiotoxicidades. No estudo de Werbrouck et al (2009) os SNPs XRCC3c.722 apresentaram quatro vezes maior para a ocorrência de disfagia aguda (OR

ajustado = 4.47; $p = 0.033$). Resultados semelhantes foram encontrados para o genótipo variante Ku70c.-1310.

Um estudo concluiu que existe associação entre o SNP no gene MDM2 (rs2279744) e o risco de desenvolver RD⁽²⁸⁾ e um estudo demonstrou a correlação entre o SNP no gene GSK3 β (rs3755557) e o risco de desenvolvimento de RD grau ≥ 3 ⁽²⁶⁾ em pacientes com CCP. No entanto, como é apenas um estudo que apresenta resultados significativos sobre a associação desses SNPs e o risco de desenvolver RD, não podemos afirmar que esses genes possam ser utilizados para prever RD.

Borchiellini et al (2017) avaliaram a correlação entre o SNP no gene MDM2 (rs2279744) e o risco de desenvolver RD em pacientes com CCP. O gene MDM2 é uma ligase chave reguladora do gene supressor de tumor P53⁽³³⁾. O P53 é capaz de ativar o P21 regulador do ciclo celular e é crucial para modular o reparo do DNA ou induzir a apoptose quando o reparo não puder ser relançado^(28,33). O SNP no gene MDM2 (rs2279744) pode afetar o nível de transcrição desse gene e atenuar a atividade da via P53⁽³⁴⁾. Embora este estudo tenha sido realizado a partir da análise de polimorfismos no DNA do tumor, as frequências alélicas correspondem às previstas no banco de dados do NCI. Borchiellini et al (2017) concluíram que existe uma associação significativa entre o SNP no gene MDM2 e o risco de desenvolver RD aguda ($p = 0.037$). No entanto, essa associação não coincide com outros estudos que demonstram o papel desse polimorfismo no MDM2, que tem a capacidade de regular negativamente a via do P53 e que, por esse mecanismo, protegeria os tecidos normais da radiotoxicidade. Alsbeih et al (2013), por sua vez, demonstraram em seu estudo que o SNP no gene MDM2 (rs2279744) está associado a um risco reduzido de desenvolver toxicidades tardias em tecidos normais de pacientes submetidos à radioterapia e afirma que a variação alélica no MDM2 pode promover maior radiorresistência. Popanda et al (2009) realizou uma revisão incluindo estudos publicados e novos dados do próprio laboratório e também não encontrou associação entre o SNP no gene MDM2 e radiotoxicidade aguda em pacientes com câncer de próstata. Portanto, mais estudos precisam replicar a avaliação desses resultados.

O alelo A presente no polimorfismo no gene GSK3 β (rs3755557) foi significativamente associado a RD aguda de grau ≥ 3 ($p = 0.033$; OR = 2.34) em comparação ao alelo T⁽²⁶⁾. A GSK3 β é uma quinase reguladora que controla diferentes processos além da proliferação,

diferenciação e apoptose celular, interagindo com várias vias de sinalização celular, incluindo a via Wnt- β -catenina⁽²⁶⁾. O polimorfismo rs3755557 no gene GSK3 β é capaz de inibir a expressão desse gene, levando a alterações na sinalização da via Wnt- β -catenina que altera a resposta à RT⁽²⁶⁾. Segundo os autores, este é o primeiro estudo a demonstrar uma correlação entre o SNP no gene GSK3 β (rs3755557) e o risco de desenvolver RD aguda de alto grau. Portanto, mais estudos precisam abordar a investigação desse gene como preditor de risco para o desenvolvimento de RD.

Borchiellini et al (2017) também identificaram associação significativa entre um conjunto de toxicidades agudas relacionadas à RT, denominadas DMEX (disfagia, mucosite, epitelite e / ou xerostomia) e SNPs no gene ERCC1 Lys259Thr e no gene MDM2 309T> G (p = 0.038 / p = 0.018). No entanto, esses dados não puderam ser incluídos na análise desta revisão porque não mostraram valores individuais para cada toxicidade, inviabilizando a análise da radiodermatite isoladamente.

O XRCC-1 é um gene que atua no reparo de excisão de bases e quebra de DNA de fita simples⁽³⁶⁾. Nesta revisão, o marcador genético XRCC-1 foi analisado em seis estudos que avaliaram pacientes com CCP^(23-25,27-29). É possível perceber que não há consenso entre os estudos sobre a associação do polimorfismo do gene XRCC-1 em pacientes submetidos à RT e o aumento na ocorrência e/ou gravidade de RD aguda.

Nenhum dos outros SNPs avaliados nos genes encontrados em mais de um estudo mostrou correlação significativa com o desenvolvimento de RD. Zhao et al (2018) relatam que nenhum SNPs é completamente relacionado à capacidade de prever os efeitos induzidos pela RT na prática clínica.

Com relação à meta-análise, todos os estudos apresentaram alta heterogeneidade (acima de 90%) e os pesos foram semelhantes. A prevalência dos SNPs teve o intervalo entre 17 e 20%. Por mais que repetissem os estudos em cada meta-análise realizada para XRCC1, TGB1, GSTP1,LIG4, XRCC3, RAD51, as bases do marcador genético analisado foram diferentes,. Outra limitação foi em relação aos marcadores genéticos analisados em apenas um estudo que não puderam ser comparados e conseqüentemente foram excluídos da análise quantitativa.

A heterogeneidade dos marcadores genéticos, escalas e formas de avaliação de RD utilizados nos estudos incluídos nesta revisão dificultou a comparação dos resultados. Além disso, alguns estudos não discutiram como os fatores de confusão foram minimizados na análise. Sabe-se que a quimioterapia com alguns medicamentos concomitantemente à RT pode potencializar os efeitos adversos da pele⁽³⁷⁾, por isso é importante utilizar estratégias que reduzam o risco de viés na amostra.

CONCLUSÃO

Com base nos estudos incluídos nesta revisão sistemática e meta-análise demonstra que ainda não há evidências para apoiar a hipótese de marcadores genéticos capazes de prever o desenvolvimento de RD ou o risco de desenvolver graus mais graves dessa reação em pacientes com CCP. Estudos utilizando um padrão de avaliação de marcadores genéticos e uma escala de avaliação de RD ainda são necessários. Além disso, estudos focados em marcadores genéticos que até então mostraram resultados significativos são necessários para apoiar esta hipótese. Espera-se que a metodologia dos estudos seja realizada de maneira rigorosa, minimizando o risco de viés e com amostra suficiente para comprovar relevância estatística.

REFERÊNCIAS

1. Valenciano A, Henríquez-Hernández LA, Lloret M, Pinar B, Lara PC. New biological markers in the decision of treatment of head and neck cancer patients. **Clin Transl Oncol**. 2014; 16(10):849-58.
2. Normando AGC, Rocha CL, Toledo IP, et al. Biomarkers in the assessment of oral mucositis in head and neck cancer patients: a systematic review and meta-analysis. **Supportive Care in Cancer**. 2017; 25(9): 2969-88.
3. Rattay T, Talbot CJ. Finding the Genetic Determinants of Adverse Reactions to Radiotherapy. **Clinical Oncology**. 2014; 26: 301-8.

4. Wei J, Meng L, Hou X, et al. Radiation-induced skin reactions: mechanism and treatment. **Cancer Management and Research**. 2019; 11: 167-177.
5. Ferreira EB, Vasques CI, Gadia R, et al. Topical interventions to prevent acute radiation dermatitis in head and neck cancer patients: a systematic review. **Support Care Cancer**. 2017; 25:1001-11.
6. Dias, FL. Assessment of treatment response after chemoradiation of head and neck cancer. **Curr Oncol Rep**. 2013; 15:119-27.
7. Singh M, Alavi A, Wong R, Akita S. Radiodermatitis: A Review of Our Current Understanding. **American Journal of Clinical Dermatology**. 2016; 17(3):277-92.
8. Alsbeih G, Al-Harbi N, Al-Hadyan K, El-Sebaie M, Al-Rajhi N. Association between normal tissue complications after radiotherapy and polymorphic variations in TGFB1 and XRCC1 genes. **Radiation Research**. 2010; 173(4): 505-11.
9. Andreassen CN, Dikomey C, Parliament M, West CML. Will SNPs be useful predictors of normal tissue radiosensitivity in the future?. **Radiotherapy and Oncology**. 2012; 105:283-8.
10. Patel S, Ahmed S. Emerging field of metabolomics: big promise for cancer biomarker identification and drug discovery. **J Pharm Biomed Anal**. 2015; 107:63–74.
11. Todorovic V, Prevc A, Zakelj MN, Savarin M, Brozic A, Groselj B et al. Mechanisms of different response to ionizing irradiation in isogenic head and neck cancer cell lines. **Radiation Oncology**. 2019;14(1):214.
12. Andreassen CJ, Schack LMH, Laursen LV, Alsner J. Radiogenomics- current status challenges and future directions. **Cancer Letters**. 2016; 382(1):127-136.
13. Mumbrekar KD, Fernandes DJ, Goutham HV, et al. Influence of Double-Strand Break Repair on Radiation Therapy-Induced Acute Skin Reactions in Breast Cancer Patients. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**. 2014; 88(3):671–6.

14. Rosenstein BS. Radiogenomics: Identification of Genomic Predictors for Radiation Toxicity. **Semin Radiat Oncol**. 2017; 27(4):300-9.
15. Ghazali N, Shaw RJ, Rogers SN, et al. Genomic determinants of normal tissue toxicity after radiotherapy for head and neck malignancy: A systematic review. **Oral Oncology**. 2012; 48(11): 1090-100.
16. Zhao J, Zhi Z, Zhang M, et al. Predictive value of single nucleotide polymorphisms in XRCC1 for radiation-induced normal tissue toxicity. **OncoTargets and Therapy**. 2018; 11: 3901-18.
17. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and metaanalyses: the PRISMA statement. **Int J Surg**. 2010; 8:336–41.
18. **PROSPERO**. International Prospective Register of Systematic Reviews Available from: <http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42019123487>.
19. Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2017). Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, 5(1), 210.
20. JBI. Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross-Sectional Studies. **Joanna Briggs Institute** 2017. Available from: https://joannabriggs.org/critical_appraisal_tools. Accessed 4 June 2019.
21. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
22. Werbrouck J, De Ruyck K, Duprez F, et al. Acute normal tissue reactions in head-and-neck cancer patients treated with IMRT: influence of desse and association with genetic polymorphisms in DNA DSB repair genes. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 2009; 15; 73(4):1187-95.

23. Pratesi N, Mangoni M, Mancini I, et al. Association between single nucleotide polymorphisms in the XRCC1 and RAD51 genes and clinical radiosensitivity in head and neck cancer. **Radiother Oncol.** 2011; 99(3):356-61.
24. Li H, You Y, Lin C, et al. XRCC1 codon 399Gln polymorphism is associated with radiotherapy-induced acute dermatitis and mucositis in nasopharyngeal carcinoma patients. **Radiat Oncol.** 2013; 8:31.
25. Venkatesh GH, Manjunath VB, Mumbrekar KD, et al. Polymorphisms in radio-responsive genes and its association with acute toxicity among head and neck cancer patients. **PLoS One.** 2014; 4; 9(3):e89079.
26. Yu J, Huang Y, Liu L, et al. Genetic polymorphisms of Wnt/ β -catenin pathway genes are associated with the efficacy and toxicities of radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. **Oncotarget.** 2016; 13; 7(50): 82528–37.
27. Zhai XM, Hu QC, Gu K, Wang JP, Zhang JN, Wu YW. Significance of XRCC1 Codon399 polymorphisms in Chinese patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with radiation therapy. **Asia Pac J Clin Oncol.** 2016; 12(1):125-32.
28. Borchiellini D, Etienne-Grimaldi MC, Bensadoun RJ, et al. Candidate apoptotic and DNA repair gene approach confirms involvement of ERCC1, ERCC5, TP53 and MDM2 in radiation-induced toxicity in head and neck cancer. **Oral Oncol.** 2017; 67:70-6.
29. Chen H, Wu M, Li G, Hua L, Chen S, Huang H. Association between XRCC1 single-nucleotide polymorphism and acute radiation reaction in patients with nasopharyngeal carcinoma: a cohort study. **Medicine (Baltimore).** 2017; 96(44):e8202.
30. Goutham HV, Mumbrekar KD, Hitendra N, Vadhira BM, Fernandes DJ, Satish Rao BS. Genotype-phenotype association of TGF- β 1 and GST with chemo-radiotherapy induced toxicity. **Int J Radiat Res.** 2017; 15(1): 15-23.31. Guo Z, Shu Y, Zhou H, Zhang W, Wang H. Radiogenomics helps to achieve personalized therapy by evaluating patient responses to adiation treatment. **Carcinogenesis.** 2015; 36(3): 307-17.

32. Morton LM, Ricks-Santi L, West CML, Rosenstein BS. Radiogenomics predictors of adverse effects following charged particle therapy. **International Journal of Particle Therapy**. 2018; 5(1):103-13.
33. Luan L, Wang H, Zhao B, Wang F, Shi J, Xu X. Association of MDM2 gene SNP 309 polymorphism and human non-small cell lung cancer susceptibility: A meta-analysis. **Pathology- Research and Practice**. 2019; 215(9): 152538.
34. Alsbeih G, El-Sebaie M, Al-Harbi N, Al-Hadyan K, Shoukri M, Al-Rahi N. SNPs in genes implicated in radiation response are associated with radiotoxicity and evoke roles as predictive and prognostic biomarkers. **Radiation Oncology**. 2013; 8:125.
35. Popanda O, Marguardt JU, Chang-Claude J, Schmezer P. Genetic variation in normal tissue toxicity induced by ionizing radiation. **Mutation Research**. 2009; 667(1-2): 58-69.
36. Nanda SS, et al. Evaluation of XRCC1 gene polymorphism as a biomarker in head and neck cancer patients undergoing chemoradiation therapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 2018; 1; 101(3):593-601.
37. Pires AMT, Segreto RA, Segreto HRC. Avaliação das reações agudas da pele e seus fatores de risco em pacientes com cancer de mama submetidos à radioterapia. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**. 2008; 16(5):1-7.38. Kerns SL, Ostrer H, Rosenstein BS. Radiogenomics: using genetics to identify cancer patients at risk for development of adverse effects following radiotherapy. **Cancer Discov**. 2014; 4(2): 155-165.

APÊNDICES

Apêndice 1 - Estratégias de busca realizadas nas bases de dados.

Base de dados eletrônica	Estratégia de busca (data da busca: 18 de janeiro de 2019)	Resultado
CINAHL	<p>"TX ("radiodermatitis" OR "radiation dermatitis" OR "radioepidermitis" OR "radiation reaction" OR "radio-epithelitis" OR "acute radiation reactions" OR "radiation-induced acute skin" OR "radio-induced damage" OR "cutaneous radiation syndrome" OR "radiodermatitides" OR "radiation-induced dermatitis" OR "radiation-induced skin lesions" OR "radiation induced acute toxicity" OR "radiation-induced toxicity" OR "radiation-induced toxicities" OR "radiation-induced normal tissue toxicity" OR "skin reaction" OR "skin reactions" OR "skin toxicity" OR "skin toxicities" OR "radiation-induced side effects" OR "radiation toxicity" OR "tissue complications" OR "radiation injury") AND TX ("biomarkers" OR "biological markers" OR "biological marker" OR "biomarker" OR "markers" OR "marker" OR "gene" OR "genes" OR "genetic risk score" OR "genetic risk factors" OR "genomic determinants" OR "genetic determinants" OR "genetic predictors" OR "polymorphism, single nucleotide" OR "single nucleotide polymorphism" OR "polymorphism" OR "polymorphisms" OR "polymorphism, genetic" OR "genetic polymorphism" OR "single-nucleotide polymorphisms" OR "polymorphic variants" OR "polymorphic variations" OR "genetic variants" OR "genetic variation" OR "genetic susceptibility" OR "genetic marker" OR "gene expression" OR "SNP" OR "radiogenomics") AND TX ("head and neck neoplasms" OR "Mouth neoplasms" OR "carcinoma, squamous cell" OR "head and neck cancer" OR "head and neck squamous cell carcinoma" OR "head and neck neoplasm" OR "Mouth Neoplasm" OR</p>	504

"Oral Neoplasm" OR "Oral Neoplasms" OR "Cancer of Mouth" OR "Mouth Cancers" OR "Mouth Cancer" OR "Oral Cancer" OR "Oral Cancers" OR "Cancer of the Mouth" OR "head and neck cancer" OR "head and neck cancers" OR "head and neck carcinoma" OR "head and neck carcinomas" OR "HNSCC" OR "squamous cell carcinoma" OR "head and neck") Aplicar assuntos equivalentes on 2019-01-18 07:11 AM"

COCHRANE 31 Trials matching on "'head and neck neoplasms" OR "Mouth neoplasms" OR "carcinoma, squamous cell" OR "head and neck cancer" OR "head and neck squamous cell carcinoma" OR "head and neck neoplasm" OR "Mouth Neoplasm" OR "Oral Neoplasm" OR "Oral Neoplasms" OR "Cancer of Mouth" OR "Mouth Cancers" OR "Mouth Cancer" OR "Oral Cancer" OR "Oral Cancers" OR "Cancer of the Mouth" OR "head and neck cancer" OR "head and neck cancers" OR "head and neck carcinoma" OR "head and neck carcinomas" OR "HNSCC" OR "squamous cell carcinoma" OR "head and neck" in All Text AND "biomarkers" OR "biological markers" OR "biological marker" OR "biomarker" OR "markers" OR "marker" OR "gene" OR "genes" OR "genetic risk score" OR "genetic risk factors" OR "genomic determinants" OR "genetic determinants" OR "genetic predictors" OR "polymorphism, single nucleotide" OR "single nucleotide polymorphism" OR "polymorphism" OR "polymorphisms" OR "polymorphism, genetic" OR "genetic polymorphism" OR "single-nucleotide polymorphisms" OR "polymorphic variants" OR "polymorphic variations" OR "genetic variants" OR "genetic variation" OR "genetic susceptibility" OR "genetic marker" OR "gene expression" OR "SNP" OR "radiogenomics" in All Text AND "radiodermatitis" OR "radiation dermatitis" OR "radioepidermitis" OR "radiation reaction" OR "radio-epithelitis" OR "acute radiation reactions" OR "radiation-induced acute skin" OR "radio-induced damage" OR "cutaneous radiation syndrome" OR "radiodermatitides" OR "radiation-induced dermatitis" OR "radiation-induced skin lesions" OR "radiation induced acute toxicity" OR "radiation-

	induced toxicity” OR “radiation-induced toxicities” OR “radiation-induced normal tissue toxicity” OR “skin reaction” OR “skin reactions” OR “skin toxicity” OR “skin toxicities” OR “radiation-induced side effects” OR “radiation toxicity” OR “tissue complications” OR “radiation injury” in All Text - (Word variations have been searched)'	
LILACS	(tw:(“Head and Neck Neoplasms” OR “Neoplasias de Cabeza y Cuello” OR “Neoplasias de Cabeça e Pescoço”)) AND (tw:(“Genetic Markers” OR “Marcadores Genéticos” OR “Biomarkers” OR “Biomarcadores”)) AND (tw:(“Radiodermatitis” OR “Radiodermatite”))	0
LIVIVO	(“Head and Neck Neoplasms”) AND (“Genetic Markers” OR “Biomarkers”) AND (“Radiodermatitis”)	7
PUBMED	((“head and neck neoplasms”[MeSH Terms] OR “Mouth neoplasms”[MeSH Terms] OR “carcinoma, squamous cell”[MeSH Terms] OR “head and neck neoplasms”[All Fields] OR “Mouth Neoplasms”[All Fields] OR “head and neck cancer”[All Fields] OR “head and neck squamous cell carcinoma”[All Fields] OR “carcinoma, squamous cell”[All Fields] OR “head and neck neoplasm”[All Fields] OR “Mouth Neoplasm”[All Fields] OR “Oral Neoplasm”[All Fields] OR “Oral Neoplasms”[All Fields] OR “Cancer of Mouth”[All Fields] OR “Mouth Cancers”[All Fields] OR “Mouth Cancer”[All Fields] OR “Oral Cancer”[All Fields] OR “Oral Cancers”[All Fields] OR “Cancer of the Mouth”[All Fields] OR “head and neck cancer”[All Fields] OR “head and neck cancers”[All Fields] OR “head and neck carcinoma”[All Fields] OR “head and neck carcinomas”[All Fields] OR “HNSCC”[All Fields] OR “squamous cell carcinoma”[All Fields] OR “head and neck”[All Fields]) AND (“biomarkers”[MeSH Terms] OR “biomarkers”[All Fields] OR “biological markers”[All Fields] OR “biological marker”[All Fields] OR “biomarker”[All Fields] OR “markers”[All Fields] OR “marker”[All Fields] OR “gene”[All Fields] OR “genes”[All Fields] OR “genetic risk score”[All Fields] OR “genetic risk factors”[All Fields] OR “genomic determinants”[All Fields] OR “genetic determinants”[All Fields] OR “genetic predictors”[All	101

Fields] OR "polymorphism, single nucleotide"[MeSH Terms] OR "polymorphism, single nucleotide"[All Fields] OR "single nucleotide polymorphism"[All Fields] OR "polymorphism"[All Fields] OR "polymorphisms"[All Fields] OR "polymorphism, genetic"[MeSH Terms] OR "polymorphism, genetic"[All Fields] OR "genetic polymorphism"[All Fields] OR "single-nucleotide polymorphisms"[All Fields] OR "polymorphic variants"[All Fields] OR "polymorphic variations"[All Fields] OR "genetic variants"[All Fields] OR "genetic variation"[All Fields] OR "genetic susceptibility"[All Fields] OR "genetic marker"[All Fields] OR "gene expression"[All Fields] OR "SNP"[All Fields] OR "radiogenomics"[All Fields]) AND ("radiodermatitis"[MeSH Terms] OR "radiodermatitis"[All Fields] OR "radiation dermatitis"[All Fields] OR "radioepidermitis" [All Fields] OR "radiation reaction"[All Fields] OR "radio-epithelitis"[All Fields] OR "acute radiation reactions"[All Fields] OR "radiation-induced acute skin"[All Fields] OR "radio-induced damage"[All Fields] OR "cutaneous radiation syndrome"[All Fields] OR "radiodermatitides"[All Fields] OR "radiation-induced dermatitis"[All Fields] OR "radiation-induced skin lesions"[All Fields] OR "radiation induced acute toxicity"[All Fields] OR "radiation-induced toxicity"[All Fields] OR "radiation-induced toxicities"[All Fields] OR "radiation-induced normal tissue toxicity" [All Fields] OR "skin reaction"[All Fields] OR "skin reactions"[All Fields] OR "skin toxicity"[All Fields] OR "skin toxicities"[All Fields] OR "radiation-induced side effects"[All Fields] OR "radiation toxicity"[All Fields] OR "tissue complications"[All Fields] OR "radiation injury"[All Fields]))

SCOPUS

TITLE-ABS-KEY ("radiodermatitis" OR "radiation dermatitis" OR "radioepidermitis" OR "radiation reaction" OR "radio-epithelitis" OR "acute radiation reactions" OR "radiation-induced acute skin" OR "radio-induced damage" OR "cutaneous radiation syndrome" OR "radiation-induced dermatitis" OR "radiation-induced skin lesions" OR "radiation induced acute toxicity" OR "radiation-

665

induced toxicity" OR "radiation-induced toxicities" OR "radiation-induced normal tissue toxicity" OR "skin reaction" OR "skin reactions" OR "skin toxicity" OR "skin toxicities" OR "radiation-induced side effects" OR "radiation toxicity" OR "tissue complications" OR "radiation injury") AND TITLE-ABS-KEY ("biomarkers" OR "biological markers" OR "biological marker" OR "biomarker" OR "markers" OR "marker" OR "gene" OR "genes" OR "genetic risk score" OR "genetic risk factors" OR "genomic determinants" OR "genetic determinants" OR "genetic predictors" OR "polymorphism, single nucleotide" OR "single nucleotide polymorphism" OR "polymorphism" OR "polymorphisms" OR "polymorphism, genetic" OR "genetic polymorphism" OR "single-nucleotide polymorphisms" OR "polymorphic variants" OR "polymorphic variations" OR "genetic variants" OR "genetic variation" OR "genetic susceptibility" OR "genetic marker" OR "gene expression" OR "SNP" OR "radiogenomics") AND TITLE-ABS-KEY ("head and neck neoplasms" OR "Mouth neoplasms" OR "carcinoma, squamous cell" OR "head and neck cancer" OR "head and neck squamous cell carcinoma" OR "head and neck neoplasm" OR "Mouth Neoplasm" OR "Oral Neoplasm" OR "Oral Neoplasms" OR "Cancer of Mouth" OR "Mouth Cancers" OR "Mouth Cancer" OR "Oral Cancer" OR "Oral Cancers" OR "Cancer of the Mouth" OR "head and neck cancer" OR "head and neck cancers" OR "head and neck carcinoma" OR "head and neck carcinomas" OR "HNSCC" OR "squamous cell carcinoma" OR "head and neck")

WEB OF TÓPICO: ("radiodermatitis" OR "radiation dermatitis" OR "radioepidermitis" OR "radiation reaction" OR "radio-epithelitis" OR "acute radiation reactions" OR "radiation-induced acute skin" OR "radio-induced damage" OR "cutaneous radiation syndrome" OR "radiation-induced dermatitis" OR "radiation-induced skin lesions" OR "radiation induced acute toxicity" OR "radiation-induced toxicity" OR

“radiation-induced toxicities” OR “radiation-induced normal tissue toxicity” OR “skin reaction” OR “skin reactions” OR “skin toxicity” OR “skin toxicities” OR “radiation-induced side effects” OR “radiation toxicity” OR “tissue complications” OR “radiation injury”) AND TÓPICO: (“biomarkers” OR “biological markers” OR “biological marker” OR “biomarker” OR “markers” OR “marker” OR “gene” OR “genes” OR “genetic risk score” OR “genetic risk factors” OR “genomic determinants” OR “genetic determinants” OR “genetic predictors” OR “polymorphism, single nucleotide” OR “single nucleotide polymorphism” OR “polymorphism” OR “polymorphisms” OR “polymorphism, genetic” OR “genetic polymorphism” OR “single-nucleotide polymorphisms” OR “polymorphic variants” OR “polymorphic variations” OR “genetic variants” OR “genetic variation” OR “genetic susceptibility” OR “genetic marker” OR “gene expression” OR “SNP” OR “radiogenomics”) AND TÓPICO: (“head and neck neoplasms” OR “Mouth neoplasms” OR “carcinoma, squamous cell” OR “head and neck cancer” OR “head and neck squamous cell carcinoma” OR “head and neck neoplasm” OR “Mouth Neoplasm” OR “Oral Neoplasm” OR “Oral Neoplasms” OR “Cancer of Mouth” OR “Mouth Cancers” OR “Mouth Cancer” OR “Oral Cancer” OR “Oral Cancers” OR “Cancer of the Mouth” OR “head and neck cancer” OR “head and neck cancers” OR “head and neck carcinoma” OR “head and neck carcinomas” OR “HNSCC” OR “squamous cell carcinoma” OR “head and neck”)

Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=Todos os anos

GOOGLE SCHOLAR	radiation dermatitis "Genetic Markers" OR biomarkers OR “single-nucleotide OR polymorphisms” "Head and Neck Neoplasms"	51
PROQUEST	noft("radiodermatitis" OR “radiation dermatitis” OR “radioepidermitis” OR "radiation reaction" OR "radio-epithelitis" OR "acute radiation reactions" OR "radiation-induced acute skin" OR "radio-induced damage" OR “cutaneous radiation syndrome” OR “radiation-induced dermatitis” OR “radiation-induced	126

skin lesions” OR “radiation induced acute toxicity” OR “radiation-induced toxicity” OR “radiation-induced toxicities” OR “radiation-induced normal tissue toxicity” OR “skin reaction” OR “skin reactions” OR “skin toxicity” OR “skin toxicities” OR “radiation-induced side effects” OR “radiation toxicity” OR “tissue complications” OR “radiation injury”) AND noft(“biomarkers” OR "biological markers" OR "biological marker" OR "biomarker" OR “markers” OR “marker” OR “gene” OR “genes” OR “genetic risk score” OR “genetic risk factors” OR “genomic determinants” OR “genetic determinants” OR “genetic predictors” OR "polymorphism, single nucleotide" OR "single nucleotide polymorphism" OR "polymorphism" OR “polymorphisms” OR "polymorphism, genetic" OR "genetic polymorphism" OR “single-nucleotide polymorphisms” OR “polymorphic variants” OR “polymorphic variations” OR “genetic variants” OR “genetic variation” OR “genetic susceptibility” OR “genetic marker” OR “gene expression” OR “SNP” OR “radiogenomics”) AND noft("head and neck neoplasms" OR "Mouth neoplasms" OR "carcinoma, squamous cell" OR "head and neck cancer" OR "head and neck squamous cell carcinoma" OR "head and neck neoplasm" OR "Mouth Neoplasm" OR "Oral Neoplasm" OR "Oral Neoplasms" OR "Cancer of Mouth" OR "Mouth Cancers" OR "Mouth Cancer" OR "Oral Cancer" OR "Oral Cancers" OR "Cancer of the Mouth" OR "head and neck cancer" OR "head and neck cancers" OR "head and neck carcinoma" OR "head and neck carcinomas" OR “HNSCC” OR "squamous cell carcinoma" OR "head and neck")

Apêndice 2 - Artigos excluídos e motivos de exclusão (n=45).

Autor, ano	Motivo da exclusão
Oppitz, 1999	6
Papworth et al, 2001	4
Greenberger et al, 2003	5
Chung et al, 2004	1
Bourguignon et al, 2005	5
Franchi et al, 2006	2
Laskar et al, 2006	5
Greenberger e Epperly, 2007	5
Sonis et al, 2007	8
Roszkowski et al, 2008	4
Allan et al, 2009	4
Popanda et al, 2009	5
Alsbeih et al, 2010	2
Ruysscher et al, 2010	4
Gupta et al, 2010	4
Halamka et al, 2011	4
Mayer et al, 2011	1
Rosenstein, 2011	5
Goutham et al, 2012	1
Greve et al, 2012	1
Kelsey et al, 2012	9

Alsbeih et al, 2013	2
Chen et al, 2013	9
Dias, 2013	5
Etiz et al, 2013	3
Pedicini et al, 2013	4
Valenciano et al, 2013	9
Jelonek et al, 2014	4
Proud, 2014	5
Rattay e Talbot, 2014	5
Valenciano et al, 2014	5
Zhai et al, 2014	7
Becker-Schiebe et al, 2015	3
Chen e Hu, 2015	5
Muñoz et al, 2015	4
Pouliliou et al, 2015	1
Widlak et al, 2015	4
Koerdt et al, 2016	4
Yan et al, 2016	4
Dandapani, 2017	5
Koerdt et al, 2017	4
Manning et al, 2017	4
Mazurek et al, 2018	4
Tichy et al, 2018	1

-
- (1) Estudos *in vitro* ou *in vivo* em animais (n=6);
 - (2) RD crônica (n=3);
 - (3) Nenhuma correlação entre marcadores genéticos e gravidade/risco de desenvolvimento de RD (n=15);
 - (4) Revisões, cartas, capítulos, opiniões pessoais e resumos de conferências (n=12);
 - (5) Estudos que não relataram informações suficientes (n=1);
 - (6) Restrições de idioma (estudos sem o uso de alfabeto latino-romano) (n=1);
 - (7) Dados não individualizados para RD (n=2);
 - (8) Estudos que não avaliaram pacientes com CCP submetidos à radioterapia apresentando RD (n=2);
 - (9) Pacientes sem CCP como tumor primário (n=3).

REFERÊNCIAS

1. Allan DS, Morgan SC, Birch PE, Yang L, Halpenny MJ, Gunanayagam A, et al. Mobilization of circulating vascular progenitors in cancer patients receiving external beam radiation in response to tissue injury. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**. 2009; 75(1) 220-4. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.04.033>.
2. Alsbeih G, Al-Harbi N, Al-Hadyan K, El-Sebaie M, Al-Rajhi. Association between normal tissue complications after radiotherapy and polymorphic variations in TGFB1 and XRCC1 genes. **Radiation Research**. 2010; 173(4) 505-11. DOI: <https://doi.org/10.1667/RR1769.1>.
3. Alsbeih G, El-Sebaie M, Al-Harbi N, Al-Hadyan K, Shoukri M, Al-Rajhi N. SNPs in genes implicated in radiation response are associated with radiotoxicity and evoke roles as predictive and prognostic biomarkers. **Radiation Oncology**. 2013; 8:125. DOI: [10.1186/1748-717X-8-125](https://doi.org/10.1186/1748-717X-8-125).

4. Becker-Schiebe M, Sperling M, Pinkert U, Hoffmann W. Impact of p16 alterations and pretreatment anemia on toxicity in head and neck cancer patients undergoing definitive radiochemotherapy. **Oncol Res Treat.** 2015; 38(11):570-6.
5. Bourguignon MH, Gisone PA, Perez MR, Michelin S, Dubner D, Di Giorgio M, et al. Genetic and epigenetic features in radiation sensitivity. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.** 2005; 32(3):351-68. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-004-1730-7>.
6. Chen W, Hu GH. Biomarkers for enhancing the radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma. **Cancer Biol. Med.** 2015; 12:23-32. DOI: 10.7497/j.issn.2095-3941.2014.0015.
7. Chen Y, Zhu M, Zhang Z, Jiang G, Fu X, Fan M, et al. A NEIL1 single nucleotide polymorphism (rs4462560) predicts the risk of radiation-induced toxicities in esophageal cancer patients treated with definitive radiotherapy. **Cancer.** 2013; 119 (23):4205-11. DOI: 10.1002/cncr.28338.
8. Chung YL, Wang AJ, Yao LF. Antitumor histone deacetylase inhibitors suppress cutaneous radiation syndrome: Implications for increasing therapeutic gain in cancer radiotherapy. **Molecular Cancer Therapeutics.** 2004; 3 (3): 317-25.
9. Dandapani SV. **Biomarkers and Radiotherapy.** In: Wong JYC, Schultheiss TE, y EH. *Advances in Radiation Oncology.* USA: Springer; 2017. p.223-38.
10. De Ruyscher D, Severin D, Barnes E, Baumann M, Bristow R, Grégoire V, et al. First report on the patient database for the identification of the genetic pathways involved in patients over- reacting to radiotherapy: GENEPI-II. **Radiotherapy and Oncology.** 2010; 97:36-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.03.012>.
11. Dias FL. Assessment of treatment response after chemoradiation of head and neck cancer. **Curr. Oncol. Rep.** 2013; 15:119-27. DOI: 10.1007/s11912-012-0287-z.
12. Etiz D, Ataizi FC, Bayman E, Akcay M, Acikalin MF, Colak E, et al. Prognostic value of osteopontin in patients treated with primary radiotherapy for head and neck cancer. **Asian Pac J Cancer Prev.** 2013; 14(9):5175-8.
13. Franchi A, Massi D, Gallo O, Santucci M, Porfirio B. Radiation-induced cutaneous carcinoma of the head and neck: is there an early role for p53 mutations? **Clinical and Experimental Dermatology.** 2006; 31: 793-8. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2006.02218.x>.

14. Goutham HV, Mumbrekar KD, Vadhiraja BM, Fernandes DJ, Sharan K, Parashiva GK, et al. DNA double-strand break analysis by γ -H2AX foci: a useful method for determining the overreactors to radiation-induced acute reactions among head-and-neck cancer patients. **Int J Radiation Oncol Biol Phys.** 2012; 84 (5): 607-12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.06.041>.
15. Greenberg JS, Epperly MW, Gretton J, Jefferson M, Nie S, Bernarding M, et al. Radioprotective Gene Therapy. **Current Gene Therapy.** 2003; 3:183-95. DOI: <https://doi.org/10.2174/1566523034578384>.
16. Greenberger JS, Epperly MW. Antioxidant gene therapeutic approaches to normal tissue radioprotection and tumor radiosensitization. **In vivo.** 2007; 21(2):141-6.
17. Greve B, Bölling T, Amier S, Rössler U, Gomolka M, Mayer C, et al. Evaluation of different biomarkers to predict individual radiosensitivity in an inter-laboratory comparison-lessons for future studies. **Plos one.** 2012; 7(10): e47185. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047185>.
18. Gupta A, Bhatt ML, Misra MK. Assessment of free radical-mediated damage in head and neck squamous cell carcinoma patients and after treatment with radiotherapy. **Indian J Biochem Biophys.** 2010; 47(2):96-9.
19. Halamka M, Cvek J, Kubes J, Zavadova E, Kominek P, Horacek J, et al. Plasma levels of vascular endothelial growth factor during and after radiotherapy in combination with celecoxib in patients with advanced head and neck cancer. **Oral Oncology.** 2011; (47):763-7. DOI:10.1016/j.oraloncology.2011.05.009.
20. Jelonek K, Pietrowska M, Ros M, Zagdanski A, Suchwalko A, Polanska J, et al. Radiation-induced changes in serum lipidome of head and neck cancer patients. **Int. J. Mo. Sci.** 2014; 15: 6609-24. DOI: 10.3390/ijms15046609.
21. Kelsey CR, Jackson L, Langdon S, Owzar K, Hubbs J, Vujaskovic Z, et al. A polymorphism within the promoter of the TGF β 1 gene is associated with radiation sensitivity using an objective radiologic endpoint. **Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.** 2012; 82(2): 247-55. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.064.

22. Koerdt S, Tanner N, Niklas R, Rohleder NH, Frohwitter G, Ristow O, et al. NOS1-, NOS3-, PIK3CA-, and MAPK- pathways in skin following radiation therapy. **Biomarker research**. 2017; 5:3. DOI: 10.1186/s40364-017-0084-9.
23. Koerdt S, Tanner N, Rommel N, Rohleder NH, Stoeckelhuber M, Wolff KD, et al. An immunohistochemical study on the role of oxidative and nitrosative stress in irradiated skin. **Cells Tissues Organs**. 2017; 203(1):12-9. DOI: 10.1159/000447584.
24. Laskar SG, Agarwal JP, Srinivas C, Dinshaw KA. Radiotherapeutic management of locally advanced head and neck cancer. **Expert Review of anticancer Therapy**. 2006; 6(3):405-17. DOI: <https://doi.org/10.1586/14737140.6.3.405>.
25. Manning G, Tichy A, Sirák I, Badie C. Radiotherapy-associated long-term modification of expression of the inflammatory biomarker genes ARG1, BCL2L1, and MYC. **Front. Immunol**. 2017; 8:412. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00412.
26. Mayer C, Popanda O, Greve B, Fritz E, Illig T, Eckardt-Schupp F, et al. A radiation-induced gene expression signature as a tool to predict acute radiotherapy-induced adverse side effects. **Cancer Letters**. 2011; (302):20-28. DOI: 10.1016/j.canlet.2010.12.006.
27. Mazurek K, Siemianowicz K, Likus W, Pierzchala E, Kwiatkowski R, Markowski J. Collagen type III metabolism evaluation in patients with malignant head and neck cancer treated with radiotherapy. **Biomed. Res. Int**. 2018; 2018: 1-6. DOI: 10.1155/2018/8702605.
28. Muñoz C, Caballero M, Hakim S, Verger E, Grau JJ. Influence of allelic variations of hypoxia-related and DNA repair genes on patient outcome and toxicity in head and neck cancer treated with radiotherapy plus cetuximab. **EUR. Arch. Otorhinolaryngol**. 2016; 273(8):2193-9. DOI: 10.1007/s00405-015-3740-4.
29. Oppitz U, Bernthaler U, Schindler D, Sobeck A, Hoehn H, Platzer M, et al. Sequence analysis of the ATM gene in 20 patients with RTOG grade 3 or 4 acute and/or late tissue radiation side effects. **Int J Radiation Oncology Biol Phys**. 1999; 44(5):981-8. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(99\)00108-X](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(99)00108-X).
30. Papwoth R, Slevin N, Roberts SA, Scott D. Sensitivity to radiation-induced chromosome damage may be a marker of genetic predisposition in young head and neck cancer patients. **British Journal of Cancer**. 2001; 84(6):776-82. DOI: <https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1692>.

31. Pedicini P, Fiorentino A, Improta G, Nappi A, Salvatore M, Storto G. Estimate of the accelerated proliferation by protein tyrosine phosphatase (PTEN) over expression in postoperative radiotherapy of head and neck squamous cell carcinoma. **Clin. Transl. Oncol.** 2013; 15(11):919-24. DOI: 10.1007/s12094-013-1024-2.
32. Popanda O, Marquardt JU, Chang-Claude J, Schmezer P. Genetic variation in normal tissue toxicity induced by ionizing radiation. **Mutation Research.** 2009; 667:58-69. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2008.10.014>.
33. Pouliliou SE, Lialiaris TS, Dimitriou T, Giatromanolaki A, Papazoglou D, Pappa A, et al. Survival fraction at 2Gy and γ H2AX expression kinetics in peripheral blood lymphocytes from cancer patients: relationship with acute radiation-induced toxicities. **Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys.** 2015; 92(3):667-74. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.02.023.
34. Proud C. Radiogenomics: the promise of personalized treatment in radiation oncology?. **Clin. J. Oncol. Nur.** 2014; 18(2):185-98. DOI: 10.1188/14.CJON.185-189.
35. Rattay T, Talbot CJ. Finding the genetic determinants of adverse reactions to radiotherapy. **Clinical Oncology.** 2014; 26(5):301-8. DOI: 10.1016/j.clon.2014.02.001.
36. Rosenstein BS. Identification of SNPs associated with susceptibility for development of adverse reactions to radiotherapy. **Pharmacogenomics.** 2011; 12(2):267-275. DOI: 10.2217/pgs.10.186.
37. Roszkowski K, Gackowski D, Rozalski R, Dziaman T, Siomek A, Guz J, et al. Small field radiotherapy of head and neck cancer patients is responsible for oxidatively damaged DNA/oxidative stress on the level of a whole organism. **International Journal of Cancer.** 2008; 123(8):1964-7. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.23700>.
38. Sonis S, Haddad R, Posner M, Watkins B, Fey E, Morgan TV, et al. Gene expression changes in peripheral blood cells provide insight into the biological mechanisms associated with regimen-related toxicities in patients being treated for head and neck cancers. **Oral Oncology.** 2007; 43(3):289-300. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2006.03.014>.
39. Tichy A, Kabacik S, O'Brien G, Pejchal J, Sinkorova Z, Kmochova A, et al. The first in vivo multiparametric comparison of different radiation exposure biomarkers in human blood. **Plos One.** 2018; 13(2):1-21. DOI: 10.1371/journal.pone.0193412.

40. Valenciano A, Henríquez-Hernández LA, Lloret M, Pinar B, Lara PC. Molecular biomarkers in the decision of treatment of cervical carcinoma patients. **Clin. Transl. Oncol.** 2013; 15(8):587-92. DOI: 10.1007/s12094-013-1018-0.
 41. Valenciano A, Henríquez-Hernández LA, Lloret M, Pinar B, Lara PC. New biological markers in the decision of treatment of head and neck cancer patients. **Clin. Transl. Oncol.** 2014; 16(10):849-58. DOI: 10.1007/s12094-014-1193-7.
 42. Widlak P, Jelonek K, Wojakowska A, Pietrowska M, Polanska J, Marczak L, et al. Serum proteome signature of radiation response: upregulation of inflammation-related factors and downregulation of apolipoproteins and coagulation factors in cancer patients treated with radiation therapy: a pilot study. **Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys.** 2015; 1(92):1108-15. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.03.040.
 43. Yan L, Zhan C, Wang S, Wang S, Guo L. Genetic analysis of radiation-specific biomarkers in sinonasal squamous cell carcinomas. **Tumour Biol.** 2016; 37(9):12001-9. DOI: 10.1007/s13277-016-5057-3.
 44. Zhai, CL, Zhu, YQ, Xu, HT, Yang, FW, Wang, WJ, Gao, Z. Association of ERCC1 Asn118Asn polymorphism with response to radiotherapy and survival in nasopharyngeal. **Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment.** 2014; 21(19):1504-7.
- Zwirner K, Hilke FJ, Demidov G, Ossowski S, Gani C, RieB O, et al. Circulating cell-free DNA: a potential biomarker to differentiate inflammation and infection during radiochemotherapy. **Radiother. Oncol.** 2018; 129(3):575-81. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.07.016.

Apêndice 3 – Dados complementares da meta-análise dos polimorfismos de marcadores genéticos analisados.

XRCC1

Autor, ano (marcador genético, polimorfismo, base)	N total	Casos
Venkatesh et al., 2014 (XRCC1 (rs25487) AA)	183	50
Venkatesh et al., 2014 (XRCC1 (rs25487) GA)	183	62
Venkatesh et al., 2014 (XRCC1 (rs25487) GG)	183	15
Venkatesh et al., 2014 (XRCC1 (rs1799782) CC)	183	95
Venkatesh et al., 2014 (XRCC1 (rs1799782) CT)	183	30
Venkatesh et al., 2014 (XRCC1 (rs1799782) TT)	183	2
Venkatesh et al., 2014 (XRCC1 (rs25489) AA)	183	97
Venkatesh et al., 2014 (XRCC1 (rs25489) GA)	183	30
Venkatesh et al., 2014 (XRCC1 (rs25489) GG)	183	0
Venkatesh et al., 2014 (XRCC1 (rs3213245) TT)	183	58
Venkatesh et al., 2014 (XRCC1 (rs3213245) TC)	183	53
Venkatesh et al., 2014 (XRCC1 (rs3213245) CC)	183	16
Chen et al., 2017 (XRCC1 (Arg399Gln) Arg/Arg)	114	32
Chen et al., 2017 (XRCC1 (Arg399Gln) Arg/Gln)	114	32
Chen et al., 2017 (XRCC1 (Arg399Gln) Gln/Gln)	114	8
Chen et al., 2017 (XRCC1 (Arg399Gln) Arg(G)	114	52
Chen et al., 2017 (XRCC1 (Arg399Gln) Gln(A)	114	19

XRCC3

Autor, ano (marcador genético, polimorfismo, base)	N total	Casos
Pratesi et al., 2011 (XRCC3 (c.722C>T) CC)	101	10
Pratesi et al., 2011 (XRCC3 (c.722C>T) CT)	101	17
Pratesi et al., 2011 (XRCC3 (c.722C>T) TT)	101	12

Pratesi et al., 2011 (XRCC3 (c.722C>T) TT+CT)	101	29
Venkatesh et al., 2014 (XRCC3 (rs861539) CC)	183	87
Venkatesh et al., 2014 (XRCC3 (rs861539) CT)	183	46
Venkatesh et al., 2014 (XRCC3 (rs861539) TT)	183	1

GSTP1

Autor, ano (marcador genético, polimorfismo, base)	N total	Casos
Pratesi et al., 2011 (GSTP1 (c.313A>G) AA)	101	20
Pratesi et al., 2011 (GSTP1 (c.313A>G) AG)	101	9
Pratesi et al., 2011 (GSTP1 (c.313A>G) GG)	101	4
Pratesi et al., 2011 (GSTP1 (c.313A>G) GG+AG)	101	13
Venkatesh et al., 2014 (GSTP1 (rs1695) AA)	183	63
Venkatesh et al., 2014 (GSTP1 (rs1695) AG)	183	52
Venkatesh et al., 2014 (GSTP1 (rs1695) GG)	183	12
Goutham et al., 2017 (GSTP1 (rs1695) AA)	94	34
Goutham et al., 2017 (GSTP1 (rs1695) AG)	94	27
Goutham et al., 2017 (GSTP1 (rs1695) GG)	94	7

LIG4

Autor, ano (marcador genético, polimorfismo, base)	N total	Casos
Werbrouck et al., 2009 (LIG4 (c.1704 T>C) TT)	88	42
Werbrouck et al., 2009 (LIG4 (c.1704 T>C) TC)	88	16
Werbrouck et al., 2009 (LIG4 (c.1704 T>C) CC)	88	1
Werbrouck et al., 2009 (LIG4 (c.1704 T>C) TC+CC)	88	17
Venkatesh et al., 2014 (LIG4 (rs1805388) CC)	183	100
Venkatesh et al., 2014 (LIG4 (rs1805388) CT)	183	26

Venkatesh et al., 2014 (LIG4 (rs1805388) TT)	183	1
--	-----	---

RAD51

Autor, ano (marcador genético, polimorfismo, base)	N total	Casos
Werbrouk et al., 2009 (RAD51 (c.-3392 G>T) GG)	88	18
Werbrouk et al., 2009 (RAD 51 (c.-3392 G>T) GT)	88	31
Werbrouk et al., 2009 (RAD51 (c.-3392 G>T) TT)	88	10
Werbrouk et al., 2009 (RAD51 (c.-3392 G>T) GT+TT)	88	41
Pratesi et al, 2011 (RAD51 (c.-3429 G>C) GG)	101	26
Pratesi et al, 2011 (RAD51 (c.-3429 G>C)GC)	101	6
Pratesi et al, 2011 (RAD51 (c.-3429 G>C) CC)	101	1
Pratesi et al, 2011 (RAD51 (c.-3429 G>C) CC+CG)	101	7
Pratesi et al, 2011 (RAD51 (c.-3392 G>T) GG)	101	10
Pratesi et al, 2011 (RAD51 (c.-3392 G>T) GT)	101	20
Pratesi et al, 2011 (RAD51 (c.-3392 G>T) TT)	101	3
Pratesi et al, 2011 (RAD51 (c.-3392 G>T) TT+GT)	101	23
Venkatesh et al., 2014 (RAD51 (rs1801321) GG)	183	81
Venkatesh et al., 2014 (RAD51 (rs1801321) GT)	183	21
Venkatesh et al., 2014 (RAD51 (rs1801321) TT)	183	25
Venkatesh et al., 2014 (RAD51 (rs1801320) GG)	183	90
Venkatesh et al., 2014 (RAD51 (rs1801320) CG)	183	34
Venkatesh et al., 2014 (RAD51 (rs1801320) CC)	183	3

TGFb1

Autor, ano (marcador genético, polimorfismo, base)	N total	Casos
---	----------------	--------------

Venkatesh et al., 2014 (TGFB1 (rs1800469) CC)	183	62
Venkatesh et al., 2014 (TGFB1 (rs1800469) CT)	183	50
Venkatesh et al., 2014 (TGFB1 (rs1800469) TT)	183	15
Goutham et al., 2017 (TGFB1 (rs1800469) CC)	94	29
Goutham et al., 2017 (TGFB1 (rs1800469) CT)	94	32
Goutham et al., 2017 (TGFB1 (rs1800469) TT)	94	7
Goutham et al., 2017 (TGFB1 (rs1800471) GG)	94	58
Goutham et al., 2017 (TGFB1 (rs1800471) GC)	94	7
Goutham et al., 2017 (TGFB1 (rs1800471) CC)	94	0
