

EFEITOS ACTÍNICOS TARDIOS NO CÂNCER DE PRÓSTATA E O GENE XRCC3

Rafael Porfirio Pereira¹, Juliana Castro Dourado¹

¹ *School of Medical and Life Sciences, Pontifical Catholic University of Goiás (PUC-GO), Goiânia, Brazil*

RESUMO

Introdução: O câncer de próstata é a neoplasia maligna mais comum em homens no Brasil, e a radioterapia (RT) representa uma das principais modalidades terapêuticas para a doença localizada. A radiação ionizante promove danos ao DNA, especialmente as quebras de dupla fita (double-strand breaks – DSBs), consideradas uma das formas mais graves de lesão genética. Considerando seu papel na recombinação homóloga, o gene XRCC3 se apresenta como um gene candidato a estar relacionado ao perfil de radiosensibilidade individual. **Métodos:** Foi realizada uma revisão de literatura sobre o tema com busca na base de dados PUBMED sobre o gene XRCC3 e sua associação com os efeitos colaterais da radioterapia em pacientes com câncer, com maior ênfase a câncer de próstata. Foram encontrados apenas 14 artigos publicados, com data de publicação a partir do ano de 2008, dos quais 9 foram incluídos nesta análise. **Resultados:** Os trabalhos que avaliam o gene XRCC3 e sua associação com os efeitos tardios da radioterapia incluem pacientes com diversos tipos de tumor. Burri et al. (2008) avaliaram pacientes com câncer de próstata numa coorte retrospectiva com 135 pacientes e demonstraram que a combinação dos genótipos SOD2 rs4880 C/T e XRCC3 rs861539 T/C (Thr241Met) levou a um aumento significativo no sangramento retal tardio de grau 2 em comparação com pacientes sem esse arranjo genotípico (14% em comparação com 1%; $p=0,002$). Nesse estudo, 76,3% dos pacientes foram submetidos a implante e 23,7% implante associado a radioterapia externa com uma mediana de acompanhamento de 53 meses (variação de 12 a 140 meses). Na revisão sistemática e metanálise de Song et al. (2015), 17 artigos foram avaliados e o rs1799794 evidenciou ser um fator de proteção

contra efeitos tardios (OR = 0.47, 95%CI: 0.26-0.86, $p = 0.01$) e o rs861539 apresentou associação estatística com a ocorrência de efeitos actínicos agudos (OR = 1.99, 95%CI: 1.31-3.01, $p = 0.001$), mas sem associação geral com efeitos tardios e incluiu artigos que avaliavam tumores pélvicos.

Conclusão: Apesar do seu papel na recombinação homóloga, na literatura ainda há poucos estudos incluindo os polimorfismos de base única do gene XRCC3 e sua relação com a ocorrência de efeitos tardios da radioterapia em pacientes com câncer de próstata, com destaque para o SNP rs861539, contudo os achados existentes reforçam a necessidade de prosseguir com a análise deste tema, uma vez que ainda não foi determinado o perfil genético dos indivíduos radiosensíveis e que os dados já levantados indicam a participação do gene XRCC3 neste processo.

PALAVRAS CHAVES: XRCC3. Radiossensibilidade. Toxicidade tardia. Cistite actínica. Câncer.

ABSTRACT

Introduction: Prostate cancer is the most common malignant neoplasm in men in Brazil, and radiotherapy (RT) represents one of the main therapeutic modalities for localized disease. Ionizing radiation promotes DNA damage, especially double-strand breaks (DSBs), considered one of the most serious forms of genetic damage. Considering its role in homologous recombination, the XRCC3 gene presents itself as a candidate gene to be related to the individual radiosensitivity profile. **Methods:** A literature review on the subject was conducted using the PUBMED database on the XRCC3 gene and its association with the side effects of radiotherapy in cancer patients, with greater emphasis on prostate cancer. Only 14 published articles were found, with publication dates from 2008 onwards, of which 9 were included in this analysis. **Results:** Studies evaluating the XRCC3 gene and its association with the late effects of radiotherapy have included patients with various tumor types. Burri et al. (2008) evaluated prostate cancer patients in a retrospective cohort of 135 individuals and demonstrated that the combination of the SOD2 rs4880 C/T and XRCC3

rs861539 T/C (Thr241Met) genotypes led to a significant increase in grade 2 late rectal bleeding compared to patients without this specific genotypic arrangement (14% vs. 1%; $p=0.002$). In that study, 76.3% of patients underwent implantation and 23.7% underwent implantation combined with external beam radiotherapy, with a median follow-up of 53 months (range: 12–140 months). In the systematic review and meta-analysis by Song et al. (2015), 17 articles were evaluated; the rs1799794 variant was shown to be a protective factor against late effects (OR = 0.47, 95% CI: 0.26–0.86, $p = 0.01$), while rs861539 showed a statistical association with the occurrence of acute radiation-induced effects (OR = 1.99, 95% CI: 1.31–3.01, $p = 0.001$) but no overall association with late effects; the review included articles evaluating pelvic tumors.

Conclusion: Despite its role in homologous recombination, there are still few studies in the literature that include single nucleotide polymorphisms of the XRCC3 gene and their relationship with the occurrence of late effects of radiotherapy in patients with prostate cancer, especially the SNP rs861539. However, the existing findings reinforce the need to continue the analysis of this topic, since the genetic profile of radiosensitive individuals has not yet been determined and the data already collected indicate the participation of the XRCC3 gene in this process.

KEYWORDS: XRCC3. Radiosensitivity. Late toxicity. Cystitis. Cancer.

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é a neoplasia maligna mais comum em homens no Brasil, e a radioterapia (RT) representa uma das principais modalidades terapêuticas para a doença localizada (Burri RJ, et al., 2008). Segundo a Estimativa 2026: Incidência de câncer no Brasil do Instituto Nacional de Câncer, o número estimado de casos novos de câncer de próstata no Brasil, para cada ano do triênio de 2026 a 2028, é de 77.920, com risco estimado de 74,62 casos novos a cada 100 mil homens.

Apesar da elevada eficácia no controle tumoral deste tipo de tumor, a radioterapia pode ocasionar efeitos adversos tardios, como, por exemplo, toxicidade gastrointestinal e geniturinária, impactando significativamente a qualidade de vida dos pacientes (Burri RJ, et al., 2008).

A ocorrência e a intensidade dessas complicações variam entre indivíduos submetidos a um mesmo protocolo de tratamento, sugerindo a participação de fatores genéticos na resposta tecidual à radiação ionizante (Burri RJ, et al., 2008).

A radiação ionizante promove danos ao DNA, especialmente as quebras de dupla fita (double-strand breaks – DSBs), consideradas uma das formas mais graves de lesão genética (Burri RJ, et al., 2008; Liu, et. al, 1998; Brenneman et. al, 2002). As DSBs são reparadas principalmente por dois mecanismos: a) junção de extremidades não homólogas (NHEJ) e; b) recombinação homóloga (HR). A recombinação homóloga é considerada um mecanismo de alta fidelidade, pois utiliza a cromátide irmã como molde para restaurar a integridade do DNA, reduzindo o risco de mutações e instabilidade genômica (Burri RJ, et al., 2008; Liu, et. al, 1998; Brenneman et. al, 2002).

O gene XRCC3 (X-ray repair cross-complementing group 3) destaca-se por seu papel essencial na via de recombinação homóloga (Burri RJ, et al., 2008; Liu, et. al, 1998; Brenneman et. al, 2002).

O XRCC3 pertence à família de proteínas relacionadas à RAD51 e atua em diferentes etapas do reparo das DSBs, incluindo: a) recrutamento de proteínas de reparo aos sítios de dano; b) estabilização da forquilha de replicação; c) resolução das junções de Holliday; d) XRCC3 interage diretamente com RAD51C, formando o complexo CX3, importante para a manutenção da estabilidade cromossômica e fidelidade do reparo do DNA (Burri RJ, et al., 2008; Liu, et. al, 1998; Brenneman et. al, 2002).

Considerando seu papel na recombinação homóloga, o gene XRCC3 se apresenta como um gene candidato a estar relacionado ao perfil de radiosensibilidade individual e avaliamos os resultados já publicados na literatura sobre o tema.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão de literatura sobre o tema com busca na base de dados PUBMED sobre o gene XRCC3 e sua associação com os efeitos colaterais da radioterapia em pacientes com câncer, com maior ênfase a câncer de próstata, com os seguintes termos pesquisados:

XRCC3[TITLE/ABSTRACT] AND (RADIOSENSITIVITY[TITLE/ABSTRACT] OR "SIDE EFFECTS"[TITLE/ABSTRACT] OR "LATE EFFECTS"[TITLE/ABSTRACT] OR "LATE COMPLICATIONS"[TITLE/ABSTRACT] OR "LATE TOXICITY"[TITLE/ABSTRACT] OR "CHRONIC EFFECTS"[TITLE/ABSTRACT] OR "CYSTITIS"[TITLE/ABSTRACT] OR "RETITIS"[TITLE/ABSTRACT] OR "ENTERITIS"[TITLE/ABSTRACT]) AND ("CANCER"[TITLE/ABSTRACT] OR "TUMOR"[TITLE/ABSTRACT]) OR "PROSTATE"[TITLE/ABSTRACT])

Foram encontrados apenas 14 artigos publicados, com data de publicação a partir do ano de 2008, dos quais 9 foram incluídos nesta análise após cinco serem excluídos por não apresentarem dados de efeitos colaterais da radioterapia. Foram analisadas informações clínicas do paciente, do estadiamento do tumor, da dose de radioterapia e as variantes genéticas do gene XRCC3 que foram estudadas em cada artigo.

RESULTADOS

Na tabela 1 estão resumidos os dados dos nove artigos avaliados. Apesar do pequeno número de artigos, os pacientes estudados eram portadores de tumores de vários sítios primários diferentes: câncer de pulmão, colo de útero, cabeça e pescoço, mama, bexiga e próstata. Dois artigos eram revisão sistemática e metanálise e sete artigos eram estudos observacionais analíticos de coortes

prospectivas ou retrospectivas baseadas na revisão de prontuários de pacientes submetidos à radioterapia, com comparação da incidência de toxicidades entre diferentes perfis genéticos.

O polimorfismo de base única rs861539 do gene XRCC3 foi a variante genética estudada em todos eles e apenas um avaliou também a variante rs1799794.

Na revisão sistemática e metanálise de Yiu et al. (2024), 12 artigos foram avaliados e nenhum evidenciou associação estatística de SNP do XRCC3 com a ocorrência de pneumonite actínica. Na revisão sistemática e metanálise de Song et al. (2015), 17 artigos foram avaliados e o rs1799794 evidenciou ser um fator de proteção contra efeitos tardios (OR = 0.47, 95%CI: 0.26-0.86, p = 0.01) e o rs861539 apresentou associação estatística com a ocorrência de efeitos actínicos agudos (OR = 1.99, 95%CI: 1.31-3.01, p = 0.001), mas sem associação geral com efeitos tardios e incluiu artigos que avaliavam tumores pélvicos.

Apenas Burri et al. (2008) avaliaram pacientes com câncer de próstata numa coorte retrospectiva com 135 pacientes e demonstraram que a combinação dos genótipos SOD2 rs4880 C/T e XRCC3 rs861539 T/C (Thr241Met) levou a um aumento significativo no sangramento retal tardio de grau 2 em comparação com pacientes sem esse arranjo genotípico específico (14% em comparação com 1%; p=0,002). Nesse estudo, 76,3% dos pacientes foram submetidos a implante e 23,7% implante associado a radioterapia externa. O estadiamento variou de T1b a T2c. Das variáveis clínicas, apenas a idade foi associada a ocorrência de disfunção erétil e nenhuma das variáveis relacionadas ao tratamento mostrou associação estatisticamente significativa. Outros efeitos colaterais tardios avaliados foram sangramento retal e toxicidade urinária tardia. Dos 135 pacientes, 4,4% apresentaram sangramento retal e 9,6% toxicidade urinária tardia. De 60 pacientes em um subgrupo que teve a ocorrência de disfunção erétil avaliada, 28% apresentaram este efeito tardio. O polimorfismo do XRCC3 rs861539 não apresentou associação com toxicidade urinária tardia ou disfunção erétil. A mediana de acompanhamento neste estudo foi de 53 meses (variação de 12 a 140 meses).

Tabela 1 – Resumo dos nove artigos levantados na base de dados Pubmed sobre o gene XRCC3 e a radiosensibilidade parte 1.

Primeiro autor e ano de publicação	Localização do tumor primário da amostra de pacientes	Tipo de estudo	SNP do gene XRCC3	Resultados
Yiu et al., 2024	Câncer de pulmão	Revisão sistemática e metaanálise	rs861539	Dos 12 artigos avaliados, nenhum evidenciou associação estatística de SNP do XRCC3 com a ocorrência de pneumonite actínica.
Gudur et al., 2023	Câncer de cabeça e pescoço	Observacional analítico de coorte prospectiva	rs861539	Não evidenciou associação estatística do SNP do XRCC3 com a ocorrência de mucosite e dermatite actínica.
Gupta et al., 2021	Câncer de orofaringe	Observacional analítico de coorte retrospectiva	rs861539	Evidenciou associação estatística do SNP do XRCC3 com a ocorrência de fibrose subcutânea pós-radioterapia (homozigoto CC do XRCC3 722C>T, rs861539 com p=0.013, OR 2.350, 95% CI 1.089-5.382.
Soares et al., 2018	Câncer de colo de útero	Observacional analítico de coorte retrospectiva	rs861539	Não evidenciou associação estatística do SNP do XRCC3 com a ocorrência de efeitos tardios actínicos gastrointestinais.
Song et al., 2015	Câncer de cabeça e pescoço, mama, pélvico e pulmão	Revisão sistemática e metaanálise	rs1799794 e rs861539	17 artigos avaliados, o rs1799794 evidenciou ser um fator de proteção contra efeitos tardios (OR = 0.47, 95%CI: 0.26-0.86, p = 0.01) e o rs861539 com associação estatística com efeitos actínicos agudos (OR = 1.99, 95%CI: 1.31-3.01, p = 0.001), mas sem associação geral com efeitos tardios.

Tabela 1 – Resumo dos nove artigos levantados na base de dados Pubmed sobre o gene XRCC3 e a radiosensibilidade parte 2.

Primeiro autor e ano de publicação	Localização do tumor primário da amostra de pacientes	Tipo de estudo	SNP do gene XRCC3	Resultados
Cheuk et al., 2014	Câncer de nasofaringe	Observacional analítico de coorte retrospectiva	rs861539	Evidenciou associação estatística do SNP do XRCC3 com a ocorrência de fibrose subcutânea pós-radioterapia.
Sakano et al., 2010	Câncer de bexiga	Observacional analítico de coorte retrospectiva	rs861539	Não evidenciou associação estatística do SNP do XRCC3 com a ocorrência de efeitos agudos pós-radioquimioterapia.
Alsbeih et al., 2010	Câncer de nasofaringe	Observacional analítico de coorte retrospectiva	rs861539	Não evidenciou associação estatística do SNP do XRCC3 com a ocorrência de fibrose subcutânea pós-radioterapia.
Burri et al. 2008	Câncer de próstata	Observacional analítico de coorte retrospectiva	rs861539	A combinação dos genótipos SOD2 rs4880 C/T e XRCC3 rs861539 T/C (Thr241Met) levaram a um aumento significativo no sangramento retal tardio de grau 2 em comparação com pacientes sem esse arranjo genotípico específico (14% em comparação com 1%; p=0,002).

Dos outros seis artigos, quatro não evidenciaram achados positivos (Gudur et al., 2023; Soares et al., 2018; Sakano et al., 2010; Alsbeih et al., 2010), um demonstrou associação estatística do SNP do XRCC3 rs861539 com a ocorrência de fibrose subcutânea pós-radioterapia em pacientes com câncer de nasofaringe (Cheuk et al., 2014) e o último evidenciou associação estatística do SNP do XRCC3 com a ocorrência de fibrose subcutânea pós-radioterapia (homozigoto CC do XRCC3 722C>T, rs861539 com $p=0.013$, OR 2.350, 95% CI 1.089-5.382 em pacientes com câncer de orofaringe (Gupta et al., 2021).

DISCUSSÃO

Alguns estudos que analisam radiosensibilidade optam por analisar indivíduos selecionados que apresentaram reação excessiva, outros incluem coortes de pacientes consecutivos e alguns abrangem tanto aqueles que apresentaram reação quanto os que não a apresentaram, em um modelo semelhante ao de caso-controle, mas, especialmente no que diz respeito aos efeitos tardios, a duração do acompanhamento também é um fator crítico (Alsner et al., 2008).

Apesar de ser um dos tumores mais incidentes do mundo em homens e o mais frequente no Brasil, exceto câncer de pele não melanoma, segundo as estimativas de incidência de câncer para o triênio 2026-2028 do Instituto Nacional de Câncer (INCA), e da radioterapia ser amplamente usada no tratamento deste tipo de câncer, ainda há poucos estudos abordando efeitos actínicos tardios no câncer de próstata e o gene XRCC3. Considerando que a radiação ionizante promove danos ao DNA, especialmente as quebras de dupla fita, e o papel fundamental do gene XRCC3 na recombinação homóloga, via que atua no reparo deste tipo de dano, é fundamental que mais estudos avaliem a associação deste gene com os efeitos tardios da radioterapia em pacientes com câncer de próstata.

CONCLUSÃO

Apesar do seu papel na recombinação homóloga, na literatura ainda há poucos estudos incluindo os polimorfismos de base única do gene XRCC3 e sua relação com a ocorrência de efeitos tardios da radioterapia em pacientes com câncer de próstata, com destaque para o SNP rs861539, contudo os achados existentes reforçam a necessidade de prosseguir com a análise deste tema, uma vez que ainda não foi determinado o perfil genético dos indivíduos radiosensíveis e que os dados já levantados indicam a participação do gene XRCC3 neste processo.

REFERÊNCIAS

1. INCA. Estimativa 2026: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2026. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>. Acesso em: [23 jun. 2026].
2. Burri RJ, Stock RG, Cesaretti JA, Atencio DP, Peters S, Peters CA, Fan G, Stone NN, Ostrer H, Rosenstein BS. Association of single nucleotide polymorphisms in SOD2, XRCC1 and XRCC3 with susceptibility for the development of adverse effects resulting from radiotherapy for prostate cancer. *Radiat Res.* 2008 Jul;170(1):49-59. doi: 10.1667/RR1219.1.
- 3.
4. Yiu WS, Chu TSM, Meng Y, Kong FS. DNA Repair Genetics and the Risk of Radiation Pneumonitis in Patients With Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2024 Jul;36(7):e182-e196. doi: 10.1016/j.clon.2024.03.019.
5. Gudur AK, Gudur RA, Bhosale SJ, Kale SR, Datkhile KD. Single Nucleotide Polymorphisms in DNA Repair Genes (XRCC1, XRCC2, XRCC3) and Their Association

- with Radiotherapy Toxicity among Head and Neck Cancer Patients:A Study from South-Western Maharashtra. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2023 Sep 1;24(9):3049-3057. doi: 10.31557/APJCP.2023.24.9.3049.
6. Gupta A, Mathew D, Bhat SA, Ghoshal S, Pal A. Genetic Variants of DNA Repair Genes as Predictors of Radiation-Induced Subcutaneous Fibrosis in Oropharyngeal Carcinoma. *Front Oncol*. 2021 May 17;11:652049. doi: 10.3389/fonc.2021.652049.
 7. Soares S, Nogueira A, Coelho A, Assis J, Pereira D, Bravo I, Medeiros R. Relationship between clinical toxicities and ERCC1 rs3212986 and XRCC3 rs861539 polymorphisms in cervical cancer patients. *Int J Biol Markers*. 2018 Jan;33(1):116-123. doi: 10.5301/ijbm.5000279.
 8. Song YZ, Han FJ, Liu M, Xia CC, Shi WY, Dong LH. Association between Single Nucleotide Polymorphisms in XRCC3 and Radiation-Induced Adverse Effects on Normal Tissue: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Jun 19;10(6):e0130388. Song YZ, Han FJ, Liu M, Xia CC, Shi WY, Dong LH. Association between Single Nucleotide Polymorphisms in XRCC3 and Radiation-Induced Adverse Effects on Normal Tissue: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Jun 19;10(6):e0130388. doi: 10.1371/journal.pone.0130388.
 9. Cheuk IW, Yip SP, Kwong DL, Wu VW. Association of *XRCC1* and *XRCC3* gene haplotypes with the development of radiation-induced fibrosis in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Mol Clin Oncol*. 2014 Jul;2(4):553-558. doi: 10.3892/mco.2014.276.
 10. Sakano S, Hinoda Y, Sasaki M, Wada T, Matsumoto H, Eguchi S, Shinohara A, Kawai Y, Hara T, Nagao K, Hara T, Naito K, Matsuyama H. Nucleotide excision repair gene polymorphisms may predict acute toxicity in patients treated with chemoradiotherapy for bladder cancer. *Pharmacogenomics*. 2010 Oct;11(10):1377-87. doi: 10.2217/pgs.10.106.

11. 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. *Radiat Res.* 2010 Apr;173(4):505-11. doi: 10.1667/RR1769.1.
12. Alsner J, Andreassen CN, Overgaard J. Genetic markers for prediction of normal tissue toxicity after radiotherapy. *Semin Radiat Oncol.* 2008 Apr;18(2):126-35. doi: 10.1016/j.semradonc.2007.10.004.
13. Liu N, Lamerdin JE, Tebbs RS, Schild D, Tucker JD, Shen MR, Brookman KW, Siciliano MJ, Walter CA, Fan W, Narayana LS, Zhou ZQ, Adamson AW, Sorensen KJ, Chen DJ, Jones NJ, Thompson LH. XRCC2 and XRCC3, new human Rad51-family members, promote chromosome stability and protect against DNA cross-links and other damages. *Mol Cell.* 1998 May;1(6):783-93. doi: 10.1016/s1097-2765(00)80078-7.
14. Brenneman MA, Wagener BM, Miller CA, Allen C, Nickoloff JA. XRCC3 controls the fidelity of homologous recombination: roles for XRCC3 in late stages of recombination. *Mol Cell.* 2002 Aug;10(2):387-95. doi: 10.1016/s1097-2765(02)00595-6.