

Polimorfismos genéticos como predictores de toxicidad tardía inducida por radiación en pacientes con cáncer de próstata

M.C. Grecia De La Toba Avitia
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Dr. María de la Luz Sevilla González
Instituto Politécnico Nacional

M.C. Sergio Araujo Betanzos
Escuela Militar de Graduados de Sanidad

Fundamento y propósito

Los polimorfismos genéticos son variaciones genéticas encontradas en los individuos, es decir, sus diferencias fenotípicas y/o susceptibilidades a ciertas enfermedades, son del 0.1% de variación, mientras que el 99.9% de la secuencia del ADN de dos individuos diferentes es la misma.

La mayoría de los SNP's (polimorfismo genético de un solo nucleótido) tienen dos alelos los cuales están representados por una sustitución de una base por otra, se clasifican en alelo principal o "silvestre" y alelo raro o mutante. Cómo los humanos son diploides, un individuo puede tener uno de tres genotipos: homocigoto para el alelo más frecuente, heterocigoto, u homocigoto para el alelo menos frecuente.

El estudio de estas variaciones tiene diversas aplicaciones en el campo de la medicina y la biotecnología.

El objetivo es dar a conocer algunos de los principales polimorfismos con mayor significancia estadística que han sido estudiados y publicados en artículos de alto impacto en la última década a nivel mundial, relacionados con toxicidad vía genitourinaria y rectal en pacientes con cáncer de próstata tratados con radioterapia.

Métodos

Se realizó una búsqueda exhaustiva vía electrónica, en diversas fuentes como, The Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE y Pubmed, de los artículos más relevantes sobre polimorfismos genéticos asociados a toxicidad por radioterapia.

Conclusiones

En la última década se ha logrado un

progreso en la investigación radiogenómica hacia la creación de predictores genéticos a la susceptibilidad de los pacientes con cáncer de próstata y desarrollo de efectos adversos o toxicidad del tratamiento con radioterapia, que resultan en un impacto deletéreo en la calidad de vida de los pacientes.

Se espera que este conocimiento ayude en el desarrollo de perfiles genéticos para predecir el riesgo de desarrollar la enfermedad y así prevenir o disminuir estas lesiones inducidas por radiación.

Con lo que mejorará sustancialmente la capacidad de seleccionar un tratamiento óptimo de radioterapia para pacientes con cáncer, en los que esté indicado.

Actualmente en México, realizamos un ensayo prospectivo, sobre asociación entre los polimorfismos tipo SNP KDM3B rs17599026, SLC36A4 rs7120482, HSD17B2 rs11648233, IFNK/MOB3B rs17779457, con la toxicidad de vía genitourinaria y rectal post-radioterapia en pacientes con Cáncer de Próstata en una muestra de la población mexicana, el cual está próximo a publicar.

Palabras claves

Polimorfismos Genéticos, Toxicidad genitourinaria, Toxicidad Rectal, Modelos predictivos, Cáncer de Próstata, Radioterapia.

Background and purpose

Genetic polymorphisms are genetic variations found in individuals, that is, their phenotypic differences and / or susceptibilities to certain diseases are 0.1% variation, while 99.9% of the DNA sequence of two different individuals it's the same.

Most of the SNPs (single nucleotide genetic polymorphism) have two alleles which are represented by a substitution of one base for another, they are classified as main or "wild" allele and rare or mutant allele. Since humans are diploid, an individual can have one of three genotypes: homozygous for the most common allele, heterozygous, or homozygous for the least common allele.

The study of these variations has various applications in the fields of medicine and biotechnology. The objective is to reveal some of the main polymorphisms with greater statistical significance that have been studied and published in high impact articles in the last decade worldwide, related to genitourinary and rectal toxicity in patients with prostate cancer treated with radiation therapy.

Methods

An exhaustive search was carried out electronically, in various sources such as The Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE and Pubmed, for the most relevant articles on genetic polymorphisms associated with radiotherapy toxicity.

Conclusions

In the last decade, progress has been made in radiogenomic research towards the creation of genetic predictors of the susceptibility of patients with prostate cancer and the development of adverse effects or toxicity of radiotherapy treatment, resulting in a deleterious impact on the quality of life of patients.

This knowledge is expected to aid in the development of genetic profiles to predict the risk of developing the disease and thus prevent or reduce these radiation-induced injuries. This will substantially

improve the ability to select an optimal radiotherapy treatment for cancer patients, in which it is indicated.

Currently in Mexico, we are conducting a prospective trial on the association between the SNP type polymorphisms KDM3B rs17599026, SLC36A4 rs7120482, HSD17B2 rs11648233, IFNK / MOB3B rs17779457, with genitourinary and rectal pathway toxicity in patients with post-radiotherapy Prostate Cancer in a sample of Prostate Cancer of the Mexican population, which is about to be published.

Keywords

Genetic Polymorphisms, Genitourinary Toxicity, Rectal Toxicity, Predictive Models, Prostate Cancer, Radiotherapy.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es el tumor más frecuente en hombres, GLOBOCAN 2018 reportó en México el 13.1% de todos los tumores con 25 049 nuevos casos, de este tumor.¹

Las tasas de cáncer de próstata varían según la raza, el origen étnico y la geografía, esto puede explicarse por la variación en el acceso a la detección y el tratamiento, la variación en la exposición a los factores de riesgo tumoral y la variación en la biología subyacente de la carcinogénesis, los hombres afrodescendientes tienen tasas más altas de cáncer de próstata y peor pronóstico.

La proporción de cáncer de próstata que puede explicarse por exposiciones ambientales es pequeña y el impacto de estos factores en diferentes poblaciones raciales, étnicas o geográficas es poco conocido.

En contraste, el cáncer de próstata es altamente heredable, se han identificado numerosos marcadores de susceptibilidad genética, estudios de asociación de genes candidatos y estudios de asociación de todo el genoma.

El tratamiento del cáncer de próstata puede incluir: un manejo quirúrgico, como la prostatectomía radical, la cuál es apropiada para pacientes con enfermedad localizada en la próstata. Sin embargo, debido a la posible morbilidad perioperatoria, la prostatectomía radical debe reservarse para pacientes cuya esperanza de vida sea de 10 años o más.

La prostatectomía radical es una opción de rescate para los pacientes que experimentan recurrencia bioquímica después de la Radioterapia primaria, pero la morbilidad (incontinencia, disfunción eréctil y contractura del cuello de la vejiga) sigue siendo significativamente mayor que cuando se usa la prostatectomía radical como terapia inicial.

La radioterapia (RT) es una de las principales opciones de tratamiento para el cáncer de próstata clínicamente localizado, aunque también ha demostrado eficacia en pacientes de alto y muy alto riesgo.

Durante las últimas décadas, las técnicas de radioterapia han evolucionado para permitir la administración segura de dosis más altas de radiación, existen varias, pero las más frecuentes para tratar cáncer de próstata son: la técnica tridimensional (3D) (3D-TRC) utiliza un software informático para integrar imágenes de TC (tomografía) de la anatomía interna del paciente en la posición de tratamiento, suministra haces de radiación desde diferentes direcciones

que han sido diseñados para igualar la forma del tumor. Esto ayuda a limitar el daño ocasionado por la radiación en los tejidos sanos y eliminar mejor el cáncer al enfocar la dosis de radiación hacia la forma y el tamaño exactos del tumor.

La técnica de intensidad modulada (IMRT), es una modalidad avanzada de radioterapia de alta precisión que usa aceleradores lineales de rayos x controlados por computadora para administrar dosis de radiación precisas a un tumor maligno o áreas específicas dentro del tumor. La IMRT permite que la dosis de radiación se conforme con mayor precisión a la forma tridimensional (3-D) del tumor mediante la modulación (o el control) de la intensidad del haz de radiación en varios volúmenes pequeños, se ha utilizado cada vez más en la práctica, ya que se ha demostrado que reduce el riesgo de toxicidades gastrointestinales y las tasas de terapia de rescate en comparación con 3D- CRT en algunos ensayos, pero no en todos los estudios retrospectivos, aunque el costo del tratamiento aumenta.

La localización diaria de la próstata mediante RT guiada por imágenes (IGRT) es esencial con 3D-CRT o IMRT para la reducción del margen objetivo y la precisión del tratamiento.

La RT corporal estereotáxica (SBRT, por sus siglas en inglés) es una técnica que administra radiación de dosis alta y altamente conformada en 5 o menos fracciones de tratamiento, que son seguras de administrar solo con una administración precisa guiada por imágenes.

La radioterapia con haz de protones utiliza haces de protones en lugar de fotones o electrones. Los protones son partes

de los átomos que causan poco daño a los tejidos que atraviesan, pero que son muy efectivos en eliminar a las células que se encuentran al final de su trayectoria. Esto significa que la radiación con rayos de protones es capaz de suministrar más radiación al tumor, a la vez que reduce los efectos secundarios en los tejidos normales.

La braquiterapia es una forma de tratamiento radioterapéutico donde isótopos radioactivos se colocan dentro o cerca de la zona a tratar, como único tratamiento es una opción para los pacientes con cáncer de próstata, en enfermedades localizadas, de riesgo muy bajo, bajo o intermedio favorable, según la esperanza de vida.

La braquiterapia se puede agregar posterior a la RT más ADT (terapia de deprivación androgénica) en hombres con cáncer de próstata de riesgo intermedio, alto o muy alto desfavorable que están siendo tratados con intención curativa.

La adición de ADT es de 6 meses en pacientes de riesgo intermedio y de 2 o 3 años en pacientes con riesgo alto de recurrencia.

La toxicidad como efecto adverso del tejido normal después de la radioterapia es común afectando significativamente la calidad de vida. Estos efectos no pueden explicarse únicamente por factores dosis-métricos de tratamiento, la evidencia sugiere que las variantes genéticas están asociadas con estos efectos.²

Los efectos adversos presentados por pacientes tratados con RT para tumores pélvicos como el cervical, de próstata y colorrectal, incluyen efectos genitourinarios, gastrointestinales, rectales y sobre la

función sexual.

Los efectos agudos se consideran durante el tratamiento con RT y hasta 90 días, posterior a este tiempo son efectos crónicos.

En el cáncer de próstata la toxicidad tardía mas común en síntomas urinarios son incontinencia urinaria, disuria y nicturia, síntomas rectales como dolor, diarrea, sangrado e inclusive hemorragias, y la disfunción sexual.

La patogenia subyacente a estos efectos tisulares incluye fibrosis, atrofia, daño neural, vascular y disrupción endocrina.

Variaciones Genéticas

El ácido desoxirribonucleico (ADN) de nuestras células contiene largas cadenas basadas en 4 bases o nucleótidos (adenina, timina, citosina y guanina que se abrevian como A, T, C y G, respectivamente). Más de 6 millones de estas bases se localizan en los 23 pares de cromosomas que existen en las células humanas.

Estas secuencias genéticas contienen la información que influyen en los rasgos físicos de las personas, en la probabilidad de sufrir determinadas enfermedades y en la respuesta de nuestro organismo frente a sustancias que se encuentran en el ambiente. Las diferencias en bases individuales son el tipo de variación genética más común (por ejemplo el cambio de la base A por la T); estas diferencias genéticas se conocen como polimorfismo de un solo nucleótido (SNP).³

Estos SNPs pueden estar asociados con la patogenesis de la enfermedad.

Hay varios tipos de SNPs, inserciones, deleciones, cambios en el número de secuencias repetidas pero los más frecuentes son los polimorfismos de un solo nucleótido.⁴ La mayoría de los polimorfismos son silentes (sin cambios funcionales), otros producen alguna alteración genética o alteración en la función del gen.⁴ Un SNP se caracteriza porque diferentes individuos presentan distintos nucleótidos o variantes en una posición concreta del genoma, que se denomina locus.

La gran mayoría de los polimorfismos de un solo nucleótido tienen dos alelos (formas alternativas de un carácter genético encontrado en un locus dado en un cromosoma) representados por una sustitución de base por otra. En las poblaciones este tipo de alelos se clasifican en alelo principal o “silvestre” y alelo raro o mutante, clasificación basada en su frecuencia observada en las poblaciones. En humanos, por ser diploides un individuo puede tener uno de tres genotipos: homocigoto para el alelo más frecuente, heterocigoto, u homocigoto para el alelo menos frecuente.

La etnia rara vez se informa en los estudios de genes candidatos, y no se tiene en cuenta la ascendencia genética, lo que lleva a la posibilidad de que los resultados contradictorios entre los estudios puedan deberse a confusión por estratificación de la población.⁵

Los modelos de probabilidad normal de complicación tisular (NTCP) tienen como objetivo estimar el riesgo de toxicidad tisular normal en función de los parámetros dosimétricos⁶, pero los modelos existentes son limitados y podrían mejorarse, por ejemplo, mediante la incorporación de factores específicos del paciente, como la

edad, el sexo, la raza y genética.

Un enfoque directo al uso de SNP para predecir la toxicidad tisular normal es incluirlos como factores modificadores de la dosis en los modelos NTCP que ya se han desarrollado a través de años de investigación sobre la asociación entre los parámetros dosimétricos y la toxicidad. Han surgido estudios en los últimos años que sugieren que los modelos NTCP pueden mejorarse incorporando factores de riesgo clínicos.^{7,8}

El enfoque principal utilizado en radiogenómica es el estudio de asociación de todo el genoma (GWAS). Los GWAS son estudios de la asociación entre SNP (la variable independiente) y un fenotipo de interés (la variable dependiente), que son los efectos adversos de la radioterapia en el caso de la radiogenómica.

Debido a que GWAS examina todo el genoma, a menudo ocurre que los SNP identificaron variantes funcionales de etiquetas en genes que anteriormente no se sabía que afectaban el fenotipo de interés. Esto puede ser realmente ventajoso para los estudios de radiogenómica, ya que gran parte de la biología subyacente a las lesiones normales de tejidos y órganos después de la irradiación es poco conocida. Si bien la respuesta celular y molecular general a la radiación ionizante está bien caracterizada, los efectos específicos de tejidos y órganos son menos conocidos y probablemente representan una biología más amplia.⁵

La identificación de los genes involucrados y el esclarecimiento de las vías moleculares que resultan en toxicidades tisulares normales son de utilidad para obtener información sobre la biología

detrás de la radiosensibilidad específica del tejido con el fin de desarrollar agentes mitigadores, la identificación de los SNP que están fuertemente asociados con un efecto adverso es suficiente para distinguir a los pacientes en riesgo.⁵

El objetivo final de la radiogenómica es impactar el paso en la atención del cáncer donde se formulan las decisiones de tratamiento. Un ensayo clínico para clasificar el riesgo de efectos adversos de un paciente en función de la información genética podría guiar el proceso de toma de decisiones. Aunque los estudios de radiogenómica están claramente todavía en las primeras etapas.⁵

En NY USA, se publicó un ensayo, (Kerns SL et al ;2015,) el cual comentó que los estudios de radiogenómica habían identificado para esa fecha siete SNP que se habían confirmado en estudios de replicación como asociados con uno o más efectos tardíos de radioterapia : rs2868371 (esofagitis y neumonitis después de RT para el cáncer de pulmón); rs1800469 (esofagitis después de RT para cáncer de pulmón); rs1800629 (toxicidad general de la piel después de RT para el cáncer de mama); rs1139793 (fibrosis después de RT para el cáncer de mama); rs7120482 (sangrado rectal después de RT para el cáncer de próstata); rs264663 (toxicidad general después de RT para el cáncer de próstata); y rs1801516 (toxicidad general después de RT para el cáncer de próstata o de mama).^{9,10,11}

En este artículo destacó que los estudios de radiogenómica comenzaban a explorar enfoques novedosos para modelar la asociación de toxicidad SNP, destacando el potencial para el uso de una gran cantidad de SNP para predecir

la radiosensibilidad individual. Además, estos enfoques permiten correlaciones o interacciones entre SNP significativos, algo que a menudo no se tiene en cuenta en las pruebas de asociación de SNP único debido a limitaciones de potencia estadística.^{12,13}

En NY USA , se publicó un metanálisis, (Kerns SL et al ;2016), dirigido por el consorcio de 4 estudios de radiogenómica tipo GWAS, en 1564 pacientes, los objetivos primarios de toxicidad tardía por RT en pacientes con cáncer de próstata fueron frecuencia urinaria, disminución del calibre del flujo urinario, sangrado rectal y toxicidad general, los cuales fueron asociados con 11, 8, 6 y 16 SNP respectivamente, se identificaron dos SNP adicionales asociados con toxicidad tardía: rs17599026 en 5q31.2 se asoció con frecuencia urinaria y rs7720298 en 5p15.2 se asoció con un flujo de orina reducido Al igual que con otros SNP identificados por estudios tipo GWAS, ambas variantes se encuentran en regiones no codificantes.

GENES ENCONTRADOS CON MAYORES SIGNIFICANCIAS ESTADÍSTICAS

Se realizó una amplia revisión bibliográfica de la literatura internacional con la finalidad de determinar algunos de los polimorfismos tipo SNP que se han reportado con mayor grado de susceptibilidad hacia la toxicidad post-RT, haciendo hincapié en aquellos SNPs que presentan un valor estadístico más confiable, así como aquellos que se relacionan clínicamente con con sangrado rectal, GEN SLC36A4 – SNP rs7120482, disfunción eréctil, GEN HSD17B2- SNP rs11648233, frecuencia urinaria, GEN KDM3B rs17599026 y síntomas de la AUA, GEN IFNK- SNP rs17779457.

GEN SLC36A4

El sangrado rectal después de la radiación es una afección microangiopática con aumento de la proliferación vascular. Los genes candidatos ubicados cerca de algunos de los SNP significativos en encontrados en algunos estudios pueden codificar productos que sirven para restringir la proliferación vascular. El gen SLC36A4 que está corriente abajo de los dos SNP significativos, rs7120482 y rs17630638, codifica un transportador de aminoácidos acoplado no protonado que se requiere para la proliferación celular normal. Específicamente, modula la actividad del objetivo mamífero de la rapamicina complejo 1 (mTORC1) cascada de señalización que afecta la angiogénesis, la proliferación y la supervivencia celular, entre otras funciones. Curiosamente, se ha demostrado que la señalización de mTOR desempeña un papel en la radiosensibilización en una serie de estudios en varios tipos de tumores, incluida la próstata.¹⁴

GEN HSD17B2

El SNP rs11648233 se asoció con la disfunción eréctil, y este SNP se encuentra dentro del gen 17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa II (HSD17B2) que cataliza el metabolismo oxidativo de los andrógenos. El locus superior asociado con la hemorragia rectal contenía dos SNP en desequilibrio de ligamiento, de los cuales rs7120482 con una frecuencia de alelo menor (MAF) de 0,37, se acercaron al límite estricto para la significación genómica amplia con un valor P de $5,4 * 10^{-8}$, y por lo tanto representa un marcador de riesgo. Este locus se encuentra corriente arriba de SLC36A4, que puede modular la actividad del objetivo mamífero de la cascada de señalización del complejo de rapamicina 1 (mTORC1) que afecta la angiogénesis, la proliferación, la superviven-

cia celular y la radiosensibilización celular.¹⁴

GEN IFNK

El grupo de SNP identificados en 9p21.2 forma un bloque de haplotipo de 44 kb que reside dentro, corriente arriba y corriente abajo del gen del interferón kappa (IFNK) es un miembro de la familia del interferón tipo I de genes del sistema inmune y se ha demostrado que modula directamente liberación de citocinas, inhibiendo la señalización de IL-12 en particular. Se cree que los síntomas urinarios después de la RT son una manifestación de respuesta inflamatoria al daño tisular por radiación, por lo que un modulador inmune como el interferón kappa puede tener un papel en este proceso. En un estudio que utilizó un modelo de ratón, Cummings et al. demostraron que la radiación ionizante indujo la migración de las células inmunes de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), y este efecto fue modulado por IL-12. Por lo tanto, es biológicamente plausible que el gen IFNK pueda tener un papel en modular este tipo de respuesta inflamatoria en los tejidos que afectan los síntomas urinarios.¹⁴

Para los criterios de valoración de toxicidad urinaria y disfunción eréctil, los principales SNP no alcanzaron la significación de todo el genoma, pero para cada punto final se identificaron varios loci sugestivos. Un bloque de haplotipos de 8-SNP se asoció con toxicidad urinaria, en la que el principal SNP fue el rs17779457 el cual se asoció con un aumento de 2,7 veces en el puntaje de síntomas de la Asociación Americana de Urología (AUASS) (IC del 95 %: 1,2; 4,1) en el conjunto de hallazgos y un aumento de 2.4 veces en el conjunto de replicación.¹⁴

GEN KDM3B

El grupo de SNP identificados, específicamente rs17599026, se encuentra en el cromosoma 5q31.2. Este SNP es ubicado en una región intrónica de KDM3B, 23 pb corriente abajo del exón 20. Este gen está altamente expresado en el tejido de la vejiga, que es consistente con un papel potencial para el codificado de proteínas en la función vesical normal. Así, su alteración puede aumentar la probabilidad de una complicación urinaria en exposición a altas dosis de radiación, como aumento en la frecuencia urinaria.¹⁴

DISCUSIÓN

A pesar de la evidencia de estudios acerca del papel potencial de los SNP en la predisposición de toxicidad por radiación en pacientes con cáncer de próstata, son pocos los estudios que han evaluado esta asociación.

Se debe de considerar en el diseño de los ensayos clínicos que a diferencia de la susceptibilidad a la enfermedad, el riesgo de toxicidad inducida por radiación es continuo para el desarrollo de toxicidades con una incidencia creciente de complicaciones con dosis de radiación y / o volúmenes irradiados mayores.

Un ensayo predictivo de SNP probablemente requerirá uno o varios umbrales para clasificar el riesgo en categorías discretas. Por lo tanto, un diseño de ensayo de biomarcadores clásico puede no ser apropiado, mientras que un enfoque que utilice una metodología de estratificación de factores de riesgo podría ser más adecuado.¹⁵

Recientemente en el 2019 se publicó un metanálisis de datos de pacientes indi-

viduales de seis estudios de asociación de todo el genoma ($n = 3871$) en hombres de ascendencia europea que se sometieron a radioterapia por cáncer de próstata. Las toxicidades (aumento de la frecuencia urinaria, disminución del flujo urinario, hematuria, sangrado rectal) se clasificaron prospectivamente. Se realizaron modelos de riesgo relativo agrupados para probar asociaciones con aproximadamente 6 millones de variantes genotipadas o imputadas (tiempo hasta el primer evento de toxicidad de grado 2 o superior). Se evaluaron variantes estadísticamente significativas en tres cohortes japonesas ($n = 962$). Todas las pruebas estadísticas fueron de dos caras. Sus resultados, fue que identificaron tres señales genómicas: polimorfismo de un solo nucleótido rs17055178 con sangrado rectal, rs10969913 con flujo urinario disminuido y rs11122573 con hematuria. Se utilizó un mapeo a escala fina de estas tres regiones para identificar otra señal independiente (rs147121532) asociada con hematuria. Variantes causales creíbles en estas cuatro señales se encuentran en regiones reguladoras de genes, algunas de las cuales modulan la expresión de genes cercanos.¹⁵

Con los esfuerzos en el desarrollo de enfoques personalizados para el manejo del cáncer en la investigación oncológica, utilizando perfiles genéticos de línea germinal para predecir el riesgo de desarrollo de la enfermedad, así como otros factores como la agresividad de la enfermedad y la toxicidad del tratamiento, combinados con la identificación de objetivos moleculares de los perfiles de tumores, permitirá el desarrollo de un enfoque verdaderamente personalizado tanto para la detección y tratamiento de pacientes con cáncer de próstata, así como la prevención de toxicidad por radiación.

CONCLUSIONES

En la última década se ha logrado un progreso en la investigación radiogenómica hacia la creación de predictores genéticos a la susceptibilidad de los pacientes con cáncer de próstata desarrollo de efectos adversos del tratamiento con radioterapia, que resultan en un impacto deletéreo en la calidad de vida.

Se espera que este conocimiento ayude en el desarrollo de perfiles genéticos para predecir el riesgo de desarrollar la enfermedad y así prevenir o disminuir estas lesiones inducidas por radiación.

Con lo que mejorará sustancialmente la capacidad de seleccionar un tratamiento óptimo de radioterapia para pacientes con cáncer, en los que esté indicado.

Actualmente en México, realizamos un ensayo prospectivo, sobre asociación entre los polimorfismos tipo SNP KDM3B rs17599026, SLC36A4 rs7120482, HSD17B2 rs11648233, IFNK/MOB3B rs17779457, con la toxicidad de vía genitourinaria y rectal post-radioterapia en pacientes con Cáncer de Próstata en una muestra de la población mexicana, el cuál esta próximo a publicar.

Agradecimientos: Instituto Politécnico Nacional, Conacyt, Escuela Militar de Graduados de Sanidad.

BIBLIOGRAFIA

1. GLOBOCAN 2018.- Number of new cases in 2018, both sexes, all ages, Mexico.
2. Sarah L Kerns, Radiogenomics: using genetics to identify cancer patients at risk for development of adverse effects following radiotherapy, *Cancer Discov*, 2014 Feb;4(2):155-65.
3. Ruiz J. Relación de la susceptibilidad genética y de las características anatomopatológicas del cáncer de próstata con los polimorfismos de nucleótido simple. Universidad Autónoma de Barcelona 2012.
4. Technologic issues in GWAS and follow-up studies. NCI 2007.
5. Kerns SL, Ostrer H, Rosenstein BS: Radiogenomics: Using genetics to identify cancer patients at risk for development of adverse effects following radiotherapy. *Cancer Discov* 4:155-165, 2014.
6. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 76: S3-9.
7. Defraene G, Van den Bergh L, Al-Mamgani A, et al. The benefits of including clinical factors in rectal normal tissue complication probability modeling after radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 82:1233-42.
8. Cella L, D'Avino V, Liuzzi R, et al. Multivariate normal tissue complication probability modeling of gastrointestinal toxicity after external beam radiotherapy for localized prostate cancer. *Radiat Oncol*. 2013; 8:22.
9. Edvardsen H, Landmark-Hoyvik H, Reinertsen KV, et al. SNP in TXNRD2 associated with radiation-induced fibrosis: a study of genetic variation in

- reactive oxygen species metabolism and signaling. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013; 86:791–9.
10. Andreassen CN, Barnett GC, Kerns SL, et al. Analysis of 5434 patients shows a link between the ATM codon 1853 SNP and the risk of radiation-induced toxicity. European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO); Vienna, Austria. 2014.
 11. Kerns SL, CMLW, Andreassen CN, et al. Radiogenomics: the search for genetic predictors of radiotherapy response. *Future oncology*. 2014; 10:2391–406.
 12. Guy RT, Santago P, Langefeld CD. Bootstrap aggregating of alternating decision trees to detect sets of SNPs that associate with disease. *Genet Epidemiol*. 2012; 36:99–106.
 13. Zhang Y. A novel bayesian graphical model for genome-wide multi-SNP association mapping. *Genet Epidemiol*. 2012; 36:36–47.
 14. Barry S. Rosenstein, Radiogenomics: Identification of Genomic Predictors for Radiation Toxicity. *Semin Radiat Oncol* 27:300-309, 2017.
 15. Sarah L. Kerns, Radiogenomics Consortium Genome-Wide Association Study Meta-Analysis of Late Toxicity After Prostate Cancer Radiotherapy, *JNCI J Natl Cancer Inst* (2020) 112(2): djz075