

GENETIC PREDICTORS OF RADIATION-INDUCED MORBIDITY IN PROSTATE CANCER PATIENTS

GENETSKI PREDIKTORI RADIJACIONE TOKSIČNOSTI KOD PACIJENATA SA KARCINOMOM PROSTATE

Jelena Stanić¹, Vesna Stanković¹, Snežana Voštinić¹, Marina Nikitović^{1,2}

¹ Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd, Srbija

² Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

Correspondence: simicans@gmail.com

Abstract

Cancer survivors often face adverse effects of treatment, which have a significant impact on morbidity and mortality. Normal-tissue side effects following radiotherapy (RT), as one of therapeutic modalities, are common and may seriously affect quality of life which is especially important in long-term prostate cancer (PC) survivors. Upgrading in our knowledge in radiation biology have led to the better understanding that genetics plays a significant role in determining a patient's predisposition to developing late RT toxicity, leading to the new field of research called "radiogenomics". With the evolution of DNA sequencing technologies and genomic analysis, radiogenomics made an appearance as a state-of-the-art science in the field of personalized medicine with the goal of detection the genetic determinants RT adverse reactions.

A single-nucleotide polymorphism (SNPs) - based assay could be used to predict the risk of RT side effects along with clinical features and treatment factors. Several SNPs have been identified that are associated with late radiation-induced morbidity in PC patients. Most importantly, these SNPs make up genes expressed in the tissues that are likely at the root of these symptoms, including the bladder, rectum, and small intestine, which are most exposed in PC RT. Furthermore, genome-wide association studies are likely to lead to an increasing number of genetic polymorphisms that can predict long-term RT complications.

Finally, radiogenomics attempts to predict which PC patients will show radiosensitivity, so that radiation oncologists, as well as surgeons, can change treatment accordingly in order to reduce side effects or increase the RT effectiveness.

Keywords:

biomarkers of
radiosensitivity,
radiation toxicity,
radiogenomics

Sažetak

Pacijenti oboleli od malignih bolesti kod kojih se očekuje dugoročno preživljavanje, često se suočavaju sa neželjenim efektima lečenja, koji imaju značajan uticaj na njihov morbiditet i mortalitet. Komplikacije radioterapije (RT), kao jednog od terapijskih modaliteta, su česte i značajno utiču na kvalitet života, što je od posebne važnosti kod dugoročnih pacijenata sa karcinomom prostate (KP). Napredak u razumevanju radiobiologije doveo je do saznanja da genetika igra značajnu ulogu u određivanju individualne osetljivosti na radijacionu toksičnost, što je rezultiralo razvojem nove naučne discipline pod nazivom „radiogenomika“. Evolucijom tehnologije sekvenciranja DNK i analize genoma, radiogenomika se pojavila kao najsavremenija grana u polju personalizovane medicine sa ciljem otkrivanja genetskih odrednica neželjenih reakcija na RT.

Test zasnovan na jednonukleotidnom polimorfizmu (JNP) mogao bi se koristiti, zajedno sa individualnim, kliničkim i terapijskim faktorima, za procenu rizika nastanka neželjenih efekata RT kod pacijenata sa KP. Identifikovano je nekoliko JNP koji su povezani sa kasnom radijacionom toksičnošću. Važno je napomenuti da ovi JNP konstituišu gene eksprimirane u tkivima mokraćne bešike, rektuma i tankog creva koji su najviše izloženi tokom RT KP i leže u osnovi ovih simptoma. Dalje, studije povezivanja gena na nivou celog genoma dovešće do otkrivanja sve većeg broja genetskih polimorfizama koji mogu predvideti RT toksičnost.

Cilj radiogenomike jeste određivanje koji će pacijenti sa KP pokazati radiosenzitivnost, tako da radijacioni onkolozi, kao i hirurzi, mogu u skladu sa tim da se odluče za odgovarajući terapijski modalitet kako bi smanjili radijacionu toksičnost ili povećali efikasnost RT.

Ključne reči:

biomarkeri
radiosenzitivnosti,
radijaciona toksičnost,
radiogenomika

Uvod

Karcinom prostate (KP) je najčešći maligni tumor u Sjedinjenim Američkim Državama, sa procenjenih 191,930 novih slučajeva i 33,330 smrtnih ishoda u 2020. godini (1). Radioterapija (RT) postaje neizostavni modalitet lečenja KP od šezdesetih godina 20. veka, razvojem visoko-energetskih linearnih akceleratora (2). Procenjeno je da oko polovina od 1,1 miliona pacijenata kojima je dijagnostikovano KP biva podvrgnuto RT svake godine, a petogodišnja relativna stopa preživljavanja približava se 100% za nemetastatsku bolest (3,4). Stopa izlečenja, pored stadijuma bolesti, zavisi i od doze zračenja koja se aplikuje na tumor (5).

Osnovni cilj u planiranju RT je eskalacija doze na tumor, uz maksimalnu poštedu susednih organa, tj. organa u riziku. Čak i uz primenu naprednih RT tehnika, kao što su trodimenzionalna konformalna RT (engl. *three-dimensional conformal radiotherapy*, 3D-CRT) i intenzitetom modulirana RT (engl. *intensity-modulated radiotherapy*, IMRT), RT je i dalje povezana sa značajnim rizikom od nastanka postiradijacionih komplikacija (6). Težina kao i kvalitet neželjenih reakcija na RT, zavise od okolnih struktura, upotrebe konkomitantne hemoterapije, faktora povezanih sa RT, kao i faktora povezanih sa pacijentom. Faktori povezani sa RT uključuju RT tehniku, ukupnu dozu (engl. *total dose*, TD), režim frakcionisanja i doza-volumen parametre (7-9). Faktori povezani sa pacijentom su komorbiditeti, pušenje i indeks telesne mase (10).

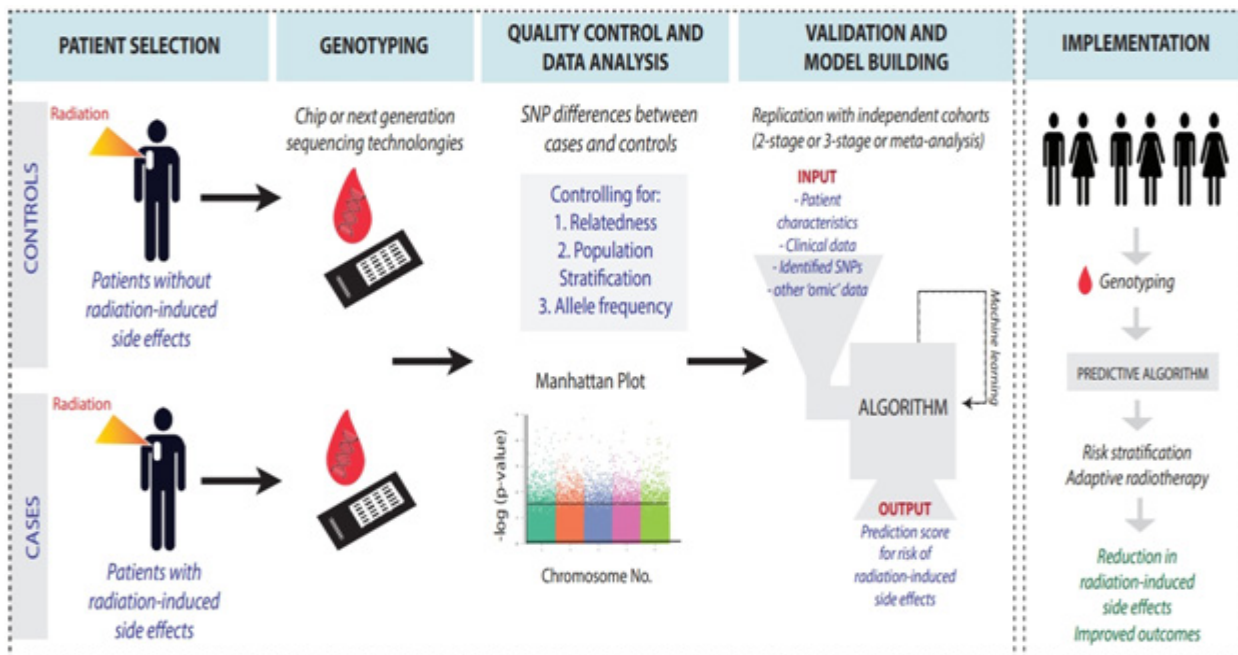
Međutim, i pored navedenih faktora, i dalje se ne može sa sigurnošću predvideti individualni rizik za nastanak komplikacija izazvanih zračenjem, kao ni njihov intenzitet (4).

Genetska osnova radiosenzitivnosti

Razvoj radio-indukovanog morbiditeta ima značajan uticaj na kvalitet života onkoloških pacijenata (11). Radijacioni onkolozi su među prvima prepoznali i analizirali terapijske komplikacije, a dostupna literatura o kasnim neželjenim efektima radioterapije mnogo je bogatija podacima u odnosu na ostale modalitete onkološkog lečenja, kao što su hemoterapija i hirurgija. Radijaciona toksičnost, međutim, i dalje ostaje često potcenjena i nedovoljno evidentirana. Klinička ograničenja trenutnih saznanja posledica su malog broja podataka o kofaktorima povezanim sa pacijentima, kao i interakcijama između raspodele doze zračenja i citotoksičnim ili molekularnim faktorima (5). Sve više se nameće potreba za određenim testom koji bi odražavao individualnu radiosenzitivnost i predviđao verovatnoću nastanka radijacione toksičnosti (slika 1).

Tokom poslednjih 15 godina, postoji sve veći interes za identifikovanje različitih genetskih varijanti, povezanih sa rizikom od razvoja radijacione toksičnosti. Evolucijom DNK sekvenciranja, radiogenomika se pojavila kao potpuno novo polje naučnog istraživanja sa ciljem pronalazjenja genetskih determinanti neželjenih reakcija na RT. Smatra se da će inovativne studije u oblasti radiogenomike rezultirati identifikacijom brojnih genetskih polimorfizama koji mogu predvideti radijacionu toksičnost (12).

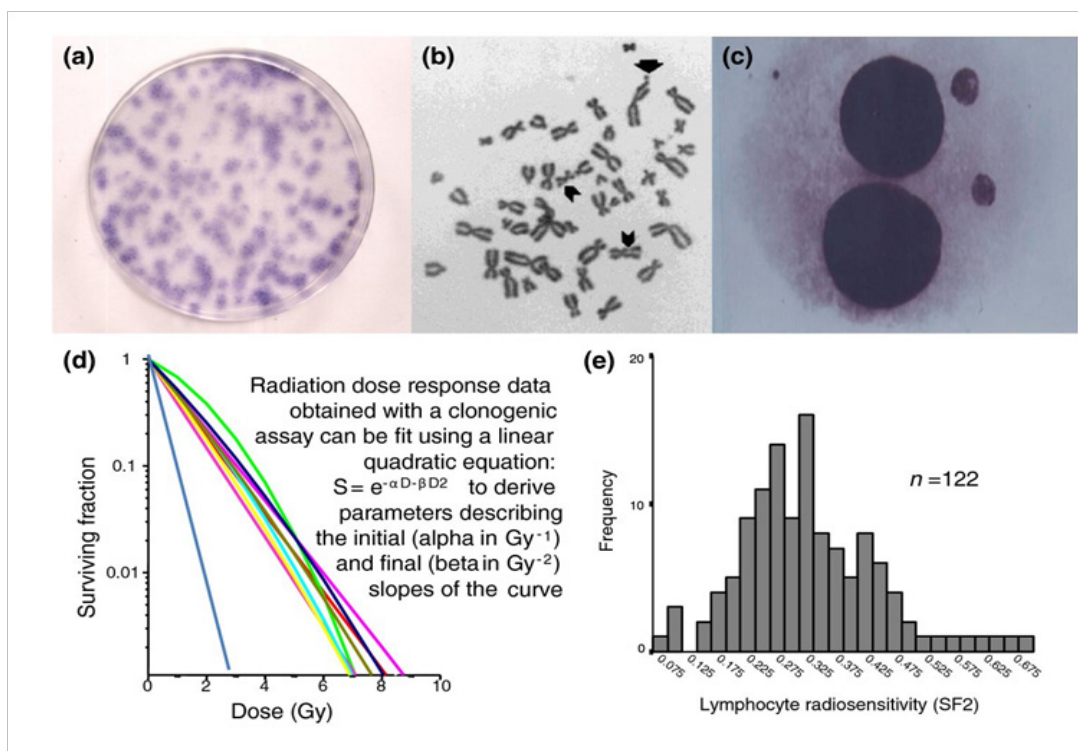
Radiosenzitivnost obuhvata širok pojam koji se može primeniti kako na ćelije, tako i na tkiva i pojedince. Različiti tipovi ćelija se razlikuju u radioosetljivosti, kao i ćelije različitih pojedinaca. Neka tkiva su tolerantnija na zračenje zbog svoje organizacije, npr. ako je mali deo pluća uništen velikom dozom zračenja, funkcija pluća može



Slika 1. Šematski prikaz genetskih varijanti radiosenzitivnosti i njihov prediktivni potencijal u odabiru adekvatnog onkološkog lečenja. Izvor: Benítez CM, Knox SJ. Harnessing genome-wide association studies to minimize adverse radiation-induced side effects. *Radiation oncology journal*. 2020;38(4):226.

se održati preostalim zdravim plućnim tkivom, ali ako je i mali deo kičmene moždine oštećen, to može dovesti do paralize. Dalje, tkiva mogu biti osetljivija na zračenje jer imaju viši nivo proliferacije ćelija. Pojedinci se takođe razlikuju u radiosenzitivnosti i to može biti povezano sa ćelijskom radiosenzitivnošću i/ili genomskom nestabilnošću.

Radiosenzitivnost se obično ispituje primenom različitih tipova ćelija, kao što su limfociti ili fibroblasti. Ćelije najpre bivaju ozračene određenom dozom zračenja i potom se mogu ispitivati pomoću nekoliko pristupa (**slika 2**). Zlatni standard je klonogeni test, koji je vrlo osetljiva metoda za merenje radiosenzitivnosti (13).



Slika 2. Merenje radiosenzitivnosti (a) Kolonije fibroblasta uzgajane iz uzorka ljudske kože. (b) G2 test: uzorak periferne krvi, deoba limfocita se stimuliše mitogenim fitohemaglutininom, nakon 72 sata ćelije se ozračuju sa 0,5 Gy, a nakon 30 minuta dodaje se kolcemid u trajanju od 60 minuta da zaustavi ćelije u metafazi, koje su bile u G2 kada je ozračen. Broj aberacija hromozoma (strelice) boduje se u odnosu na zračene kontrole. (c) Test mikronukleusa: limfociti periferne krvi se ozračuju sa približno 2 Gy i inkubiraju se 2 dana, dodaje se citohalazin B da bi se sprečila podela citoplazme nakon mitoze, a ćelije se skupljaju nakon jednog dana i broji se broj mikronukleusa na 100 do 1.000 ćelija. (d) Krive preživljavanja za određeni broj pojedinaca, ataksija telangiektazija (plava linija) pokazuje ekstremnu ćelijsku radiosenzitivnost. (e) Normalne osobe se razlikuju u radioosetljivosti sa distribucijom koja je približno normalna (13).

Publikovano je više studija čiji je cilj bio ispitivanje i identifikacija prediktivnih biomarkera za nastanak radijacione toksičnosti. Utvrđeno je, da je pojedinačna radiosenzitivnost procenjena korišćenjem *in vitro* ozračenih limfocita pacijenata, u korelaciji sa normalnim reakcijama tkiva, a jednonukleotidni polimorfizmi (JNP) povezani su sa akutnim i kasnim morbiditetom izazvanim zračenjem (14-16). S obzirom na to da budući klinički protokoli imaju za cilj poboljšanje kvaliteta života onkoloških pacijenata, potrebno je identifikovanje faktora povezanih sa individualnom radiosenzitivnošću i to pre nego što se pacijenti podvrgnu RT (17, 18).

Genetska osnova radijacione toksičnosti kod pacijenata sa karcinomom prostate

Savremeni terapijski pristup, kako lokalizovanog, tako i metastatskog KP, podrazumeva čitav spektar modaliteta lečenja, od krajnje nepotrebnog tretmana akcidentalnih, indolentnih KP kod starijih muškaraca, do izostanka radikalnijih terapijskih mera agresivnih tumora kod mlađih muškaraca, kada postoji ozbiljna pretnja po kvalitet života pacijenta. Od izuzetne je važnosti pronaći ravnotežu između benefita i neželjenih efekata RT (slika 3) (19).

Posebno područje interesovanja je proučavanje JNP-a, gde je postignut veliki napredak u identifikovanju JNP-a povezanih sa radijacionom toksičnošću (20).

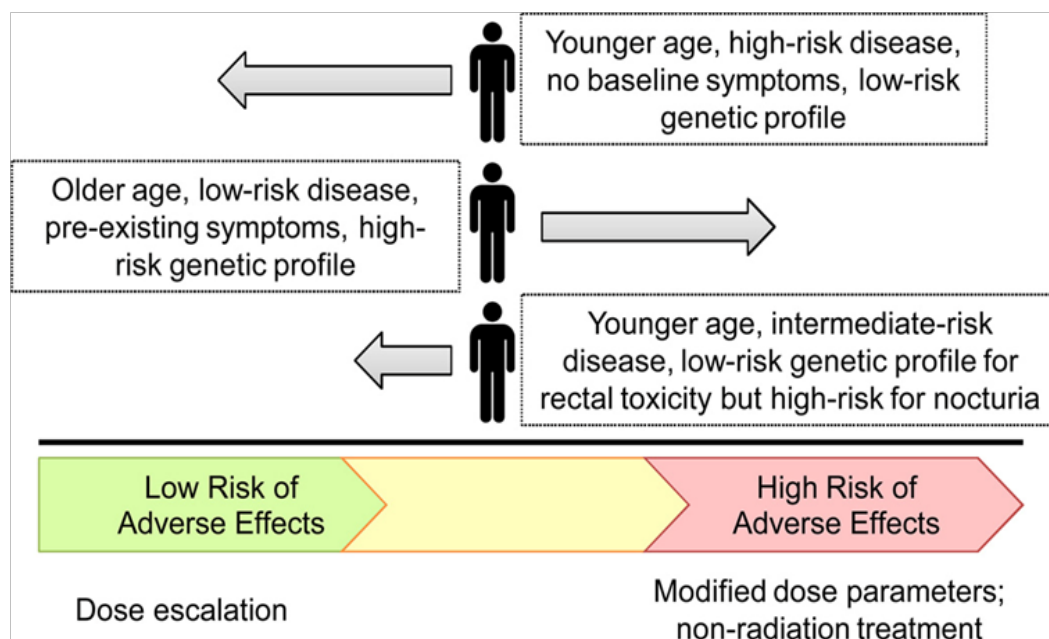
Radiogenomski konzorcijum (engl. *The Radiogenomic Consortium*, RGC) (21) osnovan je u Mančesteru u Velikoj Britaniji 2009. godine. Njihov zajednički interes bila je identifikacija različitih genetskih varijanti, pre svega JNP-a, povezanih sa razvojem toksičnosti izazvane zračenjem. Prvi cilj RGC-a je bio da razviju test koji može da predvidi kod kojih pacijenata postoji najveća verovatnoća da će razviti negativne efekte zračenja nakon standardnog RT tretmana. Drugi

cilj bio je identifikacija molekularnih puteva, odgovornih za RT toksičnost normalnih tkiva, identifikovanjem gena koji poseduju JNP povezane sa razvojem neželjenih reakcija na RT. RGC je meta-analizom obuhvatio četiri studije povezivanja celog genoma (engl. *Genome-wide association studies*, GWAS) kako bi povećao statističku snagu za otkrivanje dodatnih faktora rizika. Otkriveno je da faktori rizika za kasnu toksičnost uključuju ne samo genetiku, već i dozimetrijske parametre, komorbiditete i demografske karakteristike pacijenata (22).

Kerns (*Kerns*) i saradnici (23) pokazali su da je veoma važno identifikovanje dovoljnog broja JNP-a za definisanje genetskog profila povećanog rizika, koji bi imao kliničku upotrebu, što zavisi od postojanja višestrukih heterogenih kohorti pacijenata. Cilj je bio pokazati da multicentrične RT kohorte mogu biti usklađene i analizirane kako bi se identifikovali rizični JNP-ovi i to povećanjem broja analiziranih pojedinaca. Njihova studija je obuhvatila preko 1500 pacijenata sa KP iz četiri medicinska centra, lečenih primenom RT u kurativnom pristupu. Toksičnost zračenja procenjivana je 1,5–2,5 godine nakon RT tretmana. Dve godine nakon RT, kod 17,8% (277 od 1557) je registrovano rektalno krvarenje, 15,0% (212 od 1410) je ispoljilo povećanu učestalost mokrenja, a kod 8,1% (101 od 1245) je evidentiran smanjen protok urina. Meta-analizom su identifikovana dva JNP-a. Oni se nalaze unutar gena koji se eksprimiraju u tkivima na koje negativno utiče RT karlične regije, kojoj pripada i RT KP, i tu spadaju mokraćna bešika, rektum i tanko crevo.

Šak (*Schack*) i saradnici (4), u studiji koja je obuhvatila 96 pacijenata sa KP, lečenih radikalnom RT, dozama od 70 -78 Gy, identifikovali su devet JNP-a koji su povezani sa kasnom radijacionom toksičnošću.

Takođe je utvrđeno i da genetski proizvod ATM gena (engl. *Ataxia Telangiectasia Mutated*, ATM) igra presudnu ulogu u biološkom odgovoru na jonizujuće



Slika 3. Multivarijabilni prediktivni model koji uključuje JNP, kliničke faktore i faktore lečenja za klasifikaciju pacijenata na osnovu rizika od razvoja neželjenih efekata (29).

zračenje. Nekoliko studija je pokazalo da ATM gen sadrži funkcionalni JNP povezan sa povećanim rizikom od RT toksičnosti. Jedna od njih je studija RGC-a, koja je meta-analizom obuhvatila 5456 pacijenata iz 17 različitih grupa, gde je 2759 pacijenata lečeno primenom RT zbog raka dojke, a 2697 pacijenata je bilo podvrgnuto RT a zbog KP. Analizirano je osam entiteta toksičnosti, a to su: ukupna toksičnost, akutna toksičnost, kasna toksičnost, akutna rektalna toksičnost, kasna rektalna toksičnost, akutna dermalna toksičnost, telangiektazija, i fibroza. Ova studija je ubedljivo pokazala značajnu povezanost između određenog alela na ATM genu i povećanog rizika od nastanka radijacione toksičnosti (10).

U studiji Čezaretija (*Cesaretti*) i saradnika (24) ispitano je da li je prisustvo genetskih promena u genu ATM povezano sa rektalnim krvarenjem, i da li je u korelaciji sa zapreminom rektuma i aplikovanom dozom. Studija je obuhvatila 180 pacijenata sa KP koji su bili podvrgnuti brahiterapiji (BT) ili kombinaciji transkutane RT sa BT i imali najmanje jednu godinu praćenja. Pokazalo se da je posedovanje genetskih varijanti u genu ATM, povezano sa razvojem proktitisa izazvanog zračenjem i to kod pacijenata koji su primili punu terapijsku dozu.

Retrospektivna kohortna studija, sprovedena na 124 pacijenta sa KP, koji su prethodno lečeni primenom 3D-CRT, ispitivala je moguću povezanost između JNP-a u genima koji kodiraju prepoznavanje/popravljavanje oštećenja DNK i proteina koji učestvuju u metabolizmu steroida, u odnosu na pojavu radijacione toksičnosti. Identifikovani su JNP-ovi u genima LIG4, ERCC2 i CIP2D6 kao mogući biomarkeri za predviđanje individualnog rizika nastajanja RT komplikacija (25).

Pretpostavlja se da popravka oštećenja DNK izazvanog zračenjem igra presudnu ulogu u razvoju neželjenih reakcija na RT. Analizirana je konstitutivna ekspresija mRNK repair gena, kako bi se utvrdilo da li su obrasci ekspresije mRNK prediktivni za akutne neželjene efekte povezane sa RT. U prospektivnoj studiji na 406 pacijenata sa KP, lečenih primenom IMRT, neželjeni događaji su praćeni pomoću uobičajenih kriterijuma toksičnosti, a analizirani su konstitutivni profili ekspresije mRNK da bi se predvidela akutna klinička radiosenzitivnost ili radiorezistencija. Zaključeno je da konstitutivna ekspresija DNK repair gena može uticati na razvoj akutnih komplikacija kod pacijenata lečenih RT, a da visoki nivoi ekspresije ovih gena podržavaju zaštitu od neželjenih reakcija (26).

Valdanji (*Valdagni*) i saradnici (27) su u svojoj studiji pokušali da objasne zašto, uprkos odličnom odnosu doze zračenja i volumena rektuma koji prima određenu dozu (engl. *Dose-Volume Histogram*, DVH), kod nekih pacijenata sa KP dolazi do ispoljavanja kasnog rektalnog krvarenja (engl. *Late Rectal Bleeding*, LRB), a kod nekih pacijenata sa nepovoljnim DVH, ne. Odabrano je trideset pacijenata koji su podvrgnuti 3D-CRT, dozama većim od 70 Gy: 10 pacijenata iz grupe sa niskim rizikom (rektalni DVH bio je $V 70\text{Gy} < 20\%$ i $V 50\text{Gy} < 55\%$) imalo je LRB gradusa 2-3, 10 pacijenata u visoko-rizičnoj grupi ($V 70\text{Gy} > 25\%$ i $V 50\text{Gy} > 60\%$) imalo je LRB gradusa

2 - 3, a 10 pacijenata u grupi visokog rizika bilo je bez toksičnosti. Poređenja ovih grupa pokazala su mnoge konstitutivne razlike: devet gena je pokazalo značajnu nishodnu regulaciju u grupi sa niskim rizikom za krvarenje u odnosu na visoko-rizičnu grupu praćenu krvarenjem i visoko-rizičnu grupu bez krvarenja. Kod četiri gena je uočena značajna ushodna regulacija i to u visoko-rizičnoj grupi bez LRB, u poređenju sa ostalim grupama. Zaključili su da prediktivna vrednost osetljivosti i rezistencije LRB gena, identifikovanih u studiji, obećava, i da bi je trebalo testirati na većem broju pacijenata.

Kada govorimo o postiradijacionim komplikacijama na genitourinarnom traktu, približno 50% pacijenata sa KP ima akutne urinarnе simptome, i to uglavnom nokturiju. Pretpostavlja se da, pored kliničkih faktora koji se odnose na samog pacijenta, kao i faktora povezanih sa RT, i genetska komponenta doprinosi razvoju urogenitalne radijacione toksičnosti.

U studiji De Langa (*De Langhe*) i saradnika, ispitivana je povezanost dozimetrijskih i kliničkih faktora i polimorfizama transformišućeg faktora rasta beta 1 ($\text{TGF}\beta\text{-1}$), sa razvojem akutne nokturije izazvane zračenjem. Studija je obuhvatila 322 pacijenta sa KP, lečenih primarnom ili postoperativnom RT. Zaključeno je da su radikalna prostatektomija, prisustvo simptoma nokturije pre RT tretmana i alteracija $\text{TGF}\beta\text{-1}$ gena, faktori koji učestvuju u razvoju akutne nokturije izazvane zračenjem (28).

Imajući u vidu rizik za nastanak RT komplikacija, koje dalje ograničavaju efikasnost samog lečenja, postoji veliko interesovanje za bolje razumevanje opisanih genetskih faktora koji, kod određenog broja pacijenata, uzrokuju nastajanje radijacione toksičnosti. Treba imati u vidu i da kod nekih tumora u početnom stadijumu ili onih sa niskim rizikom za relaps, kao što je karcinom prostate u ranoj fazi, profil radioterapijskih neželjenih efekata može nadmašiti očekivanu korist lečenja, te pacijent u tom slučaju, može odabrati aktivno praćenje umesto RT (29).

Zaključak

Neželjene reakcije na RT su česte i značajno utiču na kvalitet života pacijenata. One se ne mogu objasniti samo parametrima povezanim sa RT ili individualnim karakteristikama pacijenata. Razvoj ovih prediktivnih modela je od suštinskog značaja za definisanje populacije pacijenata koji će imati korist od RT i koji su u riziku za nastanak toksičnosti. U cilju što preciznijeg predviđanja toka maligne bolesti, lokalne kontrole tumora i nastanka neželjenih efekata RT, neophodno je integrisanje kliničkih, bioloških, dijagnostičkih, kao i podataka specifičnih za lečenje, što predstavlja zajednički interes radijacionih onkologa, medicinskih fizičara i molekularnih biologa. Imajući u vidu navedeno, razvoj personalizovanog radioterapijskog plana lečenja, sa unapred definisanim genetskim parametrima, značajno će poboljšati kvalitet života mnogih pacijenata, uključujući i one sa rakom prostate.

Literatura

- Siegel R.L, Miller K.D, Jemal A. Cancer statistics. 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020; 70:7-30.
- Dulaney CR, Osula DO, Yang ES, Rais-Bahrami S. Prostate Radiotherapy in the Era of Advanced Imaging and Precision Medicine. *Prostate Cancer.* 2016;2016:4897515.
- Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse SF, et al. Bethesda, MD: 2016. Apr, SEER Cancer Statistics Review, 1975–2013, National Cancer Institute. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/, based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site.
- Schack LMH, Petersen SE, Nielsen S, Lundby L, Høyer M, Bentzen L, et al. Validation of genetic predictors of late radiation-induced morbidity in prostate cancer patients. *Acta Oncol.* 2017;56(11):1514-21.
- Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, Eisbruch A, Jackson A, Marks LB, 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–S9.
- Thörnqvist S, Hysing LB, Tuomikoski L, Vestergaard A, Tanderup K, Muren LP, et al. Adaptive radiotherapy strategies for pelvic tumors – a systematic review of clinical implementations. *Acta Oncol.* 2016;55:943–58.
- Thor M, Olsson C, Oh JH, Petersen SE, Alsadius D, Bentzen L, et al. Urinary bladder dose-response relationships for patient-reported genitourinary morbidity domains following prostate cancer radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2015;119:117–22.
- Thor M, Olsson CE, Oh JH, Petersen SE, Alsadius D, Bentzen L, et al. Relationships between dose to the gastro-intestinal tract and patient-reported symptom domains after radiotherapy for localized prostate cancer. *Acta Oncol (Madr).* 2015;54:1326–34.
- Loganathan A, Schlothe AC, Hutton J, Yeoh EK, Fraser R, Dinning PG, et al. Pudendal nerve injury in men with fecal incontinence after radiotherapy for prostate cancer. *Acta Oncol.* 2015;54:882–8.
- Andreassen CN, Rosenstein BS, Kerns SL, Ostrer H, De Ruyscher D, Cesaretti JA, et al. Individual patient data meta-analysis shows a significant association between the ATM rs1801516 SNP and toxicity after radiotherapy in 5456 breast and prostate cancer patients. *Radiother Oncol.* 2016;121:431–9.
- Palumbo E, Piotto C, Calura E, Fasanaro E, Groff E, Busato F, et al. Individual Radiosensitivity in Oncological Patients: Linking Adverse Normal Tissue Reactions and Genetic Features. *Front Oncol.* 2019;9:987.
- Rattay T, Talbot CJ. Finding the genetic determinants of adverse reactions to radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2014;26(5):301-8.
- West CM, Barnett GC. Genetics and genomics of radiotherapy toxicity: towards prediction. *Genome medicine.* 2011;3(8):1-5.
- Borgmann K, Hoeller U, Nowack S, et al. Individual radiosensitivity measured with lymphocytes may predict the risk of acute reaction after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71(1):256-64.
- Lobachevsky P, Leong T, Daly P, Smith J, Best N, Tomaszewski J, et al. Compromised DNA repair as a basis for identification of cancer radiotherapy patients with extreme radiosensitivity. *Cancer Lett.* 2016;383(2):212-9.
- De Ruyck K, Van Eijkeren M, Claes K, Morthier R, De Paepe A, Vral A, et al. Radiation-induced damage to normal tissues after radiotherapy in patients treated for gynecologic tumors: association with single nucleotide polymorphisms in XRCC1, XRCC3, and OGG1 genes and in vitro chromosomal radiosensitivity in lymphocytes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62(4):1140-9.
- Herskind C, Talbot CJ, Kerns SL, Veldwijk MR, Rosenstein BS, West CM. Radiogenomics: A systems biology approach to understanding genetic risk factors for radiotherapy toxicity?. *Cancer Lett.* 2016;382(1):95-109.
- Pavlopoulou A, Bagos PG, Koutsandrea V, Georgakilas AG. Molecular determinants of radiosensitivity in normal and tumor tissue: A bioinformatic approach. *Cancer Lett.* 2017;403:37-47.
- Herr HW. Quality of life in prostate cancer patients. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 1997;47(4):207-17.
- SL, Kundu S, Oh JH, Singhal SK, Janelsins M, Travis LB, et al. The prediction of radiotherapy toxicity using single nucleotide polymorphism-based models: a step toward prevention. *Semin Radiat Oncol.* 2015;25:281–91.
- West C, Rosenstein BS, Alsnr J, Azria D, Barnett G, Begg A, et al. Establishment of a Radiogenomics Consortium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(5):1295-6.
- Barnett GC, West CM, Dunning AM, Elliott RM, Coles CE, Pharoah PD, et al. Normal tissue reactions to radiotherapy: towards tailoring treatment dose by genotype. *Nat Rev Cancer.* 2009;9(2):134-42.
- Kerns SL, Dorling L, Fachal L, Bentzen S, Pharoah PD, Barnes DR, et al. Meta-analysis of Genome Wide Association Studies Identifies Genetic Markers of Late Toxicity Following Radiotherapy for Prostate Cancer. *EBioMedicine.* 2016;10:150-63.
- Cesaretti JA, Stock RG, Atencio DP, Peters SA, Peters CA, Burri RJ, et al. A genetically determined dose-volume histogram predicts for rectal bleeding among patients treated with prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(5):1410-6.
- Damaraju S, Murray D, Dufour J, Carandang D, Myrehaug S, Fallone G, et al. Parliament M. Association of DNA repair and steroid metabolism gene polymorphisms with clinical late toxicity in patients treated with conformal radiotherapy for prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2006;12:2545–54.
- Hümmerich J, Werle-Schneider G, Popanda O, Celebi O, Chang-Claude J, Kropp S, et al. Constitutive mRNA expression of DNA repair-related genes as a biomarker for clinical radio-resistance: A pilot study in prostate cancer patients receiving radiotherapy. *Int J Radiat Biol.* 2006;82(8):593-604.
- Valdagni R, Rancati T, Ghilotti M, Cozzarini C, Vavassori V, Fellin G, et al. To bleed or not to bleed. A prediction based on individual gene profiling combined with dose-volume histogram shapes in prostate cancer patients undergoing three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(5):1431-40.
- De Langhe S, De Ruyck K, Ost P, Fonteyne V, Werbrout J, De Meerleer G, et al. Acute radiation-induced nocturia in prostate cancer patients is associated with pretreatment symptoms, radical prostatectomy, and genetic markers in the TGFβ1 gene. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85(2):393-9.
- 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):155-65.