

Cordoba 2016

Suceptibilidad individual a las radiaciones ionisantes

Prf Jean-Marc COSSET, Prf David AZRIA

SOMOS TODOS IGUALES FRENTE A LAS RADIACIONES IONIZANTES?

- ✘ La respuesta es claramente : **NO !**
- ✘ Un porcentaje muy débil de sujetos en la población general,
- ✘ Y un porcentaje probablemente mas importante de pacientes cancerosos
- ✘ Presentan una **hipersensibilidad** a las radiaciones ionizantes

UN DOCUMENTO DE BASE :

- ✘ La publicación N°79 de la CIPR :
- ✘ « Susceptibilidad Genética al Cáncer »
- ✘ El título señala bien que el motivo primario es una susceptibilidad individual expuesta al riesgo incrementado de cáncer (en particular radio-inducido) e igualmente a un riesgo aumentado de efectos determinísticos ...

ESTA PRESENTACIÓN :

- 1/ Síndromes o patologías asociadas a una hiper-radiosensibilidad
- 2/ Cual(es) test(s) de hiper-radiosensibilidad en 2016 ?

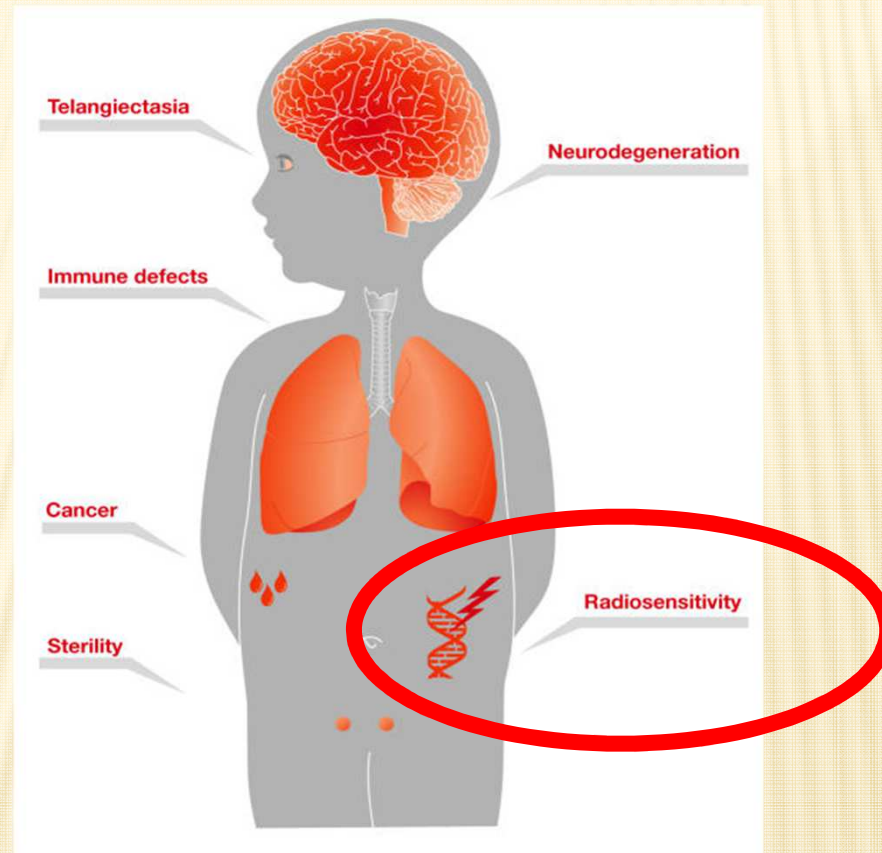
PATOLOGÍAS ASOCIADAS A UNA HÍPER-RADIOSENSIBILIDAD

- × Ataxia - telangiectasia
- × Fanconi
- × Predisposición genética al cáncer
- × Esclerodermia
- × Pacientes seropositivos HIV
- × Otras patologías ...

ATAXIA-TELANGIECTASIA

- ✦ Síndrome descrito por Broder en 1958 :
- ✦ « **Ataxia telangiectasia : un síndrome familiar progresivo de ataxia cerebelar, telangiectasia oculo-cutánea e infección frecuente** »
- ✦ Hoy en día se dice que se trata de un síndrome genético autosómico recesivo
- ✦ Ligado a una mutación del gen ATM
(situado en 11q22-23 ; Savitsky 1995)

ATAXIA-TELANGIECTASIA



MALIGNANCIES IN PEDIATRIC PATIENTS WITH ATAXIA TELANGIECTASIA

ROBYN C. MURPHY, WALTER E. BERDON, CARRIE RUZAL-SHAPIRO, ET AL

PEDIATR RADIOL (1999) 29: 225-230

***FIG. 2 (CASE 2)
TWENTY-SIX-
YEAR-OLD WOMAN WITH AT
DIAGNOSED AT AGE 4.
CT OF THE CHEST WITH
CAVITARY LUNG LESION;
BIOPSY PROVEN NON-
HODGKIN'S LYMPHOMA***



BR J CANCER. 2012 JAN 17;106(2):262-8.
**SEVERE REACTION TO RADIOTHERAPY FOR BREAST CANCER
AS THE PRESENTING FEATURE OF ATAXIA TELANGIECTASIA.**
BYRD PJ, SRINIVASAN V, LAST JI, SMITH A, BIGGS P, CARNEY
EF, EXLEY A, ABSON C, STEWART GS, IZATT L, TAYLOR AM.



Patient A-T213 has a milder form of A-T with biallelic ATM mutations, which may have contributed to breast cancer development, and certainly caused the severe radiation reaction. **Ataxia telangiectasia should be investigated as a potential cause of untoward severe early and late radiation reactions in breast cancer patients.**

ATAXIA-TELANGIECTASIA

Aquí conviene distinguir :

- ✘ Las formas homocigotas
- ✘ Las formas heterocigotas

Para las cuales los problemas se presentan de manera muy diferente ...

ATAXIA-TELANGIECTASIA

- × Las formas homocigotas :
- × **Extremadamente raras** : 1 caso sobre 300.000 a 400.000 individuos en la población general
- × Relacionadas a un aumento considerable de riesgo de cáncer asociado
(esencialmente linfomas - x 250 !- y cáncer de mama)

ATAXIA-TELANGIECTASIA

- × Las formas homocigotas :

- × Consideradas como si fuesen 3 a 4 veces mas sensibles a los efectos determinísticos que la población general

- × Corolario : una dosis bien tolerada por un paciente « normal » puede *matar* a un paciente homocigota por Ataxia ...

ATAXIA-TELANGIECTASIA

× Las razones de esta hiper-radiosensibilidad mayor :

No totalmente dilucidadas todavía:

Combinación probable de ;

- Alteración del « reconocimiento » de las lesiones radio-inducidas del ADN
- Error de reparación de lesiones de doble cadena
- Alteración de los « check points » del ciclo celular

(Foray 1997, Hoekstra 1997)

ATAXIA-TELANGIECTASIA

- ✘ Mutaciones ATM en pacientes que han presentado un cáncer radio-inducido ?
- ✘ Dos estudios disponibles **negativos** :
- ✘ Van Leeuwen (1999) y Nichols (1999)
- ✘ « *Mutaciones de la línea germinal heterocigoto ATM no contribuyen a las enfermedades radio-asociadas luego de la enfermedad de Hodgkin* »
(Nichols 1999)

ATAXIA-TELANGIECTASIA

✘ En conclusión :

✘ Ataxia Homocigota;

✘ Rarísima

✘ Patología pesada, normalmente bien conocida en un paciente dado; no debería entonces dar problemas: no irradiación o dosis MUY reducidas ...

ATAXIA-TELANGIECTASIA

- ✘ Ataxia heterocigota;
- ✘ Problema mas complejo ...
- ✘ Considerada hace 10 años como si fuesen LAS formas hipersensibles observadas en nuestros pacientes cancerosos
- ✘ Una serie de artículos no lo han confirmado !
- ✘ Pero se han buscado las mutaciones adecuadas ??
- ✘ Ver el trabajo de Tannuzzi (2002)
- ✘ A seguir !

FANCONI

- × Afección genética recesiva
- × Rara : 1/ 20.000 en la población general
- × Clínica : Anemia frecuentemente asociada à trastornos de la morfogénesis
- × Evolución habitual :
anemia–miéلودisplásica-leucemia aguda

FANCONI

- ✘ La hipersensibilidad a las radiaciones de estos pacientes es conocida a partir de los años 70 !
- ✘ Pacientes irradiados por cáncer asociados (por lo que el riesgo será aumentado) o por irradiación total o subtotal antes de un trasplante de medula ...
- ✘ Se estima groseramente que estos pacientes son dos veces más sensibles que la población general.

FANCONI

- ✘ Las razones de esta híper-sensibilidad ?
- ✘ Después de mucho tiempo; un rol por la extrema fragilidad cromosómica de estos pacientes, sea espontanea, o luego de Mitomicina C ?
- ✘ Problema en la reparación del ADN ?
- ✘ Ver Buchwald y Moustacchi , 1998 :
« Es la anemia de Fanconi causada por un defecto en el proceso de daño del ADN ? »

PREDISPOSICIÓN GENÉTICA AL CÁNCER

- ✘ El ejemplo mas espectacular ;
- ✘ El Retinoblastoma hereditario, o el riesgo de un segundo tumor es mucho mas elevado que en las formas esporádicas
- ✘ Pero este riesgo es aun (mucho) mas elevado en pacientes irradiados...

Predisposición genética al cáncer

✘ **Kleinerman, ASCO 1999 :**

✘ *« Entre los pacientes hereditarios, hemos notado un incremento significativo del riesgo de segundo cáncer de **36.7-veces**, luego de radioterapia comparado con ... un riesgo de 7.3-veces, para pacientes que no recibieron radioterapia »*

✘ *« Para la edad de 50 años en pacientes hereditarios, la incidencia acumulativa de cáncer secundario excedía el 58% entre pacientes RB que fueron irradiados ... »*

PREDISPOSICIÓN GENÉTICA AL CÁNCER

- ✘ Entre las otras predisposiciones, **BRCA 1** y **BRCA 2** han sido particularmente estudiadas
- ✘ Estos dos genes parecieran estar bien implicados de manera estricta en el proceso de reparación del ADN ...

PREDISPOSICIÓN GENÉTICA AL CÁNCER

- ✘ Koonin 1996 : Dominio común BRCA 1 y RAD 9
- ✘ Scully 1997 : « BRCA 1 y BRCA 2 interaccionan con hRAD 51 el cual es un componente clave del patrón de reparación del ADN »
- ✘ Sharan 1997 : « Embrión ratón BRCA 2 -/- son hipersensibles a las radiaciones ionizantes »
- ✘ Connor 1997 : El test de cometas en condición neutra sugiere un rol del BRCA2 en la reparación de rupturas de doble cadena...

PREDISPOSICIÓN GENÉTICA AL CÁNCER

- ✘ Patel 1998 : « Compromiso del BRCA 2 en reparación del ADN »
- ✘ Zhang 1998 : « BRCA 1 , BRCA 2 y ADN respuesta de daños »
- ✘ Abbott 1998 : « BRCA células defectuosas fueron incapaces de reparar ruptura de ADN de doble-cadena inducida por radiaciones ionizantes »
- ✘ Shen 1998 : « Portadores embrionarios Murine y mutación nula del BRCA son... híper-sensitivas a las radiación-gama »

PREDISPOSICIÓN GENÉTICA AL CÁNCER

- ✘ Pero esta fuerte convergencia de resultados experimentales **no encuentra su confirmación clínica ...**
- ✘ Gaffney (1998) estudió 30 pacientes con cáncer de mama mutado por BRCA 1 y 29 por BRCA 2 y *no encuentra ningún aumento de las reacciones agudas luego de la radioterapia .*

PREDISPOSICIÓN GENÉTICA AL CÁNCER

- ✘ Leong (2000): búsqueda de mutaciones BRCA 1 y 2 en 11 pacientes portadores de cáncer de mama que han presentado una híper-radio-sensibilidad marcada a causa de la radioterapia.
- ✘ *Ninguna mutación es encontrada en este grupo de pacientes !...*

PREDISPOSICIÓN GENÉTICA AL CÁNCER

- ✘ Referido a la radio-sensibilidad de los **tumores** mutados por BRCA 1 o 2 :
- ✘ Información contradictoria;
- ✘ Mejor pronóstico (mayor radio-sensibilidad ?) por Verhoog (1998) y Watson (1998)
- ✘ Pronóstico desfavorable (tumores mas agresivos?) en la experiencia del Instituto Curie de Paris (1998)

PREDISPOSICIÓN GENÉTICA AL CÁNCER

- ✦ Estos resultados han dado lugar igualmente a intensos cambios en la literatura sobre los **riesgos de la mamografía:**
- ✦ Den Otter (1993 et 1996) y Law (1997) previenen contra los riesgos teóricos de cáncer radio-inducido en las mujeres predispuestas ...
- ✦ Mettler (1996) , Feig (1997) y Beemsterboer (1998) calculan que, aun con las hipótesis más pesimistas, *el beneficio excede ampliamente el riesgo teórico ...*

PREDISPOSICIÓN GENÉTICA AL CÁNCER

× ICRP 79 :

× « *In most, if not all instances of familial cancer predisposition associated with the dominant inheritance of strongly expressing tumor suppressor gene mutations , there will be an absolute increase in the probability of radiation-induced cancer... »*

× Asimismo, el riesgo es difícil de cuantificar
(Chakraborty 1998)

ESCLERODERMIA

- ✘ Enfermedad del colágeno, caracterizada por una fibrosis similar a la fibrosis radio-inducida
- ✘ Luego de la radioterapia, *ha sido reportada una incidencia aumentada de complicaciones* (Delanian 1996, Aref 1996)
- ✘ En ciertos casos, la agravación no era solamente local (en territorio irradiado) pero también *generalizada* (Haustein 1990) ...

ESCLERODERMIA

- ✘ El incremento de *TGF Beta* hallado en las esclerodermias, podrían tener relación con esta toxicidad (Delanian 1996)
- ✘ En mas, los resultados de Mc Curdy (1997) sugieren *una alteración de la reparación del ADN* (test de cometas)

PACIENTES SEROPOSITIVOS HIV

Los radioterapeutas que tuvieron que irradiar los primeros pacientes HIV positivo, se tuvieron que confrontar a toxicidades, en particular de las mucosas, totalmente inhabituales ...

Hoy : mejor, pero ...

PACIENTES SEROPOSITIVOS HIV

✘ Muchos artículos continúan haciendo problema de la toxicidad severa luego de irradiar pacientes HIV +:

Costleigh 1995, Hautarz 1997, Leigh 1998 ...

PACIENTES SEROPOSITIVOS HIV

✦ *Las causas de esta hipersensibilidad?*

- ✦ Sobreinfecciones múltiples , en particular de la esfera ORL? La mejor puesta en marcha actual de las infecciones podría explicar la mejoría observada (?) ...
- ✦ Déficit en Glutación ? (Vallis 1991, Hugues-Davies 1991)
- ✦ Hipersensibilidad de fibroblastos ? (Formenti 1995)

OTRAS PATOLOGIAS

- ✘ Algunos Síndromes raros :
- ✘ Síndrome de Nijmegen Breakage (una forma de Ataxia ?)
- ✘ Fragilidad Idiopática Cromosómica (ICF)
- ✘ Síndrome de Cockayne
- ✘ Síndrome de Bloom

OTRAS PATOLOGIAS

La Enfermedad de Behcet :

✘ En un grupo de 4 pacientes portadores de una enfermedad de Behcet e irradiados por cancer, Cengiz (1999) observa 3 complicaciones muy severas ; plexitis actínica, fibrosis ureteral, necrosis cutánea ...

OTRAS PATOLOGIAS

La Diabetes ! :

✘ En una serie de 944 pacientes irradiados por un cancer prostático, Herold (1999) demostró que la diabetes es un factor independiente para :

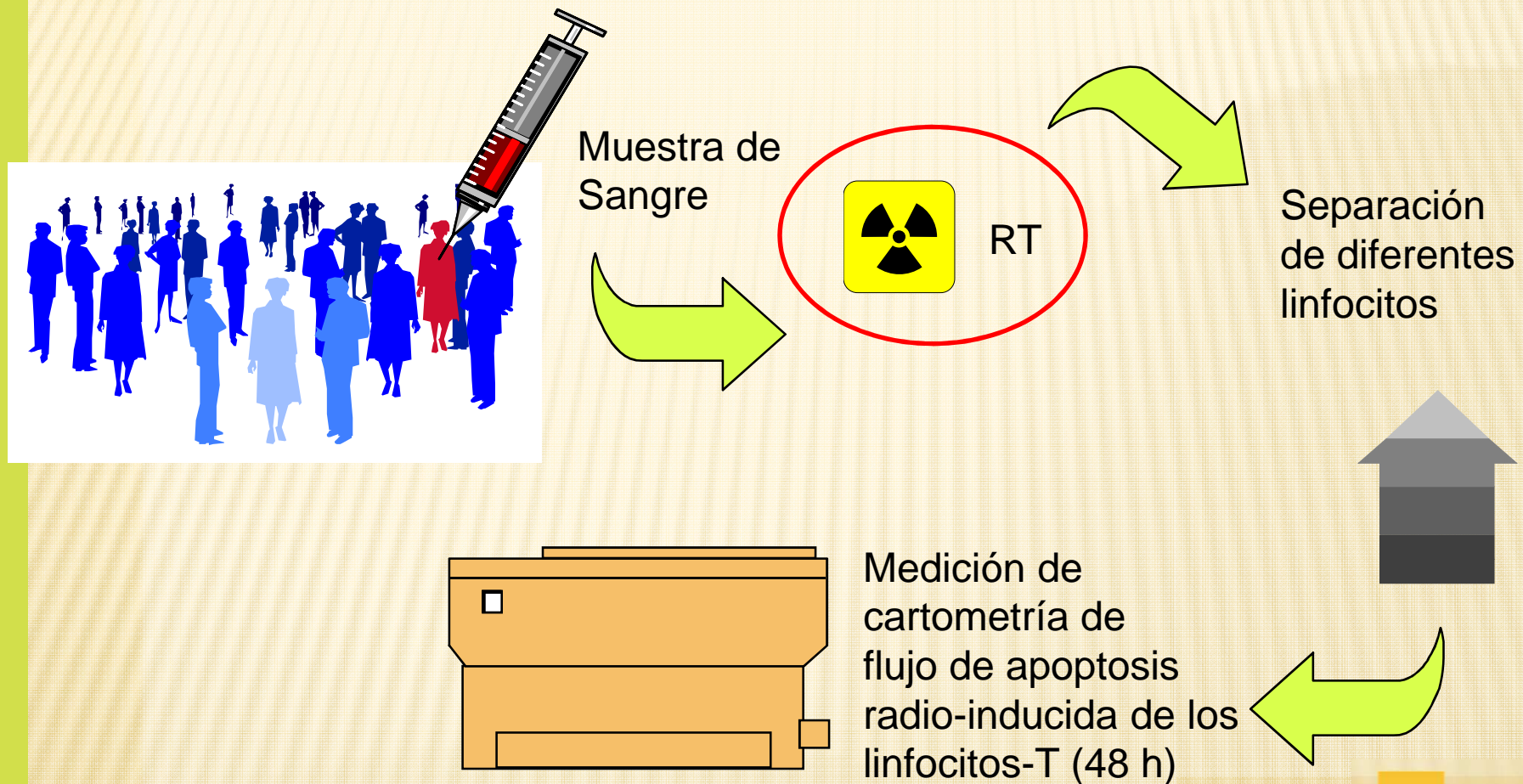
- La toxicidad gastro-intestinal grado 2
- La toxicidad genito-urinaria grado 2

**CUAL(ES) TEST(S) DE
RADIOSENSIBILIDAD ?**

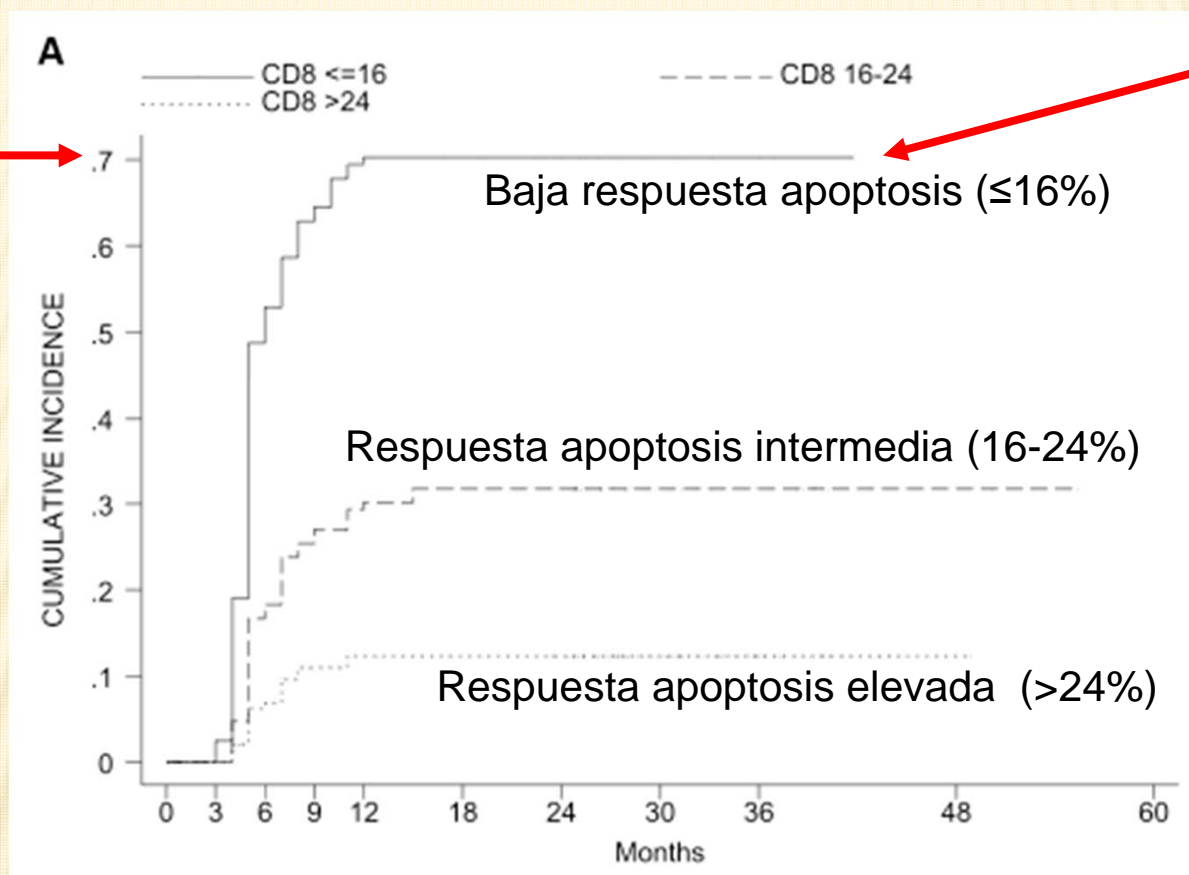
TEST DE RADIOSENSIBILIDAD

- ✘ Cultivo en “pozos” (« CAM-Plates ») ; tiempo consumido, poco preciso
- ✘ Test-cometa ; tiempo consumido , irrealidad en la clínica de rutina
- ✘ Micro-núcleo ; idem ...
- ✘ Biología molecular (ver mas lejos) ; interesante +++ , pero irrealizable para todos los pacientes (*Hoy ?*) !

ENSAYO APOPTOSIS LINFOCITARIA (L.A .ASSAY)



Apoptosis linfocitaria baja = aumento de efectos tardíos



Incidencia acumulativa de efectos tardíos grado 2 o mayor, respecto a apoptosis radio-inducida T-linfocitos CD8 en 399 pacientes

EN CONCLUSIÓN ; ENSAYOS PREDICTIVOS...

Identificar los normales; más interesante y preciso que identificar los «híper-sensibles» !

« Podemos mejorar el control local en un 20%,
aumentando la dosis total de RT en un 10% en
« pacientes normo-sensibles »

(excluyendo 15-20% de los pacientes mas
radio-sensibles) »

Bentzen SM, Radiother Oncol, 1997

APLICACIONES DIVERSAS

- × Correlacion significativa con genotipos (Single Nucleotid Polymorphisms; SNPs)
- × SNPs en genes candidatos: ATM, SOD, TGF, XRCC1, XRCC3, hHR21

MUCHAS GRACIAS



Hacia un perfil individual....

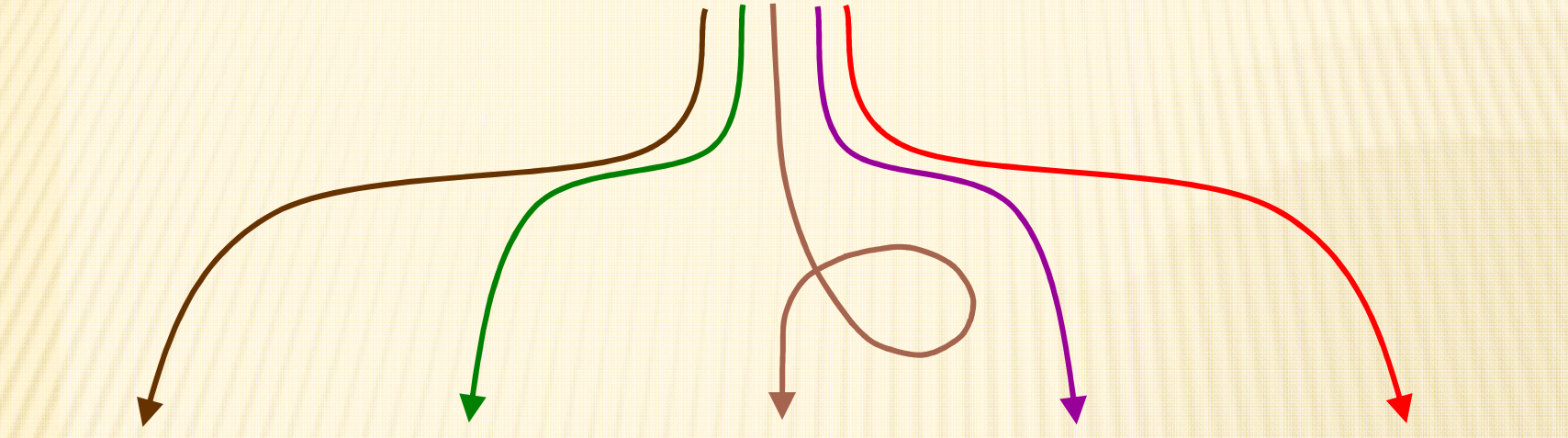
Pr David AZRIA

INSERM U896 – Université
Montpellier I

Département de Cancérologie
Radiothérapie

CRLC Val d'Aurelle , Montpellier,
France

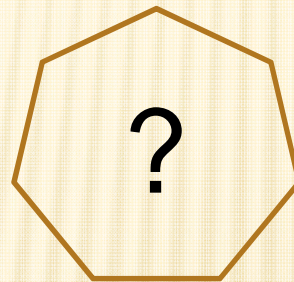
Inicio / Nacimiento



Muy resistente



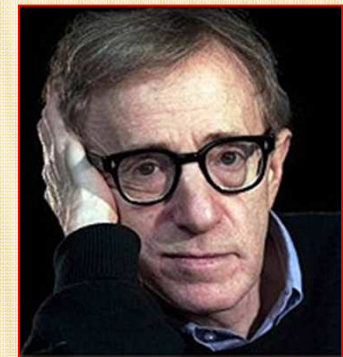
Resistente



Normal



Sensible

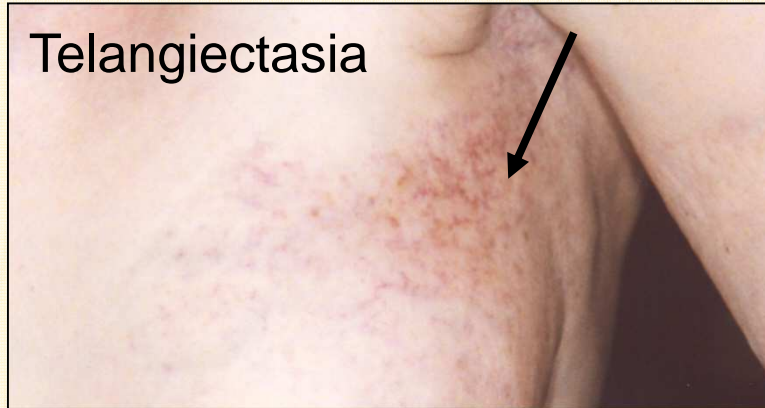


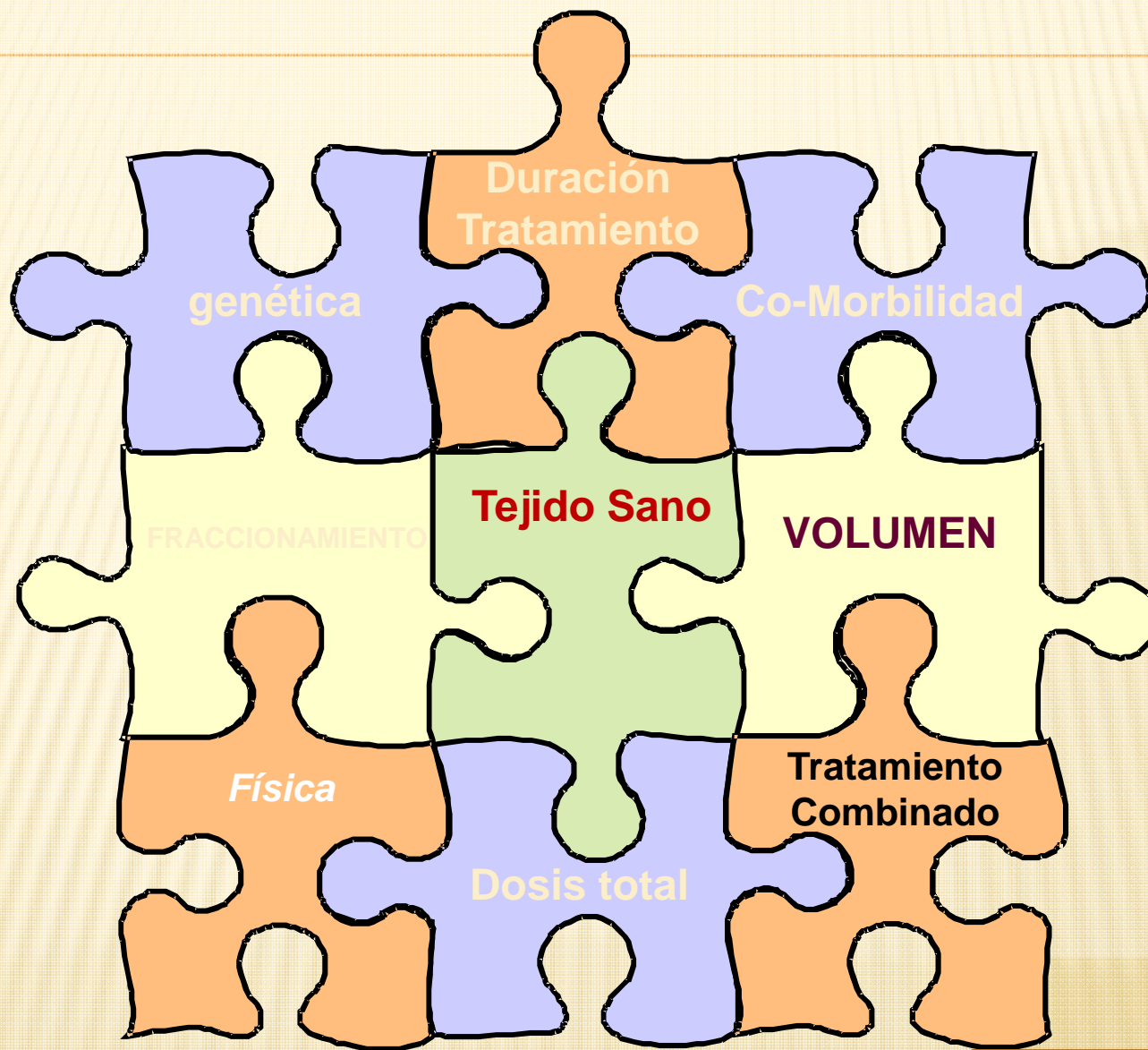
Muy sensible

EFECTO EN TEJIDO NORMAL LUEGO DE RADIOTERAPIA

- ✘ Importante variación aun luego de protocolo idéntico.
- ✘ Reacción aguda
 - + Durante tratamiento
 - + Generalmente pasajero
- ✘ Reacción tardía
 - + Meses luego de tratamiento
 - + Generalmente progresivo

Telangiectasia

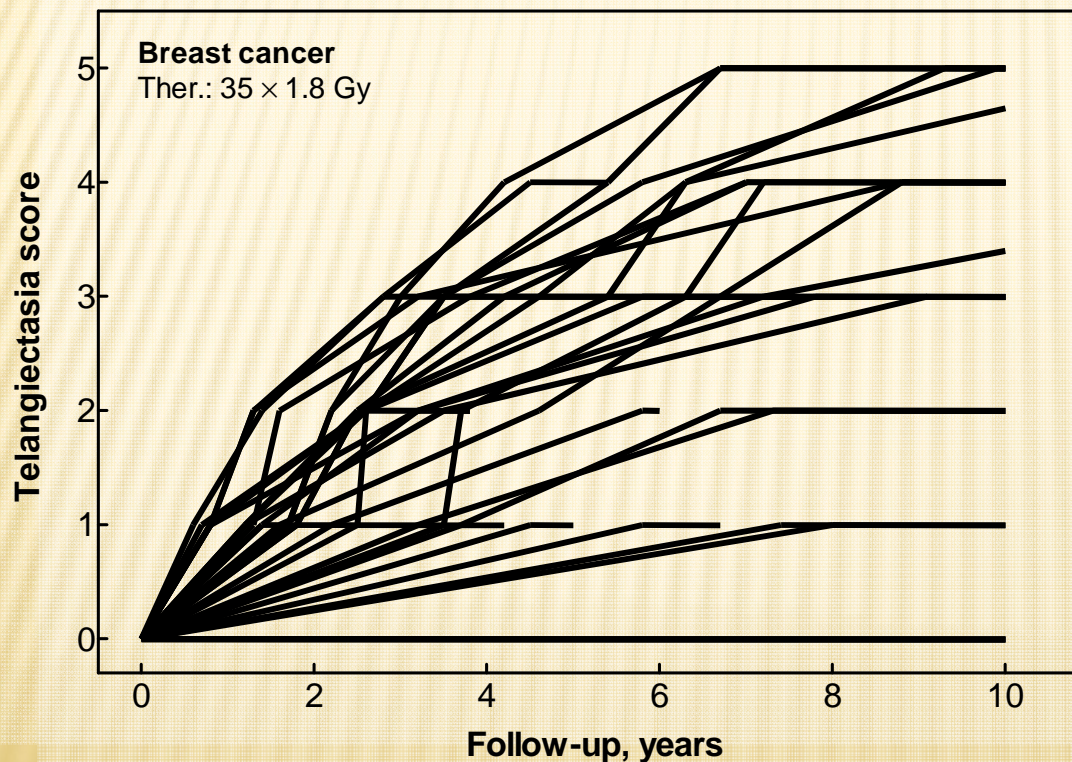




REACCIÓN TEJIDO NORMAL LUEGO DE RADIOTERAPIA

- × Importante variación luego de protocolo idéntico

Turesson et al. 1996



„Variaciones genéticas y factores extrínsecos no verificados serian la posible causa de la variabilidad en la reacción de tejidos normales luego de la irradiación .“

ENSAYO APOPTOSIS LINFOCITARIA (LA ASSAY)

- Dilución sanguínea 1:10 en RPMI medio
- Irradiación 0 y 8 Gy (oxic conditions)
- Incubación de 48hs.
- CD4 o CD8 FITC- anticuerpos conjugados para identificar población linfocitaria.
- Solución de lisis para lisis de electrolitos y fijación suave
- Tintura de ADN utilizando propidium iodide
- ARNase para digerir ARN
- FACScan

Decreased DNA et TUNEL positive = Apoptotic lymphocytes

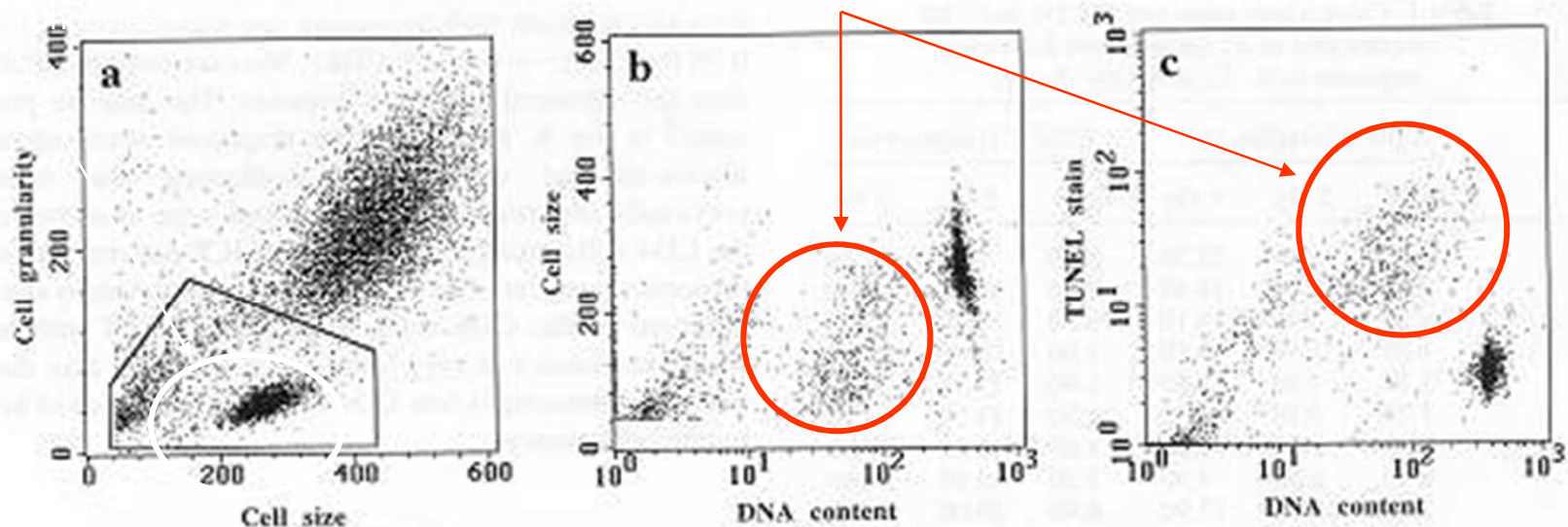


Fig. 2. (a-c) Dot plots of lymphocytes 24 h after 2-Gy irradiation, (a) Cell size versus cell granularity. All lymphocytes from the gated area in (a) are shown in (b) and (c). (b) Cell size versus DNA content. (c) DNA content versus TUNEL positive.



Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 38, No. 2, pp. 429-440, 1997
 Copyright © 1997 Elsevier Science Inc.
 Printed in the USA. All rights reserved
 0360-3016/97 \$17.00 + .00

PII S0360-3016(97)00038-2

● *Biology Contribution*

**RAPID ASSAY OF INTRINSIC RADIOSENSITIVITY BASED ON APOPTOSIS
 IN HUMAN CD4 AND CD8 T-LYMPHOCYTES**

MAHMUT OZSAHIN, M.D., PH.D.,* HÜLYA OZSAHIN, M.D.,† YUQUAN SHI, M.D.,*
 BOERJE LARSSON, PH.D.,* FRIEDRICH E. WÜRLER, PH.D.‡
 AND NIGEL E. A. CROMPTON, PH.D.*

*Institute for Medical Radiobiology of the University of Zurich and the Paul Scherrer Institute, Villigen-PSI, Switzerland;
 †Department of Immuno-Hematology, Zurich University Children's Hospital, Zurich, Switzerland; ‡Institute for Toxicology of the
 University of Zurich and the Federal Institute of Technology, Zurich, Switzerland



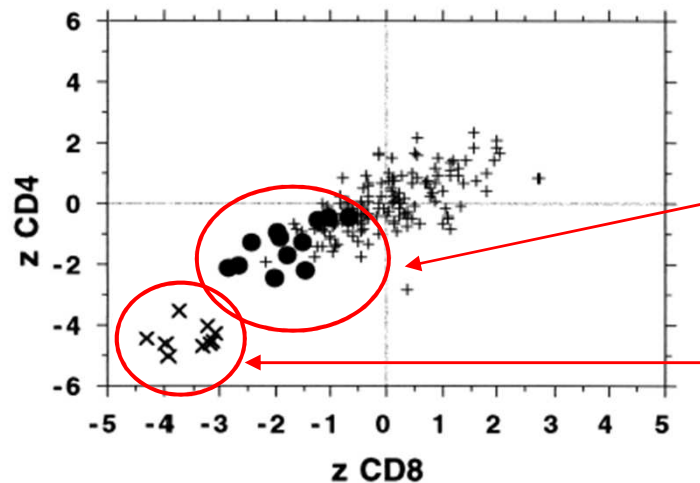
CLINICAL INVESTIGATION

Normal Tissues

ALTERED APOPTOTIC PROFILES IN IRRADIATED PATIENTS WITH INCREASED TOXICITY

NIGEL E. A. CROMPTON, PH.D., D.Sc.,* RAYMOND MIRALBELL, M.D.,† HANS-PETER RUTZ, M.D.,‡
FÜGEN ERSOY, M.D.,§ ÖZDEN SANAL, M.D.,§ DANIELLE WELLMANN, M.D.,|| SABINE BIERI, M.D.,¶
PHILIPPE A. COUCKE, M.D.,# GILLIAN C. EMERY, B.Sc.,* YU-QUAN SHI, M.D.,*
HANS BLATTMANN, PH.D.,* AND MAHMUT OZSAHIN, M.D., PH.D.#

*Radiation Medicine, Life Sciences Department, Paul Scherrer Institute (PSI), Switzerland; †Department of Radiation Oncology, Hôpital Cantonal Universitaire de Genève (HCUG), Geneva, Switzerland; ‡Department of Radiation Oncology, Kantonsspital Winterthur, Switzerland; §Immunology Division, Hacettepe Children's Hospital, Ankara, Turkey; ||Department of Radiation Oncology, Hôpital Cantonal de Fribourg, Switzerland; ¶Department of Radiation Oncology, Ospedale San Giovanni, Bellinzona, Switzerland; and #Department of Radiation Oncology, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Switzerland



Pacientes con toxicidad severa

Pacientes AT

105 donantes sanos, 48 pacientes normo-sensitivos, 12 pacientes híper-sensibles, 12 AT pacientes homocigotas, 8 desordenes genéticos varios

Baja tasa de apoptosis radio-inducida de linfocitos in vitro:
Híper-sensibilidad

Fig. 5. Apoptotic response of CD8 T-lymphocytes compared with the response of CD4 T-lymphocytes. Results from three cohorts of donors are displayed; + symbols = a combined cohort of 153 (105 + 48) normal responders; filled circles = a cohort of 12 enhanced radiosensitivity patients; large X symbols = a cohort of 9 ataxia telangiectasia homozygotes. The expected contribution of age was subtracted and the data are presented as z-scores (number

Cancer Therapy: Clinical

CD4 and CD8 T-Lymphocyte Apoptosis Can Predict Radiation-Induced Late Toxicity: A Prospective Study in 399 Patients

Mahmut Ozsahin,¹ Nigel E.A. Crompton,² Sophie Gourgou,³ Andrew Kramar,³ Ling Li,¹ YuQuan Shi,² Wendy Jeanneret Sozzi,¹ Abderrahim Zouhair,¹ René O. Mirimanoff,¹ and David Azria^{1,3}

Clin Cancer Res 2005;11(20) October 15, 2005

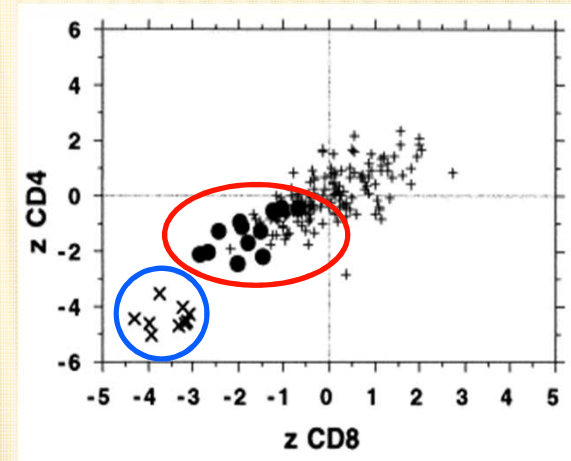
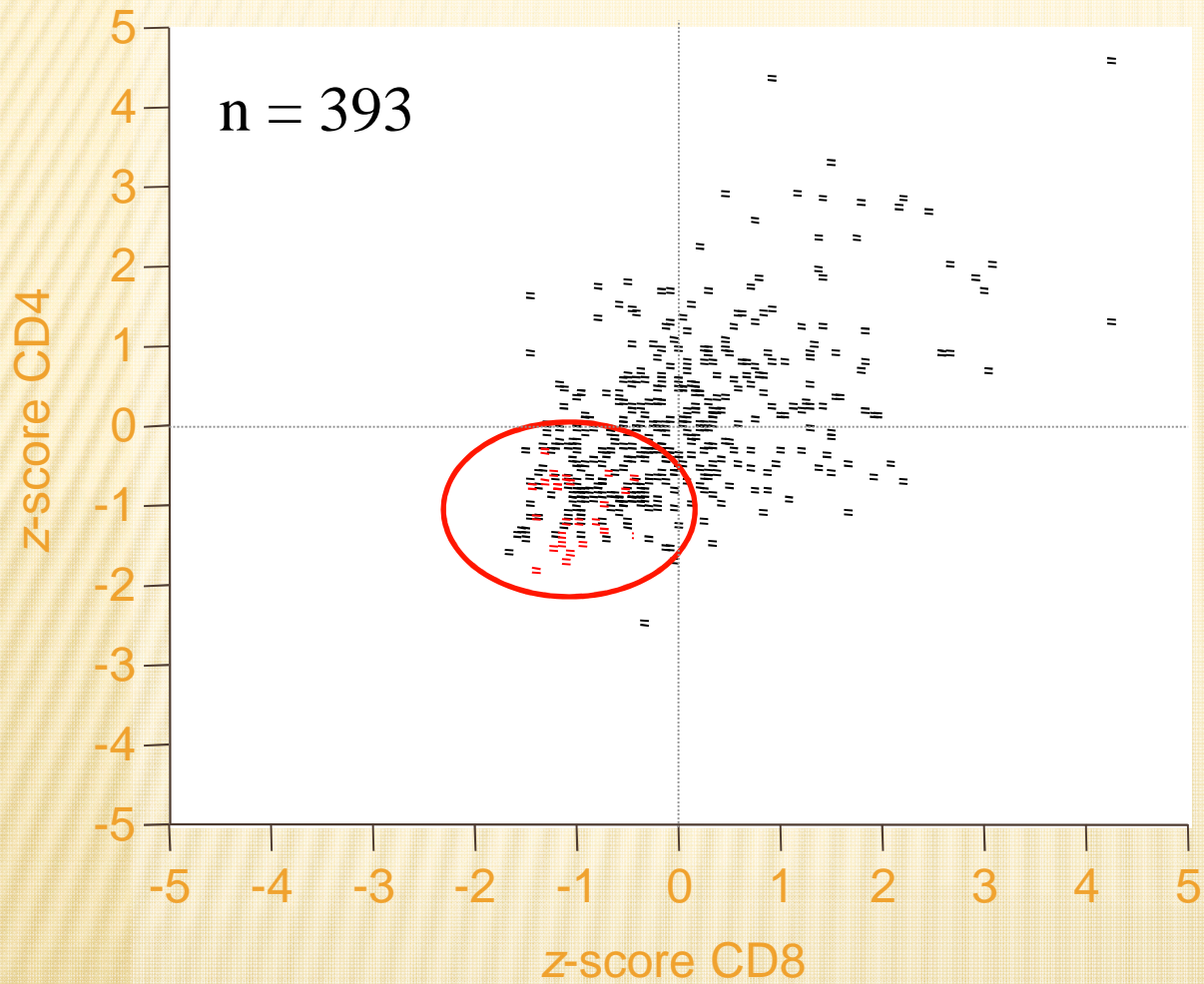
A « Schweizerische Krebsliga » Study
KFS 539 - 9 - 1997 & SKL 777-2-1999



ligue suisse contre le cancer

Versailles, France
December 2 - 4, 2009

APOPTOSIS RADIO-INDUCIDA DE CD4 & CD8 POR GRADO TOXICIDAD TARDIA 3







EDITORIAL

**RADIATION-INDUCED SIDE EFFECTS WITH OR WITHOUT SYSTEMIC THERAPIES:
PRIME TIME FOR PREDICTION OF INDIVIDUAL RADIOSENSITIVITY**

DAVID AZRIA, M.D., PH.D.,* BARRY S. ROSENSTEIN, PH.D.,† AND MAHMUT OZSAHIN, M.D., PH.D.‡

*Department of Radiation Oncology, CRLC Val d'Aurelle, Montpellier, France; †Department of Radiation Oncology, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, and New York University School of Medicine, New York, NY; and
‡Department of Radiation Oncology, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland

Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 71, No. 5, pp. 1293–1294, 2008



PHRC 2005

**DELEGATION REGIONALE
A LA RECHERCHE CLINIQUE
Languedoc - Roussillon - Montpellier**

**Protocole de Recherche Clinique
PHRC 2005
- appel à projet national -**

Nom du Demandeur

Dr David AZRIA

Discipline

ONCOLOGIE RADIOTHERAPIE

Titre du projet : Evaluation prospective multicentrique d'un test prédictif des toxicités tardives après radiothérapie par le taux d'apoptose lymphocytaire CD8 radio-induite: Application aux cancers du sein et de la prostate

clinicaltrial.gov: #NCT00893035

Evaluación prospectiva multicéntrica del test predictivo de toxicidades tardías luego de radioterapia, por el rango de apoptosis radio-inducida en linfocitos-T CD8 :

Aplicación en Cáncer de Mama y Próstata

Inclusión estimada: 862 ptes.

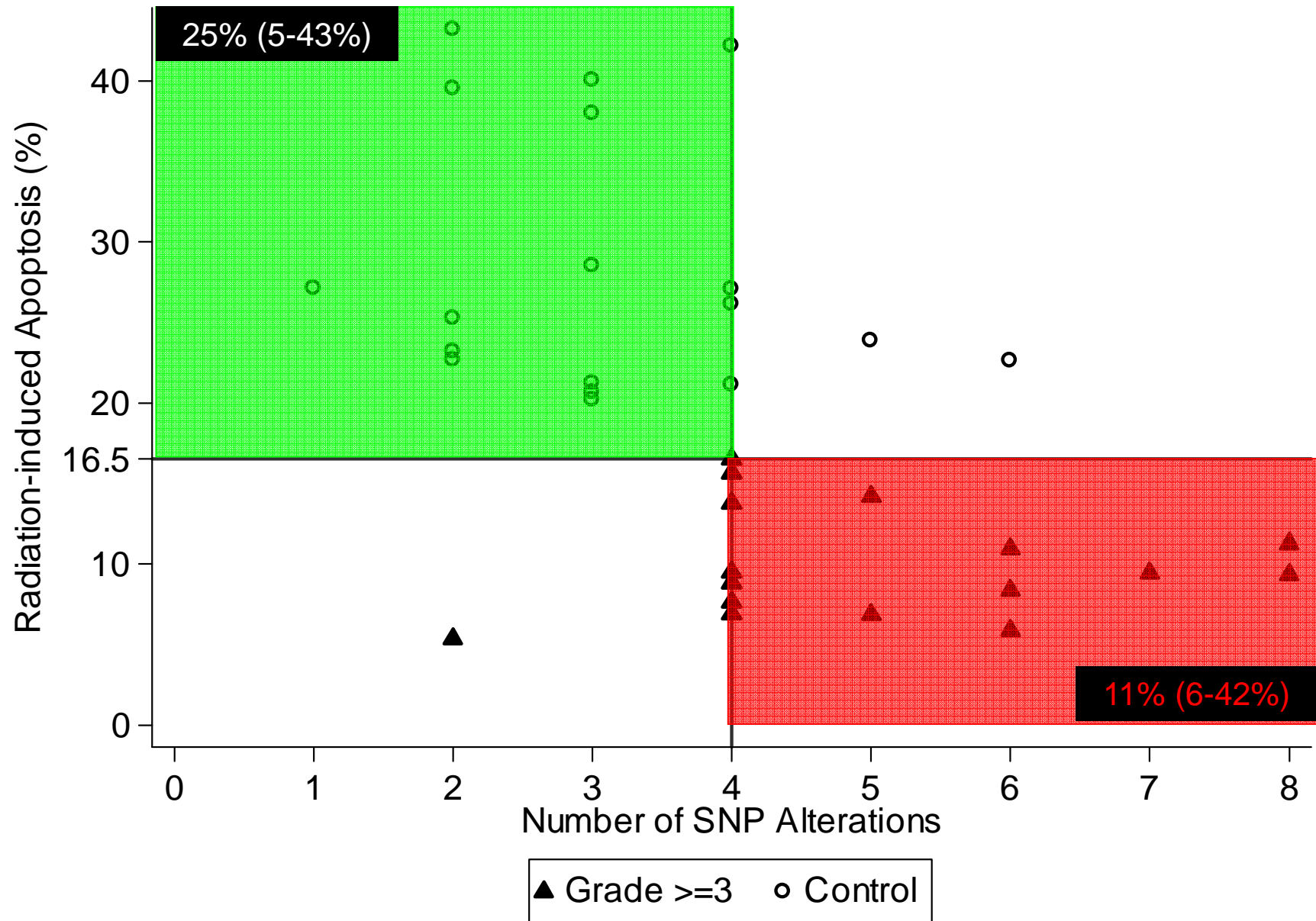
Fecha inicio del estudio: Junio 2006

Fecha estimada de finalización:

Diciembre 2010

(Fecha final de recolección primaria de datos para evaluación inicial)

$p = 0.004$



Azria et al., Clin Cancer Res 2008



ENSAYO APOPTOSIS LINFOCITARIA (LA ASSAY)

El ensayo puede seleccionar aprox. 75-80 de 100 pacientes con una valor predictiva de 99%:

Ninguno de los 75-80 seleccionados tendrá, por lo tanto, complicaciones severas utilizando dosis y fraccionamiento estándar (99% exactitud) .



- ✘ Los mas recientes datos ; qué rol para los « SNPs » ?

- ✘ Radiat Oncol. 2013 May 22;8:125
- ✘ SNPs in genes implicated in radiation response are associated with radiotoxicity and evoke roles as predictive and prognostic biomarkers.
- ✘ Alsbeih G, El-Sebaie M, Al-Harbi N, Al-Hadyan K, Shoukri M, Al-Rajhi N.

× **METHODS:**

- × A cohort of 155 patients was included.

× **RESULTS:**

- × Univariate analysis showed significant association ($P < 0.05$) with radiation complications for 6 SNPs (ATM G/A rs1801516, HDM2 promoter T/G rs2279744 and T/A rs1196333, XRCC1 G/A rs25487, XRCC5 T/C rs1051677 and TGFB1 C/T rs1800469) Multivariate logistic regression has further sustained these results suggesting predictive and prognostic roles of SNPs.

- ✘ Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013 Jun 1;86(2):350-7
- ✘ Novel single-nucleotide polymorphism markers **predictive of pathologic response** to preoperative chemoradiation therapy in rectal cancer patients.
- ✘ Kim JC, Ha YJ, Roh SA, Cho DH, Choi EY, Kim TW, Kim JH, Kang TW, Kim SY, Kim YS.
- ✘ **CONCLUSION:**
- ✘ The candidate marker COR02A rs1985859 and the putative marker FAM101A rs7955740 may be of value for the prediction of radiosensitivity to preoperative CRT ...

- × Radiother Oncol. 2012 Dec;105(3):289-95.
- × Individual patient data meta-analysis **shows no association** between the SNP rs1800469 in TGFB and late radiotherapy toxicity.
- × Barnett GC, Elliott RM, Alsner J et al.
- × **CONCLUSION:**
- × This meta-analysis **has not confirmed** previous reports of association between fibrosis or overall toxicity and rs1800469 genotype in breast cancer patients

- × Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013 Feb 1;85(2):460-5.
- × **No effect** of the transforming growth factor β 1 promoter polymorphism C-509T on TGFB1 gene expression, protein secretion, or cellular radiosensitivity.
- × Reuther S, Metzke E, Bonin M, Petersen C,
- × CONCLUSION:
- × Our data indicate that any association between the SNP C-509T of TGFB1 and risk of normal tissue toxicity cannot be ascribed to a functional consequence of this SNP, either on the level of gene expression, protein secretion, or cellular radiosensitivity.

- ✘ Luego : no tan simple ...
- ✘ A seguir !