Roger Guilherme Rodrigues Guimarães

**Avaliação de diferentes formas de delineamento da
medula óssea e correlação com a toxicidade
hematológica em pacientes com câncer de canal anal
submetidos à quimiorradioterapia**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Oncologia

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Heloisa de Andrade
Carvalho

São Paulo

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Guimarães, Roger Guilherme Rodrigues

Avaliação de diferentes formas de delineamento da medula óssea e correlação com a toxicidade hematológica em pacientes com câncer de canal anal submetidos à quimiorradioterapia / Roger Guilherme Rodrigues Guimarães. -- São Paulo, 2021.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Oncologia.

Orientadora: Heloisa de Andrade Carvalho.

Descritores: 1.Neoplasias do ânus 2.Tratamento farmacológico 3.Radioterapia 4.Medula óssea 5.Variações dependentes do observador

USP/FM/DBD-040/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedico esta tese

À minha família: Mãe, Pai, Dani, Bru;
e a Deus e a Darwin.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, em primeiro lugar, à minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Heloisa de Andrade Carvalho, por todo o conhecimento transmitido, e por toda a confiança, que vem depositando em mim, desde a residência médica no HC-FMUSP. Ao longo dessa longa jornada, sempre se mostrou intelectualmente estimulante, paciente, generosa e persistente, além de todas as outras qualidades que se procura num orientador. Ajudando nas escolhas, respeitando o meu tempo, e, sempre apoiando as minhas ações e decisões que culminaram neste estudo. Como ensinou Leonard Mlodinow: “o orientador certo é importante num curso de doutorado, não só por ser necessário se dar bem com seu mentor, mas, também, porque o caminho pode ser pedregoso se os interesses não estiverem alinhados”. Dr^a. Heloisa, meu, verdadeiro, muito obrigado!

Agradeço, também, à minha co-orientadora, Prof^a. Dr^a. Karina de Cássia Braga Ribeiro por toda ajuda, paciência, disponibilidade e direção, nos meus telefonemas intermináveis, na análise de dados, nessa parceria nova, que já nasceu consolidada. Muito obrigado!

Esta tese, fundamentalmente, apoia-se na ajuda e atenção de seus colaboradores: Ícaro, Daniel, Kleber, Rodrigo, Gabriela, Hugo, Diogo, Roberto Cassetta, Roberto Sakuraba, Prof^a. Dr^a. Karina de Cássia Braga Ribeiro e Prof^a. Dr^a. Heloisa de Andrade Carvalho que com suas habilidades ímpares e complementares proporcionaram que este estudo de fato se concretizasse. É importante dizer que Ícaro Thiago de Carvalho, Kleber Leandro, Roberto Kenji Sakuraba, Rodrigo Souza Dias, Francisco Roberto Cassetta Junior e, sem dúvida, a Prof^a. Dr^a. Heloisa de Andrade Carvalho foram mais que colaboradores, foram parte fundamental desta tese e contribuíram decisivamente para a concretização deste material. Mas nada seria concreto, sem ajuda e o apoio de Luciane Cardoso, assistente da gerência do programa de pós-graduação em oncologia da FMUSP, sempre disposta e solícita. (Luciane, muito obrigado!); e sem o vigor, entusiasmo, vontade e disposição de Cristina Helena Ferreira Fonseca Guedes. Agradeço, ainda, à Prof^a. Maria do Carmo Malavasi por toda ajuda e compreensão e ao auxílio valioso e fundamental do Prof. Dr. Rodrigo Fernando Pereira.

Agradeço a compreensão e ajuda dos meus chefes do Hospital Paulistano e do Americas - United Health Group (UHG): Dr. Fernando Meton de Alencar Câmara Vieira, Dr. Luis Gustavo Garavelli, Dr. Valter Furlan e ao Dr. Luis Artur Sutic da Silva Paes e aos funcionários, ex-funcionários e amigos dos Serviços de Radioterapia do Hospital Paulistano e da UHG, principalmente, nas pessoas do Kleber Leandro, Dr. Patrizio Morison, Breno Saffran Barbosa, Álvaro Luiz da Rocha Caetano que, indiretamente, através de suas atitudes, proporcionaram ações que vieram a possibilitar que se realizasse esta tese.

Agradeço, também, aos projetos democráticos e cibernéticos de Alexandra Elbakyan e da Mestre Débora Ribeiro Santos associada à Flávia de Siqueira Neves e Luís Felipe Cabral que proporcionaram que este material fosse mais rico e diversificado. Agradeço, ainda, ao estímulo e inspiração das leituras de Mack Roach III, Anthony Laurence Zietman e Brent S. Rose. Bem como, a Carl Edward Sagan e Leonard Mlodinow, que proporcionaram alívio através de seus textos e a Gilberto Passos Gil Moreira, Caetano Emanuel Viana Telles Veloso e Arnaldo Augusto Nora Antunes Filho com suas, não menos inspiradoras, composições.

Nada disso seria possível se eu não contasse com os exemplos de mestres inspiradores desde a graduação, na Faculdade Estadual de Medicina de São José do Rio Preto: Prof. Dr. Antônio Pádua Neves, Prof^a. Dr^a. Emirene M. T. Navarro da Cruz, Prof. Dr. Marcelo Urbano Ferreira, Prof^a. Dr^a. Patrícia Maluf Cury, Prof. Dr. André Luciano Baitello, Mestre Kenji Miyazaki, Prof. Dr. João Vicente de Paiva Neto, Prof. Dr. José de Castilho Cação e, principalmente, aos meus dois maiores inspiradores, na graduação: Prof. Dr. José Paulo Cipullo e Prof. Dr. Antônio Augusto Cais dos Santos e, depois, na residência no HC-FMUSP e na Faculdade de Medicina da USP: Prof^a. Dr^a. Heloisa de Andrade Carvalho, Prof. Dr. Eduardo Weltman, Prof^a. Dr^a. Herbeni Cardoso Gomes, Prof^a. Dr^a. Rosangela Corrêa Villar; Prof^a. Dr^a. Danielle Bivanco de Lima; Dr. Daniel Fernandes Saragiotto, Prof. Dr. Gilberto Castro Júnior; Prof. Dr. Bruno Arantes Dias, Prof^a. Dr^a. Teresa Yae Takagaki; Prof. Dr. Jose Eluf Neto; Prof. Dr. Luis Alberto Saporetto, Prof. Dr. Toshio Chiba; e, mais tarde, na vida profissional, a Mestre Débora Maria Brandão Russo, Prof. Dr. Roberto Kenji Sakuraba; Dr. Mario Ribeiro, Prof^a. Dr^a. Heloisa de Andrade Carvalho, Prof^a. Dr^a. Herbeni

Cardoso Gomes; Prof^a. Dr^a. Karina de Cássia Braga Ribeiro; e, especialmente: Dr. Ícaro Thiago de Carvalho e Dr. Lavoisier Fragoso de Albuquerque.

Agradeço, verdadeiramente, à minha amada e querida esposa e minha melhor amiga, Danielle Bivanco de Lima, minha mais importante inspiração para seguir em frente, cada dia, na vida, e, também, no mundo acadêmico. A Dani é, de longe, a melhor pessoa que eu conheço e mais do que a dedicatória desta tese, ela merece ser reconhecida como a principal motivadora para eu fazer este estudo. Incentivou, realizou a análise estatística, orientou e opinou. Além de médica, professora, esposa e amiga, desdobrou-se integralmente como mãe-pai da Bruna, quando este doutorado começou pra valer. Dani, sem sua ajuda, seu amor, seu carinho, sua dedicação, sua companhia, sua compreensão, seu incentivo e sua alegria esta tese não sairia... De verdade: Obrigado!!! Amo você!

Agradeço a minha filha amada e querida, Bruna, ela é a mais linda e inteligente das crianças, e o mais importante motivo de eu viver – é o amor das nossas vidas. Ela energiza a minha vida, fortalece e anima, cada momento. Ajuda, fundamentalmente, a não se viver só de trabalho. Muito curiosa e esforçada, como futura cientista, estimula o papai a seguir com os estudos. Obrigado, Bru-Bru! Foram meus queridos pais, Maria Luiza Rodrigues Guimarães e José Roger Monteiro Guimarães, que me proporcionaram todas as condições de eu ser quem sou, com sacrifícios, esforço, dedicação e carinho. Agradeço muito a vocês, pai e mãe, pelo exemplo e por todo o esforço, de quem verdadeiramente venceu na vida. Obrigado por tudo que me proporcionaram e ainda proporcionam!

Como não falar da minha família postiça: Maurício Garcia Guedes, Cristina Helena Ferreira Fonseca Guedes, Luli e Theo, e, principalmente, Bruno Arantes Dias, Ana Carolina Aretakis Dias e das minhas sobrinhas do coração: Diana e Alice. Vocês tornam a vida melhor a cada churrasco, ida ao Guaraú, num almoço, ou num simples telefonema. Agradeço, também, fundamentalmente, ao meu amigo Daniel Fernandes Saragiotto, minha dupla de zaga, desde a residência e, depois, parceiro de tantos casos na vida profissional. Ele, junto com a Dani e o Dr. Lavoisier Fragoso de Albuquerque formaram a tríade crítica desta tese. Lendo, relendo, sugerindo e corrigindo, mesmo nos acréscimos do segundo tempo da prorrogação... Ainda, agradeço aos amigos da

Confraria do Gregório: Ana Carolina Pires Rezende, Guilherme Nevola Teixeira, Ícaro Thiago de Carvalho, Patrícia Bailão Aguilar e Lavoisier Fragoso de Albuquerque - o chefe. Vocês, todos, a cada jantar, em cada piada e risada ajudam a gente a ficar mais contente para poder seguir em frente. A parceria e amizade do Ícaro e da Aninha vem me apoiando, mais que em radioterapia, nas decisões da vida. Obrigado!

Agradeço aos amigos Alexandre Bittencourt Pedreira, Bruno Arantes Dias e Paulo Facciolla Kertzman que não entendem nada de futebol, mas que sabem bastante de política e sempre discutem muito comigo, ajudando a gente a divergir e, ao mesmo tempo, respirar mais leve. Agradeço ainda a minha amiga Neide Kertzman, amigona da minha esposa, e, que de vez em quando, ortopedicamente, empresta o marido para mim. Agradeço as amigas-médicas e médicas-amigas: Dr^a. Verena Castellani Vitor Santos e Dr^a. Tatiana da Rocha e Souza, que cuidam bem de mim e/ou da minha família, há tempos.

Parece lugar comum, mas é a mais absoluta e sincera verdade: agradeço aos pacientes que me fizeram ser o médico que sou hoje, aos alunos da FMUSP, para quem dei aula, aos residentes do HC e a todos que não consegui nomear aqui, mas que contribuíam direta e indiretamente para esta tese. Meu muitíssimo obrigado!

EPÍGRAFE

*“Sei que a arte é irmã da ciência.
Ambas filhas de um Deus fugaz;
Que faz num momento e, no mesmo
momento, desfaz.”*

Gilberto Gil, século XX.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

SUMÁRIO

	Lista de Abreviaturas e Siglas	
	Lista de Símbolos	
	Lista de Tabelas	
	Lista de Figuras	
	Resumo	
	Summary	

1.	INTRODUÇÃO	1
1.1	O câncer e sua importância global e no Brasil	1
1.2	Câncer e radioterapia	9
1.3	Câncer e quimioterapia	9
1.4	Quimiorradioterapia no câncer de canal anal	10
1.5	Toxicidade relacionada à quimioterapia	12
1.6	Agentes quimioterápicos utilizados no câncer de canal anal	13
1.6.1	Mitomicina (MMC)	14
1.6.2	5-Fluorouracil (5-FU)	14
1.6.3	Capecitabina	15
1.6.4	Cisplatina (CDDP)	16
1.7	Avanços tecnológicos e redução de iatrogenias na irradiação pélvica	17
1.7.1	Principais volumes relacionados à radioterapia	17
1.7.2	Toxicidade relacionada à radioterapia	26
1.8	Modalidades de radioterapia	32
1.9	Preservação da função esfinteriana	33
1.10	Tratamento atual	37
1.11	Modelo de tratamento	38
2.	OBJETIVOS	39
2.1	Objetivo Primário	39
2.2	Objetivo Secundário	39
3.	MÉTODOS	40
3.1	Critérios de inclusão	41

3.2	Critérios de Exclusão	42
3.3.	Definição da amostra	42
3.4	Protocolo de tratamento	43
3.4.1	Radioterapia	43
3.4.1.1	Tomografia de simulação	43
3.4.1.2	Sistema de Planejamento Tridimensional	43
3.4.2	Quimioterapia	44
3.5	Coleta dos dados	46
3.6	Classificação da toxicidade hematológica	47
3.7	Delineamento das estruturas de interesse	48
3.8	Análise dosimétrica	55
3.9	Análise Estatística	57
4.	RESULTADOS	57
4.1	Quimioterapia	62
4.2	Radioterapia	63
4.3	Associação entre dose recebida e nadires hematológicos	69
4.3.1	Avaliação do delineamento	69
4.3.2	Leucopenia	71
4.3.3	Neutropenia	72
4.3.4	Plaquetopenia	73
5.	DISCUSSÃO	75
6.	CONCLUSÃO	117
7.	ANEXOS	118
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	142

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
CDDP	Cisplatina
CGIAE	Coordenação-Geral de Informações e Análises Epidemiológicas
Conprev	Coordenação de Prevenção e Vigilância
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> v3 – versão 3 v4 – versão 4 v5 – versão 5
CTV	<i>Clinical target volume</i>
DASIS	Diretoria de Apoio Administrativo ao Sistema de Saúde
D(n)	Dia (n) do tratamento de quimiorradioterapia
DRR	<i>Digitally reconstructed radiograph</i>
DVH	Histograma dose-volume
EORTC	<i>European Organization for the Research and Treatment of Cancer</i>
FH	<i>Free hand</i>
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
5-FU	5-Fluorouracil
GCG	<i>Gastrointestinal Cooperative Group</i>
GTV	<i>Gross tumour volume</i>
HC	Hospital das Clínicas
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HPV	Papiloma Vírus Humano
HU	Unidade Hounsfield
IAEA	Agência Internacional de Energia Atômica
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICESP	Instituto do câncer do Estado de São Paulo
IGRT	Radioterapia guiada por imagem
IMRT	Radioterapia de intensidade modulada
INCA	Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva
IT	<i>Ilium total</i>
LP	<i>Lower pelvis</i>
LSS	Região lombossacra
MMC	Mitomicina
MP	Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão
MS	Ministério da saúde
OAR	<i>Organs at risk</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PTV	<i>Planning target volume</i>
QRT	Quimiorradioterapia
RNA	Ácido ribonucleico
RT	Radioterapia
RTOG	<i>Radiation Therapy Oncology Group</i>
RT-2D	Técnica bidimensional de radioterapia
RT-3D	Técnica tridimensional de radioterapia
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Program</i>
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
TV	<i>Treatment volume</i>
TPS	Treatment planning systems
UKCCR	<i>United Kingdom Coordination Committee on Cancer Research</i>
WP	<i>Whole pelvic</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

cGy	Centigray
Gy	Gray
=	Igual
Kv	Kilovolt
>	Maior
<	Menor
mA	Miliampère
mgm.hrs	miligramma/ horas
Mm	Milímetro
/	Por
%	por cento

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características sociodemográficas, tumorais e perfil de morbidade dos pacientes participantes da coorte.....	61
Tabela 2	Classificação de distúrbios hematológicos de cada série sanguínea pela CTCAE v5 (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) ao início do tratamento.....	66
Tabela 3	Classificação de distúrbios hematológicos pelo CTCAE v5 (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) com relação ao nadir de cada série sanguínea durante o tratamento de quimiorradioterapia.....	68
Tabela 4	Caracterização dos volumes ósseos com delineamento manual, em cm ³	69
Tabela 5	Escore dos volumes ósseos e volumes da medula óssea (derivados dos volumes ósseos) em subsítios anatômicos...	70
Tabela 6	Aplicabilidade do índice DICE nos casos desenhados por múltiplos operadores.....	70
Tabela 7	Variáveis dosimétricas e associação com qualquer leucopenia.....	71
Tabela 8	Variáveis dosimétricas e associação com qualquer neutropenia.....	72
Tabela 9	Variáveis dosimétricas e associação com qualquer plaquetopenia.....	74
Tabela 10	Distribuição de casos de câncer de canal anal no estado de São Paulo (SP) de 2010 a 2015.....	84

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Neoplasias primárias malignas, considerando ambos os sexos, no Brasil, em 2020. Em destaque a participação percentual das neoplasias pélvicas, no universo de dados estimados de cânceres do INCA para 2020.....	4
Figura 2	Taxa de mortalidade por 100.000, no Brasil, relacionada ao câncer de canal anal, em ambos os sexos, em intervalos de 5 anos de 1979 a 2018.....	5
Figura 3	Taxa bruta de mortalidade de câncer de canal anal por 100.000, por unidade da federação, no Brasil, em homens e mulheres, de 1979 a 2018.....	6
Figura 4	Taxas ajustadas por idade de incidência e mortalidade por neoplasia maligna de canal anal em ambos os sexos, nos Estados Unidos da América, período de 1975-2014.....	7
Figura 5	Número de publicações na base de dados <i>Pubmed</i> com unitermos: <i>anal canal, neoplasia, treatment</i> , no período de 1945 até 17/09/2020.....	8
Figura 6	Caso ilustrativo de resposta à radioterapia na série <i>Hospital Saint Mark</i> , de 1940.....	10
Figura 7	(A) Representação esquemática, reproduzindo possíveis relações anatômicas entre os volumes-alvo e os órgãos em risco. (B) O uso de radioterapia com técnica IMRT evidencia um maior volume com baixa dose de radiação; (C) A mesma área tem a representação de um tratamento com RT-3D.....	19
Figura 8	Delineamento dos órgãos em risco em tomografia de pelve. Corte axial, (acima à esquerda), coronal (abaixo à esquerda) e sagital (abaixo à direita), respectivamente. O uso de ferramentas computacionais e imaginológicas permite avaliar a relação desses órgãos com as doses recebidas no planejamento.....	21
Figura 9	Na parte superior da figura, exemplifica-se a diferença nas isodoses de radiação, quando se utilizam as técnicas RT-3D e IMRT, respectivamente. Na parte inferior têm-se um esquema representativo da radioterapia com técnica IMRT	23
Figura 10	Exemplos de tratamentos utilizando técnica de radioterapia guiada por imagem (IGRT).....	23
Figura 11	Exemplos ilustrativos de avaliação imaginológica realizada antes de cada fração de radioterapia. Na técnica de IGRT se compara o posicionamento atual e aquele predefinido pela simulação. Buscando-se uma continuidade entre as	

	estruturas da imagem de base e da nova avaliação imaginológica, realizada naquele momento.....	26
Figura 12	Esquema anatômico representativo das diferenças entre áreas irradiadas nas técnicas IMRT, independente do uso de IGRT, e as técnicas de RT-2D e RT-3D, no mesmo paciente.....	31
Figura 13	Sobrevida global e sobrevida causa-específica, em relação aos anos desde o tratamento nos dois grupos: quimiorradioterapia (QRT) e radioterapia exclusiva (RT).....	34
Figura 14	Análise da sobrevida livre de progressão no gráfico adaptado do estudo do EORTC e do Gastrointestinal Cooperative Group em ambos os grupos: pacientes em radioterapia (RT) e pacientes submetidos à quimiorradioterapia (QRT).....	35
Figura 15	Esquemas mais frequentes de quimiorradioterapia utilizados, nesse estudo.....	45
Quadro 1	Classificação de toxicidade hematológica aguda.....	47
Quadro 2	Volumes ósseos e volumes da medula óssea.....	54
Figura 16	Software 3Dslicer - destacando o valor do coeficiente de dados.....	55
Quadro 3	Variáveis dosimétricas utilizadas na prática clínica investigadas nesse projeto.....	56
Figura 17	Diagrama consorte da seleção de pacientes do estudo, resultando em coorte retrospectiva com n = 45. Excluídos pacientes que não preencheram os critérios de inclusão seja por realizarem radioterapia (RT) não de intensidade modulada (IMRT), seja pela ausência da quimioterapia (QT), ou por outra das razões listadas.....	60
Figura 18	Representação gráfica do percentual distribuição dos esquemas de quimiorradioterapia, na coorte retrospectiva de canal anal, realizada no HC-FMUSP/ICESP, de 01/07/2010 a 31/12/2015.....	62
Figura 19	Imagens de tomografia de planejamento ilustrativas da otimização da dose de IMRT, nas quais se pode observar a heterogeneidade da dose dos feixes de radiação realizando-se a dose de tratamento, de forma otimizada, nas áreas de acometimento macroscópico linfonodal e de tumor primário, nos pacientes com câncer de canal anal.....	61
Figura 20	Número de hemogramas realizados em cada paciente, no período desde o início da quimiorradioterapia até 180 dias do término.....	62

Figura 21	Distribuição percentual dos pacientes com relação ao início coincidente entre radioterapia e quimioterapia.....	65
Figura 22	Distribuição numérica dos pacientes quanto ao término da radioterapia e quimioterapia.....	65
Figura 23	Percentual máximo de hematotoxicidade relacionada a fármacos de uso em quimiorradioterapia de câncer de canal anal.....	77
Quadro 4	Comparativo entre as toxicidades no estudo de Mell (2008a) e as deste estudo.....	88
Quadro 5	Limitadores de dose em ilíacos utilizados em série prospectiva multi-institucional que resultaram em minimização de toxicidade hematológica com o uso de IMRT.....	91
Figura 24	Estruturas representativas das unidades de Hounsfield, criadas por autocontorno, de acordo com o proposto por Cheng.....	99
Figura 25	Distribuição da Medula óssea vermelha no corpo.....	111
Figura 26	Resposta relativa da reconversão da medula vermelha. Em diversos locais anatômicos, após a necessidade de demanda da medula.....	112

RESUMO

Guimarães RGR. *Avaliação de diferentes formas de delineamento da medula óssea e correlação com a toxicidade hematológica em pacientes com câncer de canal anal submetidos à quimiorradioterapia* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

INTRODUÇÃO: A quimiorradioterapia é parte fundamental do manejo terapêutico da maioria das neoplasias pélvicas. A toxicidade hematológica é uma preocupação importante relacionada a essas estratégias. O câncer de canal anal é considerado o modelo ideal para estudar a hematotoxicidade, em pelve, por utilizar frequentemente agentes fortemente mielotóxicos e apresentar volumes extensos da medula óssea irradiados. Diferentes limitadores de dose têm sido propostos, numa tentativa de se definir um padrão ideal para ser usado como ferramenta preditiva da hematotoxicidade, até o presente, não há um consenso de qual é o limitador de dose mais adequado para que se consiga evitá-la e se essa proposta seria reproduzível, quando usada por diferentes operadores. Este estudo analisou de maneira abrangente diversos modelos propostos, na literatura médica, em uso na prática clínica atual, e sua validade para prever a toxicidade hematológica documentada através de exames séricos. **OBJETIVOS:** Comparar diversos limitadores de dose da ossatura pélvica, sua reprodutibilidade entre operadores diferentes e sua associação com a hematotoxicidade, nos pacientes com câncer de canal anal tratados com quimiorradiação. **MÉTODOS:** Estudo retrospectivo de pacientes com diagnóstico de carcinoma anal, submetidos à quimiorradioterapia definitiva. Todos os pacientes realizaram quimioterapia hematotóxica e radioterapia de intensidade modulada (IMRT), na dose de 45 Gy, em drenagem linfática, de acometimento subclínico, e na dose de 54 Gy, em áreas de doença primária ou de linfonodos (tomograficamente) comprometidos, na pelve. Foram analisados limitadores de doses em estruturas ósseas: pelve total (*WP*), ilíaco total (*IT*), região lombo sacra (*LSS*) e baixa pelve (*LP*); ou estruturas representativas diretas da medula óssea, realizadas à mão livre (*FH*), nas mesmas regiões ósseas: pelve total (*FH WP*), ilíaco total (*FH IT*), região lombo sacra (*FH LSS*) e baixa pelve (*FH LP*). Desfechos

foram analisados de acordo com a classificação *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, em sua versão 5, (CTCAE v5), procurando a associação da dose recebida nessas estruturas e a hematotoxicidade, laboratorialmente documentada, através de exames séricos. Complementarmente, quatro operadores diferentes contornaram as imagens de seis pacientes, aleatorizados da coorte de 45 pacientes, delineando todas os segmentos pélvicos listados, os quais foram avaliados por médico radiologista, classificando-os quanto à sua precisão anatômica em notas de 0 a 10. A fim de garantir a similaridade entre estruturas comparadas foi aplicado o índice DICE entre estruturas que receberam o escore máximo. RESULTADOS: Os tumores avançados localmente foram os mais frequentemente observados, apresentações: estágio IIIA ou IIIB (71,9%). Neste estudo a associação entre toxicidade hematológica e limitadores de dose não foi observada. Observou-se duas situações paradoxais: indivíduos que atingiram as restrições de $WP-V_{10} < 95\%$ (dose de 10Gy encobrindo menos que 95% do volume da pelve total) apresentaram maior leucopenia que os pacientes que não atingiram essa meta. Da mesma forma, pacientes que preencheram o critério de $IT-V_{50} < 5\%$; $IT-V_{40} < 35\%$ e $IT-V_{30} < 50\%$ (50 Gy em menos de 5%; 40 Gy em menos de 35% e 30Gy em menos de 50% do volume do ilíaco total) apresentaram maior incidência de plaquetopenia em relação à pacientes que não atingiram esse critério. Não houve associação estatisticamente significativa entre os demais limitadores de dose analisados e a toxicidade hematológica. Estruturas representativas diretas da medula óssea não apresentaram grau de similaridade importante. Os volumes ósseos têm maior reprodutibilidade, sendo que o ilíaco é aquele com maiores notas e menor desvio padrão, na avaliação do radiologista, similaridade confirmada pela aplicação de índice DICE (>97%). DISCUSSÃO: A associação entre toxicidade hematológica e volumes de segmentos ósseos representativos da medula óssea é ainda controversa, resultados mostraram-se contraditórios, não se estabelecendo, até o presente, um critério unânime para prevenir a hematotoxicidade, a maioria dos estudos dispõe de um número de pacientes insuficiente para essa análise, diante das toxicidades associadas em quimiorradioterapia. O câncer de canal anal é doença infrequente, consequentemente, proporciona amostras pequenas, limitando, por demais, o

poder estatístico dos estudos. Esquemas terapêuticos necessários para o seu tratamento associam toxicidades. Os melhores parâmetros de restrição dose-volume a serem utilizados para minimizar a toxicidade hematológica resultante da quimiorradiação, ainda, não foram definidos. Estudos retrospectivos podem conter vieses por utilizarem informações registradas e coletadas. Há, ainda, uma determinada fragilidade característica da natureza dos estudos do tipo associação, nos quais, eventualmente, pode-se encontrar uma associação entre dados que, ainda que tenham uma plausibilidade biofisiológica, não tenham uma causalidade real. Um conceito, relativamente novo, de “reserva de medula” e a relação com a dose média recebida na pelve óssea, como um todo, parece promissor. A realização de estudos, prospectivos, com coleta seriada de hemogramas e mais abrangentes, quanto às neoplasias tratadas, avaliando a dose média recebida na medula óssea e se preocupando com uma “reserva medular pélvica”; e considerando a medula óssea, de forma sistêmica, seria o ideal, considerando as covariáveis envolvidas. CONCLUSÃO: Nenhuma das orientações analisadas demonstrou ser suficientemente sólida para ser definida como ferramenta preditiva da toxicidade hematológica aguda em pacientes com câncer de canal anal tratados com quimiorradiação, nesse momento. O delineamento das estruturas derivadas da medula óssea deveria ser desconsiderado, dada sua baixa reprodutibilidade. O íliaco é uma estrutura-modelo promissora para avaliação da toxicidade da medula óssea. É fácil de delinear anatomicamente e não tem a proximidade proibitiva das áreas-alvo.

Descritores: Neoplasias do ânus; Tratamento farmacológico; Radioterapia; Medula óssea; Variações dependentes do observador.

SUMMARY

Guimarães RGR. *Evaluation of different forms of bone marrow contouring and correlation with hematological toxicity in patients with anal cancer in chemoradiotherapy [thesis]*. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2021.

INTRODUCTION: Chemoradiotherapy is a fundamental part of the therapeutic management of most pelvic neoplasms. Hematological toxicity is an important concern related to these strategies. Anal carcinoma is considered the ideal model for studying hematotoxicity in the pelvis, as it frequently uses strongly myelotoxic agents and has large volumes of bone marrow irradiated. Different dose constraints have been tried, in an attempt to define an ideal standard to be used as a predictive tool for hematotoxicity, up to now, there is no consensus as to which dose constraint is the most suitable to avoid it and if this proposal would be reproducible when used by different operators. This study analyzed the different models available in the medical literature, in use in current clinical practice, and their validation to predict documented hematological toxicity through complete blood counts. **OBJETIVES:** To compare different dose constraints of the pelvic bone, their reproducibility between different operators and their association with hematotoxicity, in patients with anal carcinoma treated with chemoradiation. **METHODS:** Retrospective study of patients diagnosed with anal carcinoma, with concurrent chemoradiotherapy. All patients were submitted to hematotoxic chemotherapy and radiotherapy of modulated intensity (IMRT), at a dose of 45 Gy, in lymphatic drainage, of subclinical involvement, and at a dose of 54 Gy, in areas of primary disease or of compromised lymph nodes (at computer tomography). The median radiation dose to gross tumor and regional lymph nodes was 50.4 and 45 Gy, respectively, in pelvis. Dose constraints were analyzed in bone structures: Whole pelvis (WP), total iliac region (IT), lumbosacral region (LSS) and lower pelvis area (LP); or direct representative structures of the bone marrow, performed by freehand (FH), in the same bone regions: Whole pelvis (FH WP), total iliac region (FH IT), lumbosacral region (FH LSS) and lower pelvis area (FH LP) were analyzed according to the Common

Terminology Criteria for Adverse Events Classification, in its version 5, (CTCAE v5), looking for the association of the dose received in these structures and the hematotoxicity, laboratory documented, through serum exams. In addition, four different operators outlined the images of six patients, randomized from the cohort of 45 patients, all the pelvic segments listed were delineated, which were evaluated by a radiologist, classifying them according to their anatomical accuracy in scores from 0 to 10. In order to guarantee the similarity between structures, the DICE index was applied between the same structure that received the maximum score for two physicians. RESULTS: Tumors locally advanced were the most frequently observed, presentations: stage IIIA or IIIB (71.9%). In this study, the association between hematological toxicity and dose limiters was not observed. Two paradoxical hypotheses were observed: patients that reached the constraints of WP-V10 <95% (dose of 10 Gy covering less than 95% of the volume of the whole pelvis) presented severe leukopenia than patients who did not reach this goal. Likewise, patients who met the criteria IT-V50 <5%; IT-V40 <35% and IT-V30 <50% (50 Gy in less than 5%; 40 Gy in less than 35% and 30 Gy in less than 50% of the total iliac volume) presented severe thrombocytopenia in relation to patients that have not met this definition. There was no statistically significant association between the other dose constraints and hematological toxicity. Delineation of structures directly derived from bone marrow should be discharged. Bone volumes have greater reproducibility, with the iliacus being the one with the highest scores and the lowest standard deviation, in the radiologist's evaluation, similarity confirmed by the application of the DICE index (> 97%). DISCUSSION: The association between hematological toxicity and bone segment volumes representative of the bone marrow is still controversial, results have been contradictory, and unanimous criteria to prevent hematotoxicity have not been established, most studies have an insufficient number of patients for this analysis, given the toxicities associated with chemoradiotherapy. Anal cancer is an uncommon disease, consequently, it provides small samples, limiting the statistical power of studies. Therapeutic schemes necessary for its treatment associate toxicities. The best dose-volume restriction parameters to be used to minimize hematological toxicity resulting from chemoradiation have not yet been defined. Retrospective studies may contain bias because they use recorded and

collected information without scientific criteria. There is also a certain weakness characteristic of the nature of association-type studies, in which, sometimes, an association can be found between data that, although they have a biophysiological plausibility, do not have a real causality. A relatively new concept of "bone marrow reserve" and the relationship with the median dose received in the bone pelvis, as a whole, looks promising. Prospective studies, with serial collection of complete blood counts and more comprehensive, regarding the treated neoplasms, evaluating the mean dose received in the bone marrow and worrying about a "pelvic medullary reserve"; and considering the bone marrow, systemically, it would be ideal, considering the covariables involved.

CONCLUSION: None of the analyzed guidelines proved to be sufficiently solid to be defined as a predictive tool for acute haematological toxicity in patients with anal canal cancer treated with chemoradiation at this time. The delineation of structures derived from bone marrow should be disregarded, given its low reproducibility. The iliac is a promising model structure for assessing bone marrow toxicity. It is easy to outline anatomically and does not have the prohibitive proximity to the target areas.

Descriptors: Anus neoplasms; Drug therapy; Radiotherapy; Bone marrow; Observer variation.

1. INTRODUÇÃO

“Trabalhando juntos, protegíamos os filhos dos leões e das hienas. Ensinávamos a eles as habilidades de que iriam precisar. E as ferramentas. Naquela época, como agora, a tecnologia era a chave da nossa sobrevivência.”

Carl Sagan, séc XX.

1.1 O câncer e sua importância global e no Brasil

As neoplasias malignas são a segunda causa de morte no mundo desenvolvido e gradativamente, vem se estabelecendo também, como uma das principais causas de morte nos países em desenvolvimento. Globalmente, os cânceres são responsáveis por 9,6 milhões de mortes, em conjunto foram responsáveis por 1 em cada 6 mortes ocorridas no planeta, em 2018.¹ Ao se considerar as diferentes causas de morte no mundo, as neoplasias são a única causa, cuja mortalidade tem se elevado progressivamente, independente do país ou continente analisado.²

Vários fatores contribuem para o aumento da incidência dos diversos tipos de câncer: o envelhecimento da população; a redução na mortalidade infantil e das mortes por doenças infecciosas em países em desenvolvimento, a alta prevalência, atualmente, de certos hábitos de vida bastante associados ao câncer, tais como: sedentarismo, dieta inadequada e tabagismo.^{3,4} Frente a essa maior incidência, as adversidades sócioeconômicas, além dos elementos intrínsecos relacionados às próprias neoplasias, são capazes de impactar no aumento da mortalidade pelos diferentes cânceres.^{5,6} Dia a dia, a tecnologia necessária para detecção e tratamento de cânceres avança de forma importante.⁷ Esse progresso não se faz de modo homogêneo, sendo influenciado por características particulares relacionados às várias apresentações de malignidade. Muitas das doenças oncológicas, ainda hoje, não dispõem de

métodos suficientemente adequados para a sua prevenção e/ou rastreamento.⁸ Mesmo quando tais recursos existem e baseiam-se em evidências suficientemente robustas, razões culturais e socioeconômicas, podem vir a dificultar seu acesso.^{5,6} Da mesma forma, no que concerne às estratégias terapêuticas, verifica-se uma importante iniquidade no acesso da população.^{9,10,11} Nessas circunstâncias, apresentações de doenças potencialmente curáveis, podem não encontrar os recursos médicos necessários para o seu tratamento resultando, conseqüentemente, no agravamento do quadro da doença e culminando com o óbito do paciente.¹²

Dessa forma, o conjunto de todas essas condições observáveis, atualmente, é determinante para que as neoplasias venham a se estabelecer como a principal causa de morte no mundo, nos próximos anos, tanto nos países industrializados, quanto naqueles de menor nível de desenvolvimento econômico e social.¹³ Dessa forma, as neoplasias malignas serão, provavelmente, a principal barreira para o aumento da expectativa de vida no século XXI. De acordo com o *The Global Cancer Observatory* estimava-se que em 2018 houve 18,1 milhões de novos casos, no planeta, em 2018, com 9.500.000 de novos casos na população masculina e 8.600.000, nas mulheres.¹

No Brasil, segundo estimativa do Instituto Nacional do Câncer (INCA), as neoplasias de pele não-melanoma são as mais incidentes. Em 2020, esperam-se 83.770 casos em homens e 93.160 em mulheres. Tais valores representam um risco estimado de 80,12 casos novos a cada 100.000 homens e 86,65 casos novos a cada 100.000 mulheres no país, nesse período.¹⁴

Na região Sudeste, em 2020, as cinco neoplasias malignas mais incidentes em homens são: pele não-melanoma, próstata, cólon e reto, pulmão e câncer da cavidade oral. Em mulheres, as cinco neoplasias mais incidentes são em ordem: pele não-melanoma, mama, cólon e reto, colo de útero e corpo do útero. Ainda que sob a denominação colorretal, estejam associados cânceres não necessariamente pélvicos que acometem porções mais craniais do intestino grosso, claramente, há uma incidência elevada de neoplasias pélvicas em nosso meio. De modo que câncer de próstata, câncer colorretal, cânceres de colo e de corpo do útero e câncer de bexiga podem ser considerados como os tumores mais incidentes na topografia pélvica em nosso meio.¹⁴

As principais apresentações tumorais pélvicas somadas, acometem por ano 111.820 indivíduos, o que correspondia a 18,75% das neoplasias incidentes em 2016, no Brasil, para ambos os sexos.¹⁵ Na topografia pélvica, o número de casos tende a ser maior que aquele relacionado à soma das incidências das principais neoplasias malignas, uma vez que outros cânceres podem acometer os diversos tecidos e órgãos dessa região anatômica. Essas apresentações podem ser classificadas como primárias ou secundárias, sendo que essas últimas, normalmente, envolvem ossos pélvicos e linfonodos. Somando-se as neoplasias pélvicas primárias e aquelas metastáticas para sítios pélvicos, em conjunto, verifica-se uma incidência bastante significativa das neoplasias na pelve em relação a outras regiões anatômicas. Abaixo, observamos na figura 1, a distribuição das principais neoplasias primárias malignas, considerando ambos os sexos, no Brasil, em 2020, destacando-se a participação importante percentual das neoplasias pélvicas.¹⁴

Figura (1): Neoplasias primárias malignas, considerando ambos os sexos, no Brasil, em 2020. Em destaque a participação percentual das neoplasias pélvicas, no universo de dados estimados de cânceres do INCA para 2020.¹⁴
 Fonte: estatística INCA, 2020.¹⁴

A incidência elevada dessas neoplasias, o consequente impacto social e econômico e os elevados índices de mortalidade das mesmas, tanto no mundo em desenvolvimento, quanto nos países desenvolvidos despertam interesse em avaliar tratamentos que ofereçam potencial curabilidade e meios efetivos de se minimizar as toxicidades relacionadas às estratégias de terapêuticas mais frequentemente, empregadas. A grande maioria das apresentações pélvicas de câncer são elegíveis para tratamentos de quimiorradioterapia. Na literatura nacional e na prática clínica assistencial, segue-se essa mesma tendência de tratamento menos invasivo e que possibilita a preservação da função fisiológica e a manutenção da qualidade de vida, medidas através de índices de classificação como o *Common Terminology Criteria for Adverse Events*.^{16,17}

Ao longo do tempo, gradativamente, o câncer de canal anal vem se

estabelecendo como verdadeiro padrão para tratamentos de preservação de órgão. Provavelmente, a possibilidade de preservar funções foi motivadora de outras estratégias conservadoras em trato-gastrointestinal como, por exemplo, nos cânceres de esôfago e do reto.^{18,19} Posteriormente, houve mudanças nas abordagens terapêuticas, em direção do tratamento conservador para outras topografias e outras neoplasias, como, cânceres de laringe e bexiga.^{20,21} Apesar das técnicas cirúrgicas apresentarem bons índices de sobrevida, incorriam na piora da qualidade de vida do paciente. Provavelmente, esses estudos, também, foram inspirados nesse modelo bem-sucedido de terapêutica não invasiva que se demonstrou viável no câncer de canal anal.^{22,23}

Dessa forma, mesmo que o câncer de canal anal não seja uma neoplasia frequente, trata-se de um modelo interessante para considerar as toxicidades pélvicas potenciais relacionadas à quimiorradioterapia. Não há dados específicos sobre a incidência nacional do câncer de canal anal na população brasileira, sendo considerado, como neoplasia infrequente no Brasil.²⁴ Os dados de mortalidade disponíveis no site do atlas de mortalidade do Instituto Nacional do Câncer, como se observa na figura 2, evidenciam um aumento progressivo da taxa de mortalidade por câncer de canal anal nos quinquênios analisados.²⁵

Figura (2): Taxa de mortalidade por 100.000, no Brasil, relacionada ao câncer de canal anal, em ambos os sexos, em intervalos de 5 anos de 1979 a 2018.²⁵
Fonte: Atlas de mortalidade – INCA, acessado em outubro de 2020.²⁵

A figura 3 relaciona-se à taxa bruta de mortalidade por unidade da

federação. O maior valor registrado para homens é de 0,13/100.000, no Rio Grande do Sul, e o maior valor para mulheres, de 0,32/100.000, para o estado do Rio de Janeiro, na análise comparativa das unidades da federação do Brasil, entre 1979 e 2018. O estado do Amapá tem o menor valor registrado da taxa bruta de mortalidade, para homens, 0,01/ 100.000, e no Tocantins, com 0,04/100.000, identifica-se, o menor valor registrado da taxa bruta de mortalidade, para mulheres, na análise comparativa das unidades da federação do Brasil, no mesmo período, de 1979 e 2018. No nosso meio, o estado de São Paulo, a taxa bruta de mortalidade foi de 0,08 por 100.000 homens e 0,13 por 100.000 mulheres, totalizando 0,04, ao se considerar ambos os sexos, no mesmo período analisado, de 1979 a 2018.²⁵

Figura (3): Taxa bruta de mortalidade de câncer de canal anal por 100.000, por unidade da federação, no Brasil, em homens e mulheres, de 1979 a 2018.²⁵

Fontes: MS/SVS/DASIS/CGIAE/Sistema de Informação sobre Mortalidade – SIM MP/Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE MS/INCA/Conprev/Divisão de Vigilância.²⁵

Os dados *The Global Cancer Observatory* mostram que é uma apresentação bastante rara de câncer, estimando que sejam observados, no ano

de 2018, 48.541 casos novos, número que representa 0,3% do total de cânceres incidentes no mundo, naquele período, e com uma mortalidade estimada de 19.129 casos, ou seja 0,2% do total das neoplasias malignas. Observando, centros que apresentam melhor controle do registro de câncer, como a Europa e Estados Unidos, verifica-se que o câncer de canal anal vem apresentando o aumento na sua incidência, desde meados da década 1970.²⁶

Especificamente, na população americana, o câncer de canal anal engloba somente 2,5% dos cânceres que acometem o trato gastrointestinal.²⁷ Ao longo das últimas décadas, observa-se, uma tendência de aumento dos casos novos e um discreto aumento da mortalidade desde que a síndrome da imunodeficiência adquirida (*AIDS*) foi reconhecida, em meados de 1981, mantendo uma certa estabilidade, com discreta tendência alta, desde então.²⁷ A figura 4 obtida no site do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos, especificamente, junto ao *SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program)* demonstra essa tendência de crescimento na incidência do câncer de canal anal. Esse aumento é creditado a determinados fatores de risco conhecidos para o câncer de canal anal: infecção por Papiloma Vírus Humano (*HPV*), tabagismo, maior número de parceiros sexuais durante a vida, maior sobrevida e, conseqüente, maior prevalência de infectados por Vírus da imunodeficiência humana (*HIV*) na população geral.^{22,28,29}

SEER 9 Incidence & U.S. Mortality 1975–2014, todas as raças, ambos os sexos. Taxas ajustadas por idade

Figura (4): Taxas ajustadas por idade de incidência e mortalidade por neoplasia maligna de canal anal em ambos sexos, nos Estados Unidos da América, período de 1975-2014.²⁷

Fonte: Adaptado de *SEER*. (<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/anus.html>)²⁷

Apesar da raridade do câncer de canal anal, trata-se de sítio bastante estudado pela literatura médica internacional, havendo, ao longo das últimas décadas, um crescente número de estudos sobre as estratégias de tratamento, conforme se pode observar na Figura 5. Fatores, tais quais a possibilidade da perda do controle voluntário de fezes e/ou a utilização de colostomia, com os estigmas envolvidos nessas situações, motivaram a avaliação de terapias substitutivas do ato cirúrgico. Dessa forma, a literatura médica demonstra seu interesse através de estudos de diferentes centros, realizados sobre as várias modalidades terapêuticas possíveis para o tratamento do câncer de anal e suas diferentes apresentações clínicas.³⁰

Figura (5): Número de publicações na base de dados *Pubmed* com unitermos: *anal canal*, *neoplasia*, *treatment*, no período de 1945 até 17/09/2020.

1.2 Câncer e radioterapia

A radioterapia, de modo geral, pode ser administrada como modalidade terapêutica definitiva, ou para o tratamento paliativo, ou, ainda, de forma complementar à cirurgia ou à quimioterapia realizadas.¹⁷ Há estimativas em que, no mínimo, dois terços dos pacientes com neoplasias devem receber pelo menos um curso de radioterapia em algum momento da sua doença.³¹ Ao se considerar isoladamente as neoplasias que acometem a pelve, apesar de não haver um número específico calculado, esse percentual se eleva, uma vez que a maior parte das neoplasias primárias que ocorrem na pelve tem benefício com a utilização da radioterapia como parte do seu tratamento.³² Da mesma maneira, o emprego da radiação é eficaz como tratamento paliativo de sintomas nas apresentações avançadas, e na presença de metástases à distância. Há pacientes com doença sintomática na pelve e/ou no acometimento secundário dos ossos pélvicos que necessitam de cursos paliativos de radioterapia na pelve.³³

Por essas razões apresentadas, pode-se considerar a radioterapia como parte fundamental do manejo terapêutico da maioria das neoplasias pélvicas.

1.3 Câncer e quimioterapia

O papel da quimioterapia é bem estabelecido para o tratamento dos cânceres, de modo geral. Desde os estudos iniciais dos farmacêuticos Louis S. Goodman e Alfred Gilman, na década de 1940, um número enorme de drogas foi desenvolvido e testado nas mais diversas apresentações neoplásicas. Estudos identificaram o sinergismo de determinadas drogas com a quimioterapia e o valioso papel de vários agentes quimioterápicos em neoplasias de diferentes órgãos e de diferentes estádios. De modo que na topografia da pelve, apenas apresentações iniciais das diversas histologias é que não devem ser submetidas à essa estratégia terapêutica.³⁴

1.4 Quimiorradioterapia no câncer de canal anal

Em 1940, ao analisar 55 casos de câncer de canal anal admitidos, desde 1922, no *Hospital Saint Mark*, W.B. Gabriel demonstra que a radioterapia pode ser realizada de forma definitiva ou complementar ao ato operatório, com bons resultados, naqueles pacientes. Mesmo frente às limitações tecnológicas da época, esse método que fora descrito por diversos autores antes dele, mostrava-se promissor no tratamento do câncer de canal anal. Na figura 6, abaixo, reproduzem-se imagens constantes desse estudo, nas quais ilustra-se a evolução de um paciente masculino, após a realização de um curso de radioterapia direcionado à lesão primária e as nodulações observadas em ambas as virilhas do paciente. A dose realizada foi de 48.000 *mgm.hrs radium* na topografia da lesão primária e 76.000 *mgm.hrs radium* para os nódulos observáveis no exame físico, através da técnica de *teleradium*. Há outros exemplos similares na série de Gabriel e eles validam a técnica radioterápica e, ao mesmo tempo, sugerem que a radioterapia viria a ser uma alternativa de tratamento bastante respeitável para estes pacientes.³⁵

Figura (6): caso ilustrativo de resposta à radioterapia na série *Hospital Saint Mark*, de 1940.³⁵ Item (A): Aspecto tumoral apresentado pelo paciente antes do curso de radioterapia proposto. Item (B): Aspecto clínico apresentado pelo paciente, 4 anos e 6 meses, após o curso de radioterapia.

Fonte: Adaptado de Gabriel WB.³⁵

Desde a década de 1970, o câncer de canal anal mostra-se como um campo potencial para se considerar os efeitos benéficos e deletérios da radioterapia no organismo. Vários fatores despertam o interesse no tratamento do câncer de canal anal com radioterapia: alto grau de resposta à radiação,

facilidade da avaliação da resposta clínica, possibilidade de preservação de órgão e da sua função fisiológica, aliados a uma sobrevida importante dessa população.³⁶

Gradativamente, desde o estudo pioneiro de Nigro, em 1974, conhecido como esquema *Wayne State* ou esquema de Nigro, o câncer de canal anal vem sendo submetido a propostas denominadas conservadoras. Um estudo inicial com radioterapia associada a quimioterapia, foi proposto, primeiramente, como terapêutica neoadjuvante à cirurgia. Foi desenhado para diminuir a população de células tumorais, regredir o estadiamento anátomo-patológico do tumor, tornando operáveis lesões que inicialmente se mostrassem clinicamente irressecáveis. Dos três primeiros casos, o material anatomopatológico não evidenciou neoplasias residuais em dois deles e uma outra paciente recusou-se à cirurgia, após a resposta completa com a terapêutica. Documentava-se através desse estudo uma responsividade surpreendente do câncer de canal à quimiorradioterapia. Essas informações foram comunicadas à comunidade acadêmica num relato publicado, em 1974.³⁶

De acordo com Nigro: “Certamente, três pacientes são uma série muito pequena para permitir uma conclusão significativa”.³⁷ Entretanto, aquela experiência foi suficientemente impactante para motivar uma reestruturação daquele projeto e um novo estudo mais robusto foi iniciado. Publicado em 1983, essa nova série de Nigro, contava com 28 pacientes tratados com 30 Gy de radioterapia, com campos anteroposteriores, paralelos-opostos, incluindo a lesão primária com margem, a pelve verdadeira e a drenagem linfática inguinal, bilateralmente, com cálculo na metade da distância anteroposterior, através de técnica bidimensional (RT-2D), associada a 5-fluorouracil, nos dias D1 a D4 e D29 a D32 e mitomicina no D1 do tratamento de quimiorradioterapia. Dos 28 pacientes 12 foram submetidos à ressecção abdominoperineal em até 6 semanas desde o término do tratamento neoadjuvante. Observou-se resposta patológica completa em 7 (58,33%) casos.³⁷

Além desses 7 casos, houve 1 caso com doença microscópica na peça cirúrgica. Os (16) pacientes não operados evoluíram com resposta clínica completa. Dos 28 casos iniciais, houve 6 mortes, um deles por causa cardíaca,

sendo que 22 estavam vivos em 1 a 8 anos após o tratamento, com baixa toxicidade atribuível à terapêutica empregada. Os resultados favoráveis desses estudos impactaram de forma positiva na terapêutica oncológica no câncer de canal anal. Foram evidenciados ganhos muito importantes e registrando-se como toxicidade relacionada ao tratamento: proctite transitória, leucopenia e trombocitopenia. Essas últimas classificadas como de moderadas a graves. Dessa forma, evidencia-se que o dano hematológico é obstáculo frequente desde os primórdios do uso da quimiorradiação como substituto da amputação anorretal resultante da cirurgia abdômino-perineal.³⁷

1.5 Toxicidade relacionada à quimioterapia

Os diferentes agentes quimioterápicos envolvidos no tratamento do câncer têm uma potencialidade de impacto nocivo variável. Essa toxicidade, ao mesmo tempo se relacionada às diferentes drogas empregadas, bem como, a peculiaridades do tumor e características individuais de cada paciente. Portanto, essas condições são mais abrangentes do que aquelas relacionadas, tão somente, à sensibilidade individual do paciente. Podem-se listar vários fatores como relacionados a maior ou menor toxicidade possível em. Entre as alterações relacionadas ao próprio paciente pode-se destacar: a idade, o estado nutricional, o estado geral, a presença de sarcopenia, a massa corporal total, o sexo do indivíduo, o uso concomitante a outras medicações associadas, além da presença de comorbidades. Contribuem ainda para a toxicidade relacionada à quimioterapia, a exposição prévia ou concomitante a determinados agentes ou categorias de agentes quimioterápicos, o estágio do tumor e características histológicas e moleculares do tumor que acomete aquele indivíduo. Ainda que possamos classificar a quimioterapia em grupos de drogas, a variedade de efeitos é tão ampla, que não seria adequado nesse projeto, listar tabelas atribuindo e restringindo os muitos efeitos e alterações possíveis relacionados à quimioterapia. Em linhas gerais, pode-se afirmar que os efeitos deletérios da quimioterapia são sistêmicos e podem ter uma repercussão ampla, com manifestações diversificadas e relacionadas à interação de um dado organismo com certo agente quimioterápico em uso. Uma melhor abordagem seria

especificar os efeitos colaterais relacionados às drogas empregadas no sítio estudado.³⁸

1.6 Agentes quimioterápicos utilizados no câncer de canal anal

Abaixo listam-se as drogas, disponíveis para uso, atualmente, na literatura médica, nos cursos de quimiorradioterapia para câncer de canal anal, em sua representação química:

Mitomicina (MMC)

5-Fluorouracil (5-FU)

Capecitabina

Cisplatina (CDDP)

1.6.1 Mitomicina (MMC)

A mitomicina é um antimetabólito alquilante derivado do *Streptomyces caespitosus*, sua atuação se dá pelo bloqueio da replicação de DNA e RNA e, através, da inibição da síntese protéica, sem fase do ciclo celular específica para a sua atuação, embora tenha seu efeito máximo nas fases G tardia e S inicial. Trata-se do principal fármaco a ser utilizado no tratamento do câncer de canal anal. Ainda que apresente toxicidade renal e pulmonar, a principal preocupação relaciona-se à toxicidade hematológica, que é bastante comum e pode, frequentemente, ser grave.^{39,40}

Os efeitos colaterais da mitomicina incluem:

- ✓ Hematológicos: supressão da medula óssea, trombocitopenia e leucopenia;
- ✓ Renais: Síndrome hemolítico-urêmica;
- ✓ Pulmonares: dispneia, tosse seca, pneumonite radiológica, síndrome do desconforto respiratório agudo.

1.6.2 5-Fluorouracil (5-FU)

Trata-se de um antimetabólico fluoropirimidínico que atua impedindo a síntese do DNA e do RNA, através do bloqueio das enzimas necessárias produção de seus metabólitos. Sua atuação é específica na fase S do ciclo celular. Vem sendo utilizado clinicamente como agente anticâncer desde a década de 1970. A sua potencialidade de dano é variável, relacionando-se: a dose utilizada, a via de administração do fármaco utilizada, bem como, a

interação medicamentosa relacionada ao esquema quimioterápico pretendido, principalmente, se estiver associada ao uso de um modulador bioquímico, como o tamoxifeno, por exemplo. A toxicidade do 5-FU depende da duração do tratamento e da dose administrada. Ainda que efeitos graves sejam possíveis, estes se mostram infrequentes, sendo mais comuns os efeitos sistêmicos, principalmente, náuseas e vômitos.^{41,42}

Pode-se listar como efeitos colaterais possíveis:

- ✓ Cardiovasculares: angina, arritmia, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, isquemia miocárdica;
- ✓ Neurológicos: síndrome cerebelar aguda, confusão, desorientação, euforia, dor de cabeça, nistagmo, acidente vascular cerebral;
- ✓ Dermatológicos: alopecia, dermatite, pele seca, fissuras, alterações nas unhas, síndrome mão-pé, exantema maculopapular pruriginoso, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica;
- ✓ Gastrointestinais: anorexia, sangramento, diarreia, esofagite, isquemia mesentérica aguda, náuseas, estomatite, ulceração de mucosas, vômitos;
- ✓ Hematológicos: pancitopenia, agranulocitose, anemia, leucopenia, trombocitopenia;
- ✓ Oculares: lacrimejamento, estenose do canal lacrimal, fotofobia;
- ✓ Local da infusão: tromboflebitis;
- ✓ Diversos: anafilaxia, epistaxe.

1.6.3 Capecitabina

A capecitabina é uma pró-droga, classifica-se como um agente citotóxico tumor-ativado e tumor-seletivo. Trata-se de uma droga derivada do carbamato de fluoropirimidina, após a sua ingestão, é transformada em 5-fluorouracil. Este último, posteriormente, é metabolizado em dois metabólitos ativos capazes de inibir a síntese de DNA reduzindo a produção normal de timidina, e, também, inibir a síntese de RNA e de proteínas ao competir com o trifosfato de uridina.

Essas ações são específicas da fase S do ciclo celular. Essa droga vem sendo utilizada como alternativa ao 5-FU em diversos estudos clínicos pela sua maior facilidade de uso, uma vez que se trata de medicação oral.^{43,44} A capecitabina é absorvida facilmente pela mucosa intestinal, apresentando cerca de 80% de biodisponibilidade por via oral.^{45,46}

Abaixo, listam-se efeitos colaterais relacionados a capecitabina:

- ✓ Cardiovasculares: edema;
- ✓ Neurológicos: fadiga, parestesia, dor;
- ✓ Dermatológicos: eritrodisestesia palmoplantar, dermatite;
- ✓ Gastrointestinais: anorexia, constipação, diarreia, náuseas, vômitos;
- ✓ Hematológicos: pancitopenia, neutropenia, anemia, leucopenia, trombocitopenia;
- ✓ Hepática: hiperbilirrubinemia;
- ✓ Oculares: irritação ocular;
- ✓ Diversos: anafilaxia, febre.

1.6.4 Cisplatina (CDDP)

A cisplatina é o agente antineoplásico mais amplamente utilizado em oncologia clínica. A cisplatina é categorizada como um fármaco citotóxico. Age através da ligação covalente da platina às bases purinas: guanina e adenina, criando moléculas de cisplatina-DNA, consequentemente evitando a síntese de DNA, RNA e proteínas. Sua ação é não-específica nas diferentes fases do ciclo celular resultando em morte celular.^{47,48}

Os danos mais frequentes consequentes ao uso da cisplatina podem ser listados como:

- ✓ Hematológicos: supressão da medula óssea, pancitopenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia;

- ✓ Renais: Disfunção e Insuficiência renal;
- ✓ Gastrointestinal: Náuseas e vômitos
- ✓ Ototoxicidade: zumbido e perda de audição;
- ✓ Reações de hipersensibilidade: anafilaxia;

1.7 Avanços tecnológicos e redução de iatrogenias

Os recursos terapêuticos em radioterapia avançaram muito desde os meados dos anos 70, quando se iniciaram os estudos promissores de Nigro.³⁷ Ainda que conceitos básicos sejam similares, a radioterapia praticada atualmente apresenta características distintas daqueles esforços iniciais, determinando-se, hoje, por ações baseadas na segurança e na melhor precisão da administração da entrega de dose de radiação, na área de doença macroscopicamente definida ou nas áreas potencialmente envolvidas.^{49,50,51} Nesse sentido, uma das ações fundamentais relaciona-se à unificação da linguagem utilizada. A fim de garantir uma troca efetiva e segura de informações, organizações internacionais e grupos de pesquisa estabeleceram o uso de uma linguagem comum e definições de termos e conceitos em radioterapia, dos quais podemos destacar algumas siglas de uso frequente.⁵²

1.7.1 Principais volumes relacionados à radioterapia:

✓ *Gross tumour volume (GTV):*

Volume-alvo de doença macroscópica observável, seja através da inspeção, exame físico (palpação) ou registrada por meio de imagens radiológicas ou funcionais associadas.

✓ *Clinical target volume (CTV):*

Margem de segurança derivada do GTV. Nesse volume-alvo pressupõe-se o envolvimento clínico relacionado a determinada

histologia tumoral, excluindo-se, frequentemente, áreas de luz vascular, áreas ósseas e musculares. Variando, ainda, de acordo com a topografia acometida.

O *CTV* compreende também, áreas de potencial doença subclínica como drenagem linfática relacionada, de acordo com a história natural e estadiamento da doença.

✓ *Planning target volume (PTV):*

Margem de segurança secundária ao *CTV*. Trata-se de volume-alvo geométrico que se relaciona à movimentação fisiológica da estrutura-alvo, bem como, a variações e erros relacionados ao posicionamento no tratamento diário do paciente ao usar determinada técnica, em dado serviço de radioterapia.

✓ *Treatment volume (TV):*

Volume resultante do tratamento radioterápico que envolve as áreas de dose clínica (áreas de alta dose) e áreas de baixa dose de radiação, nos tecidos circunvizinhos ao *PTV*. Difere importantemente quando se utilizam as diferentes técnicas de radioterapia.

✓ *Organs at risk (OAR):*

Órgãos em risco. Tecidos sadios circunvizinhos que podem ser acometidos pela radioterapia pelas doses de radiação relacionadas ao *TV* ou *PTV*.

Há ainda outras siglas definidas para o registro do planejamento realizado, mas as consideradas como principais são aquelas listadas acima. A concordância dos médicos radioterapeutas nessa unificação de linguagem, padroniza processos, permite uma melhor incorporação dos avanços e desenvolvimentos ocorridos na especialidade. Através da realização de uma análise adequada desses volumes e suas relações dosimétricas, consegue-se oferecer uma dose administrada segura aos pacientes, garantindo a melhor

segurança dos protocolos de tratamento que visam oferecer uma dose tumoricida na área alvo e minimizar a dose nos órgãos em risco (Figura 7).^{52,53}

Figura (7): (A) Representação esquemática, reproduzindo possíveis relações anatômicas entre os volumes-alvo e os órgãos em risco. (B) O uso de radioterapia com técnica IMRT evidencia um maior volume com baixa dose de radiação; (C) A mesma área tem a representação de um tratamento com RT-3D. Observa-se uma pequena área de baixa dose, entretanto, por haver maiores margens de segurança nesse exemplo, há um volume grande de tecido sadio envolvido nas áreas próximas do alvo, nas quais realiza-se dose clínica (áreas de alta dose).^{52,53}

Além dessa evolução organizacional, que se denomina de tecnologia leve-dura, como Merhy classifica as tecnologias em saúde, a radioterapia vem se beneficiando da incorporação de tecnologia dura e de progressos da ciência, sobretudo, do maior conhecimento da medicina baseada em evidências e dos

avanços das ciências básicas. Entre essas últimas destaca-se a radiobiologia, um elo entre a física e a biologia, que fornece as bases para a radioterapia, gerando o conhecimento necessário para a prática clínica através da avaliação dos eventos biológicos ocasionados pelo uso da radiação ionizante.^{54,55,56}

Dessa forma o emprego da radiação para finalidade clínica vem se aprimorando, seu uso racionalizado, e submetido aos critérios da medicina baseada em evidências. Atualmente, determinadas ações norteiam esse plano terapêutico: o foco na maior segurança do paciente, a melhor compreensão dos efeitos radiobiológicos no tumor e nas células do tecido normal e, principalmente, uma clara tentativa de se conseguir a maior dose possível nos volumes-alvos, com o menor dano no tecido sadio peritumoral.^{22,32,54,55,56} Essas melhorias em segurança são consoantes com as orientações da Organização Mundial da Saúde (OMS) e da Agência Internacional de Energia Atômica (IAEA), instituições da qual o Brasil é signatário e têm suas diretrizes recomendadas pelo Ministério da Saúde do Brasil (MS).^{49,50,51}

A radioterapia moderna associou-se a outras competências fundamentais da medicina atual em especial a métodos de imagem e ao uso de ferramentas computacionais. Esta prática centrada na segurança do paciente vem reduzindo o risco de dano desnecessário associado a um determinado cuidado de saúde a um mínimo aceitável.^{49,53} Dessa forma, a evolução tecnológica, com o uso dos recursos de imagem permitiu caracterizar melhor o alvo tumoral e distingui-lo dos órgãos em risco circunvizinhos, minimizando, de fato, a toxicidade relacionada à radioterapia (Figura 8). Dessa maneira, o feixe de radiação passou a ser orientado mais precisamente para a região de interesse, minimizando eventuais erros geográficos existentes com relação ao uso de marcadores ósseos e/ou o exame clínico.⁵³

Figura (8): Delineamento dos órgãos em risco em tomografia de pelve. Corte axial, (acima à esquerda), coronal (abaixo à esquerda) e sagital (abaixo à direita), respectivamente. O uso de ferramentas computacionais e imaginológicas permite avaliar a relação desses órgãos com as doses recebidas no planejamento. Essa análise pode ser realizada “corte a corte” nos diferentes eixos (axial, sagital e coronal) e, graficamente, através do estudo de um histograma dose-volume (DVH) (acima à direita). Através dessa análise gráfica e dosimétrica da dose recebida em cada um desses volumes pode-se prever as toxicidades esperadas em cada paciente.^{57,58}

Identificar uma relação dose-volume mostra-se uma verdadeira ferramenta preditora da toxicidade e da resposta clínica tumoral. Ao analisar a dose correta de radiação em um determinado volume-alvo, pretende-se a erradicação do tumor, com o menor dano possível aos tecidos sadios vizinhos. Esse recurso permite prognosticar os possíveis desfechos tumorais e os efeitos deletérios relacionados ao tratamento. Portanto, a análise dose-volume possibilita ganhos na qualidade de vida e aumento da sobrevida, que poderia mostrar-se prejudicada em função da cobertura inadequada das áreas alvo ou pelas complicações relacionadas ao tratamento. Pode-se concluir que essas

análises se tratam de verdadeiras ferramentas preditoras e permitem uma otimização da radioterapia, aumentando sua eficácia, ao mesmo tempo que pretendem minimizar complicações.^{58,59}

Recentemente, as implementações de novos avanços, como o uso de inovações da informática, possibilitaram modular o feixe da radiação, minimizando a toxicidade actínica como pode ser observado na figura 9. Os recursos de tecnologia de informação possibilitam que através da técnica IMRT, consiga-se um maior índice de conformidade em relação a RT-3D. A utilização desse recurso permite que se tenha a potencialidade de diminuir as doses nos tecidos ao redor da área alvo. Na figura 9, na sua parte inferior, há um esquema demonstrativo de como a radioterapia pode ter sua intensidade modulada para o tratamento de um paciente. Uma combinação de diferentes aberturas de lâminas, em momentos sequencias, seja de forma dinâmica ou estática, calculada por um software específico produz um feixe de radiação heterogêneo, capaz de direccionar a maior dose para uma determinada estrutura, definida como alvo e uma menor dose de radiação para outras áreas definidas, como tecido peritumoral.^{53,59}

3D

IMRT

Figura (9): Na parte superior dessa figura, evidencia-se a diferença nas isodoses de radiação, quando se utilizam as técnicas RT-3D e IMRT, respectivamente. Na parte inferior têm-se um esquema representativo da radioterapia com técnica IMRT.⁵³ Fonte: adaptado do site comercial: www.orchid-cancer.org.uk e imagens de acervo próprio.

O uso combinado de imagens e novos mecanismos computacionais e robóticos permitiu aumentar a acurácia na entrega de dose, com a realização de imagens prévias à cada fração de radioterapia. As avaliações diárias, sejam com o uso de raios X ortogonais, estudos tomográficos, ou mesmo, através de exames de ultrassonografia, associados a processos computacionais específicos, corrigem, milimetricamente, imprecisões existentes entre o posicionamento do paciente no momento da tomografia de simulação da

radioterapia e aquele verificado quando da administração de dose. Atualmente, a tecnologia é capaz de apoiar e guiar a radioterapia com o uso de imagens. Assim, além de ser possível modular a intensidade do feixe de radiação, certifica-se que a área alvo do tratamento será, realmente, aquela previamente pretendida (Figura 10 e 11). As imagens ganham corpo com informações exatas e seguras que permitem um adequado planejamento terapêutico e garantem o melhor manejo para cada paciente específico.^{53,59}

(A)

(B)

Figura (10): Exemplos de tratamentos utilizando técnica de radioterapia guiada por imagem (IGRT). (A) Representação de radiografias ortogonais, capazes de avaliar o paciente de forma tridimensional que, quando comparados com a radiografia digitalmente reconstruída (DRR, da sigla inglês para *digitally reconstructed radiograph*) proveniente da tomografia permite aumentar a precisão na administração de dose ao paciente, pela correção de eventuais erros de posicionamento e/ou localização. (B) Representação da realização de uma tomografia no próprio acelerador linear. Comparando-se essa tomografia com a tomografia de simulação, aumenta-se a precisão na entrega de dose do paciente, sendo bastante válido quando há áreas-alvo que não têm relação fixa com estruturas ósseas na topografia de interesse.^{53,59}

Fonte: Figuras adaptadas dos sites comerciais das empresas Varian e Brainlab, acessados em outubro/2020.

Figura (11): Exemplos ilustrativos de avaliação imaginológica realizada antes de cada fração de radioterapia. Na técnica de IGRT se compara o posicionamento atual e aquele predefinido pela simulação. Buscando-se uma continuidade entre as estruturas da imagem de base e da nova avaliação imaginológica, realizada naquele momento. (A) avaliação através de ultrassonografia, apesar de ser um recurso possível, por se tratar de avaliação extremamente operador-dependente tem o seu uso cada vez mais restrito e descontinuado como modalidade de IGRT (B) avaliação através de raios x ortogonais - kilovoltagem e (C) avaliação através de tomografia. Os itens (B) e (C), são avaliações bastante precisas e reprodutíveis, constituindo a maioria dos recursos imaginológicos associados à técnica de IGRT.^{53,59}

Fonte: Figuras adaptadas dos sites comerciais das empresas Varian e Brainlab, acessados em outubro/2020.

1.7.2 Toxicidade relacionada à radioterapia

Reto, ânus, cólon sigmoide, ossos, medula óssea, bexiga, uretra, ureter, vulva, vagina, ovário, pênis, testículos, pele, alças do intestino delgado, vasos sanguíneos e linfáticos que se encontrem na topografia pélvica, ou nas proximidades dela, podem ser afetados de acordo com a dose de radiação recebida em cada estrutura. Ainda que esses danos sejam dependentes das técnicas e dos recursos utilizados, pode-se caracterizar e classificar os danos e efeitos da radiação ionizante no organismo. O dano definido como agudo pode ocorrer durante o curso de radiação, ou em até 3 meses desde o seu término.⁶⁰ Danos manifestados após esse período são chamados de tardios. O dano agudo relacionado à radioterapia é atribuído ao efeito citotóxico direto da radiação nos tecidos celulares de proliferação rápida. A etiologia exata do mecanismo do efeito tardio da radiação não está bem estabelecida, até o momento, na maioria

dos tecidos constituintes do corpo. No entanto, esse tipo de toxicidade, provavelmente, relaciona-se a uma combinação entre alguns fatores principais: volume tecidual irradiado, danos vasculares e a perda de células totipotentes teciduais.^{54,55,61}

Os efeitos resultantes do emprego da radiação ionizante podem ser definidos ainda como efeitos estocásticos e efeitos determinísticos. Efeitos estocásticos são definidos como tardios, sua gravidade não depende da dose, mas a probabilidade de transformação celular e de sua ocorrência aumentam com a dose a qual aquele tecido foi exposto. O dano definido como determinístico, relaciona-se à morte celular, após a exposição tecidual à radiação ionizante. A probabilidade desse dano aumenta a partir de determinado nível de radiação, denominada dose limiar. Há uma relação esperada entre a dose realizada e a clínica subsequente. Tanto a probabilidade de sua ocorrência e a severidade relacionada são diretamente relacionadas ao aumento da dose. Acima do valor estabelecido como limiar, a gravidade do dano aumenta de forma importante e tem implicações na prática clínica. Existem, ainda, outros fatores potencializadores de risco de complicações da radioterapia relacionados ao próprio paciente, como doenças do colágeno, alteração de enzimas de reparo, bem como, a associação com outros tratamentos, como, por exemplo, a quimioterapia em curso.^{54,55,60}

Sucintamente, sabemos que o efeito da radiação é, essencialmente, local, em contraposição com a quimioterapia com efeitos sistêmicos. A análise gráfica da relação dose-volume em determinada estrutura definida nos autoriza a antecipar os efeitos actínicos nos tecidos envolvidos, sejam eles do trato gastrointestinal, geniturinário ou hematológicos. A análise da dose recebida em cada área ou órgão delimitado através de ferramentas computacionais possibilita avaliar o quanto de dose cada estrutura receberá no curso de radiação pretendido. Correlacionar essas doses com desfechos clínicos consequentes a elas, permite antever o desfecho esperado em outros pacientes. Portanto, a análise da dose recebida nas estruturas-alvo, e as doses recebidas em determinado volume do tecido sadio, pode prever a curabilidade esperada e as toxicidades relacionadas àquele tratamento, em cada paciente.^{38,58,60,61}

Mesmo com as tecnologias mais atuais, como a radioterapia guiada por imagem (IGRT) e/ou radioterapia de intensidade modulada (IMRT), acaba-se por envolver um volume irradiado maior que o tumor propriamente dito, pois deve-se levar em consideração o acometimento clínico tumoral, a movimentação dos órgãos e a variação no posicionamento diário do paciente durante o tratamento. Consequentemente, tecidos sadios podem ser afetados com alterações e complicações locais relacionadas ao tratamento radioterápico, ainda que análises e dispositivos inovadores minimizem os efeitos adversos decorrentes do tratamento radioterápico.^{53,58,60-63}

A tolerância de determinados órgãos frente à dose recebida de radiação é o que se denomina de limitador de dose. Os valores considerados para essa finalidade baseiam-se na potencialidade de deteriorações relacionadas à radioterapia nos tecidos sadios peritumorais. Desde pelo menos 1972, há um genuíno esforço acadêmico internacional em busca de valores-limite que contribuam para minimizar efeitos deletérios relacionados à radiação. Inicialmente, Rubin e Cassaret reuniram dados clínicos a fim de conseguir oferecer uma parametrização da dose de tolerância de diversos órgãos, tentando melhorar a qualidade do tratamento radioterápico realizado.⁶⁴ Nesse estudo inicial identificavam-se doses que ocasionavam hipoplasia na medula óssea. Entretanto, a tecnologia da época impossibilitava que essa situação fosse evitada. Em 1991, têm-se o primeiro grande estudo que analisou os dados disponíveis da literatura e forneceu orientações para a adequação e ajuste nos planejamentos de radioterapia de uma forma sistemática e organizada. Foi uma força tarefa monumental e multicêntrica capitaneada por Bahman Emami. Denominado de *Emami paper*, extremamente abrangente, esse estudo trouxe a compilação de dados importantes sobre a relação dose recebida em diversos volumes de tecido irradiado com as prováveis complicações. Suas tabelas e limitadores de doses propostos, forneciam a probabilidade de 5% e 50% de complicação, em 5 anos, quando se irradiava um terço, dois terços ou a totalidade do órgão normal. Essas orientações nortearam as ações de segurança do paciente, em radioterapia, por mais de uma década, servindo, ainda, hoje, como parâmetro em determinadas situações clínicas.^{64,65}

A melhoria das informações disponíveis e a os avanços tecnológicos nas técnicas para a administração de dose, bem como, nos instrumentos capazes de medir a radiação possibilitaram numerosos estudos adicionais sobre a tolerância dos tecidos normais. Tais dados permitiram que se construíssem diretrizes atualizadas sobre a tolerância de tecidos normais à radioterapia. Diversos estudos foram sintetizados em um consenso de especialistas denominado QUANTEC, publicado em 2010, sugerindo valores de limitadores de dose para prática clínica. Esta atualização importante dos efeitos da radiação foi amplamente discutida por 57 especialistas de renome internacional, tendo listado tecidos e órgãos e a relação das complicações destes com a dose de radiação realizada. Apesar de extenso e detalhado, nem todos os órgãos humanos foram analisados, não havendo orientações para diversos órgãos, por exemplo, as recomendações não avaliaram a toxicidade da radiação na medula óssea.⁶⁶

Uma atualização do estudo de Emami em 2013, listou novos parâmetros relacionados à radiação e seus efeitos. Esse novo estudo possibilitava que se maximizasse a dose de radioterapia nas áreas-alvo, sem que houvesse um incremento da toxicidade nos órgãos adjacentes, oferecendo análises da relação dose-volume e a toxicidade esperada relacionada à radioterapia. Também, a toxicidade da medula óssea não foi contemplada.⁶⁷

De modo geral, nesses estudos prevalece a orientação que o melhor método para prevenir a potencialidade dos danos agudo e tardio, bem como do efeito determinístico, é fazer com que as doses realizadas nos órgãos e tecidos normais sejam as menores quanto possíveis. Por muito tempo, as decisões sobre as distribuições de dose foram baseadas na experiência clínica individual e não em estimativas numéricas de modelos de dose-volume.^{58,64,65} Como já dito, foi o estudo de Emami que proporcionou que a radioterapia se atualizasse de forma efetiva na segurança do paciente. Baseando-se nas tabelas de Emami, e, posteriormente, no QUANTEC e nos diversos autores que os sucederam, criou-se uma cultura organizacional adequada e uma sistematização rigorosa, ambas necessárias para a modernização da radioterapia. Esses dados permitem uma prática clínica segura e capaz de minimizar a toxicidade nos pacientes em tratamento. Foram através das iniciativas do *Emami paper* e do QUANTEC que

a radioterapia conseguiu oferecer a dose de radiação “tão baixa quanto razoavelmente exequível”, orientando-se verdadeiramente por esse princípio, conhecido pelo acrônimo ALARA, do inglês: *As Low As Reasonably Achievable*.

65-68

A falta de parâmetros para a minimização da toxicidade na medula óssea nos estudos de Emami e no QUANTEC, provavelmente, ocorreu porque a tecnologia mais frequentemente usada naquele momento era a radioterapia tridimensional (RT-3D). A RT-3D era capaz de aumentar a precisão do tratamento, em relação à tecnologia bidimensional, minimizando erros geográficos e contribuindo para a limitação da dose em diversos órgãos. Entretanto, não permitia que se minimizasse a dose nos órgãos em risco que estivessem localizados em áreas próximas dos volumes alvos. Tecidos sadios circunvizinhos ao tumor, que estivessem dentro da área definida como necessária ao planejamento, acabavam por receber uma alta dose de radiação, nessa técnica (RT-3D). Sem o uso rotineiro da IMRT, áreas como a medula óssea não poderiam se beneficiar da heterogeneidade da distribuição da dose que é característica dessa técnica. Com a RT-2D e a RT-3D não era possível definir estruturas clínicas a serem evitadas a partir de determinada dose, quando essas mantinham uma relação de proximidade muito importante com o volume alvo.^{53,65,66,69,70}

A maior vantagem na utilização regular da IMRT, portanto, é permitir que a alta dose de radiação seja administrada num volume menor, com minimização da toxicidade actínica. Entretanto, as técnicas bidimensional e tridimensional não produzem áreas de baixa dose de radiação volumosas, como aquelas observadas na IMRT (Figuras 9 e 12). Essas áreas de baixa dose, definida como dose integral recebida, trazem poucos efeitos na maioria dos tecidos peritumorais.⁷¹ Entretanto, quando se trata de tecidos radiosensíveis, como a medula óssea, as baixas doses envolvidas são suficientes para ocasionar sintomas bastante importantes relacionados à depleção das séries sanguíneas, pois essas são produzidas na medula óssea, um tecido de resposta rápida e extremamente suscetível à radiação. Vulnerável, a medula óssea atingida pode trazer consequências relacionadas à diminuição dos índices séricos dos

leucócitos, neutrófilos, plaquetas e hemácias. Uma ferramenta que consiga correlacionar a dose de radioterapia recebida na área produtora da medula óssea, pode minimizar cursos de antibioticoterapia, internações decorrentes de infecções, utilização de fatores de estímulo de colônia, bem como, transfusões de hemácias e plaquetas e, eventualmente, alguns quadros de sangramento.^{53,69,72}

Figura (12): Esquema anatômico representativo das diferenças entre áreas irradiadas nas técnicas IMRT, independente do uso de IGRT, e as técnicas de RT-2D e RT-3D, no mesmo paciente. (A) As doses na área pretendida são muito

assemelhadas às doses no tecido peritumoral, havendo pouca diferença entre as isodoses de baixa dose e de alta dose, na RT-2D. (B) na RT-3D, essa mesma situação ocorre, havendo pouca baixa dose envolvida, e os tecidos peri-alvo recebem dose muito próxima daquela administrada no alvo. (C) Na figura de maiores dimensões, à direita, observa-se que grande parte dos tecidos da topografia pélvica recebem isodoses de baixa dose, com IMRT. Restringindo através de limitadores de dose pelas ferramentas computacionais da IMRT é possível restringir a dose de radiação ao volume alvo, bem como, minimizar a baixa dose nos tecidos peritumorais. Sem limitadores de dose apropriados a grande área irradiada com baixa dose na IMRT pode ocasionar alterações em tecidos radiosensíveis, como, por exemplo, a medula óssea. Cores mais frias (azul e verde) representam doses mais baixas e cores mais quentes (vermelho, laranja), doses mais altas.^{53,59,71}

Por essas razões, ainda, hoje, vale a pena estabelecer para a prática clínica atual, qual estrutura é mais representativa da medula óssea ativa, a fim de definirmos parâmetros de dose, em determinados volumes dessa estrutura, capazes de prever a toxicidade hematológica iminente ao tratamento empregado. Dessa maneira, com valores definidos, poderíamos vir a minimizar a hematotoxicidade relacionada às terapêuticas de quimiorradioterapia. Nesse cenário, o câncer de canal anal emerge como um potencial laboratório para estudo das toxicidades dessa região. O seu tratamento envolve a possibilidade de danos relacionados à quimioterapia citotóxica empregada e os volumes de radioterapia utilizados são suficientemente grandes para apresentar consequências locorregionais relevantes nos órgãos peritumorais.^{73,74}

1.8 Modalidades de radioterapia

Há duas modalidades de radioterapia que podem ser utilizadas no tratamento do câncer: braquiterapia, quando a distância entre o alvo tumoral e a fonte de radiação é de até 20 cm, e a teleterapia ou radioterapia externa, quando essa distância é maior. A referida divisão é arbitrária, mas consagrada pela literatura médica, havendo vantagens clínicas e anatômicas relacionadas ao emprego de cada técnica^{53,75}. Nas duas modalidades o objetivo principal é a morte celular do tecido tumoral, com a maior dose possível de radioterapia na área alvo e o menor envolvimento da área peritumoral. A história natural do câncer de canal anal, com o acometimento linfonodal precoce, indica a

necessidade de tratamento da drenagem linfática, além do tumor primário propriamente.⁷⁴ Essa característica impossibilita que a braquiterapia seja utilizada isoladamente no tratamento de portadores dessa doença.⁷⁶

O reforço de dose pela braquiterapia não apresentava resultados positivos suficientemente vantajosos, como alternativa terapêutica no câncer de canal anal. Embora a complementação com braquiterapia proporcione índices de sobrevida similares aos da teleterapia e superior na resposta clínica local, há relatos de complicações actínicas frequentes, principalmente, necrose da região anal. Índices de sobrevida semelhantes à teleterapia, porém, associados a existência de complicações graves frequentes e a necessidade de tratamento cirúrgico local para tais complicações, com a possibilidade da realização da temida amputação anorretal, resultou na exclusão da braquiterapia como opção terapêutica relevante no cenário atual. No nosso estudo, seguindo as diretrizes atuais, realizou-se apenas teleterapia.^{76,77}

1.9 Preservação da função esfincteriana

Diferentes estudos permitiram o aprimoramento da ideia inicial de preservação da função esfincteriana no câncer de canal anal. Na década de 1990, foram estabelecidos protocolos com maiores doses de radiação, acrescidos de quimioterapia concomitante, no tratamento do câncer de canal anal. Estas ações, além da tentativa de incrementar a taxa de preservação da função esfincteriana, buscavam oferecer maiores índices de sobrevida específica e global nos pacientes tratados. Arnott *et al.* no estudo do grupo cooperativo britânico, denominado de “*Anal Cancer Trial Working Party of the United Kingdom Coordination Committee on Cancer Research*” (UKCCCR) randomizaram 585 pacientes para receber tratamento conservador com radioterapia ou quimiorradioterapia. Em um braço foi realizada teleterapia exclusiva, em duas fases sequenciais, ou teleterapia associada a reforço de dose com braquiterapia. O outro grupo foi submetido a regime de radioterapia associado à quimioterapia com 5-fluorouracil (5-FU) com mitomicina ou porfiromicina, uma quinona antibiótica de ação antineoplásica assemelhada à

mitomicina. Os pacientes que receberam o curso de quimiorradiação apresentaram redução de falhas locais (61% x 39%; $p < 0,0001$) e menor mortalidade relacionada ao câncer de canal anal (39% x 28%; $p = 0,02$), apesar de não haver ganho de sobrevida global, em 3 anos, quando se comparavam as estratégias utilizadas de radioterapia e quimiorradioterapia nos grupos (58% x 65%; $p = 0,25$). Na figura 13, adaptada dessa publicação do *UKCCCR*, na revista *Lancet*, em 1996, observa-se, no item (A) que não se identifica diferença estatística significativa com relação a sobrevida global entre os grupos analisados; porém, no item (B) observa-se que as mortes por câncer de canal anal foram mais frequentes e estatisticamente significantes, no grupo com radioterapia exclusiva. ⁷⁸

Figura (13): Sobrevida global e sobrevida causa-específica, em relação aos anos desde o tratamento nos dois grupos: quimiorradioterapia (QRT) e radioterapia exclusiva (RT). ⁷⁸

Fonte: Adaptado de Arnott et al, *Lancet*, 1996.

Bartelink *et al.* analisaram 110 pacientes dos grupos: “*European Organization for the Research and Treatment of Cancer*” (EORTC) e “*Gastrointestinal Cooperative Group*” com câncer de canal anal localmente avançado, seja pelo estadiamento maior ou igual a T3, ou pela presença de linfonodos positivos em pacientes com estágio T1 ou T2. Os pacientes foram randomizados para tratamento com radioterapia isolada ou radioterapia associada à quimioterapia, especificamente, 5-FU e mitomicina. Aqueles que foram submetidos à quimiorradiação apresentaram um melhor controle local e uma menor necessidade de colostomia. A taxa de resposta completa nos pacientes tratados com quimiorradioterapia foi superior ao grupo radioterapia isolada (80 x 54%, $p = 0,02$), também, observa-se

que a sobrevida livre de progressão mostrou uma vantagem de 18%, aos 5 anos, favorável ao grupo em quimiorradioterapia ($p = 0,02$), como se evidencia na figura 14.⁷⁹

Figura (14): Análise da sobrevida livre de progressão no gráfico adaptado do estudo do EORTC e do Gastrointestinal Cooperative Group em ambos os grupos: pacientes em radioterapia (RT) e pacientes submetidos à quimiorradioterapia (QRT).⁷⁹

Fonte: Adaptado de Bartelink, JCO, 1997.

É importante observar que esquemas de quimiorradioterapia apresentavam maior índice de morbidade aguda, inclusive com mais óbitos quando do acréscimo da quimioterapia como parte do tratamento realizado. A mitomicina apresenta uma toxicidade importante, mas, há ganhos relacionados à sobrevida e sobrevida livre de doença. Frente a outras drogas com menor potencialidade de danos, motivou-se a realização de estudos buscando drogas que oferecessem ganhos similares e menor toxicidade ou procurar grupos de pacientes que se beneficiassem da exclusão do uso da quimioterapia do tratamento do câncer de canal anal.

Em 1996, Flam publicou dados de um estudo do RTOG, no qual 291 pacientes receberam radiação pélvica, 45 Gy em 25 frações em 5 semanas, com 5-FU concomitante à radioterapia, através de infusão contínua por 96 horas, nos dias D1 e D29 do curso de radiação. Esses pacientes foram randomizados para

receber mitomicina associada ao 5-FU. As taxas de controle local estimadas em 4 anos foram de 66% e 84% ($p = 0,0008$), favoráveis ao uso da mitomicina. Embora as taxas de sobrevida geral (67% e 76%) não tenham sido significativamente diferentes, as taxas de sobrevida livre de doença, também, favoreceram o regime contendo mitomicina ($p = 0,0003$).^{78,80}

A possibilidade de respostas com outras drogas motivou a busca de outros agentes quimioterápicos, potencialmente, menos tóxicos. No estudo de Gunderson, publicado em 2012, os dados do RTOG 98-11 foram analisados de modo a determinar o impacto e os parâmetros de longo prazo relacionados aos diferentes esquemas de quimioterapia empregados. O estudo avaliou 649 elegíveis para a análise. A sobrevida livre de doença foi melhor para o esquema de Radioterapia/5-FU + mitomicina vs Radioterapia/5-FU + cisplatina (67,8% vs 57,8%, $p = 0,006$), e o mesmo pode ser observado para a sobrevida global em 5 anos (78,3% vs 70,7%, $p = 0,026$), que mostra dados favoráveis, quando do uso da mitomicina.⁸¹

Apoiados pelo potencial danoso relacionado à quimioterapia e no fato de que poucos pacientes de estádios iniciais (cT1cN0 e cT2cN0) foram incluídos nos principais estudos (UKCCRR e Bartelink), mesmo frente a evidência, fortemente favorável, pelo uso de quimiorradioterapia no tratamento de câncer de canal anal, alguns estudos advogaram pela eliminação da quimioterapia para estádios iniciais.^{82,83} Esses poucos bons resultados dessas séries se contrapõem a outros estudos consideravelmente mais sólidos, como o de Zili, em 2011, que não encontrou resultados favoráveis, com a supressão da quimioterapia.⁸⁴ A falta de um estudo randomizado que corrobore essa conduta, faz com a quimiorradioterapia seja o padrão de tratamento, mesmo para doenças iniciais.^{32,77} Os dados da literatura utilizando esquemas alternativos, que substituíssem a mitomicina por cisplatina, ou que se propunham a fazer uso exclusivo do 5-FU, falharam ou foram insuficientes, de modo que o esquema quimioterápico principal continua sendo 5-Fluoruracil associado à mitomicina. Porém, outros esquemas podem vir a ser empregados na prática clínica, como a combinação de 5-FU com cisplatina, ou ainda capecitabina com mitomicina.^{43,44,77,81,85,86}

1.10 Tratamento atual

Atualmente, os regimes de quimiorradiação (com teleterapia) a serem utilizados como tratamento de intenção curativa para o câncer de canal anal estão bem estabelecidos. Como foi comentado, os estudos disponíveis demonstram índices inferiores de curabilidade ou sobrevida com o uso da cisplatina. Entretanto, seu uso vem se tornando frequente, devido à descontinuidade da produção nacional do agente quimioterápico de primeira escolha, a mitomicina, assim como pelas dificuldades para importação dessa droga relacionadas a custos e questões de natureza burocrática. Por essa razão, a cisplatina se estabelece, neste momento, como alternativa viável, no nosso meio, quando não há a possibilidade de importação da mitomicina.^{81,87}

Cabe ao médico radioterapeuta decidir, na presença e disponibilidade de recursos, qual será a melhor proposta de irradiação para cada indivíduo, relacionando a melhor cobertura para o tecido tumoral e as consequências no tecido sadio peritumoral. Nessa análise, além de características relativas às condições clínicas do paciente, deve-se, também, considerar a técnica a ser utilizada, o intervalo de tempo para a entrega de dose, o tipo e a energia da radiação empregados, e, ainda, decidir em conjunto com a oncologia clínica, se o curso de radioterapia será associado ou não à quimioterapia. Essas ações permitem alterar o planejamento de radioterapia pretendido, de modo que se ofereça o menor dano actínico possível nos órgãos em risco peritumorais e a melhor cobertura nas áreas alvos.^{53,68}

A radioterapia, classicamente, é realizada em 25 a 33 frações diárias, de 1,8 a 2 Gy por dia, em regime de 5 vezes por semana, com dose total de 45 a 56 Gy, com vantagem no uso da técnica IMRT, e a possibilidade de realização de reforço de dose integrado na área alvo, e/ou IGRT, para diminuição das margens de segurança relacionada ao tratamento, associada à quimioterapia, preferencialmente, com 5-FU e mitomicina. A amputação abdominoperineal está reservada para determinados casos que apresentam tumores residuais ou recorrentes após a terapia primária.^{22,74,77,88}

1.11 Modelo de tratamento

As características apresentadas foram responsáveis pela escolha do câncer de canal anal como um verdadeiro padrão a ser avaliado para o estudo da toxicidade pélvica.⁸⁹ Havendo, portanto, uma real importância clínica em definir volumes ou estruturas que representem a medula óssea e a correlação dessas áreas desenhadas com a dose recebida. A análise desses dados pode prever a toxicidade da medula óssea relacionada exposição à radioterapia e a agentes quimioterápicos, com potencialidade de dano hematotóxico. Minimizar essa toxicidade pode diminuir custos relacionados ao tratamento, melhorar a qualidade de vida desses indivíduos e, provavelmente, trazer impacto positivo na sobrevida dos mesmos.⁷²

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Comparar diferentes métodos de contorno da ossatura pélvica, em coorte retrospectiva, em relação com as doses recebidas nos respectivos volumes parciais numa caracterização dosimétrica preditiva da toxicidade hematológica aguda em pacientes com câncer de canal anal tratados com quimiorradiação.

2.2 Objetivo secundário

Avaliar a reprodutibilidade desses volumes frente ao delineamento por diferentes operadores.

3. MÉTODOS

“O homem da ciência aprende a acreditar na justificativa, não pela fé, mas pela verificação.”

Thomas Huxley, século XIX.

Este foi um estudo de coorte retrospectiva. Foram avaliados pacientes com diagnóstico de carcinoma de canal anal tratados com radioterapia e quimioterapia, de forma concomitante, com finalidade radical e não submetidos a tratamento cirúrgico. Foram selecionados pacientes que iniciaram tratamento a partir de 01 de julho de 2010 até 31 de dezembro de 2015, com tratamento iniciado e finalizado no Complexo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC - FMUSP), nas duas unidades com serviços de radioterapia – Instituto de Radiologia (InRad) e Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP).

A coleta de dados incluiu 3 etapas:

- ✓ a coleta de dados em prontuários, realizada por enfermeira treinada pelo pesquisador principal, através de questionário com dados sócio-demográficos e clínicos.
- ✓ o delineamento das estruturas realizado por médicos radioterapeutas e a homogeneização do delineamento pelo pesquisador principal do estudo.
- ✓ a avaliação dosimétrica da relação dose-volume em cada estrutura definida realizada por físicos especializados em radioterapia e sob supervisão do pesquisador principal do projeto.

3.1 Critérios de inclusão

- a) Diagnóstico de carcinoma espinocelular do canal anal confirmado histologicamente – presença do laudo histológico da biópsia no prontuário.
- b) Idade maior ou igual a 18 anos.
- c) Estado de desempenho < 3 na escala *ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)* de avaliação de desempenho.
- d) Hemograma completo prévio ao início do curso de quimiorradioterapia.
- e) Coleta de pelo menos um hemograma completo, após o início do curso de quimiorradiação, com prazo máximo de 30 dias desde o término do tratamento.
- f) Tratamento realizado integralmente no HC-FMUSP.
- g) Tratamento com finalidade radical, com radioterapia e quimioterapia concomitantes.
 - ✓ Utilizando-se técnica IMRT.
 - ✓ Quaisquer esquemas de quimioterapia, desde que específicos para tratamento do câncer de canal anal:
 - Mitomicina + 5-FU;
 - Mitomicina + Capecitabina;
 - Cisplatina + 5-FU;
 - Uso de esquemas parciais, com uma droga somente, entre as listadas acima, poderiam ser considerados.

3.2 Critérios de Exclusão

- a) Gravidez.
- b) Pacientes com radioterapia pélvica prévia.
- c) Pacientes com outras neoplasias ativas exceto carcinoma de pele não-melanoma.
- d) Pacientes sem imagens do planejamento radioterápico disponíveis que não permitissem a realização dos contornos ou obtenção do histograma dose-volume das estruturas analisadas.

3.3 Definição da amostra

A amostra foi proposta por conveniência, listando o universo de pacientes que preenchiam os critérios de inclusão e não apresentavam quaisquer critérios de exclusão no período de 01/07/2010 até 31/12/2015. Esse período foi determinado pelo início das atividades de radioterapia do ICESP, quando o Complexo Hospital das Clínicas (HC), passou a disponibilizar recursos capazes de oferecer também, a radioterapia com técnica IMRT, para campos de tratamentos maiores que 9,8 cm x 9,8 cm.

Por se tratar de trabalho retrospectivo, de análise dosimétrica, sem envolvimento de risco adicionais e alterações na conduta médica realizada, pediu-se ao Comitê de Ética em Pesquisa a dispensa de Termo de consentimento específico para este estudo. O estudo foi devidamente aprovado pelo Núcleo de Pesquisa com o número NP797/15, conforme anexos (A) e (B) desse material.

3.4 Protocolo de tratamento

O tratamento consistiu de quimiorradioterapia, como se observa na figura 15, os protocolos de radioterapia e quimioterapia utilizados e preconizados na instituição estão detalhados a seguir.

3.4.1 Radioterapia

3.4.1.1 Tomografia de simulação

As tomografias de simulação foram realizadas no tomógrafo-simulador do Serviço de Radioterapia do InRad (GE Brightspeedy, General Electric Company, Japão), que possui quatro canais, ou no tomógrafo simulador do ICESP (Brilliance CT, Philips Medical Systems Nederland B. V., Holanda), com oito canais, de acordo com a orientação dos protocolos institucionais em cortes axiais de 1/1, 3/3 ou 5/5 mm, com energia de 120 kV e 200 mA. Tais tomografias são parte integrante do planejamento radioterápico, são realizadas previamente a cada planejamento. O delineamento das estruturas de interesse (alvos e órgãos em risco) é feito rotineiramente para todos os pacientes de acordo com a padronização institucional. Neste projeto as estruturas representativas da medula óssea foram desenhadas em um novo conjunto de estruturas. A dose recebida e a relação dose-volume em cada uma dessas estruturas foram documentadas. Esses dados foram correlacionados com os dados hematimétricos do prontuário de cada paciente para avaliar quais estruturas se comportariam como preditor da toxicidade actínica.

3.4.1.2 Sistema de Planejamento Tridimensional

Foram utilizados os seguintes sistemas de planejamento disponíveis no complexo HC-FMUSP:

Para delineamento de estruturas:

1. Eclipse Varian v11 e v13 (Varian, Palo Alto, EUA)

Para análises dosimétricas relacionadas a cada estrutura desenhada e a dose recebida quando da radioterapia:

2. FocalSim 4.80.00 (Elekta, Crawley, Reino Unido)
3. XiO Elekta 4.8 (Elekta, Crawley, Reino Unido)
4. Mônaco 3.30.01 (Elekta, Crawley, Reino Unido)

Protocolo ICESP: pacientes com câncer de canal anal, preferencialmente, são tratados com a técnica de IMRT. A radioterapia é realizada diariamente, em regime de 5 dias por semana, com 2 dias de intervalo. A dose em áreas de doença subclínica, incluindo drenagens linfáticas não acometidas é de 36 Gy a 45 Gy, com dose-dia variando de 1,44 Gy a 1,8 Gy. Nos linfonodos acometidos a dose nominal é de 50 a 54 Gy com dose/dia variando de 1,8 a 2 Gy. Áreas de doença macroscópica, com margens de segurança são tratadas com dose nominal de 54 Gy, com 1,8 a 2 Gy por dia. A prescrição deveria ser feita de modo que o ponto mais quente não ultrapasse 7 % da dose prescrita e que o ponto mais frio não fosse 5% menor que essa dose. Heterogeneidade de dose maior foi permitida, caso fosse necessário otimizar a cobertura do volume de tratamento, de acordo com a orientação do médico assistente responsável, com técnica assemelhada à técnica de *dose-painting*.^{88,90}

3.4.2 Quimioterapia

O esquema de quimioterapia concomitante à radioterapia os protocolos e rotinas do Serviço de Oncologia Clínica do ICESP para câncer de canal anal.

Protocolo ICESP: preferencialmente, utilização endovenosa de 5-FU e Mitomicina, em dose de 1000 mg/m²/dia de 5-FU através de infusão contínua nos dias 1-4 e 29-32 do curso de radioterapia. A mitomicina deveria ser

administrada com 15 mg/m², em bólus, no dia 1, do curso de radioterapia. A capecitabina tem dose administrada de forma variável, com uso de 500 a 825 mg/m², via oral, 5 dias por semana, durante o curso de radioterapia. Se administrado cisplatina, a dose usada seria de 60 mg/m² nos dias D1 e D29 do tratamento radioterápico. A escolha do esquema de quimioterapia fica a critério do oncologista clínico. Abaixo, na figura 15, observam-se os diversos esquemas de quimiorradioterapia utilizados para o tratamento do câncer de canal anal.⁹¹

IMRT + 5-FU + mitomicina

IMRT + capecitabina + mitomicina

IMRT + 5-FU + CDDP

Legendas:

Figura 15: Esquemas mais frequentes de quimiorradioterapia utilizados, nesse estudo.

3.5 Coleta dos dados

Foram coletados os seguintes dados obtidos dos prontuários dos pacientes:

- ✓ Idade;
- ✓ Gênero;
- ✓ Estado civil;
- ✓ Escolaridade;
- ✓ Profissão;
- ✓ Raça;
- ✓ Renda relatada;
- ✓ Dados de peso e altura;
- ✓ Comorbidades;
- ✓ Estadiamento TNM [ANEXO (A)]
- ✓ Volume do maior *Planning Volume Target (PTV)*;
- ✓ Número de consultas de revisão realizadas – entendendo-se por consultas de revisão aquelas realizadas pelo médico radioterapeuta durante o curso do tratamento realizado;
- ✓ Número de consultas nas unidades de emergência do HC-FMUSP realizadas até 30 dias após o término do curso de quimiorradioterapia;
- ✓ Periodicidade prevista entre as consultas de revisão;

- ✓ Número e dias de internações nas unidades de do HC-FMUSP até 30 dias após o término do curso de quimiorradioterapia;
- ✓ Registro dos valores hematimétricos dos hemogramas realizados antes do início do tratamento e após o início do curso de quimiorradioterapia, até 6 meses depois do término do tratamento;
- ✓ Documentação de registro de infecções ocorridas no período de tratamento e sítios acometidos;
- ✓ Registro da droga quimioterápica utilizada e qual o regime / esquema de tratamento empregado, com documentação da dose utilizada;
- ✓ Registro da toxicidade hematológica (HT) de acordo com as definições de toxicidade aguda.

3.6 Classificação da toxicidade hematológica

Dentre as diversas propostas para avaliação da toxicidade hematológica utilizou-se a classificação *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, em sua versão 5, (CTCAE v5) de 2017, listada no quadro 1.¹⁶

Quadro 1: Classificação de toxicidade hematológica aguda ¹⁶

Séries sanguíneas	Toxicidade			
	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Neutrófilos	< 1.600 – 1.500/mm ³	< 1.499 – 1.000/mm ³	999 - 500/mm ³	<500/mm ³
Leucócitos	< 4.000 – 3.000/mm ³	< 3000 - 2000/mm ³	< 1.999 – 1.000/mm ³	<1000/mm ³
Hemoglobina	< 12- 10,0 g/dL	9,9 – 8,0 g/dL	Hgb <8,0 g/dL	indicada necessidade de intervenção urgente
Plaquetas	< 140.000 – 75.000/mm ³	< 75.000 – 50.000/mm ³	< 50.000 - 25.000/mm ³	<25.000/mm ³

3.7 Delineamento das estruturas de interesse

As estruturas foram delineadas por quatro médicos radioterapeutas (rádio-oncologistas), com experiência assistencial e em ensino, titulados pela Sociedade Brasileira de Radioterapia (SBRT). Três dos médicos delineadores tinham mais do que 10 anos desde a formatura e 1 deles apresentava 3 anos desde o término da residência médica, quando do delineamento das estruturas

Com objetivo de uniformizar os contornos, a janela de delineamento na escala de Hounsfield foi padronizada em 800/-400 UH, sob orientação de um médico radiologista, com experiência assistencial e em ensino, com 10 anos desde a sua formatura. O volume de medula óssea pélvico foi desenhado dividido em subsítios: ossos ilíacos, a estrutura compreendida das cristas ilíacas até a borda superior da cabeça femoral; baixa pelve, constituída pelos pubes, ísquios, acetábulos e fêmures proximais, desenhado desde a borda superior das cabeças femorais até a borda inferior das tuberosidades isquiais e coluna lombossacral, delineada desde a borda superior do corpo vertebral L5 até o cóccix, mas não abaixo da linha que determinava o início da cabeça femural e a pelve óssea total. As instruções para o delineamento passo a passo das estruturas analisadas constam no anexo D desse estudo. Todos os contornos foram reavaliados pelo investigador principal e modificados, quando considerado necessário, de modo a se eliminar eventuais diferenças existentes no delineamento das estruturas, posteriormente, em alguns pacientes, seriam avaliadas, através do coeficiente de similaridade.⁹²

As estruturas foram criadas no sistema Eclipse Varian na versão 11, em um *template* de estruturas denominado TOX HEMATO. Seguiu-se a utilização dos nomes das estruturas em inglês, similar à nomenclatura praticada nos artigos atuais de literatura médica sobre o tema. A finalidade desse padrão de denominação das estruturas é organizar o raciocínio e facilitar a análise em gráficos de Volume Dose Histograma (*DVH*, da sigla em inglês *dose-volume histogram*).

Estrutura de contorno automático:

- 1) *Auto contouring whole pelvis (ACWP)* (pelve auto-contorno);

Estrutura de contorno manual baseado no delineamento de volumes ósseos:

- 2) *Whole pelvis (WP)* (pelve total);
- 3) *Lumbosacral spine (LSS)* (coluna lombossacra);
- 4) *Ilium right* (ilíaco direito);
- 5) *Ilium left* (ilíaco esquerdo);
- 6) *Ilium total* (ilíaco total): $Ilium\ total = Ilium\ right + Ilium\ left$.
- 7) *Lower pelvis right (LPR)* (baixa pelve direita);
- 8) *Lower pelvis left (LPL)* (baixa pelve esquerda);
- 9) *Lower pelvis total (LP)* (baixa pelve total): $LP = LPR + LPL$.

Estrutura de contorno manual (*free hand*) baseada no delineamento da medula óssea observável na tomografia de simulação:

- 10) *Free hand (FH)*;
- 11) *Free hand ilium right (FHIR)*;
- 12) *Free hand ilium left (FHIL)*;
- 13) *Free hand ilium total (FHIT)* $\Rightarrow FHIT = FHIR + FHIL$;
- 14) *Free hand lower pelvis right (FHLPR)*;
- 15) *Free hand lower pelvis left (FHLPL)*;
- 16) *Lower pelvis total (FHLPT)* $\Rightarrow FHLPT = FHLPR + FHLPL$.
- 17) *Lumbosacral spine free hand (FHLSS)*;

As estruturas foram desenhadas da seguinte maneira:

Primeiramente, foi realizado um contorno automatizado da ossatura pélvica. Em seguida, iniciou-se o delineamento dos volumes segmentares da estrutura óssea pélvica e de fêmures. A fim de se facilitar o delineamento de cada estrutura componente da pelve óssea foi sugerido que cada volume fosse desenhado, preferencialmente, de forma individual: *LPR*, *LPL*, *Ilium R* e *Ilium*

L e LSS e só então somados para que se conseguisse os volumes finais: LP , IT e LSS . Entretanto, se o médico-delineador optasse por desenhar diretamente as estruturas finais a serem analisadas, essa conduta era considerada aceitável. A WP foi definida pela utilização de ferramentas do software que permitem a soma das estruturas componentes, portanto: $WP = (LP + IT) + LSS$.

Inicialmente, para caracterizar a medula óssea, utilizaram-se as estruturas denominadas como volumes à mão livre (*Free Hand*): $FHLPR$, $FHLPL$, $FHIR$, $FHILF$ e $FH LSS$. Baseando-se na área de hipodensidade no janelamento ósseo da tomografia, conforme técnica descrita por Mahantshetty, em 2012, realizando-se o contorno em subsítios, da mesma forma que aquele sugerido para toda a ossatura pélvica. Da mesma forma, como nos volumes ósseos, a soma de estruturas bilaterais resultou nos volumes a serem analisados: $FHLPT$, $FHIT$ e $FH LSS$. A soma final das estruturas equivalente a toda a medula óssea pélvica (FH) também foi obtida por ferramentas do software, capazes de somar volumes desenhados, através de equações booleanas: $FH = (FHLPT + FHIT) + FH LSS$.⁹³

A realização de contornos pelo método de Cheng, foi feita em 20 pacientes do nosso estudo.⁹⁴ Nos 20 casos realizou-se o delineamento das estruturas com 100 UH, 150 UH, 200 UH, 250 UH, 300 UH, 350 UH e 400 UH, utilizando o recurso automatizado, conforme definido por Cheng. Os volumes resultantes não eram representativos da medula óssea ativa ou da cavidade medular nas diferentes faixas das unidades Hounsfield, existindo claro envolvimento de espaços articulares, discos intervertebrais, canal da medula espinhal e parte cortical dos ossos pélvicos. A não representatividade dos volumes obtidos pela orientação do estudo de Cheng fez com que se optasse por não dar continuidade ao delineamento daquela maneira nesse projeto.

Em todos os pacientes dessa coorte, analisou-se por fim, volumes híbridos, entre os delineamentos realizados manualmente e aqueles obtidos por recurso automatizado. Utilizaram-se ferramentas de intersecção, capazes de realizar equações booleanas, cujo resultado fosse construir estruturas que apresentassem os elementos repetidos em cada um dos conjuntos iniciais.

Realizou-se análise de diversos limiares de unidades Hounsfield, numa tentativa de se obter aquele que melhor representava a cavidade medular propriamente, assumindo que a área de baixa densidade, na pelve, seria correspondente à ossatura trabecular e, portanto, corresponderia à área ocupada pela medula óssea. Depois de diversas tentativas com limiares de dose de: 100 UH, 128 UH, 129 UH, 137 UH, 140 UH, 142 UH, 146 UH, 150 UH, 200 UH, 205 UH, 213 UH, 216 UH, 219 UH, 250 UH, 256 UH, 274 UH, 280 UH, 284UH, 300 UH, 350 UH e 400 UH, observou-se que as áreas de ossos trabeculares não excediam 350 UH, em 29 pacientes analisados. Portanto, a intersecção entre o volume ósseo definido, manualmente, por um médico delineador, e a estrutura automatizada resultante da tomografia com limiar de 350 UH seria adequado para abranger toda a área de cavidade medular pélvica em cada um dos diferentes subsítios ósseos: ilíaco total, baixa pelve total e região lombossacra, desde a vértebra lombar 5 (L5) e a pelve total, resultante da soma dessas estruturas. Considerando-se que a água na escala de Hounsfield tem um valor equivalente a 0 (zero), estruturas com densidade inferior a ela não são representativas de medula óssea ativa. Portanto, criou-se um outro volume a ser analisado, que correspondia à intersecção entre as estruturas desenhadas pelos operadores e as estruturas dentro do intervalo 0-350 UH em cada subsítio ósseo.

Estruturas semi-automáticas baseadas na fusão do delineamento dos volumes ósseosdelineadas por médicos e da autodetecção de ossos trabeculares pelo sistema de planejamento Eclipse:

- 18) *Whole pelvis* * 350;
- 19) *Whole pelvis* * 0-350;
- 20) *Lumbosacral spine* * 350;
- 21) *Lumbosacral spine* * 0-350
- 22) *Ilium T* * 350;
- 23) *Ilium T* * 0-350;
- 24) *Lower pelvis T* * 350;
- 25) *Lower pelvis T* * 0-350.

A análise dessas estruturas e de sua correlação ou associação com nadires hematológicos das séries sanguíneas era uma tentativa de elaborar uma ferramenta preditora da toxicidade hematológica em pacientes com câncer de canal anal. Entretanto, esse plano inicial foi modificado, ao se observar que, na literatura médica, não se reproduziam parâmetros, nos diferentes estudos do tema, não havendo um consenso de quais estruturas deveriam ser analisadas e quais índices deveriam ser seguidos, para se ter um trabalho replicável por outros pesquisadores.

Dada a miríade de informações, muitas vezes contrárias umas às outras, sem uma ferramenta preditiva consensual, capaz de prever possível toxicidade hematológica, relativa às doses recebidas em um determinado volume, que fosse capaz de evitar desfechos clínicos desfavoráveis nos pacientes submetidos à quimiorradioterapia pélvica. Inferiu-se que um novo estudo de correlação ou associação encontraria, provavelmente, apenas novos valores, sem concordância com outros dados da literatura médica, apesar de, novamente, ser usada a mesma metodologia.

Mantendo os objetivos desse projeto, de comparar diferentes métodos de contorno da ossatura pélvica, em relação às doses recebidas nos respectivos volumes parciais e sua caracterização dosimétrica preditiva da toxicidade hematológica aguda em pacientes com câncer de canal anal, tratados com quimiorradiação. Modificou-se discretamente o escopo do nosso estudo, nem todas as estruturas criadas foram analisadas, foi procurada a implicação, na prática clínica, entre os nadires hematimétricos *versus* volumes das estruturas delineadas, validando limitadores de dose que já tivessem sido pesquisados pela literatura médica. Dessa forma, com essa análise, poderíamos encontrar, em nossos dados, alguma associação entre a toxicidade hematológica e dados dosimétricos pré-definidos, observada, anteriormente, pela literatura médica.

Tais dados foram obtidos pelas análises dosimétricas desses parâmetros através dos sistemas de planejamento de tratamentos em radioterapia – *treatment planning systems* (TPS), nos quais os tratamentos haviam sido planejados:

- ✓ FocalSim 4.80.00 (Elekta, Crawley, Reino Unido)
- ✓ XiO Elekta 4.8 (Elekta, Crawley, Reino Unido)
- ✓ Mônaco 3.30.01 (Elekta, Crawley, Reino Unido)

Além de se obter a análise entre diferentes parâmetros utilizados na prática clínica, apoiados pela literatura médica, e sua associação aos parâmetros hematimétricos, nos determinados volumes determinados desses limitadores de dose. Avaliou-se, também, a reprodutibilidade desses volumes frente ao delineamento por diferentes operadores. Dessa forma, avaliando se os volumes delineados mantêm um grau de similaridade, quando desenhados por diferentes operadores e utilizando os padrões clínicos adotados, podia-se dirimir a dúvida principal sobre a possibilidade de replicação dos dados de toxicidade hematológica e a irradiação de volumes representativos da medula óssea.

Foram selecionados, aleatoriamente, seis dos 45 pacientes para comparar a similaridade de contorno entre as estruturas delineadas por diferentes operadores, como se observa no quadro 2. Conforme mencionado anteriormente, as instruções para o delineamento das estruturas a serem comparadas e avaliadas estão disponíveis no anexo D do estudo. Os subsítios ósseos foram avaliados por um médico radiologista que atribuiu notas de 0 a 10, quanto mais próximo de 10, maior a fidelidade daquele volume de extração em relação à estrutura óssea que o segmento pretendia representar, conforme pode ser observado no quadro 2. Dois operadores (denominados “B” e “C”) obtiveram o mesmo escore em algumas estruturas em três pacientes, em três estruturas, de pacientes diferentes: pelve baixa (*LP*) - caso 2, osso ilíaco (*TI*) - caso 5 e lombossacral (*LSS*) - caso 6. Ao atingir a mesma nota máxima atribuída pelo examinador, foi possível verificar se os escores das estruturas eram congruentes entre si.

Pode-se observar, também no quadro 2, escores iguais atribuídos pelo radiologista aos segmentos desenhados da medula óssea. Nesses casos, apesar da identificação de pontuações iguais, obtidas por diferentes

operadores, nenhum deles obteve pontuação máxima, impossibilitando a aplicação do coeficiente de Dice, para validar esses achados, uma vez que as notas iguais não necessariamente representam falhas nas mesmas áreas de delineamento.

Quadro 2: Volumes ósseos e volumes da medula óssea (derivados dos volumes ósseos) em sub-sítios anatômicos. Em amarelo como notas do operador "A"; em verde do operador "B"; em azul para o operador "C" e laranja para o operador "D". Em destaque, o escore 10, obtido pelos operadores "B" e "C" na pelve óssea inferior (caso 2), íliaca total (caso 5) e lombossacral foi a (caso 6). Há destaque, ainda, para a mesma pontuação dos operadores observada nos mesmos volumes de medula óssea, por paciente, mas todos com pontuação abaixo da pontuação máxima estabelecida.

casos		caso 1				caso 2				caso 3				caso 4				caso 5				caso 6			
volumes ósseos	LLS	8,90	9,00	9,00	9,40	8,90	9,50	8,60	6,00	8,20	10,00	9,40	8,50	8,90	10,00	9,20	8,50	-	9,50	8,00	-	10,00	10,00		
	IT	9,30	10,00	9,50	9,50	9,50	10,00	9,80	9,50	9,50	10,00	9,80	9,00	9,50	9,60	9,50	10,00	-	10,00	10,00	-	10,00	9,50		
	BP	8,10	10,00	9,60	9,10	8,90	10,00	10,00	9,10	8,50	9,40	9,40	8,20	8,90	10,00	9,10	9,40	-	9,60	9,10	-	9,50	9,10		
	WP	5,80	8,30	9,30	8,70	7,80	8,50	8,10	5,10	9,50	8,90	8,30	7,20	7,80	9,60	8,30	7,90	-	9,10	6,60	-	9,30	9,10		
casos		caso 1				caso 2				caso 3				caso 4				caso 5				caso 6			
volumes da medula óssea	FH LSS	9,10	8,30	8,80	8,70	8,80	9,30	9,00	6,30	9,30	8,80	9,40	9,30	9,30	10,00	9,60	8,00	-	9,10	9,00	-	9,50	9,30		
	FH IT	9,50	9,80	9,80	9,50	9,50	9,40	9,60	9,50	9,50	9,50	8,50	9,30	10,00	9,50	9,60	-	9,80	9,50	-	9,50	9,80			
	FH BP	8,20	8,80	9,20	8,60	8,70	8,40	9,10	9,30	8,30	8,90	9,50	7,80	8,90	10,00	9,60	9,60	-	9,00	9,00	-	9,00	9,00		
	FH	7,80	6,40	8,00	7,80	8,00	6,50	7,90	5,90	8,10	6,20	8,40	7,60	8,50	9,00	9,20	7,20	-	6,90	7,50	-	7,00	8,10		

A figura 16 mostra um exemplo de teste através do software 3Dslicer. A intenção era verificar se o coeficiente Dice entre as estruturas desenhadas por cada operador era superior a 97%, a fim de se caracterizar que, realmente, apresentavam similaridade entre os desenhos e que a nota atribuída pelo médico radiologista era congruente com a similaridade documentada.⁹²

Figura (16): Software 3Dslicer - destacando o valor do coeficiente de dados.⁹²

3.8 Análise dosimétrica

Os volumes ósseos considerados foram os definidos por Mell, em 2006 (pelve total, o íliaco total, baixa pelve e a região lombossacra). Assim como os volumes ósseos, os parâmetros dosimétricos analisados foram os mais frequentemente utilizados na prática clínica, com a finalidade de evitar a hematotoxicidade.⁹⁵ Esses parâmetros relacionam-se ao percentual da área atingida por uma determinada dose pré-estabelecida. No quadro 3 observam-se 12 diferentes índices que foram analisados, separados pelas regiões anatômicas que estão inseridos.

Quadro 3: Variáveis dosimétricas utilizadas na prática clínica investigadas nesse projeto.

Sítio anatômico
<i>Whole pelvis</i> (Pelve total - WP)
$WP-V_{10} < 90\%$
$WP-V_{10} < 95\%$
$WP-V_{20} < 75\%$
$WP-V_{10} < 90\%$ e $V_{20} < 75\%$
$WP-V_{10} < 95\%$ e $V_{20} < 75\%$
<i>Ilium total</i> (Ilíaco total - IT)
$IT-V_{50} < 5\%$; $IT-V_{40} < 35\%$ e $IT-V_{30} < 50\%$
<i>Lumbosacral</i> (Lombossacra - LSS)
$LSS-V_{10} < 80\%$
$LSS - V_{20} < 65\%$
$LSS-V_{10} < 80\%$ e $V_{20} < 65\%$
<i>Lower pelvis</i> (Baixa pelve - LP)
$LP - V_{40} < 23\%$
$LP - V_5 < 95\%$

Esses parâmetros são utilizados para predizer a toxicidade hematológica, e são baseados na literatura médica atual. A avaliação desses parâmetros nos pacientes da amostra procurou uma associação entre cada um deles e a toxicidade hematológica documentada pelos exames séricos. Os critérios foram relacionados da literatura médica e são aqueles, mais frequentemente, utilizados na prática clínica, no nosso meio.

A maioria dos critérios envolvem apenas um único parâmetro dosimétrico de determinada região anatômica. Na pelve total há um limitador, descrito na literatura como, $WP-V_{10} < 90\%$. Esse parâmetro é bastante difícil de se obter num planejamento usual com a técnica de IMRT, de modo que, na prática clínica, entende-se o parâmetro $WP-V_{10} < 90\%$ como ideal, mas é

considerado como aceitável o parâmetro $WP-V_{10} < 95\%$. Nos ilíacos, o critério utilizado consiste da combinação de três parâmetros associados, conforme o trabalho prospectivo de Kacnhić. Na pelve total e na região lombossacra há critérios associados entre parâmetros individuais, avaliados previamente. Tanto no caso da avaliação da dose no ilíaco, quanto no caso dos parâmetros associados da pelve total ou da lombossacra, foi considerado como meta atingida ideal quando se cumpriam todos os critérios relacionados àqueles parâmetros limitadores de dose exigidos, entendia-se como meta atingida aceitável, quando nesses critérios múltiplos, cumpria-se, pelo menos o uma das metas propostas.^{72,94,95,96,97,98}

3.9 Análise Estatística

A variável dependente do estudo foi a toxicidade hematológica. Foram analisados os desfechos: anemia, leucopenia, neutropenia, plaquetopenia, de acordo com a classificação do CTCAE v5. Os desfechos foram analisados individualmente (anemia, leucopenia, neutropenia e plaquetopenia), considerando a sua apresentação em qualquer grau.¹⁶

A principal variável independente do estudo foi a relação dose-volume de cada estrutura representativa da medula óssea (regiões ósseas: coluna lombossacra, ilíacos (ilíaco total), baixa pelve e a soma dessas estruturas no volume definido como pelve total). A variável independente foi analisada como categórica, com pontos de corte definidos com base na literatura médica e na prática clínica.^{72,94,95,96,97,98}

Foram utilizadas medias de tendência central e de dispersão, assim como percentis de distribuição, para descrever as variáveis quantitativas. Para verificar a associação entre variáveis categóricas foi utilizado o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher (quando pelo menos uma das frequências esperadas foi menor do que 5).

Para todos os testes estatísticos foi estabelecido um erro $\alpha=5\%$, isto é, os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando

$p < 0,05$.

Todas as análises estatísticas foram realizadas com o software *Stata SE* versão 13.0.

4. RESULTADOS

“As aparências para a mente são de quatro tipos. As coisas ou são o que parecem ser; ou não são, nem parecem ser; ou são e não parecem ser; ou não são, mas parecem ser. Posicionar-se corretamente frente a todos esses casos é a tarefa do homem sábio.”

Epictetus, século II.

Foram selecionados pacientes que iniciaram seu tratamento a partir de 01 de julho de 2010 até 31 de dezembro de 2015. Nesse período, 329 indivíduos deram entrada no Complexo HC - FMUSP com o diagnóstico de câncer de canal anal. Desses, 252 indivíduos fizeram radioterapia com alguma das técnicas disponíveis no Complexo HC - FMUSP e 72 foram submetidos a radioterapia com técnica IMRT. Desse total, 27 foram excluídos da análise final: quatro não dispunham de dados suficientes no prontuário, dois deles não realizaram a quimioterapia prevista, tendo como tratamento radioterapia exclusiva, 19 pacientes, por não terem seus dados imaginológicos e/ou dosimétricos acessíveis para avaliação e/ou delineamento complementar, um, por ter recebido dose de radioterapia prévia em pelve (câncer de colo de útero), e um classificado como estágio IV, por acometimento de osso pélvico (na coluna lombossacra), sendo submetido a dose plena tumoríca nessa topografia. A análise da dose de irradiação na medula óssea seria potencialmente prejudicada com a dose não protocolar destinada àquele sítio, sendo então esse paciente excluído do nosso estudo. Resultaram, portanto, 45 pacientes que apresentavam os critérios de inclusão no estudo (Figura 17).

Figura (17): Diagrama consorte da seleção de pacientes do estudo, resultando em coorte retrospectiva com $n = 45$. Excluídos pacientes que não preencheram os critérios de inclusão seja por realizarem radioterapia (RT) não de intensidade modulada (IMRT), seja pela ausência da quimioterapia (QT), ou por outra das razões listadas.

A coorte retrospectiva foi composta por 33 (73,3%) pacientes do sexo feminino e 12 pacientes do sexo masculino (26,7%). A média de idade da amostra foi de 58,5 anos, com desvio padrão de 11,2 anos, variando de 34 a 83 anos. Os homens eram mais jovens que as mulheres, a população se autodeclarou, predominantemente, branca. Observamos que a população estudada apresentava frequência elevada de comorbidades (91,7% dos homens e 78,8% das mulheres).

Os homens apresentavam maior frequência de diagnóstico de HIV, concomitante ao câncer de canal anal (58,3%) do que as mulheres (3,0%).

Houve maior frequência entre as mulheres de diagnóstico de hipertensão arterial. Não houve diferença entre os sexos quanto aos demais fatores de risco cardiovascular como diabetes mellitus, obesidade e dislipidemia.

O estadiamento TNM utilizado foi aquele registrado no prontuário de cada paciente, portanto, a sua 7^a versão, em vigor quando da coleta dos dados, detalhado, no anexo A desse estudo. Os tumores avançados localmente foram os mais frequentemente observados, com 15 (33,3%) indivíduos com cT3 e 14 (31,1%) classificados como cT4. A presença de comprometimento linfonodal foi frequente na amostra, com 64,4% dos pacientes apresentando algum grau de envolvimento dos linfonodos. O estágio clínico I representou 4,4% da amostra; enquanto o estágio II, 24,4%; e apresentações mais avançadas localmente, classificadas ou como estágio IIIA ou IIIB acometeram 71,9% dos pacientes estudados. A Tabela 1 apresenta os dados sociodemográficos e perfil de comorbidades dos pacientes analisados.

Tabela 1. Características sociodemográficas, tumorais e perfil de morbidade dos pacientes participantes da coorte.

Características	Total (N = 45)
Sexo	
Sexo feminino	33 (73,3%)
Faixa etária	
Menor de 65 anos	32 (71,1%)
Raça	
Branca	33 (73,3%)
Parda	11 (24,4%)
Negra	1 (2,2%)
Presença de comorbidades	37 (82,2%)
HIV	8 (17,8%)
Hipertensão arterial	22 (48,9%)
Diabetes mellitus	10 (22,2%)
Obesidade	8 (17,8%)
Índice de massa corporal (IMC) > 27 kg/m ²	14 (31,1%)
Dislipidemia	6 (13,3%)
Cardiopatia	8 (17,8%)
Pneumopatia	4 (8,9%)
Transtorno psiquiátrico	4 (8,9%)
Hepatite B	3 (6,7%)
Hepatite C	4 (8,9%)
Tuberculose	4 (8,9%)
Tabagismo	

Nunca	11 (25,0%)
Atual	12 (27,3%)
Prévio	21 (47,7%)
Classificação TNM	
cT1	2 (4,4%)
cT2	14 (31,1%)
cT3	15 (33,3%)
cT4	14 (31,1%)
cN0	16 (35,6%)
cN1	8 (17,8%)
cN2	6 (13,3%)
cN3	15 (33,3%)
Estadiamento clínico	
I	2 (4,4%)
II	11 (24,4%)
IIIA	10 (22,2%)
IIIB	22 (48,9%)

4.1 Quimioterapia

Todos os pacientes realizaram quimioterapia hematotóxica (Figura 18). O esquema com 5-FU e mitomicina, com 2 ciclos de tratamento, foi o mais frequentemente empregado, sendo realizado em 30 (67%) pacientes. A capecitabina substituindo o 5-FU foi empregada em 10 (22%) pacientes.

Figura (18): Representação gráfica do percentual distribuição dos esquemas de quimiorradioterapia, na coorte retrospectiva de canal anal, realizada no HC-FMUSP/ICESP, de 01/07/2010 a 31/12/2015. Na amostra, 67% recebem radioterapia (RT) associada à mitomicina + 5-FU (5-Fluorouracil).

4.2 Radioterapia

Todos os pacientes foram tratados com radioterapia por técnica IMRT. A dose de radioterapia realizada foi equivalente a 45 Gy em drenagem linfática de acometimento subclínico e a 54 Gy, em áreas de doença primária ou de linfonodos comprometidos (por critério de imagem), com dose dia variando de 1,80 a 2,12 Gy nesses alvos. O fracionamento mais frequente foi o de 1,8 Gy, dose convencional, mas a critério do médico assistente, era permitido, com a técnica IMRT, trabalhar a heterogeneidade do feixe de radiação, de modo a se otimizar a maior dose de radioterapia para a área de doença macroscópica, de forma similar à técnica de *dose-painting*, respeitando as orientações do ICRU 83, numa tentativa de aumentar a dose intratumoral, sem aumentar a toxicidade em tecidos saudáveis.^{88,90}

Figura (19): Imagens de tomografia de planejamento ilustrativas da otimização da dose de IMRT, nas quais se pode observar a heterogeneidade da dose dos feixes de radiação realizando-se a dose de tratamento, de forma otimizada, nas áreas de acometimento macroscópico linfonodal e de tumor primário, nos pacientes com câncer de canal anal. Imagem superior: corte axial ao nível do tumor primário e linfonodos inguinais. Imagem inferior: corte axila ao nível dos linfonodos pélvicos. Cores mais quentes representam maior dose e cores mais frias, menor dose de radiação.

Os pacientes realizaram entre 1 e 9 hemogramas, sendo a média de hemogramas realizados 4,4 no período desde o início do tratamento até 180 dias após o seu término, com mediana de 4 e com desvio padrão de 2,3 (Figura 20).

Figura (20): Número de hemogramas realizados em cada paciente, no período desde o início da quimiorradioterapia até 180 dias do término.

Considerando apenas os pacientes que realizaram os dois ciclos de quimioterapia previstos, houve, normalmente, sincronia no início do esquema terapêutico, como mostra a figura 21, com 25 (83,3%) pacientes iniciando o tratamento de quimiorradioterapia na mesma data; 4 (13,3%) pacientes da amostra iniciaram a quimioterapia 1 dia após a radioterapia e 1 (3,3%) iniciou a quimioterapia 4 dias após o início do curso de radioterapia. O término dos dois tratamentos não foi, habitualmente, coincidente, como se observa na figura 22 com a radioterapia se estendendo além da quimioterapia, mais frequentemente, em média 13,53 dias, com mediana de 11,5 dias e desvio padrão de 12,38 dias

(limites: - 2 dias; + 47dias). O tratamento propriamente, desde o início do curso de quimiorradioterapia até o seu final, realizou-se de 37 a 94 dias, com mediana de 45 dias; média de 49,42 e desvio padrão de 11,9 dias.

Figura (21): Distribuição percentual dos pacientes com relação ao início coincidente entre radioterapia e quimioterapia.

Figura (22): Distribuição numérica dos pacientes quanto ao término da radioterapia e quimioterapia.

A classificação de distúrbios hematológicos em cada série sanguínea através da versão 5 do *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) foi utilizada para avaliar alterações apresentadas previamente à realização do tratamento oncológico proposto. A tabela 2 lista essas alterações. No início do tratamento, os pacientes estavam distribuídos pelo CTCAE v5 da seguinte forma: 33,3% do total da amostra apresentavam algum grau de anemia, sendo que era mais frequente anemia classificada como grau 1, na amostra, essa alteração distribuía-se de forma percentual similar, entre os sexos: 25% das mulheres e 24,2% dos homens. Havia, ainda, 8,9% dos indivíduos classificados como anemia grau 2. Nesse grupo com anemia grau 2, observam-se 8,3% dos pacientes masculinos (1 indivíduo) e 9,1% das pacientes femininas (3 indivíduos). Não havia pacientes classificados, inicialmente, como grau 3 nos critérios de anemia do CTCAE v5. Apenas 2,2% do total da amostra (1 paciente) apresentava grau 1 de leucopenia; o mesmo percentual apresentava-se com neutropenia, sendo o mesmo indivíduo que preenchia critério para as duas categorias; e nenhum paciente apresentava plaquetopenia naquele momento.¹⁶

Tabela 2. Classificação de distúrbios hematológicos de cada série sanguínea pela CTCAE v5 (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) ao início do tratamento.

	Grau 0	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Total
Hemoglobina	30 (66,7%)	11 (24,4%)	4 (8,9%)	0 (0%)	45 (100%)
Leucócitos	44 (97,8%)	1 (2,2%)	0 (0%)	0 (0%)	45 (100%)
Neutrófilos	44 (97,8%)	0 (0%)	1 (2,2%)	0 (0%)	45 (100%)
Plaquetas	45 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	45 (100%)

O valor mais baixo na contagem de células sanguíneas após o início do tratamento é denominado de nadir hematológico e relaciona-se a cada série sanguínea, individualmente. A tabela 3 demonstra a distribuição dos nadires dos pacientes de acordo com o CTCAE v5. Na série vermelha, observou-se 75,6 % da amostra com algum grau de toxicidade, sendo mais frequente aquela de grau 1, ocorrendo em 55,6% da amostra, mais frequente em mulheres, evidenciada em 63,6% dos indivíduos do sexo feminino estudados e ocorrendo em 33,3% dos indivíduos masculinos avaliados. Em 15,6% do total da amostra havia

alteração dos níveis de hemoglobina classificada como grau 2 pelo CTCAE v5, acometendo 18,2% da população feminina e 8,3% da população masculina do estudo. Em 4,4% do total da amostra observou-se anemia classificada como grau 3, pelo CTCAE v5, perfazendo 8,3% do grupo masculino e 3,0% do grupo feminino. As demais toxicidades graus 2 e 3, e sua distribuição quanto ao sexo, estão detalhadas na Tabela 3.

Na série branca, 77,8% do total da amostra apresentou algum grau de leucopenia. Leucopenia grau 2 foi a mais frequente, representando 40% da amostra, com percentuais similares, quando distribuídos de acordo com o sexo; 41,7% (5) dos homens e 39,4% (13) das mulheres. A neutropenia teve distribuição diferente da leucopenia nos indivíduos analisados, ocorrendo em 40% da amostra total - as alterações grau 1, grau 2 e grau 3 acometiam, respectivamente, 13,3%, 17,8% e 8,9% do total de pacientes. As mulheres apresentaram mais toxicidades grau 2 e entre os homens predominou o grau 1 (Tabela 3).

Pode-se observar que 53,3% do total de indivíduos apresentou algum grau de plaquetopenia, com 40% classificadas como grau 1, mais frequente nas mulheres, e, 8,9% e 4,4% grau 2 e 3, respectivamente. A toxicidade grau 2 relacionada a plaquetas acometeu 16,7% (2) dos homens e 6,1 % (2) das mulheres. A trombocitopenia grave, classificada como grau 3, ocorreu apenas nos homens em 16,7% (2) dos indivíduos (Tabela 3).

No geral, foram 18 (40%) os indivíduos que apresentaram, exclusivamente, o grau 1, como toxicidade maior, nas séries avaliadas de leucócitos, neutrófilos e plaquetas. Sete (15,5%) pacientes não desenvolveram qualquer grau de hematotoxicidade.

Tabela 3. Classificação de distúrbios hematológicos pelo CTCAE v5 (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) com relação ao nadir de cada série sanguínea durante o tratamento de quimiorradioterapia.

Séries sanguíneas	Grau 0			Grau 1			Grau 2			Grau 3			p valor
	Sexo masculino	Sexo feminino	Total	Sexo masculino	Sexo feminino	Total	Sexo masculino	Sexo feminino	Total	Sexo masculino	Sexo feminino	Total	
Hemoglobina	6 (50,1%)	5 (15,2%)	11 (24,4%)	4 (33,3%)	21 (63,6%)	25 (55,6%)	1 (8,3%)	6 (18,2%)	07 (15,6%)	1 (8,3%)	1 (3,0%)	02 (4,4%)	0,07
Leucócitos	1 (8,3%)	9 (27,3%)	10 (22,2%)	3 (25,0%)	8 (24,2%)	11 (24,5%)	5 (41,7%)	13 (39,4%)	18 (40,0%)	3 (25,0%)	3 (9,1%)	6 (13,3%)	0,376
Neutrófilos	6 (50,0%)	21 (63,6%)	27 (60,0%)	3 (25,0%)	03 (9,1%)	6 (13,3%)	1 (8,3%)	7 (21,2%)	8 (17,8%)	2 (16,7%)	2 (6,1%)	4 (8,9%)	0,275
Plaquetas	5 (41,6%)	16 (48,5%)	21 (46,7%)	3 (25,0%)	15 (45,4%)	18 (40,0%)	2 (16,7%)	2 (6,1%)	4 (8,9%)	2 (16,7%)	0 (0,0%)	2 (4,4%)	0,55

4.3 Associação entre dose recebida e nadires hematológicos

As doses recebidas em determinado volume alvo representam limitadores de dose e os nadires de cada série representam a maior toxicidade apresentada por aquele indivíduo. Percentuais de limitadores de dose usados em radioterapia e os valores hematimétricos, de cada série sanguínea, foram estudados em busca de associações entre a dose recebida e os distúrbios hematológicos correspondentes.

4.3.1 Avaliação do delineamento

Optou-se pela avaliação da toxicidade hematológica nos volumes de ilíaco total, região lombossacra, pelve baixa e pelve total, listados na tabela 4, por serem mais frequentes na literatura médica especializada.

Tabela 4: Caracterização dos volumes ósseos com delineamento manual, em cm³.

Variável	Subsítios ósseos			
	Ilíaco total	Região Lombossacra	Pelve baixa	Pelve total
Média	394,58	266,28	448,03	1106,15
Mínimo	275,96	177,61	331,22	881,30
Máximo	990,96	390,48	631,78	1545,48
Desvio padrão	109,69	42,41	79,06	159,95

Realizamos, também, diversas formas de delineamento manual, baseadas em volumes ósseos e na medula óssea observável na tomografia de simulação. Foi realizado o autocontorno pelo sistema de planejamento *Eclipse*, criando-se volumes híbridos (semiautomáticos) considerando ferramentas de autodetecção e volumes manualmente delineados. Esses volumes não foram considerados para análise, pois não havia descrição na literatura. A fim de avaliar a reprodutibilidade dos diferentes volumes frente ao delineamento por diferentes operadores, cumprindo o objetivo secundário, foram atribuídas notas a 6 casos aleatorizados dos 45 pacientes que foram submetidos a radioterapia

com técnica IMRT, participantes deste estudo. Na tabela 5, relacionam-se os escores por sítio anatômico avaliado. Dentre as estruturas analisadas, os maiores escores, cujas medidas de média e mediana foram suficientemente altas e mantiveram a maior semelhança entre si, foram os obtidos para as estruturas ósseas. O ilíaco era o segmento ósseo com as maiores pontuações e o menor desvio padrão. Todos os operadores obtiveram pontuações acima de pelo menos 9,0, com valores de 9,68 e 9,55 para média e mediana, respectivamente, nessa avaliação. As médias das notas de cada uma das estruturas representativas diretas da medula óssea são menores que aquelas observadas nas estruturas ósseas das quais derivam.

Tabela 5: Escores dos volumes ósseos e volumes da medula óssea (derivados dos volumes ósseos) em subsítios anatômicos.

Estruturas (subsítios)		Média	Nota mínima	Nota máxima	Desvio padrão	Mais do que um operador com nota máxima?
Volumes ósseos	LSS	8,98	6,00	10,00	0,92	SIM
	IT	9,68	9,00	10,00	0,29	SIM
	BP	9,25	8,10	10,00	0,56	SIM
	WP	8,16	5,10	9,60	1,21	NÃO
Volumes da medula óssea	FH LSS	8,95	6,30	10,00	0,77	NÃO
	FH IT	9,53	8,50	10,00	0,30	NÃO
	FH BP	8,95	7,80	10,00	0,53	NÃO
	FH	7,60	5,90	9,20	0,90	NÃO

No delineamento dos ossos ilíacos (2 casos) e da baixa pelve (1 caso), mais do que um operador conseguiu nota máxima (10,0) na avaliação do médico radiologista. Dessa forma, na tabela 6, observa-se que com notas máximas foi possível validar o sistema de notas atribuídas pelo médico radiologista, pelo índice DICE.

Tabela 6: Aplicabilidade do índice DICE nos casos desenhados por múltiplos operadores. Situações com notas iguais, porém sem o valor máximo, não seria possível comparar a similaridade entre os delineamentos, uma vez que há

chance das áreas delineadas erroneamente não se corresponderem no índice DICE, portanto, foram ditas como de índice DICE não aplicável (N.A.)

Caso	Estruturas com nota igual por 2 operadores diferentes	Estruturas com nota máxima por dois operadores diferentes	Índice DICE
1	Sim	Não	N.A.
2	Sim	Sim	> 97%
3	Sim	Não	N.A.
4	Sim	Não	N.A.
5	Sim	Sim	> 97%
6	Sim	Sim	> 97%

Dessa forma uma vez que os contornos foram considerados satisfatórios, procedeu-se a análise da toxicidade hematológica.

4.3.2 Leucopenia

Na análise da pelve total evidenciou-se uma situação paradoxal, quando da análise do limitador de dose $WP-V_{10} < 95\%$. Observou-se que os indivíduos que preenchiam o critério definido pelo limitador de dose, apresentavam maior incidência de leucopenia. Os demais restritores de dose não atingiram significância estatística quando correlacionados com leucopenia (Tabela 7).

Tabela 7. Variáveis dosimétricas e associação com qualquer leucopenia.

Sítio anatômico	N	Leucopenia (%)		p*
		Não	Sim	
<i>Whole pelvis</i> (Pelve total - WP)				
$WP-V_{10} < 90\%$				
Critério não atingido	24 (53,3%)	4 (16,7%)	20 (83,3%)	0,476
Critério atingido	21 (46,7%)	6 (28,6%)	15 (71,4%)	
$WP-V_{10} < 95\%$				
Critério não atingido	38 (84,4%)	6 (15,8%)	32 (84,2%)	0,034
Critério atingido	7 (15,6%)	4 (57,1%)	3 (42,9%)	
$WP-V_{20} < 75\%$				
Critério não atingido	15 (33,3%)	4 (26,7%)	11 (73,3%)	0,710
Critério atingido	30 (66,7%)	6 (20,0%)	24 (80,0%)	
$WP-V_{10} < 90\%$ e $V_{20} < 75\%$				

Critério não atingido	15 (33,3%)	4 (26,7%)	11 (73,3%)	0,710
Critério atingido	30 (66,7%)	6 (20,0%)	24 (80,0%)	
<i>WP-V₁₀ < 95% e V₂₀ < 75%</i>				
Critério não atingido	15 (33,3%)	4 (26,7%)	11 (73,3%)	0,710
Critério atingido	30 (66,7%)	6 (20,0%)	24 (80,0%)	
<i>Ilium total</i> (Iliaco total - IT)				
<i>IT-V₅₀ < 5%; IT-V₄₀ < 35% e IT-V₃₀ < 50%</i>				
Critério não atingido	6 (13,3%)	1 (16,7%)	5 (83,3%)	
Critério atingido	39 (86,7%)	9 (23,1%)	30 (76,9%)	1,00
<i>Lumbosacral</i> (Lombossacra - LSS)				
<i>LSS-V₁₀ < 80%</i>				
Critério não atingido	8 (17,8%)	3 (16,7%)	5 (83,3%)	
Critério atingido	27 (82,2%)	7 (25,9%)	20 (74,1%)	1,00
<i>LSS - V₂₀ < 65%</i>				
Critério não atingido	6 (13,3%)	1 (16,7%)	5 (83,3%)	
Critério atingido	39 (86,7%)	9 (23,1%)	30 (76,9%)	1,00
<i>LSS-V₁₀ < 80% e V₂₀ < 65%</i>				
Critério não atingido	6 (13,3%)	1 (16,7%)	5 (83,3%)	
Critério atingido	39 (86,7%)	9 (23,1%)	30 (76,9%)	1,00
<i>Lower pélvis</i> (Baixa pelve - LP)				
<i>LP - V₄₀ < 23%</i>				
Critério não atingido	17 (37,8%)	4 (23,5%)	13 (76,5%)	
Critério atingido	28 (62,2%)	6 (21,4%)	22 (78,6%)	1,00
<i>LP - V₅ < 95%</i>				
Critério não atingido	45 (100%)	-	-	-
Critério atingido	0			

4.3.3 Neutropenia

A correlação de todos os limitadores de dose analisados com a neutropenia não apresentou significância estatística (Tabela 8).

Tabela 8 Variáveis dosimétricas e associação com qualquer neutropenia.

Sítio anatômico	N	Neutropenia (%)		p*
		Não	Sim	
<i>Whole pelvis</i> (Pelve total - WP)				
<i>WP-V₁₀ < 90%</i>				
Critério não atingido	24 (53,3%)	14 (58,3%)	10 (41,7%)	0,807
Critério atingido	21 (46,7%)	13 (61,9%)	8 (38,1%)	
<i>WP-V₁₀ < 95%</i>				
Critério não atingido	38 (84,4%)	22 (57,9%)	16 (42,1%)	0,684

Critério atingido	7 (15,6%)	5 (71,4%)	2 (28,6%)	
<i>WP-V₂₀ < 75%</i>				
Critério não atingido	15 (33,3%)	8 (53,3%)	7 (46,7%)	0,519
Critério atingido	30 (66,7%)	19 (63,3%)	11 (36,7%)	
<i>WP-V₁₀ < 90% e V₂₀ < 75%</i>				
Critério não atingido	15 (33,3%)	8 (53,3%)	7 (46,7%)	0,519
Critério atingido	30 (66,7%)	19 (63,3%)	11 (36,7%)	
<i>WP-V₁₀ < 95% e V₂₀ < 75%</i>				
Critério não atingido	15 (33,3%)	8 (53,3%)	7 (46,7%)	0,519
Critério atingido	30 (66,7%)	19 (63,3%)	11 (36,7%)	
<i>Ilium total</i> (Ilíaco total - IT)				
<i>IT-V₅₀ < 5%; IT-V₄₀ < 35% e IT-V₃₀ < 50%</i>				
Critério não atingido	6 (13,3%)	3 (50,0%)	3 (50,0%)	0,67
Critério atingido	39 (86,7%)	24 (61,5%)	15 (38,5%)	
<i>Lumbosacral</i> (Lombossacra - LSS)				
<i>LSS-V₁₀ < 80%</i>				
Critério não atingido	18 (40,0%)	10 (55,6%)	8 (44,4%)	0,619
Critério atingido	27 (60,0%)	17 (63,0%)	10 (37,0%)	
<i>LSS - V₂₀ < 65%</i>				
Critério não atingido	6 (13,3%)	3 (50,0%)	3 (50,0%)	0,67
Critério atingido	39 (86,7%)	24 (61,5%)	15 (38,5%)	
<i>LSS-V₁₀ < 80% e V₂₀ < 65%</i>				
Critério não atingido	6 (13,3%)	3 (50,0%)	3 (50,0%)	0,67
Critério atingido	39 (86,7%)	24 (61,5%)	15 (38,5%)	
<i>Lower pelvis</i> (Baixa pelve - LP)				
<i>LP - V₄₀ < 23%</i>				
Critério não atingido	17 (37,8%)	8 (47,1%)	9 (52,9%)	0,216
Critério atingido	28 (62,2%)	19 (67,9%)	9 (32,1%)	
<i>LP - V₅ < 95%</i>				
Critério não atingido	45 (100%)	-	-	-
Critério atingido	0			

4.3.4 Plaquetopenia

Na análise da plaquetopenia em relação à pelve total evidenciou-se outra situação paradoxal. Quando da análise do limitador de dose em ilíacos, que é dado pela associação de três parâmetros: IT-V₅₀ < 5%; IT-V₄₀ < 35% e IT-V₃₀ < 50%, observou-se que os indivíduos que preenchiam o critério definido pelo limitador apresentavam maior incidência de plaquetopenia. Não houve correlação estatisticamente significativa com os demais limitadores de dose analisados (Tabela 9).

Tabela 9. Variáveis dosimétricas e associação com qualquer plaquetopenia.

Sítio anatômico	N	Plaquetopenia (%)		p*
		Não	Sim	
Whole pelvis (Pelve total - WP)				
WP-V ₁₀ < 90%				
Critério não atingido	24 (53,3%)	10 (41,7%)	14 (58,3%)	0,472
Critério atingido	21 (46,7%)	11 (52,4%)	10 (47,6%)	
WP-V ₁₀ < 95%				
Critério não atingido	38 (84,4%)	17 (44,7%)	21 (55,3%)	0,689
Critério atingido	7 (15,6%)	4 (57,1%)	3 (42,9%)	
WP-V ₂₀ < 75%				
Critério não atingido	15 (33,3%)	6 (40,0%)	9 (60,0%)	0,526
Critério atingido	30 (66,7%)	15 (50,0%)	15 (50,0%)	
WP-V ₁₀ < 90% e V ₂₀ < 75%				
Critério não atingido	15 (33,3%)	6 (40,0%)	9 (60,0%)	0,526
Critério atingido	30 (66,7%)	15 (50,0%)	15 (50,0%)	
WP-V ₁₀ < 95% e V ₂₀ < 75%				
Critério não atingido	15 (33,3%)	6 (40,0%)	9 (60,0%)	0,526
Critério atingido	30 (66,7%)	15 (50,0%)	15 (50,0%)	
Ilium total (Íliaco total - IT)				
IT-V ₅₀ < 5%; IT-V ₄₀ < 35% e IT-V ₃₀ < 50%				
Critério não atingido	6 (13,3%)	0 (0,0%)	6 (100,0%)	0,023
Critério atingido	39 (86,7%)	21 (53,9%)	18 (46,1%)	
Lumbosacral (Lombossacra - LSS)				
LSS-V ₁₀ < 80%				
Critério não atingido	18 (40,0%)	7 (38,9%)	11 (61,1%)	0,393
Critério atingido	27 (60,0%)	14 (51,8%)	13 (48,1%)	
LSS – V ₂₀ < 65%				
Critério não atingido	6 (13,3%)	2 (33,3%)	4 (66,7%)	0,67
Critério atingido	39 (86,7%)	19 (48,7%)	20 (51,3%)	
LSS-V ₁₀ < 80% e V ₂₀ < 65%				
Critério não atingido	6 (13,3%)	2 (33,3%)	4 (66,7%)	0,67
Critério atingido	39 (86,7%)	19 (48,7%)	20 (51,3%)	
Lower pelvis (Baixa pelve - LP)				
LP – V ₄₀ < 23%				
Critério não atingido	17 (37,8%)	7 (41,2%)	10 (58,8%)	0,565
Critério atingido	28 (62,2%)	14 (50,0%)	14 (50,0%)	
LP – V ₅ < 95%				
Critério não atingido	45 (100%)	-		-
Critério atingido	0			

5. DISCUSSÃO

*“A física me ensinou que um dia, não só tudo o que valorizamos, mas tudo o que conhecemos desaparecerá.
...nunca se pode ter certeza que um experimento futuro não irá contradizer uma teoria até então perfeita.”*

Leonard Mlodinow, século XXI.

Neste estudo a associação entre toxicidade hematológica e limitadores de dose não foi observada. A hematotoxicidade é um evento frequente, na radioterapia pélvica, as citopenias agudas graves ocorrem em quase 60% dos pacientes em algumas séries, mesmo com o uso de técnicas mais modernas de tratamento.⁹⁹ A associação entre toxicidade hematológica e volumes de segmentos ósseos representativos da medula óssea, utilizados como preditores dessa toxicidade, é controversa, nesse momento, na literatura médica.^{72,89,93-98,100,101} Resultados mostraram-se contraditórios sobre quais volumes ou quais limites de dose deveriam vir a ser empregados, não se estabelecendo, até o presente, um critério unânime e padronizado para produzir uma orientação clínica que seja capaz de, adequadamente, prevenir a hematotoxicidade, em quimiorradioterapia pélvica.

Não há, até o momento, relato de trabalhos sobre a hematotoxicidade relacionada à quimiorradioterapia de câncer de canal anal, no nosso meio, sendo esta a primeira pesquisa brasileira que se tem notícia, neste tema. Ao revisarmos a literatura médica disponível em língua inglesa e em português, não se encontrou qualquer estudo que envolvesse alguma forma de avaliação sobre a reprodutibilidade dos delineamentos de volumes realizados por diferentes operadores, condição essencial para definição de uma boa ferramenta preditiva do dano hematológico a ser usada em radioterapia. Esta verificação foi realizada no presente estudo. A amostra estudada contou com 45 pacientes, um número expressivo quando se trata de câncer de canal anal, entretanto, tal número pode ser insuficiente para a análise das toxicidades

hematológicas, diante das toxicidades associadas em quimiorradioterapia.^{100,101}

No nosso estudo, como na literatura médica atual, o esquema de quimioterapia mais frequente foi o esquema de Nigro modificado, com mitomicina e 5-FU, com 33 (73,3%) dos pacientes, utilizando essas drogas em pelo menos 1 ciclo do tratamento.⁷⁷ A mitomicina associada à capecitabina, que se converte na sua fração citotóxica, 5-Fluorouracil, para conseguir seu efeito para deter o crescimento tumoral, estava presente em 10 (22,2%) pacientes. Não havia restrição ao uso da cisplatina nos critérios de inclusão propostos no nosso projeto, mas nenhum paciente realizou qualquer esquema de tratamento com uso de cisplatina, neste estudo.

Danos hematológicos (pancitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia) são eventos possíveis com todas as drogas quimioterápicas listadas e que podem ser empregadas no tratamento de câncer de canal anal.²² Entretanto, a chance de sua ocorrência varia de acordo com cada fármaco. O uso da mitomicina relaciona-se a eventos muito mais frequentes. Vale destacar, também, que a intensidade dos eventos, normalmente, é mais pronunciada quando da administração da mitomicina, em relação às demais drogas.^{40,41} A literatura médica contemporânea permite que dados sobre a potencialidade máxima dos efeitos relacionados à hematotoxicidade possam ser listados para a maioria das drogas utilizadas em quimiorradioterapia de câncer de canal anal. Porém, como foi exposto previamente, no tratamento com 5-FU, a chance de ocorrência de tais efeitos, varia com a dose, a periodicidade, a via de administração e com os outros fármacos que estão sendo administrados em conjunto. Em função dessas particularidades, não há dados robustos na literatura sobre a probabilidade esperada de hematotoxicidade, em pacientes, com 5-FU na via de administração contínua exclusiva. Os poucos estudos, como o de Flam, de 1996, em que se tem sua administração de forma contínua, como droga única, podem ser considerados para a referência.⁸⁰ Os dados para as demais drogas, empregadas no tratamento de câncer de canal anal, representados na figura 23, estão disponíveis em diversos manuais farmacológicos.^{39-42,45-48,80}

Figura (23): Percentual máximo de hematotoxicidade relacionada a fármacos de uso em quimiorradioterapia de câncer de canal anal. Destaque para o baixo índice de eventos hematológicos com o uso de 5-Fluorouracil (5-FU), em contraposição aos danos mais frequentes observados com mitomicina (MMC) e cisplatina (CDDP).^{40-42,45-,48,80}

Fonte: The Cancer Drug Manual e Flam, M.

Nossa série seguiu esse padrão orientado pela literatura médica atual, propondo quimiorradioterapia com mitomicina + 5-FU ou mitomicina com capecitabina, como primeira linha de tratamento, para os pacientes com diagnóstico de câncer de canal anal.^{22,77} No segundo ciclo o paciente poderia vir a seguir apenas com radioterapia ou com radioterapia concomitante à 5-FU. Em 3 (6,67%) casos, houve essa necessidade de ajuste, todos seguindo apenas com radioterapia, no segundo ciclo, devido a comorbidades clínicas graves descompensadas ou estado geral deteriorado de forma importante, que impediram a realização da quimioterapia prevista inicialmente. Em outros 2

(4,4%) pacientes havia uma contraindicação ao uso de mitomicina, desde o início do tratamento; um deles por comprometimento do estado geral e, o outro, soropositivo para HIV, apresentando contagem de leucócitos CD4 reduzida, ambos realizando como esquema terapêutico radioterapia + 5-FU.⁷⁷ Nosso estudo apresentou um grande percentual de pacientes recebendo um esquema terapêutico mais homogêneo, contribuindo para que nossas observações e considerações fossem mais robustas que a maioria dos outros estudos com maior diversidade de esquemas terapêuticos.^{72,100}

Contudo, atribuir à quimiorradioterapia toda a potencialidade de hematotoxicidade é de certa forma uma simplificação dos fatores que podem relacionar-se a citopenias, durante o período em tratamento oncológico.⁶⁹ A hematopoiese é dependente de características próprias do indivíduo, e, também, da interação célula-célula influenciada pelo microambiente em que se encontra inserida e, ainda, por fatores externos ao indivíduo. Dessa forma, infecções associadas, condição clínica geral, estado nutricional, nível socioeconômico, alterações genéticas ou defeitos adquiridos nas vias reguladoras da hematopoiese, sensibilidade individual a determinadas substâncias que alteram a regulação das vias metabólicas da hematogênese, exposição a substâncias inibidoras da hematopoiese, como defensivos agrícolas ou a medicações utilizadas, previamente ou concomitante ao tratamento antineoplásico, estão entre os diversos fatores que podem influenciar na toxicidade hematológica de um paciente.¹⁰⁰⁻¹⁰³

Entretanto, a quimiorradioterapia, ainda que se trate de um recorte dos fatores associados à toxicidade hematológica, é um modelo aceitável e adequado de avaliá-la, como podemos apreender neste estudo. Principalmente, pelo fato de a medula óssea ser um tecido altamente sensível, tanto à radioterapia, quanto à quimioterapia, empregadas para o tratamento do câncer de canal anal. Outra razão a ser considerada, também, seria que as demais variáveis relacionadas à diminuição da hematogênese, não podem ser facilmente controladas num estudo do tipo coorte retrospectivo.^{69,104} Ao se minimizar parte da toxicidade actínica, permite-se o emprego das doses adequadas dos diferentes agentes quimioterápicos, bem como, da

radioterapia. Para se conseguir esse controle sobre a radiação, faz-se necessária a técnica de IMRT. Ao modular o feixe de radiação, colocando em prática o princípio ALARA (*As Low As Reasonably Achievable*), com a maior dose possível na área tumoral e minimizando a dose nos tecidos peritumorais, diminui-se de forma importante a toxicidade nesses indivíduos.^{68,105}

No início da década de 2000, a IMRT ganhou espaço importante como estratégia efetiva capaz de reduzir a toxicidade em diversos sítios, principalmente, em cabeça e pescoço.¹⁰⁴ Outros estudos mostraram grande vantagem de IMRT na pelve, com a redução do dano actínico em reto, bexiga e/ou alças intestinais.^{19-21,106} Em uma série publicada por Brixey, em 2002, em pacientes com tumores ginecológicos, foi demonstrado, pela primeira vez, a vantagem do impacto do uso de IMRT para minimizar a toxicidade hematológica aguda em neoplasias ginecológicas. Comparou-se dados dessas 36 pacientes que realizaram IMRT com uma coorte retrospectiva de outras 88 pacientes similares submetidas à RT-3D, com a mesma dose de radioterapia. As pacientes que realizaram quimioterapia e RT-3D em comparação com aquelas que realizaram quimioterapia e IMRT apresentaram toxicidade similar na série branca (60% x 31,2%, $p = 0,08$) e nadir similar de leucócitos (2,8 x 3,6 g/dL, $p = 0,05$). Entretanto, a redução no número de neutrófilos apresentou uma diferença estatisticamente significativa (1874 x 2669, $p = 0,04$), com maior queda no grupo de RT-3D. No nosso estudo, devido ao índice baixo de complicações hematológicas observadas, optamos por avaliar de maneira ampliada as complicações possíveis, considerando qualquer grau de hematotoxicidade ocorrido em tempo menor que 6 meses desde o término da radioterapia.¹⁰⁷

Nesse mesmo estudo de Brixey, foram delineadas, nas tomografias de planejamento, as áreas internas dos ilíacos em 10 mulheres, até o topo do acetábulo, coluna lombar (L5), e sacro, com a finalidade de quantificar o volume de medula óssea irradiada. Os autores notaram que a IMRT resultou em menores volumes de medula óssea irradiada, particularmente, nos ilíacos (aos 20 Gy, $p = 0,001$; 40 Gy, $p = 0,001$ e 45 Gy, $p = 0,001$), quando comparada à RT-3D. Na coluna lombar observou-se redução de dose com o uso de IMRT:

aos 35 Gy ($p = 0,02$), 40 Gy ($p = 0,002$) e 45 Gy ($p = 0,02$). Na região de sacro, a IMRT possibilitou a redução de volumes envolvidos, também, aos 35 Gy ($p = 0,02$), 40 Gy ($p = 0,001$) e 45 Gy ($p = 0,001$).¹⁰⁷

No estudo de Brixey, o uso de IMRT, proporcionou grandes reduções no volume de medula óssea irradiada, sobretudo, na região dos ossos íliacos. Nos casos analisados, a redução da dose nesses planos não foi intencional, mas, simplesmente, uma consequência do alto grau de conformidade dessa técnica. Esse estudo pioneiro demonstrando impacto positivo da IMRT propõe as seguintes questões: resultados melhores poderiam ser alcançados se fossem impostas restrições à dose recebida na medula óssea no planejamento desses casos? E principalmente, se essas restrições fossem inseridas nas cristas íliacas, uma vez que nesta região se obteve a maior área de medula óssea poupada com o emprego de IMRT?¹⁰⁷

Em 2003, Lujan, do mesmo grupo de pesquisa do estudo pioneiro de Brixey, em projeto conjunto das Universidades de Chicago e Illinois, analisaram 10 pacientes com neoplasias ginecológicas. Apresentavam como meta: desenvolver um plano de tratamento capaz de manter a cobertura necessária nas áreas alvo, poupando a medula óssea delineada, além de manter a dose adequada em outros órgãos em risco – bexiga reto, alças intestinais – beneficiadas pelo uso de IMRT.⁸⁹ O delineamento dos ossos íliacos com restrições de dose possibilitou que, dosimetricamente, fossem alcançados os resultados pretendidos. A imposição de limitadores de dose aos íliacos, ocasionava uma redução substancial da medula óssea que recebia mais que 20 Gy, sem perda da cobertura pela dose alta nas áreas alvo, e, também, capaz de poupar os demais órgãos em risco circunvizinhos, com uma heterogeneidade do feixe discretamente maior, mas aceitável, em relação aos planejamentos com RT-3D ou IMRT sem restrição de dose na medula óssea.^{32,53} Volumes desenhados de coluna lombar e sacro mostraram ganhos mais modestos. Nesses sítios, os ganhos eram evidentes apenas para doses próximas da dose prescrita. Com esses resultados, o autor sugeriu que o delineamento dos ossos íliacos fosse um potencial preditor da toxicidade hematológica. Entretanto, ainda não estava elucidada outra questão: os

benefícios dosimétricos observados na toxicidade hematológica se traduziriam em ganhos clínicos para os pacientes?⁸⁹

O estudo de Lujan discute a vantagem potencial de benefícios para tumores pélvicos uma vez que a radioterapia não se restringe ao tratamento de neoplasias ginecológicas. Os autores sugerem que o melhor sítio para estudar a hematotoxicidade em pelve seja o câncer de canal anal, uma vez que, no tratamento dessa doença, utiliza-se, frequentemente, um agente fortemente mielotóxico (mitomicina). Concordando com esta estratégia, a nossa iniciativa de avaliar a hematotoxicidade pélvica em quimiorradioterapia, optou por limitar os casos estudados aos cânceres de canal anal.⁸⁹

No câncer de canal anal haveria maiores ganhos potenciais na redução dessa toxicidade, ao se utilizar a técnica IMRT, pelos volumes-alvo envolvidos e sua interface importante com diversos órgãos em risco: genitália, bexiga, reto, alças de intestino delgado e medula óssea produtora.^{32,53,72,95} Além do mais, trata-se de uma neoplasia bastante responsiva aos cursos de quimiorradioterapia e, habitualmente, não é submetida a estressores cirúrgicos associados, sendo passível de avaliação clínica.^{32,77} Essa iniciativa é pretendida na literatura médica atual, mas poucos estudos conseguiam seguir a proposição de Lujan e colaboradores, dada à baixa frequência do câncer de canal.^{4,26,27,89}

Devido à essa baixa incidência do câncer de canal anal, os estudos iniciais sobre a toxicidade hematológica foram realizados em pacientes com neoplasias ginecológicas.⁹⁵ Tais doenças são frequentes em pelve e utilizam quimioterapia com droga mielotóxica (cisplatina), também empregada no tratamento de câncer de canal anal, mas com volumes de radioterapia menos extensos, ainda que assemelhados aos empregados em câncer de canal anal. Nesta perspectiva, tínhamos um laboratório não ideal, mas possível, para avaliar a hematotoxicidade relacionada à quimiorradioterapia. Em quaisquer cursos de radiação pélvicos, a definição anatômica de regiões ósseas pélvicas relacionadas ao dano actínico seria a mesma: pelve total, íliaco total, região lombossacra, e baixa pelve – definida como o volume ósseo relacionado a ísquios, pube e regiões coxo-femorais.^{72,89,94-98,100,101} Posteriormente, em 2012, Mahantshetty sugeriu a utilização de uma representação direta da medula

óssea, baseando-se no delineamento dos ossos trabeculares desses mesmos segmentos. Essas estruturas ósseas representativas ou substitutas da medula óssea vêm sendo, desde então, estudadas na literatura médica.⁹³

Diversos estudos vêm buscando solucionar a melhor maneira de definição do volume de interesse e qual o limitador de dose a ser empregado para redução do impacto negativo da irradiação da medula óssea, seja ela associada ou não a quimioterapia. A análise antecipada de um desses volumes e sua relação com determinada dose de radiação, através de processos computacionais, possibilitaria uma correlação ou associação capaz de evitar a diminuição dos níveis séricos de plaquetas, hemoglobina e série branca – leucócitos e/ou neutrófilos. Em 2005, Mell numa comunicação do tipo pôster, no Congresso Americano de Radioterapia – *47th Annual Meeting ASTRO* – posteriormente publicada nos anais daquele congresso, sugeria uma orientação diferente da preconizada tanto por Lujan, quanto por Brixey.^{89,107,108} Após delinear o volume da pelve óssea, como um todo, e os subvolumes dessa pelve em 31 pacientes, observaram que alguns parâmetros dosimétricos, não relacionados ao íliaco, estavam associados à toxicidade hematológica aguda. Nos pacientes em que mais de 75% do volume dos ossos da pelve total recebeu doses acima de 20 Gy ($V_{20} > 75\%$) houve aumento significativo da probabilidade de leucopenia aguda (grau 2 ou superior) ($p = 0,022$). Doenças crônicas listadas como comorbidades foram associadas a um incremento da leucopenia de grau 2 ou superior ($p = 0,038$). Considerando a análise por subsítios, os volumes lombossacral (LSS- V_{20}) e de baixa pelve que receberam 20 Gy (LP- V_{20}) foram associados, também, com o aumento leucopenia, não se especificando a partir de qual volume percentual naquele estudo (LSS- V_{20} : $p = 0,049$ e LP- V_{20} : $p = 0,038$). Os parâmetros dosimétricos dos íliacos ou relacionados a níveis de dose mais altos em qualquer um dos subsítios não foram associados à toxicidade hematológica aguda. A conclusão foi que 75% do volume de osso pélvico, portanto, da pelve total, recebendo dose de pelo menos 20 Gy (Pelve total- $V_{20} > 75\%$) poderia ser definido como um preditor significativo de toxicidade hematológica aguda, naquelas pacientes com câncer de colo de útero, submetidas a quimiorradioterapia, apesar de nenhum fator dosimétrico ter sido associado com anemia ou trombocitopenia.¹⁰⁸

Em 2006, Mell aprofundou-se nessa linha de pesquisa, analisou 37 pacientes com câncer de colo de útero, que receberam cisplatina (40 mg/m^2 , semanalmente) concomitante à radioterapia com técnica IMRT. Manteve os contornos de ossos pélvicos propostos inicialmente e realizou a análise dos volumes de cada uma dessas regiões que receberam doses de 10, 20, 30 e 40 Gy (V_{10} , V_{20} , V_{30} e V_{40}). Fez uma correlação clínica amplificada desses volumes e doses com a toxicidade hematológica apresentada pelos pacientes. Seus resultados mostraram que, quando mais que 90% do volume dos ossos pélvicos (pelve total) recebia dose de 10 Gy (pelve total- $V_{10} > 90\%$) havia associação com uma leucopenia de grau 2 ou mais severa ($11,1\% \times 73,7\%$, $p < 0,01$). Na comparação de pelve total- $V_{20} < 75\%$ com pelve total- $V_{20} > 75\%$, havia diferença estatisticamente significativa na análise de leucopenia ($p = 0,01$), mas não para neutropenia ($p = 0,16$ e IC: $0,96 - 1,16$) e anemia ($p = 0,14$). O parâmetro dosimétrico que envolve a coluna lombossacra (LSS- V_{20} , $p = 0,048$) foi relacionado à maior leucopenia. Também, observou-se na baixa pelve (baixa pelve- V_{10} , $p = 0,013$ e baixa pelve- V_{20} , $p = 0,021$) significância estatística com relação à leucopenia, não foram observadas associações entre os demais danos hematológicos e outros subvolumes ou com as doses de 30 ou 40 Gy¹⁰⁰.

Entretanto, é relatado, no próprio estudo, que em alguns pacientes, o ilíaco foi uma estrutura restritora de dose empregada no planejamento, mas não foi especificado qual o volume de medula óssea do ilíaco foi utilizado (unilateral ou ilíaco total) nem as doses recebidas, nessa região delineada, que foram utilizadas como limitadores de dose.¹⁰⁰ Essa orientação pode ter deslocado a dose de radiação para as outras áreas de medula óssea não delineadas, quando do planejamento. Influenciando no gerenciamento de decisões. A conclusão desse estudo era que os resultados mostravam a vantagem da IMRT para se reduzir a toxicidade da quimiorradioterapia e haveria benefícios potenciais relacionados à essa diminuição. Advogar pelos ganhos de uma técnica de IMRT que limitasse a dose na medula óssea, parece-nos promissor, porém, antes de se decidir de forma favorável, por um determinado limitador, deveríamos considerar que, em alguns pacientes, nessa pesquisa de Mell, apresentavam uma estrutura a ser evitada, que influenciou, de forma inadvertida, nos dados obtidos.¹⁰⁰

Posteriormente, em 2008, Mell, ao analisar 7 pacientes com câncer de colo de útero em estudo dosimétrico comparando-se IMRT x RT-3D, confirmaram que a utilização da técnica IMRT era superior à radioterapia conformacional para minimizar toxicidades, sem prejuízo da cobertura da área alvo conforme demonstrado, inicialmente, por Lujan, em 2003.^{89,108} Até então não se conseguira uma análise naquele que seria o modelo ideal – o câncer de canal anal – devido à sua baixa incidência. Dados brasileiros disponíveis na plataforma FOSP mostram que o câncer de canal anal é doença infrequente no nosso meio, também. Entretanto, nossa instituição, ao menos de 2010 a 2015, foi aquela que mais contribuiu com o número de casos registrados no Estado de São Paulo. Cerca de 20% dos casos no período foram registrados pelo ICESP/HC-FMUSP, como se verifica na tabela 10. Dessa forma é possível, no nosso meio, seguir a proposta de Lujan, analisando a toxicidade hematológica consequente à quimiorradioterapia, apenas nos casos de câncer de canal anal.^{89,108,109}

Tabela 10: Distribuição de casos de câncer de canal anal no estado de São Paulo (SP) de 2010 a 2015.¹⁰⁹

Ano	Número de casos no estado de SP	Número de casos com atendimento no ICESP
2010	184	38 (20,65%)
2011	181	42 (23,20%)
2012	201	48 (23,88%)
2013	231	49 (21,21%)
2014	224	20(22,32%)
2015	254	51 (20,07%)

fonte: FOSP - Fundação Oncocentro de São Paulo.
(saude.sp.gov.br) => plataforma unidade epidemiológica => TabNet => RHC => câncer de canal anal
link: www.fosp.saude.sp.gov.br/publicacoes/tabnet

Em outro estudo de 2008, Mell, pela primeira vez conseguiu analisar a toxicidade hematológica na quimiorradioterapia de canal anal, seguindo a proposição de Lujan. Nesse estudo foram analisados 48 pacientes, por meio de dados retrospectivos de várias instituições, em protocolos variados de quimiorradioterapia, com diferentes doses e diversos agentes quimioterápicos. Idealmente, amostras relativamente pequenas como a desse novo estudo de Mell (2008a) e mesmo a do nosso estudo devem ser as mais homogêneas

quanto possível, a fim de minimizar covariáveis que possam impactar negativamente nos resultados esperados. Entretanto, vale ressaltar que um número de cerca de 40 pacientes é extremamente difícil de se obter para uma série de pacientes em tratamento de câncer de canal anal. O nosso projeto com 45 pacientes, têm um número similar ao de Mell (com 48) e a outros estudos da literatura sobre esse mesmo tema.^{72,89,93-98,100,101} Entretanto, tal número pode ser inadequado para a análise das toxicidades hematológicas, tão frequentes na quimiorradioterapia para essa neoplasia.⁹⁹

Nesse trabalho de Mell (2008a), 12 (42%) dos pacientes apresentavam doença T3-4 e 15 (31%) apresentavam linfonodos positivos. Na nossa amostra, há predomínio de doença com apresentações mais avançadas, sendo frequentes, tanto o acometimento linfonodal, que ocorreu em 29 (64%) pacientes, quanto os tumores avançados localmente, que correspondiam a 29 (64%) na amostra. Essas características combinadas, implicam em 32 pacientes, 71% da nossa amostra, classificados em estádios IIIA ou IIIB. A predominância de apresentações avançadas impacta em um maior volume pélvico com tratamento por alta dose de radioterapia. Doenças mais avançadas geram um volume maior irradiado, consequentemente, uma grande interface com os órgãos em risco, esperando-se sobretudo uma maior toxicidade relacionada às terapêuticas. Não só nos órgãos mais sensíveis, como, é o caso da medula óssea, mas em todos os órgãos em risco da pelve, seja nos tratos gastrointestinal ou urogenital ou na pele dessa topografia.^{53,72,95}

A utilização de IMRT diminui essa toxicidade. ainda nesse estudo de Mell (2008a) diversos sistemas de planejamento tridimensional (TPS – *Three-dimensional Planning System*) - *Helios* ou *Eclipse* (Varian Medical System, Palo Alto, CA) ou CORVUS versões 3.0 e 4.0 (NOMOS Corporation, Sewickley, PA) foram empregados para obter o cálculo da IMRT, similarmente ao nosso estudo, que contou com três diferentes TPS's (FocalSim 4.80.00, XiO 4.8 e Monaco 3.30.01). Seguiu-se em ambos os estudos a mesma orientação de delinear a ossatura pélvica, dividida em três subsítios: (1) ossos ilíacos, (2) pelve inferior, e (3) coluna lombossacral. Mell analisou o volume de cada região que recebeu 10 Gy ou mais, em cada um desses segmentos ósseos. Outros parâmetros dosimétricos foram pesquisados para avaliar outros níveis de dose

(5, 15, 20, 30 e 40 Gy), de forma semelhante aos estudos prévios daquele grupo de pesquisadores. O principal propósito de Mell com seu novo estudo era validar se os volumes de pelve total e as doses recebidas, pelve total- V_{10} e pelve total- V_{20} , estavam associados à leucopenia e se teriam alguma valia como preditores de toxicidade hematológica. Nem todos os pacientes pareciam se beneficiar das mesmas restrições de dose, tanto na pelve total quanto na coluna lombossacra - outra área preditora de hematotoxicidade, também, observada. Seu estudo demonstrava que, no grupo de pacientes analisados, havia aspectos relacionados ao sexo (feminino), ao índice de massa corpórea (menor), bem como, ao estadiamento clínico (linfonodos positivos), que seriam covariáveis fracas associadas à dose recebida na medula óssea, mas que sugeriam maior possibilidade de leucopenia quando o paciente apresentasse essas características.⁷²

Um viés de seleção, no entanto, foi ocasionado pela exclusão de dados de alguns pacientes que apresentavam volumes muito baixos de medula óssea irradiada, bem como, o fato de que o volume da medula óssea do íliaco foi utilizado como estrutura limitadora de dose em 15 pacientes. Ao evitar a dose de radiação em uma determinada área voluntariamente, a confiabilidade dos dados obtidos, nesse estudo de associação, também, mostrava-se diminuída, de forma similar ao ocorrido no estudo de 2006.¹⁰⁰ Ao avaliar o volume percentual da região lombossacra que recebeu a dose de 20 Gy houve uma associação à maior toxicidade da série branca frente a determinados parâmetros ($LSS-V_{20} < 65\%$). Este parâmetro, encontrado no estudo anterior do mesmo grupo em 2006, não foi valorizado naquela ocasião, pois, acertadamente, os autores consideram que aquela região anatômica poderia estar recebendo uma sobredose devido aos planos de irradiação que evitavam voluntariamente a dose em íliacos. Contudo, 15 (31,25%) desse estudo de Mell (2008a), contavam com essa condição e, portanto, esses dados podem ser, também, questionáveis.^{72,100}

Ainda com essas ressalvas, o estudo de Mell (2008a) apresentou um número considerável de toxicidades nas diferentes séries sanguíneas.⁷² Apesar de utilizarem a classificação de toxicidade hematológica do RTOG, é possível fazer uma comparação com o nosso estudo, que utiliza como critério

CTCAE v5. As diferenças entre as duas classificações, no tocante à hematotoxicidade, ocorrem na avaliação da hemoglobina e na toxicidade grau 1 de neutrófilos e de plaquetas, nas quais o CTCAE é mais rigoroso.^{16,110} Com relação à hemoglobina é importante destacar que as hemácias apresentam maior vida média que os demais elementos figurados do sangue. Podem, ainda, sofrer variações abruptas importantes nas doenças pélvicas relacionadas a sangramento, ou ter seus dados laboratoriais alterados em função de hemoconcentrações (relacionadas à desidratação por baixa ingesta, mucosite, ou maior perda de líquidos, no caso de diarreia, por exemplo) atribuíveis à toxicidade gastrointestinal pelas terapêuticas empregadas. Essas alterações, relacionadas ao estado de hidratação do indivíduo, não são observáveis em outras séries celulares do sangue. Portanto, é preferível seguir a sugestão de Bazan, em 2013, e omitir propositadamente a análise da série vermelha nos estudos de avaliação da hematotoxicidade relacionada à quimiorradioterapia.¹¹¹

Desconsiderando as diferenças relacionadas à série vermelha.¹¹¹ Esperaríamos um maior percentual de pacientes no grau 1 de toxicidade, no nosso estudo, nas séries brancas (leucócitos e neutrófilos) e nas plaquetas, frente ao CTCAE v5, mais rigoroso que os critérios do RTOG, para esses parâmetros. Essa situação se confirma e pode ser verificada no quadro 4. Observa-se que na avaliação das plaquetas, há um percentual maior de pacientes com toxicidade grau 1 no nosso estudo (40,0% vs 13,0%): verifica-se, também, um número expressivo de toxicidade grau 1 entre os leucócitos (24,5% vs 4%) e um número dissonante, mas não suficientemente discrepante, na análise da neutropenia, com um pouco mais de predomínio da toxicidade grau 1, quando comparamos as toxicidades nos estudos de Mell com os nossos resultados (23% vs 13,3%).^{72,110,111}

Quadro 4: Comparativo entre as toxicidades no estudo de Mell (2008a) e as deste estudo⁷²

Séries	Grau 0		Grau 1		Grau 2		Grau 3		Grau 4	
	Mell	ICESP/ HC	Mell	ICESP/ HC	Mell	ICESP/ HC	Mell	ICESP/ HC	Mell	ICESP/ HC
Hemoglobina	4 (8%)	11 (24,4%)	6 (13%)	25 (55,6%)	11 (23%)	07 (15,6%)	13 (27%)	02 (4,4%)	14 (29%)	0 (0%)
Leucócitos	11 (23%)	10 (22,2%)	2 (4%)	11 (24,5%)	11 (23%)	18 (40,0%)	9 (19%)	6 (13,3%)	15 (31%)	0 (0%)
Neutrófilos	17 (35%)	27 (60,0%)	11 (23%)	6 (13,3%)	16 (33%)	8 (17,8%)	3 (6%)	4 (8,9%)	1 (2%)	0 (0%)
Plaquetas	22 (46%)	21 (46,7%)	6 (13%)	18 (40,0%)	7 (15%)	4 (8,9%)	8 (17%)	2 (4,4%)	5 (10%)	0 (0%)

Importante notar que nas demais comparações o dado mais relevante é que, no nosso estudo, não foram observadas complicações grau 4, em nenhuma das séries e, de modo geral, as toxicidades hematológicas ou inexistem (grau 0) ou foram leves na maior parte dos pacientes (grau 1 e grau 2). No protocolo usual de quimiorradioterapia, no ICESP, não se realiza a coleta semanal de hemograma. Na nossa série, foram realizados, em média 4,4 hemogramas, durante o período analisado em cada paciente (mediana: 4,0; desvio padrão: 2,31; valores extremos: 1-9). A sistematização da coleta de forma semanal, pode vir a trazer mais segurança ao paciente, mas pode acabar evidenciando quadros sem, necessariamente, repercussão clínica. A coleta semanal sistemática como ocorre na série de Mell e em tantas outras séries, portanto, pode trazer um número maior de registros de toxicidade, que nossa série não consegue observar por não ter uma repercussão clínica identificada.^{72,93,95,100}

No nosso estudo, 8 (17,8%) pacientes apresentaram um tempo de tratamento excessivamente longo, superior a 55 dias, alcançando o valor máximo de 94 dias para a sua conclusão. Trata-se de um número maior do que aquele observado na maioria dos outros estudos sobre o tema.^{72,95,100,101,108,112} Habitualmente, o tempo de tratamento não é superior a 60 dias, na maioria das séries, mesmo estudos que o ultrapassam esse limite, relatam um período menor de tratamento, por exemplo, o trabalho de

Arcadipane, de 2020, registra pausas maiores que 3 dias apenas, em 9% da amostra, e tem 77 dias, como valor máximo, para a realização do tratamento, os pacientes em quimiorradioterapia por câncer de canal anal.⁹⁷ As interrupções, habitualmente, são creditadas às citopenias apresentadas pelos pacientes.¹¹²

Nossos dados são diferentes dos sugeridos por estudos, como o de Albuquerque, em 2011, que observa uma associação diretamente proporcional entre a toxicidade hematológica e as pausas na quimiorradioterapia.¹¹² Na nossa coorte, as interrupções mais prolongadas observadas não foram relacionadas à citopenia e essas pausas mais duradouras resultaram em tratamentos com duração maior que 55 dias. Vale notar que ocorreram devido a complicações dérmicas associadas a complicações gastrointestinais, em 6 (13,3%) casos, 1 (2,2%) devido à acidente vascular cerebral, e 1 (2,2%), por complicação na colostomia durante o curso de quimiorradioterapia. Não se pode afirmar que, caso esses pacientes seguissem no tratamento concomitante, conforme o previsto, sem as interrupções, eles não apresentariam algum grau maior da toxicidade hematológica. Inegavelmente, há um sinergismo entre as estratégias terapêuticas que pode se mostrar deletério à hematogênese. De forma inversa, apresentar uma interrupção, ainda que parcial no curso do tratamento, pode contribuir para que se tenha a recuperação dos níveis séricos das séries sanguíneas. Dessa forma, provavelmente contribuindo para o menor percentual de hematotoxicidades observado nos nossos dados.^{69,104}

Nesse estudo de Mell (2008a), concluiu-se que havia importância na avaliação da dose recebida na pelve total-V₁₀ e pelve total-V₂₀ e que havia necessidade de uma análise prospectiva para avaliar de forma mais adequada as técnicas de IMRT poupadoras da medula óssea.⁷² Concordamos que seria vantajosa, apesar de difícil, a realização de um estudo clínico prospectivo e randomizado, ou, até mesmo, uma análise de uma série prospectiva, trazendo talvez, mais clareza para essa questão ainda em aberto. As dúvidas relacionadas àqueles resultados não seriam respondidas por coortes retrospectivas analisando associação de variáveis.^{113,114} Os vieses de seleção e de informação descritos, nesse estudo de Mell (2008a), bem como a

diversidade de esquemas e doses empregados, apesar da significância estatística de determinados parâmetros analisados, fazem com que a análise de associação seja de difícil interpretação e aplicabilidade. Os próprios autores não sugerem o uso clínico fora do ambiente de pesquisa dos valores por eles obtidos. Eles informam que os modelos propostos, naquele estudo, podem ser questionáveis sobre a possibilidade de fornecer previsões sólidas da probabilidade de complicação da medula óssea e podem ser necessários modelos mais elaborados para explicar a dependência entre fatores dosimétricos e resultados clínicos de hematotoxicidade.⁷²

A controvérsia sobre qual estrutura seria um substituto representativo da medula óssea, para a elaboração de uma ferramenta preditora da mielotoxicidade, mantinha-se presente, não havendo qualquer definição, até aquele momento. Kachnic, em 2013, reforçou a evidência da diminuição da toxicidade aguda com o uso de IMRT, numa coorte prospectiva.¹¹⁵ Tratava-se do RTOG 0529 - um ensaio clínico prospectivo que evidenciou que o câncer de canal anal se beneficiava do uso de IMRT na redução da morbidade aguda da quimiorradioterapia, com Mitomocina + 5-FU.¹¹⁵ Os dados foram melhor detalhados em um estudo derivado do RTOG 0529, no qual foi feita uma análise prospectiva de 43 pacientes tratados com a técnica de *dose-painting*.^{88,116} Inicialmente, essa população não fora selecionada para determinar qual a melhor estrutura representativa da medula óssea e qual seria a dose a ser utilizada como limitador. No entanto, os autores observaram que uma vez que as cristas ilíacas foram delineadas, como volumes de restrição de dose pré-determinados, podia-se verificar o benefício desse delineamento, na toxicidade hematológica, numa coorte prospectiva.¹¹⁶ Os restritores de dose empregados no planejamento radioterápico podem ser vistos no quadro 5. Como resultado dessa série prospectiva os autores sugerem que houve ganhos, considerados por eles como satisfatórios, no tocante à toxicidade hematológica, de modo geral, quando comparada com as séries históricas. No entanto, a toxicidade hematológica com 51% dos pacientes com toxicidade grau 3 ou 4, ainda, foi bastante alta. Esses percentuais eram menores que os de séries clássicas, como o RTOG-9811, nos quais 61% dos pacientes apresentaram toxicidade hematológica grau 3 ou 4. Kachnic sugeriu, nesse

estudo, que as taxas de citopenias graves observadas, ainda elevadas, mesmo com o uso de IMRT, poderiam estar relacionadas ao aumento de outras áreas da medula óssea pélvica recebendo baixa dose de radiação. Supunha que uma redução adicional na toxicidade hematológica seria possível com o aumento da prioridade da medula óssea, no planejamento de IMRT usual ou por um emprego mais contundente da técnica de *dose-painting*, diminuindo as áreas quentes de radiação em outros volumes de medula óssea.¹¹⁶

Quadro 5: Limitadores de dose em ilíacos utilizados em série prospectiva multi-institucional que resultaram em minimização de toxicidade hematológica com o uso de IMRT. Adaptado de Kachnic *et al*^{115,116}

IMRT - limitadores de dose para tecidos normais			
órgãos	Dose (Gy) < 5% do volume	Dose (Gy) < 35% do volume	Dose (Gy) < 50% do volume
Alças Intestinais	45 (<20 cc)	35 (<150 cc)	30 (<200 cc)
Cabeças femorais	44	40	30
Cristas ilíacas	50	40	30
Genitália externa	40	30	20
Bexiga	50	40	35
Intestino grosso	45 (<20 cc)	35 (<150 cc)	30 (<200 cc)

Provavelmente, pelo número elevado de pacientes com hematotoxicidade grave, a autora, Lisa Kachnic, que continuou na linha de pesquisa relacionada a câncer de canal anal, não recomendava que se utilizasse, necessariamente, os índices sugeridos pelo seu estudo prévio, no seu livro-texto sobre câncer de canal, publicado em 2019.¹¹⁷ Ela concordava que havia necessidade de esforços para que se conseguisse reduzir a dose de medula óssea exposta à radioterapia e, assim, minimizar as citopenias relacionadas, mas não apontava nenhum dos parâmetros disponíveis como o ideal. Cita ainda propostas de limitadores de dose diferentes em diversos sítios ósseos: pelve total, lombossacra e ilíacos. Um dos estudos nos quais ela baseia suas informações

sobre mielotoxicidade, de Brent S. Rose, de 2017, trata-se de uma coorte retrospectiva, com todos os pacientes com câncer de canal anal não metastáticos, que se submeteram a estadiamento com PET-CT, no MD Anderson e foram tratados definitivamente com IMRT e MMC + 5-FU simultâneos, de julho de 2006 a dezembro de 2014. Nessa série retrospectiva, com 45 pacientes, foram realizados tratamentos bastante homogêneos e que obedeciam ao limitador de dose definido, antes, por Kachnic: IT-V₅₀ < 5%; IT-V₄₀ < 35% e IT-V₃₀ < 50%, associado a uma orientação de limitar a dose coxo-femoral a ≤ 5% acima de 44 Gy, ≤ 35% acima de 40 Gy e ≤ 50% acima de 30 Gy. Esse estudo foi desenhado para avaliar se a dose recebida na região lombossacra era uma estrutura anatômica importante na associação com a hematotoxicidade clínica documentada. Contudo, os seus achados demonstraram que a dose recebida nas cristas ilíacas também estava associada à hematotoxicidade. Os autores acabaram por “sugerir que é perigoso confiar demais em um único subsítio pélvico na definição de restrições de órgãos em risco para IMRT”.¹⁰¹

Outros autores encontraram relevância em novo subsítio anatômico. Lee, em 2016, encontrou significância estatística na dose recebida na baixa pelve, num estudo bi-institucional, retrospectivo, com 56 acometidos por câncer de canal anal. Vale ressaltar, que, a partir de 2011, alguns planejamentos obedeciam a orientações de WP-V₁₀ < 95% e WP-V₂₀ < 75%. Diferentemente do nosso estudo, uni-institucional, em que o tratamento foi administrado apenas pela técnica IMRT, no recrutamento de Lee foi permitida a inclusão de pacientes submetidos a IMRT ou RT-3D. Essas discretas diferenças com o nosso estudo, não inviabilizam, mas dificultam uma comparação direta entre ambos. O que chama atenção nesse estudo é um critério novo definido como uma proposta de preservação de uma reserva medular de ao menos 750 cc < 30 Gy e, ao mesmo tempo, manter o limitador de dose de LP-V₄₀ < 23%. A observância desses dois parâmetros proporcionou uma toxicidade hematológica limitada, menor que o grau 3 na classificação do CTCAE v4, em qualquer momento do tratamento e observada em poucos outros estudos.^{98,118}

Em 2016, Franco e colaboradores em dois estudos distintos sugerem

ao analisar, inicialmente, 50 pacientes com câncer de canal anal, de forma retrospectiva, que o V_{40} da região lombossacra comportava-se como um forte preditor de toxicidade hematológica grau 3. Sugerindo assim, um limite de ao menos 41% do volume para minimizar citopenias grau 3 ($LSS-V_{40} < 41\%$; $p = 0.019$) a fim de se minimizar esta toxicidade.¹¹⁹ Outro estudo do mesmo autor, com o uso de PET-CT, caracteriza a medula óssea ativa presente de forma importante nessa topografia. Afirma que a região lombossacra é um preditor importante para a mielotoxicidade nos pacientes com câncer anal submetidos à quimiorradiação.¹²⁰ Numa atualização precoce dessa mesma coorte, com 53 pacientes, avaliando-se, agora, pelo modelo *Normal Tissue Complication Probability* (NTCP), Franco sugere que a dose média na LSS deve ser mantida abaixo de 32 Gy, para minimizar a toxicidade hematológica grau 3.¹²¹ Esses dados são complementares, não contraditórios, uma vez que ao restringir o volume de dose em V_{40} pode-se minimizar a dose média dessa mesma estrutura prioritária. Ainda assim, o mesmo autor e seu grupo num estudo posterior, de 2017, discutem a diversidade das informações sobre estruturas a serem consideradas como substitutos da medula óssea, bem como quais estratégias devem ser adotadas para minimizar o dano hematológico relacionado à quimiorradiação. Reconhecem também, que não se dispõe, até o momento, de uma definição sobre qual abordagem é a mais apropriada para responder à questão da hematotoxicidade pélvica.¹²² Uma informação semelhante a apontada por Rose, em 2017, e que, de certa forma, corrobora os nossos resultados, os quais não apontaram validade de nenhum dos limitadores de dose sugeridos pela literatura aqui avaliados.¹⁰¹

A divergência considerável entre os diferentes autores pode ser uma limitação relacionada ao tipo de estudo empregado para a análise da relação entre as citopenias e a dose de radiação recebida. Estudos de associação trazem um nível de evidência fraco, que é ainda mais limitado quando se analisam amostras relativamente pequenas de pacientes. A consequência principal dessa discordância foi o surgimento de diversas publicações com parâmetros e índices diferentes, valores por vezes próximos, no mesmo restritor, ora bastante diferentes, ora em subsítios divergentes, ou, eventualmente, não encontrando qualquer associação entre as áreas

avaliadas e a toxicidade hematológica, como no nosso projeto, ou nos estudos de Avinash, de 2015, e o de Rose, de 2016.^{123,124}

Frente à profusão de candidatos à ferramenta preditora da hematotoxicidade, sem uma direção suficientemente clara, novas perspectivas, que buscassem solucionar a questão, foram propostas. Liang, em 2010, sugeriu a incorporação de ferramentas de bioinformática para definir espacialmente as áreas de medula óssea a serem preservadas. Outros métodos diagnósticos apresentam vantagem no delineamento da medula óssea ativa em relação à imagem tomográfica. Ressonância magnética (RM), SPECT e PET-CT foram empregados em tentativas de avaliação da relação da medula óssea e a hematotoxicidade.¹²⁴⁻¹²⁶

Um estudo de Roeske, em 2004, mostrou benefício dosimétrico ao se realizar o delineamento da medula óssea ativa pela RM.¹²⁵ Entretanto, há necessidade que se realize a RM diagnóstica ponderada em T1 ou na série STIR (*Short TI Inversion - Recovery*) para melhor definição do volume delineado, prática nem sempre usual nas avaliações diagnósticas das neoplasias pélvicas. O delineamento pela RM seria uma boa alternativa, entretanto, não é capaz de identificar de forma inequívoca a medula óssea ativa. A RM fornece dados mais precisos sobre a medula óssea, quando analisada por um observador experiente.¹²⁷ Para tanto, há necessidade de um processo de aprendizado trabalhoso e, ainda assim, está sujeita à variabilidade inter-observadores. Outro limitador relacionado à RM é a disponibilidade e acessibilidade desses equipamentos para a população. Ao menos nos países em desenvolvimento há uma grande dificuldade no acesso a esses recursos.¹²⁸ Ao nosso conhecimento, têm-se um único estudo mais recente, de Kuncman, em 2020, um estudo polonês, que sugeriu que a definição de medula óssea ativa por RM é melhor preditor de toxicidade que a pelve óssea total em plaquetas e linfócitos. Não houve outros estudos, que apoiassem essa ideia desde a sua proposição por Roeske em 2004.^{125,129}

Roeske, em 2005, tentou definir a medula óssea ativa de uma outra maneira, utilizando o SPECT.¹²⁶ Este método diagnóstico encontra limitações importantes ao seu emprego rotineiro: não fornece dados quantitativos sobre a quantidade de medula óssea, possivelmente, identificada. O delineamento é

sujeito a interpretação e, portanto, provavelmente, variável entre observadores distintos e como o próprio autor afirma há a possibilidade de preocupações sobre a exposição à radiação adicional da medula óssea - órgão extremamente radio-sensível.¹²⁶ Há, um único relato de Wang, em 2019, favorável à essa técnica, mas na literatura médica, de forma geral, essa técnica, também, não foi continuada.¹³⁰

Em 2012, Rose publicou dados nos quais se evidencia que o PET-CT com FDG é uma ferramenta valiosa para definição da medula óssea ativa. A identificação da área medular ativa, por sua afinidade com o FDG no PET-CT, e sua associação à toxicidade hematológica, parecia nos direcionar para conclusão que a redução da dose nas áreas ativas poderia mitigar a toxicidade hematológica.¹³¹ Há de se fazer uma ressalva que um PET-CT com Fluorotimidina seria mais adequado para caracterizar a medula óssea, ainda que o metabolismo da medula óssea seja suficientemente marcado pela Fluorodeoxiglicose - utilizada no PET-CT-FDG.¹³² Rose (2012) sugere que investigações futuras devem procurar confirmar esses achados e identificar os limiares de SUV ideais para definir a medula óssea ativa. Entretanto, tal hipótese apresentaria, futuramente, um revés importante quando o mesmo autor, em 2016, não conseguiu associar a medula óssea ativa a toxicidade hematológica apresentada pelos pacientes estudados em câncer de canal anal.¹²⁴

Mais recentemente, iniciativas que buscam definir a medula óssea ativa por meio do PET-CT-FDG propõem a criação de atlas, porém esses atlas não são mapas específicos para cada paciente e sim um compilado geral da medula óssea ativa identificada em um grande número de pacientes obtidas através de PET-CT-FDG de cada indivíduo analisado no estudo.^{37,133} A imagem do atlas apontaria para uma determinada área, onde mais frequentemente, vai ser encontrada a medula óssea ativa. Não considera informações individualmente para cada caso analisado. Através de um *software* ele possibilita a deformação da imagem oriunda do banco de dados do atlas, estimando a área provável de medula óssea no paciente planejado. Um potencial ponto fraco reside na fusão e ajuste entre as duas imagens, que pode vir a falhar.

Além disso, é importante considerar que a anatomia da pelve é sujeita a um alto grau de variabilidade, modificando-se de acordo com o sexo, idade e estado geral de um indivíduo.¹³⁴ Os nossos dados evidenciaram essa variação nos segmentos ósseos pélvicos, observando-se, por exemplo, os ossos ilíacos com suas grandes variações de medidas de 275,96 a 990,96 cm³, na nossa amostra. Variações similares ocorreram nas demais estruturas ósseas. Portanto, alguns biótipos não estarão amplamente representados pelo modelo do atlas, por mais abrangente que ele seja. Sabemos, ainda, que fisiologicamente, sob determinados estímulos, a medula óssea pode se transformar de amarela em vermelha.^{69,124} O atlas desconsidera essa capacidade fisiológica.¹³³ Por ser baseado em pacientes com câncer de colo de útero e não na população sadia, pode não necessariamente representar a área de medula ativa mais frequente na população. A iniciativa da criação de atlas nos parece vantajosa, mas ainda é incipiente. Aparentemente, haverá maior vantagem, no futuro, se for possível somarmos as ferramentas disponíveis. Quando se souber qual o segmento representa, de forma mais robusta, a medula óssea na prática clínica, associar esses dados sobre a área, sugerida pelo atlas, como de medula ativa, assim, ambas as ferramentas podem vir a contribuir para se minimizar a dose de radiação recebida na medula óssea. Vale ainda salientar que o PET-CT, ao menos em câncer de canal anal, não estabeleceu a associação entre a área definida como medula óssea ativa e a toxicidade hematológica apresentada.¹²⁴

Diante dessas observações, persistia ainda a controvérsia quanto a qual estrutura delinear e qual a dose estaria associada à hematotoxicidade, elementos fundamentais para definir com clareza um preditor de toxicidade hematológica. Apesar disso a utilização de planos de tratamento de IMRT consolidava-se como fundamental para minimizar a dose em pelve, uma vez que essa técnica de radioterapia fazia com que menores doses de radiação chegassem como radiação por espalhamento nos tecidos vizinhos ao volume-alvo e, por consequência, houvesse menor toxicidade pélvica como um todo.^{32,53,77} A falta de definição em se determinar uma relação dose-volume em certa estrutura que pudesse ser padronizada como uma ferramenta preditora da toxicidade hematológica possibilitou que fossem tentadas outras

abordagens.

Cheng, em 2014, num estudo da Universidade de Stanford, num grupo que envolvia pesquisadores de Taiwan e dos EUA, tentou correlacionar volumes representativos da cavidade medular com a toxicidade hematológica.⁹⁴ Analisou 32 pacientes, com diagnóstico de carcinoma espinocelular em canal anal, submetidos a esquemas variados de quimioterapia. O estudo foi baseado nas informações anatômicas básicas: os ossos da pelve são compostos de osso compacto na cortical, e osso esponjoso na parte trabecular.¹³⁴ Esta diferença se reflete na densidade apresentada na tomografia de simulação, na qual o autor desenhou além dos volumes ósseos anatômicos da pelve, volumes representativos da cavidade da medula.¹³⁵ As cavidades medulares foram contornadas usando as unidades Hounsfield (UH) de 100, 150, 200, e 250 como níveis máximos de limiar de densidade, através do TPS. As curvas de dose em cada volume nas diferentes estruturas foram avaliadas aos 5, 10, 15, 20, 30, e 40 Gy, correlacionando-as com hematotoxicidade maior ou igual ao 3 grau do CTCAE v3. Em relação à toxicidade hematológica, essa classificação é bastante similar ao CTCAE v5. As restrições de dose recomendadas para a região de lombossacra foram que o V_{10} dessa área óssea fosse $\leq 80\%$ ($p = 0,10$), também se observou que uma dose média de 23,5 Gy ($p = 0,10$) foi associada a 10% de risco de desenvolvimento de hematotoxicidade. Não foi encontrada uma estrutura representativa da cavidade óssea que se relacionasse com a hematotoxicidade de maneira estatisticamente significativa.⁹⁴

O estudo de Cheng tem o mérito de confirmar que a medula óssea se comporta, verdadeiramente, como um órgão em paralelo, ou seja, os danos ocorridos em um determinado volume do órgão iriam afetar apenas esse segmento, não comprometendo substancialmente sua função.^{94,136} Cheng utilizou o modelo NTCP para a predição da hematotoxicidade para a região de lombossacra e da pelve total. O NTCP é um índice que indica a probabilidade de ocorrência de uma determinada complicação em um tecido que esteja recebendo radioterapia. Essa ferramenta foi descrita por Ditschilo, em 1978, foi considerada nos trabalhos de Emami e do QUANTEC.^{65-67,137} A principal vantagem desse índice é correlacionar volumetricamente o órgão em risco com

a dose recebida, através de modelos matemáticos. O modelo considera também que o volume irradiado apresenta uma importância variável no desempenho da sua função. Para análise da hematotoxicidade pélvica, a NTCP foi utilizada em alguns estudos recentes.^{121,138} Para Cheng, o contorno das estruturas ósseas anatômicas foi um melhor preditor da toxicidade hematológica do que qualquer contorno da cavidade da medula usando UH – nos limiares máximos de 100 a 250. A fim de reproduzir os achados descritos, realizamos no nosso estudo os contornos por meio do método descrito por Cheng, inicialmente, em 10 pacientes. Realizamos o delineamento das estruturas: 100 UH, 150 UH, 200 UH, 250 UH, 300 UH, 350 UH e 400 UH. Utilizamos o recurso automatizado do *software Eclipse*, representando os limiares de unidades Hounsfield, conforme as instruções do estudo original de Cheng.⁹⁴ Observamos que nenhum dos volumes propostos eram representativos da medula óssea ativa ou da cavidade medular nas diferentes faixas estabelecidas pelas unidades Hounsfield, em nenhum paciente. A figura 23 (A) é um exemplo dos delineamentos usados por Cheng, em nosso trabalho. Apesar de ser a imagem de um único paciente contornado, com o limiar de dose máxima 100 UH, é bastante ilustrativa da limitação que verificamos no modelo de Cheng. Evidencia-se, nessa imagem, o envolvimento de espaços articulares, dos discos intervertebrais, do canal da medula espinhal, bem como, da parte cortical dos ossos pélvicos, comprometendo a proposta inicial de se realizar o delineamento apenas da área de medula óssea ativa.

Outras estruturas, com as demais janelas radiológicas descritas, apresentavam as mesmas inadequações descritas no uso de 100 UH, acrescidas de erros relacionados à definição de totalidade da área de medula óssea, como pode se observar na figura 24, nos itens de (B) a (G).⁹⁴ Mesmo com as possíveis falhas, seguimos com a avaliação de outros 10 pacientes do nosso estudo, totalizando 20 pacientes delineados. Os volumes obtidos não apresentavam correspondência suficiente na análise do investigador principal e do médico radiologista da nossa equipe, situação essa, confirmada pela professora orientadora do projeto. Por essa razão, foi optado por não darmos continuidade, no nosso estudo, àquela forma de delineamento, segundo as

recomendações de Cheng. A não representatividade dos volumes de cavidade medular (osso trabeculado), pela orientação do estudo de Cheng, pode ser a responsável pela falta de associação entre toxicidade hematológica e o volume auto-segmentado de medula óssea, relatado naquela publicação.^{94,135}

(A)

(B)

(C)

(D)

(E)

(F)

(G)

Figura (24): Estruturas representativas das unidades de Hounsfield, criadas por autocontorno, de acordo com o proposto por Cheng. Cada subitem de (A) a (G), utiliza uma determinada janela com unidades Hounsfield (UH) de 100 a 400 UH A: 100UH; B: 150 UH; C: 200 UH; D: 250 UH; E: 300 UH; F: 350 UH e G: 400 UH.⁹⁴

Seguindo direção semelhante, em 2011, um estudo de Mahantshetty tentou delinear, na tomografia de simulação, os volumes representativos da cavidade medular: um método simples que conseguisse basear-se somente na tomografia de planejamento seria formidável. O estudo indiano, contava com 47 pacientes com câncer de colo de útero, submetidas a tratamento com 50 Gy na pelve, com técnica IMRT, sem imposição de restritores de dose a volumes de medula óssea no planejamento, concomitante à CDDP (semanal), analisadas de forma retrospectiva. Buscavam a associação entre citopenias e determinada dose, nessa nova forma de contorno. À primeira vista, encontraram valores adequados e bastante promissores como preditores de toxicidade.⁹³

Para a nova forma de delineamento, Mahantshetty seguiu a padronização anatômica em subsítios e dividiu a pelve em ossos ilíacos; pelve inferior, constituída pelos pubes, ísquios, acetábulos e fêmures proximais, até

a tuberosidade isquiática, na sua extensão inferior, e coluna lombossacral (LS), usualmente, delineada desde a borda superior do corpo vertebral L5 até o cóccix e pelve total que constituía a soma das estruturas ósseas componentes. Cada volume ósseo inteiro era desenhado como se o osso inteiro fosse um substituto da medula óssea, com a peculiaridade que esses volumes não incluíram, necessariamente, toda a área óssea anatômica, mas a região óssea de cada segmento 1 cm acima e 1 cm abaixo do PTV para cada paciente. No segundo conjunto de volumes a serem analisados, denominados de cavidade óssea à mão livre (*“freehand cavity volumes”*), delineava, em cada segmento ósseo, a área de osso trabecular que se supunha de maior concentração de medula óssea ativa. Da mesma forma, o contorno das estruturas começava a 1 cm acima do limite superior do alvo do planejamento (PTV) e terminava 1 cm abaixo da sua borda inferior. A fim de se obter a maior uniformidade nos volumes contornados, a janela de delineamento foi fixada e para eliminar variações inter-observadores, todos os contornos foram feitos por um único médico e verificados por outro médico para cada paciente⁹³. Essas mesmas medidas que procuravam minimizar erros foram seguidas na obtenção de todos os contornos do nosso estudo.

Os vários subvolumes foram comparados nos parâmetros de dose recebida em V_{10} , V_{20} , V_{30} e V_{40} e relacionados aos valores hematimétricos das diferentes séries sanguíneas. Apenas pelve total da cavidade óssea à mão livre apresentava significância estatística quando V_{40} era maior ou igual a 40% e correlacionava-se com leucopenia superior ao grau 2 na escala de toxicidade do RTOG ($p = 0,026$). Entretanto, o método de contorno descrito como à mão livre é menos passível de reprodução e mais subjetivo em comparação com contornos auto-segmentados ou anatômicos para o osso inteiro, limitação essa, destacada no próprio estudo. Por essa razão, sugeria-se a necessidade da validação dessa forma de contorno, caracterizando a provável variabilidade inter-observador. Em comunicação pessoal, durante treinamento da Agência Internacional de Energia Atômica (*International Atomic Energy Agency* – IAEA), em 2016, Mahantshetty, autor do principal estudo, informou-nos que a técnica fora descontinuada no seu próprio hospital por se basear em

informações de conhecimento pessoal e não ser facilmente reproduzível em operadores distintos.¹²³

Numa proposta de avaliar volumes derivados da medula óssea, em estudo de caso controle prospectivo, Avinash, em 2015, relatou que essa forma de planejamento era extremamente demorada e trabalhosa, que a redução dosimétrica observada não diminuía as toxicidades hematológicas agudas nos pacientes por eles estudados.¹²³ Na análise do estudo Avinash cabem as seguintes ressalvas: a amostra do seu estudo era bastante reduzida, com 23 pacientes com diagnóstico de câncer de colo de útero, apresentava uma variedade importante de agentes quimioterápicos, com alguns pacientes recebendo cisplatina, outros carboplatina e em alguns, inicialmente, recebendo cisplatina, posteriormente, substituída por carboplatina – droga essa mais mielotóxica que a cisplatina. Diferentemente da maioria dos outros estudos, ao invés de usar parâmetros de porcentagem das estruturas para a definição das restrições a serem estabelecidas, utilizava parâmetros pré-determinados em cm^3 . Esta proposta não é, necessariamente, aconselhável, pois a ossatura pélvica pode apresentar considerável variabilidade anatômica.¹³⁴ Por exemplo, no nosso estudo, o volume denominado de íliaco total variou de 275,96 a 990,96 cm^3 , sendo que a média entre os 45 pacientes era de 394,58 cm^3 , com desvio padrão de 109,96. A região lombossacra tinha como menor volume de 177,61 cm^3 e 390,48 cm^3 , como seu maior volume, a média entre os 45 pacientes foi de 266,28 cm^3 , com desvio padrão de 42,41. A baixa pelve apresentou suas medidas desde 331,22 cm^3 (mínimo) até 631,78 cm^3 (máximo), com média de 448,03 cm^3 e desvio padrão de 79,06. A soma desses três volumes, denominada de pelve total e teve como menor volume 881,30 cm^3 , apresentando dimensões de até 1.545,48 cm^3 , com média 1.106,15 cm^3 e desvio padrão 159,95.

A conclusão de Avinash desestimulando o uso de volumes derivados da medula óssea, é apoiada pelo nosso estudo.¹²³ No nosso projeto realizamos uma avaliação da reprodutibilidade desses volumes. As áreas ósseas e as áreas (da cavidade) da medula óssea foram delineadas para posteriormente serem analisadas quanto à sua reprodutibilidade. Considerando que os volumes da medula óssea eram derivados da estrutura óssea associada, os

escores atribuídos deveriam ser semelhantes. Entretanto, observamos, nas quatro estruturas analisadas, muitas vezes, uma diminuição do valor obtido pelo mesmo operador, no momento, do delineamento da medula óssea. Essa redução está relacionada ao maior grau de dificuldade na identificação do osso trabecular na tomografia. Na região lombossacra, houve redução dos escores em 50% das análises. Nas demais estruturas, essas reduções foram observadas com maior frequência: íliaca (55%), pelve inferior (65%) e pelve inteira (60%). A diminuição nos escores obtidos estava relacionada à maior dificuldade de reprodutibilidade da cavidade medular. Embora os escores obtidos apresentassem valores de médias e medianas semelhantes, esses valores foram inferiores aos das estruturas originais, além do que divergiam significativamente do padrão-ouro (avaliação do médico radiologista) e entre os diferentes operadores, ainda que tivessem atingido o mesmo escore.

Além das estruturas relacionadas à cavidade medular avaliamos, também, a reprodutibilidade do delineamento das estruturas ósseas anatômicas. Quando se avaliam globalmente as estruturas desenhadas, os maiores escores foram os obtidos nas estruturas ósseas. O íliaco foi o segmento ósseo com as maiores pontuações e o menor desvio padrão. Todos os operadores (100%) obtiveram escores de 9,0 ou mais, com valores de 9,68 e 9,55 para média e mediana, respectivamente, nesta avaliação. O delineamento do íliaco não apresentou valores muito diferentes na pontuação dos operadores (variando no intervalo de 9,0 - 10,0), sem pontos fora da curva. A baixa pelve apresentou 75% dos escores acima de 9,00, porém, com os escores médios e medianos, de 9,25, portanto, menores que os valores dos íliacos. Dentre as estruturas ósseas, o escore 6,00, no contorno da região lombossacral, obtido por um dos operadores, teve impacto negativo não só na região lombossacra, mas na estrutura denominada pelve total, que correspondia à soma de todos os outros subsítios ósseos, pois apresentava uma maior amplitude de desvio padrão. Ainda assim, a região lombar e pelve total foram passíveis de reprodução entre os diferentes operadores, respectivamente, 95% e 65% das pontuações estavam acima da pontuação 8. Vale ressaltar que o maior desvio padrão entre essas pontuações: 0,92 (região lombar) e 1,21 (pelve total) sugere que deve haver uma vantagem no

desenvolvimento de um treinamento particular para a padronização desses delineamentos.

O ponto forte do nosso estudo, é que esta avaliação da reprodutibilidade dos volumes desenhados, proporciona um ganho de segurança para o paciente, e ao nosso conhecimento, não foi considerado em nenhum estudo previamente. O ponto fraco do nosso estudo, relaciona-se ao fato que dos 45 pacientes da coorte, apenas em 6 foram realizados o delineamento comparativo entre os diferentes observadores. Desses dados concluímos que o delineamento direto da medula óssea se mostrava inadequado, por ser de difícil reprodução, mesmo por observadores experientes. Além disso, apresentaram avaliações abaixo do desejável quando comparadas com as mesmas sub-regiões ósseas na definição anatômica, de acordo com o padrão ouro, definida pela avaliação do radiologista. Outros volumes automáticos ou híbridos (semiautomáticos) foram realizados no decorrer do nosso projeto. Não estão descritos, por terem sido desconsiderados para análise. Sem uma descrição prévia deles pela literatura, sua análise empobreceria o projeto, não traria benefícios à comunidade acadêmica. A análise desses dados faria apenas com que nosso estudo fosse um novo estudo de associação entre hematotoxicidade e volumes delineados, sem crítica a esse modelo, tão frequentemente empregado, que nos parece, até o momento, inadequado para elucidar essa relação.

Paralelamente a essas tentativas de determinar a toxicidade em pacientes com neoplasias pélvicas tratadas com a quimiorradioterapia – câncer de colo de útero¹⁰⁸, câncer de anal⁷², câncer de reto¹³⁹ – Sini, na Itália, em 2016, trouxe uma perspectiva diferente ao analisar pacientes sem exposição à quimioterapia e tratados com radioterapia de pelve inteira para câncer de próstata, com um número expressivo de 121 pacientes. Todos foram planejados sem restrição de dose a qualquer área da medula óssea, tratados com alta tecnologia através das técnicas de IMRT ou radioterapia de arco volumétrico (VMAT) ou Tomoterapia – equipamento de radioterapia que integraliza IGRT e IMRT.¹⁴⁰

Sini seguiu o padrão anatômico de distinção entre os subsítios ósseos pélvicos e as especificações do CTCAE v4 para classificar a toxicidade

hematológica. Sini informou que para minimizar fatores de confusão, pacientes que apresentavam a linha de base anormal, nos hemogramas, foram excluídos da amostra. Foi permitido o uso de bloqueio hormonal, não há especificações sobre as drogas, dessa categoria, usadas no estudo. Mesmo apresentando algum potencial de diminuição da produção sanguínea, essa categoria de fármacos é muito menos lesiva com relação à medula óssea. No estudo, não houve preditores significativos para leucopenia e neutropenia, de modo que o estudo se direcionou padrão que os autores denominaram como, desfechos clínicos mais significativos: linfopenia aguda grave (G3) e linfopenia tardia moderada (G2).

Newman, em 2017, propôs um estudo retrospectivo interessante, no qual pacientes tratados com quimiorradioterapia neoadjuvante para câncer de reto, seguida por 5-FU e Oxaliplatina pós-operatórios eram comparados a pacientes com câncer de cólon que receberam apenas 5-FU e Oxaliplatina.¹⁴¹ Os autores observaram que os pacientes portadores de câncer retal (expostos à radioterapia pélvica) foram mais propensos a experimentar toxicidade hematológica grave, num intervalo de tempo menor do que pacientes com câncer de cólon, embora não houvesse diferença estatisticamente significativa, no percentual de indivíduos, nos dois grupos, que apresentou essa toxicidade. Analisando, em conjunto os dados de Sini e Newman, observa-se que a radioterapia apresenta, sim, algum papel no contexto da hematotoxicidade, mas a função preponderante parece caber à quimioterapia.^{69,104,140,141}

Bazan¹⁴², Rose¹²⁴ e Franco¹²² afirmaram, em estudos distintos, que a quimioterapia sistêmica é a causa predominante da hematotoxicidade observada nos pacientes em tratamento de câncer de canal anal. Mell, citando Mauch (1985), afirmou que: “as células-tronco da medula óssea são altamente radiosensíveis, e a destruição dessas células é a principal causa de mielossupressão aguda”.⁶⁹ Nesse estudo, ele não afirma que tal destruição seja necessariamente atribuível à radioterapia. Mauch, no mesmo estudo citado por Mell, ponderou que a taxa de declínio da medula óssea, pela radiação, é similar àquela causada pela maioria dos agentes quimioterápicos.

A quimioterapia mielotóxica é parte indissociável do tratamento de câncer de canal anal, nesse momento. A radioterapia, sem dúvida, é

responsável por alguma parte do dano observado. Provavelmente, essas ações se somam e tenham por consequência as citopenias, clinicamente documentadas. Mesmo sem ferramentas limitadoras de dose para se apoiar até o presente, algumas medidas podem auxiliar a minimizar essa interação deletéria. Em 2015, Zhu e colaboradores fizeram uma análise, de forma retrospectiva, numa série multi-institucional composta pela Universidade da Califórnia - San Diego, Universidade de Chicago e Universidade de Illinois.¹³⁸ Os pesquisadores avaliaram 102 pacientes, com diagnóstico de câncer de colo de útero, submetidos a quimioterapia com cisplatina semanal e radioterapia com IMRT. A dose de prescrição variou de 39,6 a 50,4 Gy, em 1,8 Gy frações diárias. Os planos foram normalizados para manter em pelo menos 95% da cobertura do PTV > 95% da dose prescrita. Nem todas as pacientes realizaram braquiterapia adjuvante, quando realizada, foi permitida de duas maneiras: alta taxa de dose (HDR) em cinco frações de 5.5-6.0 Gy, duas vezes por semana; ou baixa taxa de dose (LDR), em uma a duas frações, com 35-40 Gy por inserção. Zhu relatou que aumentos na dose média de radiação da pelve total e nos V_{20} , V_{30} e V_{40} da pelve total foram todos significativamente associados a uma maior redução semanal dos glóbulos brancos e na contagem de neutrófilos absolutos. Estimando cada 1 Gy aumentado na dose média de pelve total, incorrendo na redução de 9,6 células / μL por semana, nos neutrófilos ($p = 0,015$). O estudo sugere que pode haver um limiar para a dose média de medula óssea pélvica, abaixo do qual, as reduções na dose recebida (nesse volume) são suficientes para reduzir ou até mesmo prevenir a toxicidade hematológica.¹³⁸

O mérito principal do estudo de Zhu foi através de uma análise periódica e sistemática dos efeitos da quimiorradioterapia, em três instituições diferentes, encontrar indícios de um valor limiar atrelado a dose média recebida na medula óssea. A maior desvantagem relaciona-se ao fato de que nem todos os pacientes receberam o tratamento idealizado, havendo variações importantes nas doses de radioterapia administradas e no número de ciclos de quimioterapia realizados. Não sendo realizada a dose de radioterapia prevista, nem o número de ciclos esperados, a validade plena desse estudo mostrou-se prejudicada. Associado a tal limitação, observa-se que o estudo avaliou

pacientes portadores de câncer de colo de útero. Este sítio sofre manipulações locais relacionadas à braquiterapia que podem resultar em sangramentos e, portanto, alterações nos valores hematimétricos, ainda, que principalmente, na série vermelha, que optamos por não analisar. Além disso, o câncer de colo de útero, habitualmente, não apresenta necessidade de tratamento com teleterapia das drenagens inguinais. Dessa forma há uma relação de proximidade menor entre as áreas alvo da radioterapia e áreas de medula óssea, diferente do câncer de canal anal. Neste último, além de haver necessidade de um tratamento mais extenso da drenagem pélvica e, portanto, uma provável maior área da pelve coberta pela baixa dose de radiação, a droga de escolha, mitomicina, há uma maior toxicidade hematológica que aquela relacionada à cisplatina. Pelas razões descritas acima, esse estudo apresenta-se menos empoderado para propor a melhor ferramenta preditora da toxicidade pélvica, mas cria uma via a ser considerada quando relaciona o dano da medula óssea à dose média.¹³⁸

Essas considerações foram, primeiramente, realizadas por Bazan, em 2012, ao observar que administrando uma dose média, na pelve total $\geq 30\text{Gy}$ têm-se um aumento de 6,9 vezes nas chances de se desenvolver toxicidade grave quando se comparava com pacientes com uma dose média inferior a 30 Gy, nesse mesmo volume. Em direção similar, Lee, sugeriu um conceito de reserva medular, que tomou mais corpo após considerações de Rose. A proposta de Lee, em 2017, apoia a observação de Bazan, em 2012, e a proposta de Zhu, em 2015, mas sobretudo, valida a ideia prévia de Cheng, de 2014, entendendo a medula óssea como um órgão em paralelo e pode ajudar a explicar a inconstância nas informações sobre quais subsítios ósseos em risco devemos delinear e qual dose deve ser empregada como limitadora naquela dada topografia, tratada com técnica IMRT.¹³⁸

Rose, em 2016, nos lembra que a própria natureza do planejamento do tratamento IMRT acaba por aumentar a dose de radiação na área não delimitada como restritora daquela mesma topografia.¹²⁴ Frequentemente, nos estudos de hematotoxicidade pélvica e sua relação com a radioterapia há uma determinada área de restrição escolhida no delineamento do curso de radioterapia proposto. Ao menos em 5 estudos, aqui apresentados, restringiu-

se a dose na medula óssea em parte ou em todos os pacientes das amostras nos planejamentos.^{72,94,100,116,124} Lembrando-se que o cálculo de dose pela técnica IMRT é obtido através do sistema de planejamento inverso.⁵⁸ Em um primeiro momento, alimenta-se o sistema com as restrições de dose em cada órgão e alvo. Essa área poupada, segue no cálculo de dose, criando limitadores estabelecidos para aquele plano, que, muito frequentemente, são obtidos. Por essa razão, a análise da relação dose-volume da região não escolhida como restritora apresentaria, eventualmente, um dado falseado, que pode vir a impactar negativamente nas análises realizadas. A dose de radiação recebida nos volumes não definidos como limitadores no planejamento, acaba, normalmente, sendo maior. Essa condição pode prejudicar a análise pretendida, pois se estabelece uma associação entre a dose recebida naquela região e a toxicidade clinicamente observada, sem considerar o volume de medula óssea que foi, anteriormente, cerceado, no planejamento daquele caso.^{58,124}

O novo conceito proposto por Lee, em 2017, no qual o volume da medula óssea pélvica que não recebe radiação é o melhor preditor da hematotoxicidade, talvez minimize essas situações.⁹⁸ Nessa abordagem, considera-se a medula óssea como um órgão em paralelo, sugerindo um conceito de "volume de reserva" que quando adequadamente poupado ($750 \text{ cc}^3 < 30\text{Gy}$), minimizaria a toxicidade hematológica. Cheng, em 2014, e, posteriormente, Franco, em 2017, confirmam esses dados, através do modelo Lyman-Kutcher-Burman, que a medula óssea atua como um órgão paralelo e, portanto, a dose média é uma ferramenta útil para predizer a ocorrência de citopenias agudas, como proposto por Zhu, em 2015.^{94,122,138}

Estudos que considerem essa abordagem são necessários para validar a nova proposta. À luz desses dados, provavelmente, os achados negativos de Rose, em 2016, sugerem não que a medula vermelha estivesse correlacionada à toxicidade hematológica, mas que ela não estava adequadamente representada no exame realizado, pois o limiar utilizado pelo PET-CT para definir a medula como ativa não considerou toda a medula vermelha daquele indivíduo, como argumenta o próprio autor.¹²⁴ Outra explicação seria que outras áreas de medula, sofreram o processo de

reconversão, e durante o tratamento, estavam envolvidas na hematopoiese, daquele paciente em específico.^{69,104}

Seguindo a mesma linha de raciocínio, provavelmente a medula óssea, como um todo, globalmente, comporte-se como um órgão verdadeiramente em paralelo.¹⁴³ A ossatura pélvica, as vértebras lombares adjacentes, e o colo do fêmur correspondem a, pelo menos, 42% da medula óssea ativa nos indivíduos adultos, como pode ser observado na figura 25.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ Dentro da pelve, a medula vermelha não apresenta uma distribuição uniforme, concentrando-se mais em algumas áreas vertebrais e nas porções mediais dos íliacos, mas apresentando variabilidade individual importante e em momentos diferentes da vida do mesmo indivíduo.^{127,134} Hayman utilizou PET-CT com F-fluoro-L-deoxythymidina para quantificar a medula óssea ativa e obteve valores similares aos dados históricos, apontando que 51,5% da medula óssea vermelha deve estar localizada na pelve.¹⁴⁵ A seguir está representada na figura 25 a distribuição esquemática da medula óssea vermelha.

Figura (25): Comparação entre as representações da distribuição da medula óssea vermelha no corpo. A figura (A) é uma representação baseada nos estudo clássico de Ellis e as imagens (B) e (C) são adaptações baseadas na análise de Hayman.^{144,145,146}

Vale ressaltar que no indivíduo adulto, quando há uma necessidade hematopoiética excessiva, a medula amarela pode ser reconvertida em medula vermelha.¹⁴⁷ Determinadas situações clínicas como, por exemplo: anemia crônica, insuficiência cardíaca e distúrbios de reposição da medula, como, por exemplo: mielofibrose ou neoplasias malignas ocasionam um aumento de necessidade de demanda. Submeter o indivíduo a quimioterapia citotóxica ou realizar a irradiação dessas áreas, também, pode resultar em discrasias sanguíneas.⁶⁹ Esse processo de expansão da medula óssea ativa (reconversão) varia em cada sítio do esqueleto, sendo que os ossos da coluna vertebral e os ossos planos, como os ílaos, são aqueles de resposta mais rápida, como apresentado na figura 26.

Figura (26): Resposta relativa da reconversão da medula vermelha. Em diversos locais anatômicos, após a necessidade de demanda da medula.¹⁴⁷
Fonte: Adaptado de Kricun.

Talvez, considerar a medula óssea sistêmica como um órgão único, seja a justificativa para determinados pacientes não apresentarem hematotoxicidade durante a quimiorradioterapia. Uma baixa reserva sistêmica de medula óssea poderia elucidar a razão de haver dano hematológico, em alguns indivíduos, mesmo em casos de câncer, nos quais as áreas de medula óssea irradiada são pequenas e utilizam-se drogas de potencial mielotóxico restrito. O efeito oposto,

provavelmente, seria observado em indivíduos com alta reserva sistêmica. Havia pacientes com alguns índices persistentemente elevados de séries sanguíneas, em estudos nos quais os restritores de dose sugeridos não foram atingidos.⁷² No nosso estudo, verificamos 7 (15,5%) pacientes da amostra que não sofreram qualquer grau de hematotoxicidade, ao considerarmos pacientes que apresentaram no máximo toxicidade grau 1, o valor alcança o número de 18 indivíduos (40%) da amostra.

Ainda que alguns dos estudos aqui discutidos sejam relacionados ao câncer de colo de útero, a maioria deles refere-se ao câncer de canal anal. A nosso ver, diferentemente, da sugestão de Lujan, que vem sendo seguida, frequentemente, pela literatura, muito provavelmente, o melhor sítio para estudar a hematotoxicidade em pelve, não é o câncer de canal anal.⁸⁹ Trata-se de doença infrequente, portanto, as maiores séries não contam com um número expressivo de pacientes. Essa baixa incidência, conseqüentemente, proporciona amostras pequenas, limitando, por demais, o poder estatístico dos estudos. Além disso, no câncer anal, os esquemas terapêuticos necessários para o seu tratamento associam toxicidades. O uso combinado de drogas extremamente mielotóxicas e radioterapia, bem como seu sinergismo, traz uma possibilidade de risco bastante grande de alterações hematológicas. Ao mesmo tempo, frente a amostras pequenas, limita-se o poder estatístico da maioria dos estudos para caracterização da parcela de responsabilidade de cada um dos métodos terapêuticos envolvidos.

O uso de cisplatina, com sua alta possibilidade de dano hematológico, causa um viés razoável de confusão entre os danos relacionados à quimioterapia, à radioterapia ou à soma das duas ações.^{47,48} Todavia é a utilização da mitomicina, droga de escolha para o tratamento quimioterápico, que intensifica essa tendência, uma vez que sua ação fortemente mielossupressora resulta em uma capacidade ainda menor dos estudos de associação de encontrarem a significância estatística procurada nas amostras analisadas.^{39,40}

Outros métodos de delineamento, como os imaginológicos, que tentaram representar a medula óssea, não se mostraram consideravelmente robustos, até o momento.¹²⁴⁻¹²⁶ Propostas que tentaram avaliar o delineamento direto da medula óssea ativa, em câncer de canal anal, e sua relação com a toxicidade

hematológica experimentada em cada série sanguínea, também, falharam.^{93,123}

Os melhores parâmetros de restrição dose-volume a serem utilizados para minimizar a toxicidade hematológica resultante da quimiorradiação, ainda, não foram definidos. Há, entretanto, um conceito, relativamente novo, de “reserva de medula” e a sua relação com a dose média recebida na pelve óssea, como um todo, que nos parece promissor. Essa ideia foi sugerida por Lee, melhor desenvolvida por Rose, e amplificada nas discussões do nosso projeto. Apesar de promissora, falta-nos, ainda, neste momento, dados suficientes para definirmos essa abordagem como a ideal. Sugerimos que estudos futuros sigam essa direção.^{94,124}

Nosso estudo procurou testar e validar parâmetros de toxicidade hematológica, mas não encontrou associação entre tais limitadores e a hematotoxicidade apresentada. Foram utilizadas medidas capazes de minimizar os fatores relacionados às variáveis de exposição e desfecho, como o treinamento apropriado e a supervisão na fase da coleta dos dados, bem como, a validação de todas as estruturas delineadas pelo pesquisador principal, em um sistema de dupla checagem de delineamentos. Essas medidas apesar de não terem sido suficientes para evidenciar uma associação entre hematotoxicidade e algum volume delineado, são válidas e prestam-se a minimizar erros relacionados aos processos listados.

Mesmo com o rigor e cuidado, estudos retrospectivos podem conter vieses por contarem com informações registradas e coletadas, e isso pode, também, ter causado um impacto negativo nos nossos achados. Vale destacar que há, ainda, uma determinada fragilidade que é característica da natureza dos estudos do tipo associação, nos quais, eventualmente, pode-se encontrar uma associação entre dados que, ainda que tenham uma plausibilidade biofisiológica, não tenham uma causalidade real. Tratam-se de vieses de confusão, que estudos de associação podem vir a apresentar.

Entendemos o questionamento de Avinash, em 2015, que considera que o delineamento da medula óssea demanda um tempo considerável e se as restrições empregadas não afetam os resultados clínicos, esses limitadores de dose podem ser omitidos do planejamento. Nesse momento, talvez, o dispêndio

de tempo relacionado ao delineamento da medula óssea não se justifique, enquanto mantivermos os esquemas terapêuticos atuais, em que a quimioterapia tem um papel mielotóxico muito importante. Entretanto, em outros cenários futuros, talvez, com quem sabe: novas drogas quimioterápicas, agentes imunomoduladores, drogas entregues por vetores virais ou sensibilizadas por terapia fotodinâmica ou radioterapia ou quem sabe o que o futuro nos trará, poderemos vir a reconsiderar essa posição.

Mas antes disso, nesse momento, consideramos, corajosamente, que essa linha de pesquisa necessita de um ajuste para ser continuada. A realização de estudos, prospectivos, com coleta seriada de hemogramas e mais abrangentes, quanto às neoplasias tratadas, avaliando a dose média recebida na medula óssea e se preocupando com uma “reserva medular pélvica”; e considerando a medula óssea, de forma sistêmica, seria o ideal. Na impossibilidade de uma avaliação individual desses pacientes com PET-CT, a formulação de um escore capaz de estimar o grau de viabilidade da medula óssea desse paciente considerando: características clínicas, pessoais e demográficas seria muito importante. Atribuindo diferentes pesos a algumas covariáveis que possam vir a ter um impacto negativo nas séries sanguíneas como, por exemplo: sexo, IMC, tabagismo, utilização de outras drogas/fármacos previamente ou concomitante ao tratamento proposto merecem ser consideradas, bem como a características do tratamento a ser realizado: neoplasia a ser tratada, quimioterápicos a serem empregados, superfície corpórea e área ativa de medula óssea a ser irradiada. A análise sistemática e pormenorizada desse conjunto de dados possibilitaria a construção de uma ferramenta capaz de prever de forma mais precisa a hematotoxicidade relacionada a quimiorradiação pélvica e, dessa maneira, evitá-la.

Nosso estudo foi inovador, sendo a primeira pesquisa brasileira sobre hematotoxicidade relacionada à quimiorradioterapia de câncer de canal anal, avaliou os índices mais frequentemente empregados, na prática clínica e respaldados pela literatura, e, de forma inédita, trouxe a avaliação da reprodutibilidade das estruturas representativas da medula óssea, entre diferentes operadores. Outras contribuições do nosso estudo relacionam-se ao

levantamento extensivo e discussão da literatura, bem como a capacidade de gerar novas hipóteses e propostas, considerando pontos fortes e fracos das diferentes abordagens publicadas, que, ainda hoje, tentam esclarecer os mecanismos da toxicidade hematológica. Contudo há muito o que contribuir e há necessidade de se seguir nessa linha de investigação. Dessa forma, não podemos deixar de incentivar as novas gerações de pesquisadores a realizar novos estudos capazes de vir a elucidar as questões relacionadas a toxicidade hematológica e quimiorradiação.

6. CONCLUSÃO

“Não é a mais forte das espécies que sobrevive, nem a mais inteligente que sobrevive. É aquela que é mais adaptável à mudança.”

Charles Darwin, século XIX.

Ao se comparar diferentes métodos de contorno da ossatura pélvica, verificou-se uma miríade de conceitos e recomendações, pretensamente, preditoras da hematotoxicidade, quando se considera o delineamento das estruturas ósseas. Entretanto, nenhuma delas demonstrou ser suficientemente sólida para ser definida como ferramenta preditiva da toxicidade hematológica aguda em pacientes com câncer de canal anal tratados com quimiorradiação, nesse momento.

Quando se avaliou a reprodutibilidade dos diversos volumes frente ao delineamento por diferentes operadores observou-se que:

- ✓ O delineamento das estruturas derivadas da medula óssea deveria ser desconsiderado dada sua baixa reprodutibilidade.
- ✓ Das estruturas ósseas, propriamente, o íliaco é uma estrutura-modelo promissora para avaliação da toxicidade da medula óssea. É fácil de delinear anatomicamente e não tem a proximidade proibitiva que a pelve inferior apresenta das áreas-alvo.
 - ✓ As demais áreas: região lombossacra e pelve total merecem treinamento e consenso entre os pares, pois podem apresentar divergências do ideal, mesmo entre operadores experientes.

7. ANEXOS

7.1 Anexo (A)

Estadiamento de câncer de canal anal de acordo com a 7^a edição do Estadiamento Clínico - TNM - UICC, 2010

Tumor primário (T)

- A invasão direta da parede retal, da pele perianal, do tecido subcutâneo, ou do músculo (s) do esfíncter não é classificado como T4.

TX O tumor primário não pode ser avaliado.

T0 Não há evidência de tumor primário.

Tis Carcinoma in situ (ou seja, doença de Bowen, de alto grau de lesão intraepitelial escamosa, e anal neoplasia intraepitelial II-III).

T1 Tumor ≤ 2 cm em sua maior dimensão.

T2 Tumor > 2 cm, mas ≤ 5 cm em sua maior dimensão.

T3 Tumor > 5 cm em sua maior dimensão.

T4 Tumor de qualquer tamanho invade órgão adjacente (s), por exemplo, da vagina, uretra e bexiga.

Linfonodos regionais (N)

NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados.

N0 Sem metástases em linfonodos regionais.

N1 Metástases em linfonodo periretal (is).

N2 Metástases em íliaca interna unilateral e / ou linfonodo inguinal (is).

N3 As metástases nos nódulos linfáticos perirretais e inguinal e / ou íliaca interna bilateral e / ou linfonodos inguinais.

Metástases à distância (M)

M0 Sem metástases à distância.

M1 Metástases à distância.

Grupos prognósticos

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0

IIIA	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
IIIB	T4	N1	M0
	Qualquer T	N2	M0
	Qualquer T	N3	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

7.2 Anexo (B)

Aprovação Núcleo de Pesquisa - NP 797/2015.

São Paulo, 07 de maio de 2015

Registro: NP 797/2015

Ref. Solicitação de execução de estudo: ***Avaliação da toxicidade hematológica em pacientes com câncer anal submetidos à quimio-radioterapia, em instituição Pública Brasileira***

Pesquisador responsável: *Profa. Heloisa Andrade Carvalho*
Pesquisador Executante: *Roger Guilherme Rodrigues Guimarães*

CONSIDERAÇÕES

Serão avaliados retrospectivamente os pacientes com diagnóstico de carcinoma de canal anal, não operados, tratados com radioterapia e quimioterapia, concomitantes, com finalidade radical. Serão selecionados cerca de 200 pacientes que iniciaram o tratamento no período de julho de 2010 até dezembro de 2014.

O objetivo principal do projeto é comparar quatro diferentes métodos de contorno da ossatura pélvica, numa coorte retrospectiva, avaliando a correlação deles com as doses recebidas nos respectivos volumes numa caracterização dosimétrica preditiva da toxicidade hematológica aguda (DVH) em pacientes com câncer de canal anal tratados com quimiorradiação.

OBRIGAÇÕES DO PESQUISADOR

Antes do início dos procedimentos relacionados ao estudo:

- Iniciar as atividades do estudo somente após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da EMUSE para execução no ICESP segundo a Res. 466/12;
- Após aprovação do CEP, fornecer cópia da Carta de Aprovação e Relatório Final com ciência do CEP ao NP-ICESP;
- Enviar Publicação dos resultados do estudo;

Informamos que sua solicitação foi DEFERIDA.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Paulo M. Hoff
Diretor Geral

Prof. Dr. Paulo M. Hoff
Diretor Geral
ICESP

7.3 Anexo (C)

Aprovação Comitê de Ética em pesquisa.

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 12/08/2015, APROVOU o Protocolo de Pesquisa nº 269/15 intitulado: "AVALIAÇÃO DE DIFERENTES FORMAS DE DELINEAMENTO DA MEDULA ÓSSEA E CORRELAÇÃO COM A TOXICIDADE HEMATOLÓGICA EM PACIENTES COM CÂNCER DE CANAL ANAL SUBMETIDOS À QUIMIOTERAPIA." apresentado pelo Departamento de RADIOLOGIA E ONCOLOGIA

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Heloisa de Andrade Carvalho

Pesquisador (a) Executante: Roger Guilherme Rodrigues Guimarães

CEP-FMUSP, 12 de Agosto de 2015.

Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

7.4 Anexo (D)

Instruções enviadas aos delineadores para minimizar a variabilidade entre os volumes finais desenhados nas diferentes estruturas analisadas.

Instruções para o delineamento das estruturas

As instruções desse material têm finalidade de homogeneizar os contornos entre os participantes dessa fase do estudo. Após o delineamento de um caso inicial de cada um dos participantes, um vídeo com comentários sobre cada um desses casos delineados será enviado a todos os colaboradores, a fim de se minimizar diferenças no contorno entre os operadores. Quaisquer ferramentas de contorno são permitidas para o delineamento, a serem utilizadas de acordo com a familiaridade e preferência de cada usuário. Ferramentas de suavização do contorno, operadores booleanos, ferramentas de corte de estrutura e de automatização do contorno podem ser empregadas, livremente. Uma vez que o objetivo final será comparar as estruturas delineadas finais definidas por cada um dos usuários e não velocidade ou desenvoltura frente o sistema de planejamento.

Seis pacientes foram aleatorizados para que se realizasse esta parte do estudo. O sistema de planejamento de tratamentos em radioterapia – *treatment planning systems* (TPS) – utilizado nessa fase inicial será o Eclipse Varian v10 (Varian, Palo Alto, EUA) e as tomografias foram realizadas no tomógrafo-simulador do ICESP (Brilliance CT, Philips Medical Systems Nederland B. V., Holanda), com 8 canais, de acordo com a orientação dos protocolos institucionais em cortes axiais de 3/3 mm, com energia de 120 kV e 200 mA. Preferencialmente, a TC a ser delineada deve ser aquela sem contraste. A janela deve ser fixada em 800 / - 400 unidades Hounsfield (HU), tolerando-se até 5% de variação para esses limites, para a melhor acomodação visual individual de cada delineador.

Seguiu-se a utilização dos nomes das estruturas em inglês, similar a nomenclatura praticada nos artigos atuais de literatura médica sobre o tema. A

finalidade deste padrão de denominação das estruturas é organizar o raciocínio e facilitar a análise da relação da dose volume, necessária, numa outra fase desse estudo, quando se realizará a análise gráfica das estruturas e sua associação a dose em gráficos de Volume Dose Histograma (*DVH*, da sigla em inglês *dose-volume histogram*). Cada paciente, apresenta associado a ele um modelo, *template*, (nome inglês utilizado frequentemente dada a nomenclatura usual da área) com as estruturas a serem delineadas, listadas abaixo:

Estruturas autocontornadas pelo TPS

1) *Auto contouring whole pelvis (ACWP, marrom)*:

O auto contorno trata-se da primeira estrutura a ser criada no processo de delineamento da ossatura pélvica. Para tanto utilizam-se como limites cranialmente ou a área superior da vértebra lombar 5 (L5) ou a área mais elevada da crista ilíaca, sendo elegível aquele mais cranial. Caudalmente, ou se utiliza, como limite, o término do trocânter menor do fêmur ou a porção mais inferior do ísquio, sendo elegível aquela mais distal. As figuras 1 e 2 exemplificam esse processo.

Figura 1. Definição de Volume de Interesse (VOI - *volume of interest*) em radiografia reconstruída digitalmente (imagem superior), corte axial demonstrando o resultado após acionamento de função *auto-countoring* e imagens após o contorno (coronal e sagital) (imagens inferiores).

Figura 2. Exemplos de dificuldades no auto contorno devido a artefatos de criados pela administração de contraste via oral com dificuldade de eliminação (A); presença de marcadores radiopacos dos linfonodos inguiniais (B, seta) ou do tumor primário (C, seta), são exemplos de e para o melhor delineamento devem ser excluídos, quando da otimização humana.

Estruturas anatômicas

- 2) *Whole pelvis (WP, verde)*: **Deve ser a soma das estruturas finais** (Figuras 3 a 9). A fim de facilitar o delineamento, sugere-se fazer uma expansão de 1 cm com margem externa da estrutura obtida por autocontorno, conforme demonstrado na Figura 3 (A). Em seguida, cria-se um volume de margem interna 1 cm (B), a partir desse volume novo. Ao término do delineamento das estruturas ósseas segmentadas, tais estruturas finais devem ser somadas de modo a constituir o volume denominado *whole pelvis* (C).

A

B

C

Figura 3

O volume *whole pelvis* pode ser segmentado em pequenas áreas: ilíacos, bilateralmente, baixa pelve bilateralmente e o coluna lombo sacra; criando volumes intermediários que facilitam o delineamento de cada estrutura listada abaixo.

3) *Lumbosacral spine* (LSS, rosa): **Envolve a ossatura da coluna lombo sacra desde L5 até o término do cóccix.**

O delineamento via expansão de margem zero, de parte selecionada, a partir do autocontorno da ossatura pélvica, deve ser realizado para facilitar o contorno, como se observa na figura 4.

Figura 4

Após essa etapa a otimização das estruturas pelo usuário se faz necessária para que se obtenham as áreas ósseas conforme o esperado anatomicamente, como se observa na figura 5.

Figura 5

- 4) *Ilium L* (roxo): **Envolve o osso íliaco esquerdo anatômico, da crista íliaca até a cabeça femoral ipsilateral, no corte mais distal.**

O delineamento dessa estrutura deve se basear, inicialmente, num subvolume pélvico delimitado pelas unidades Hounsfield de determinada região selecionada de acordo com o

VOI definido pelo prisma retangular a partir da estrutura denominada de *whole pelvis*, como se caracteriza na figura 6.

Figura 6

A otimização humana se inicia excluindo áreas de outras topografias, como coluna lombossacra e baixa pelve que podem estar associadas ao volume do osso ilíaco. Como o ápice da cabeça de fêmur pertence à estrutura denominada de baixa pelve, sugere-se a exclusão desse volume de intersecção, como exemplificado nas figuras representativas do ilíaco contralateral. Esse procedimento deve ser realizado bilateralmente (Figuras 7 e 8)

Figura 7

- 5) Ilium R (roxo): **Envolve o osso ilíaco direito anatômico, da crista ilíaca até a cabeça femoral ipsilateral. O resultado final da otimização pode ser observado na Figura 8**

Figura 8

- 6) Ilium T (marrom) => $Ilium\ T = Ilium\ R + Ilium\ L$.

Lower pelvis R (LPR, azul escuro): Trata-se do volume ósseo compreendido à direita desde a cabeça femoral até o trocanter menor do fêmur, associado ao ramo isquio-pubico ipsilateral. O método para sua obtenção é a criação de uma estrutura a partir de um subvolume pélvico delimitado pelas unidades Hounsfield de

determinada região selecionada de acordo com o VOI, definido pelo prisma retangular a partir da estrutura denominada de *whole pelvis*.

Figura 9

As estruturas baixa pelve direita e esquerda são obtidas a partir do uso de VOIs passando pela sínfise púbica, como se observa na figura 10.

Figura 10

- 7) *Lower pelvis L (LPL, azul escuro)*: Trata-se do volume ósseo à esquerda compreendido desde a cabeça femoral até o trocânter menor do fêmur, associado ao ramo ísquio-púbico ipsilateral.

A otimização humana garante o delineamento anatômico das estruturas, conforme se observa na figura 11.

Figura 11

8) *Lower pelvis T (LPT, laranja) => LPT = LPR + LPR.*

O parâmetro usual é que estruturas menores de 2 mm devem ser conectadas. Na figura 12 há áreas que foram otimizadas pelo operador.

Figura 12

Entretanto, em determinadas situações não é possível contemplar todos os espaços articulares existentes. A fim de se homogeneizar o delineamento entre os diferentes usuários, sugere-se que os volumes menores que 0,2 cm, de espaços articulares não sejam considerados e as partes ósseas envolvidas podem assim ser conectadas, como se observa na figura 13.

Figura 13

A Figura 14 apresenta um exemplo de áreas que foram excluídas do volume final da baixa pelve direita numa determinada paciente.

Figura 14

Idealmente, sempre, os planos coronais e sagitais devem ser avaliados a fim de se obter o delineamento ósseo o mais fidedigno possível, como se observa nas Figura 15.

Figura 15

Estruturas derivadas da medula óssea

No delineamento da medula óssea, estruturas *free hand* (FH), a área a ser desenhada é aquela de osso esponjoso. **As estruturas representativas da cavidade medular podem ser obtidas ou pelo delineamento das áreas observadas ou por volumes acessórios derivados de cada porção anatômica óssea delineada.** Sugere-se a criação de um volume acessório com margem interna de 0,2 cm para facilitar o delineamento das estruturas a mão livre (estruturas *free hand*). Após criada essa estrutura, deve-se **avaliar a necessidade de ajustes corte a corte.** Além dos espaços articulares, discos intervertebrais, **cistos ósseos, áreas notórias de osteoartrose** e forames, devem, também, ser retirados de cada volume, pois tratam-se de áreas que não correspondem a osso esponjoso **e, portanto, não são produtoras de medula óssea.** Terminados os volumes individuais de estruturas, as estruturas finais devem ser somadas, através de operadores booleanos constituindo o volume FH.

- 9) *Free hand* (FH, azul claro);
- 10) *Free hand Ilium R* (FHIR, branco);
- 11) *Free hand Ilium L* (FHIL, branco);
- 12) *Free hand Ilium T* (FHIT, amarelo) $\Rightarrow FHIT = FHIR + FHIL$;
- 13) *Free hand Lower pelvis R* (FHLPR, lilás);
- 14) *Lower pelvis L* (FHLPL, lilás);
- 15) *Lower pelvis T* (FHLPT, cinza) $\Rightarrow FHLPT = FHLPR + FHLPL$;
- 16) *Lumbosacral spine free hand* (LSS FH, vermelho);

Figura 16. Exemplo de delineamento da estrutura *free hand Ilium L*.

Caso o participante consiga delinear a medula óssea vermelha de forma destacada da medula óssea amarela, pode-se fazer o delineamento dessa maneira de acordo com o preconizado pelo estudo de Mahantshetty ⁹³.

Figura 17. Figuras tridimensionais das estruturas propostas por Mahantshetty, adaptadas do estudo publicado em 2012.⁹³

Ao terminar os delineamentos, as estruturas salvas devem ser enviadas via e-mail para que unificadas num único paciente sejam comparadas por radiologista a fim de avaliar o grau de similaridade entre os contornos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
2. Silva RCF, Hortale VA. Cuidados paliativos oncológicos: elementos para o debate de diretrizes nesta área. *Cad. Saúde Pública* [Internet]. 2006 Oct; 22(10): 2055-2066. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2006001000011&lng=en.<https://doi.org/10.1590/S0102-311X2006001000011>.
3. Saragiotto, DF. Prevenção primária e secundária do câncer. In: Martins, MA; Carrilho, FJ; Alves, VAF; Castilho, EA; Cerri, GG; Noronha, IL; Sabbaga, J; Hoff, PMG; Zatz, R; Gualandro, SFM (eds). *Clínica Médica* [2ed. ampl. rev.], v.3: doenças hematológicas, oncologia, doenças renais. Barueri: Manole, 2016. p.410-420.
4. Siegel RL, Miller KD Jemal A (2017), Cancer statistics, 2017. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67: 7-30.<https://doi.org/10.3322/caac.21387>
5. Stanbury JF, Baade PD, Yu Y, Yu XQ. Impact of geographic area level on measuring socioeconomic disparities in cancer survival in New South Wales, Australia: A period analysis. *Cancer Epidemiol*. 2016 Aug;43:56-62. doi: 10.1016/j.canep.2016.06.001.
6. Palacio-Mejía LS, Rangel-Gómez G, Hernández-Avila M, Lazcano-Ponce E. Cervical cancer, a disease of poverty: mortality differences between urban rural areas in Mexico. *Salud pública Méx*.2003; 45(Suppl3):315-325. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342003000900005&lng=es.
7. Ghosn M, Kourie HR, Abdayem P, Antoun J, Nasr D. Anal cancer treatment: current status future perspectives. *World J Gastroenterol*. 2015 Feb 28;21(8):2294-302. doi: 10.3748/wjg.v21.i8.2294
8. Regel I, Mayerle J, Mahajan UM. Current Strategies Future Perspectives for Precision Medicine in Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020 Apr 21;12(4):1024. doi: 10.3390/cancers12041024.
9. Silva MJS, Bergmann A, Siqueira ASE, Casado L, Zamboni, MM. The Influence of Social Health Care Inequalities on Cancer Incidence Mortality *Revista Brasileira de Cancerologia* 2018; 64(4): 459-460. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2018v64n4.211>
10. Duarte DAP, Nogueira MC, Magalhães MC, Bustamante-Teixeira MT. Social iniquity breast cancer in women: mortality analysis. *Cad. saúde colet*. 2020 Dec; 28 (4): 465-476. <https://doi.org/10.1590/1414-462x202028040360>.

11. Onega, T, Duell, EJ, Shi, X, Wang, D, Demidenko, E Goodman, D. Geographic access to cancer care in the U.S. 2008; Cancer, 112: 909-918.<https://doi.org/10.1002/cncr.23229>
12. Mandelblatt, JS, Yabroff, K R Kerner, JF (1999), Equitable access to cancer services. Cancer, 86: 2378-2390.[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19991201\)86:11<2378::AID-CNCR28>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19991201)86:11<2378::AID-CNCR28>3.0.CO;2-L)
13. Siegel, R.L., Miller, K.D. Jemal, A. (2020), Cancer statistics, 2020. CA A Cancer J Clin, 70: 7-30.<https://doi.org/10.3322/caac.21590>
14. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva [*homepage na internet*]. [Acesso em 14/01/2021]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2020/>
15. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva [*homepage na internet*]. [Acesso em 26/12/2017]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/>
16. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [*homepage na internet*]. [acesso em 15/11/20]. Disponível em: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP (cancer.gov)
CTCAE v3;
CTCAE v4;
CTCAE v5.
17. Mesquita Neto JWB, Machado DB, Macedo DJ, Cordeiro DF, Brito EV, Costa MLV. Ressecções pélvicas alargadas no tratamento do câncer colorretal e de canal anal localmente avançado ou recidivado: análise dos aspectos técnicos e fatores de morbimortalidade em 24 casos consecutivos. Rev. Col. Bras. Cir. 2016. Apr ; 43(2): 93-101. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-69912016000200093&lng=en. <https://doi.org/10.1590/0100-69912016002005>.
18. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA Jr, Al-Sarraf M, Byhardt R, Russell AH, Beitler JJ, Spencer S, Asbell SO, Graham MV, Leichman LL. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. JAMA. 1999. May 5;281(17):1623-7. doi: 10.1001/jama.281.17.1623.
19. Habr-Gama A, Sabbaga J, Gama-Rodrigues J, São Julião GP, Proscurshim I, Bailão Aguilar P, Nadalin W, Perez RO. Watch and wait approach following extended neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer: are we getting closer to anal cancer management? Dis Colon Rectum. 2013 Oct;56(10):1109-17. doi: 10.1097/DCR.0b013e3182a25c4e.
20. Dunst J, Rödel C, Zietman A, Schrott KM, Sauer R, Shipley WU. Bladder preservation in muscle-invasive bladder cancer by conservative surgery and radiochemotherapy. Semin Surg Oncol. 2001 Jan-Feb;20(1):24-32. doi: 10.1002/ssu.1013.

-
21. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, Wolf GT, Fisher SG, Hong WK, Hillman R, Spaulding M, Laramore GE, Endicott JW, McClatchey K, Henderson WG. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 1991 Jun 13;324(24):1685-90. doi: 10.1056/NEJM199106133242402. PMID: 2034244.
 22. Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, Goh V, Peiffert D, Cervantes A, Arnold D; ESMO; ESSO; ESTRO. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Radiother Oncol.* 2014 Jun;111(3):330-9. doi: 10.1016/j.radonc.2014.04.013. Epub 2014 Jun 16. PMID: 24947004.
 23. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, Schwartz SM, Daling JR. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer.* 2004 Jul 15;101(2):281-8. doi: 10.1002/cncr.20364.
 24. Torres Neto JR, Prudente ACL, Santos RL. Estudo demográfico do câncer de canal anal e ânus no estado de Sergipe. *Rev bras. colo-proctol.* [Internet]. 2007 Jun [citado 2021 Jan 28]; 27(2): 190-195. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-98802007000200010&lng=pt. <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-98802007000200010>.
 25. MS/SVS/DASIS/CGIAE/Sistema de Informação sobre Mortalidade – SIM MP/Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE MS/INCA/Conprev/Divisão de Vigilância. [homepage na internet]. [Acesso em 15/10/2020]. Disponível em: Atlas On-line de Mortalidade (inca.gov.br)
 26. *The Global Cancer Observatory (GCO)* [homepage na internet]. [Acesso em 15/10/2020]. Disponível: IARC – INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (who.int)
 27. Instituto Nacional do Câncer – Estados Unidos da América (EUA) – The Surveillance, Epidemiology, End Results (SEER) [homepage na internet] [Acesso em 24/12/2017]. Disponível em: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/anus.html>
 28. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health.* 2020 Feb;8(2):e180-e190. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7.
 29. Chiao EY, Krown SE, Stier EA, Schrag D. A population-based analysis of temporal trends in the incidence of squamous anal canal cancer in relation to the HIV epidemic. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005 Dec 1;40(4):451-5. doi: 10.1097/01.qai.0000159669.80207.12.
 30. Estadiamento de câncer de canal anal de acordo com a 7ª edição do Estadiamento Clínico - TNM - UICC, 2010 – anus

31. Merkle K. A review. Current problems of experimental clinical radiotherapy. Arch Geschwulstforsch. 1987;57(1):69-79
32. Murphy JD. Anal Cancer In: Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW. Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. 7ª edição. Filadélfia (EUA): Wolters Kluwer, 2018.p 4680-4729. e-ISBN: 9781496386823
33. Harris AA, Hartsell WF. Palliation of Bone Metastases. In: Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW. Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. 7ª edição. Filadélfia (EUA): Wolters Kluwer, 2018.p 6742-6785. e-ISBN: 9781496386823
34. Mukherjee, S. O imperador de todos os males: uma biografia do câncer, São Paulo: Companhia das letras; 2012.
35. Gabriel WB. Squamous-cell Carcinoma of the Anus and Anal Canal: An Analysis of 55 Cases: (Section of Proctology). Proc R Soc Med. 1941 Jan;34(3):139-60. PMID: 19992316.
36. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B Jr. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. Dis Colon Rectum. 1974 May-Jun;17(3):354-6. doi: 10.1007/BF02586980.
37. Nigro ND, Seydel HG, Considine B, Vaitkevicius VK, Leichman L, Kinzie JJ. Combined preoperative radiation and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. Cancer. 1983 May 15;51(10):1826-9. doi: 10.1002/1097-0142(19830515)51:10<1826:aid-cnrc2820511012>3.0.co;2-l.
38. DeVita VT Jr, Chu E. Principles of Cancer Chemotherapy. In: DeVita VT Jr, Chu E (editores). Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual 2017 Burlington: Jones & Bartlett Learning books, 2017. p.1-4 ISBN: 978-1-284-12447-7
39. British Columbia Cancer Drug Manual – Drug Name: Mitomycin. Developed: September 1994. Revised: 1 July 2020. [homepage na internet]. [Acesso em 26/12/2020]. Disponível em: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Mitomycin_monograph.pdf
40. Uptodate [homepage na internet]. [Acesso em 27/12/2017]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/mitomycin-systemic-drug-information?search=mitomicina&source=search_result&selectedTitle=1~104&usage_type=default&display_rank=1
41. British Columbia Cancer Drug Manual – Drug Name: Fluorouracil. Developed: September 1994. Revised: 1 January 2019. [homepage na internet]. [Acesso em 30/12/2020]. Disponível em: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Fluorouracil_monograph.pdf

-
42. Uptodate
[*homepage* na internet]. [Acesso em 27/12/2017]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/fluorouracil-systemic-drug-information?search=5-FU&source=search_result&selectedTitle=1~149&usage_type=default&display_rank=1
43. Oliveira SC, Moniz CM, Riechelmann R, Alex AK, Braghirolli MI, Bariani G, Nahas C, Hoff PM. Phase II Study of Capecitabine in Substitution of 5-FU in the Chemoradiotherapy Regimen for Patients with Localized Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal. *J Gastrointest Cancer*. 2016 Mar;47(1):75-81. doi: 10.1007/s12029-015-9790-4.
44. Thind G, Johal B, Follwell M, Kennecke HF. Chemoradiation with capecitabine and mitomycin-C for stage I-III anal squamous cell carcinoma. *Radiat Oncol*. 2014 May 29; 9:124. doi: 10.1186/1748-717X-9-124.
45. British Columbia Cancer Drug Manual – Drug Name: Capecitabine. Developed: September 1994. Revised: 1 November 2019.
[*homepage* na internet]. [Acesso em 30/12/2020]. Disponível: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Capecitabine_monograph.pdf
46. Uptodate
[*homepage* na internet]. [Acesso em 27/12/2017]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/capecitabine-drug-information?search=capecitabine&source=search_result&selectedTitle=1~125&usage_type=default&display_rank=1
47. British Columbia Cancer Drug Manual – Drug Name: Cisplatin. Developed: September 1994. Revised: 1 July 2019.
[*homepage* na internet]. [Acesso em 30/12/2020]. Disponível: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Cisplatin_monograph.pdf
48. Uptodate
[*homepage* na internet]. [Acesso em 27/12/2017]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/cisplatin-drug-information?search=cisplatina&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
49. Azevedo ACP. “Radioproteção em Serviços de Saúde” - FIOCRUZ
[*homepage* na internet]. [Acesso em 31/12/2017]. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/biossegurancahospitalar/dados/material10.pdf>
50. ASTRO. Safety is No Accident - A framework for quality radiation oncology care. Arlington: ASTRO. 2019. [*homepage* na internet]. [Acesso em 03/01/2021]. Disponível em: www.astro.org/safetyisnoaccident.

-
51. Abdel-Wahab M, Zubizarreta E, Polo A, Meghzifene A. Improving Quality and Access to Radiation Therapy-An IAEA Perspective. *Semin Radiat Oncol*. 2017 Apr;27(2):109-117. doi: 10.1016/j.semradonc.2016.11.001.
 52. Burnet NG, Thomas SJ, Burton KE, Jefferies SJ. Defining the tumour and target volumes for radiotherapy. *Cancer Imaging*. 2004 Oct 21;4(2):153-61. doi: 10.1102/1470-7330.2004.0054.
 53. Greco C, Clifton Ling C. Broadening the scope of image-guided radiotherapy (IGRT). *Acta Oncol*. 2008;47(7):1193-200. doi: 10.1080/02841860802241956
 54. Segreto HRC, Held, KD, Michael BD, Segreto RA. Curvas de sobrevivência. In: Segreto HRC, Held, KD, Michael BD, Segreto RA. *Radiobiologia da bancada à Clínica*. 1ª edição. São Paulo: Editora Scortecci, 2016 ISBN 978-85-366-4478-3
 55. Choudhary, S. Deterministic and Stochastic Effects of Radiation. *Canc Therapy & Oncol Int J*. 2018. Volume 12 Issue 2 - O10.19080/CTOIJ.2018.12.555834
 56. Merhy, E. E. Em busca do tempo perdido: a micropolítica do trabalho vivo em saúde. In: Merhy, E. E.; Onocko, R. (Org.). *Agir em saúde: um desafio para o público*. São Paulo: Hucitec, 1997.
 57. Berthelsen AK, Dobbs J, Kjellén E, Landberg T, Möller TR, Nilsson P, Specht L, Wambersie A. What's new in target volume definition for radiologists in ICRU Report 71? How can the ICRU volume definitions be integrated in clinical practice? *Cancer Imaging*. 2007 Jun 11;7(1):104-16. doi: 10.1102/1470-7330.2007.0013.
 58. Dörr W, Herrmann T, Baumann M. Application of organ tolerance dose-constraints in clinical studies in radiation oncology. *Strahlenther Onkol*. 2014 Jul;190(7):621-4, 626-7. doi: 10.1007/s00066-014-0613-5.
 59. Van Dyk J, Robin B, Barnett RB, Battista JJ. Computerized Radiation Treatment Planning Systems. In: Van Dyk J. *The Modern Technology of Radiation Oncology - A Compendium for Medical Physicists and Radiation Oncologists*. Madison: Medical Physics Publishing, 2013. ISBN 978-1-930524-89-7. p231-286
 60. Pointreau Y, Kreps S, Hennequin C. Side effects evaluation of ionizing radiation. *Cancer Radiother*. 2010 Jul;14(4-5):246-9. doi: 10.1016/j.canrad.2010.03.014.
 61. Jang SY, Liu HH, Mohan R. Underestimation of low-dose radiation in treatment planning of intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Aug 1;71(5):1537-46. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.04.014.

62. Chen YJ, Liu A, Tsai PT, Vora NL, Pezner RD, Schultheiss TE, Wong JY. Organ sparing by conformal avoidance intensity-modulated radiation therapy for anal cancer: dosimetric evaluation of coverage of pelvis and inguinal/femoral nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Sep 1;63(1):274-81. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.05.052.
63. Kathryn KM, Paunesku T. Radiation complications of the pelvis In: Small Jr, W, Woloschak G. *Radiation Toxicity A Practical Guide.* Chicago (EUA): Springer. 2006. ISBN-10: 1-4020-8053-0
64. Rubin P, Casarett G. A direction for clinical radiation pathology: The tolerance dose. *Front Rad. Ther. Oncol.* 6: 1-16, 1972. doi:10.1159/000392794.
65. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991 May 15;21(1):109-22. doi: 10.1016/0360-3016(91)90171-y.
66. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, Eisbruch A, Jackson A, Marks LB, Ten Haken RK, Yorke ED. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Mar 1;76(3 Suppl): S3-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.040.
67. Emami B. *Tolerance of Normal Tissue to Therapeutic Radiation*, *Rep Radiother Oncol.* 2013; 1(1):123-7. <https://sites.kowsarpub.com/rro/articles/2782.html>
68. Oudiz A, Croft J, Fleishman A, Lochard J, Lombard J, Webb G. National Radiological Protection Board What is ALARA? [*homepage na internet*]. [Acesso em 30/12/2020]. Disponível em: https://inis.iaea.org/collection/NCLCollectionStore/_Public/19/012/19012877.pdf
Guidelines for Radiation Exposure – ALARA. https://inis.iaea.org/collection/NCLCollectionStore/_Public/11/541/11541344.pdf
69. Mauch P, Constine L, Greenberger J, Knospe W, Sullivan J, Liesveld JL, Deeg HJ. Hematopoietic stem cell compartment: acute and late effects of radiation therapy and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Mar 30;31(5):1319-39. doi: 10.1016/0360-3016(94)00430-S.
70. Carvalho HA, Sales CP, Stuart SR, Gil E, Nunes ACN, Ferauche DC. Comparação entre os volumes pulmonares irradiados com técnica bidimensional e tridimensional conformada na radioterapia de pacientes com tumores de pulmão localmente avançados. *Radiol Bras.* 2009 Oct; 42 (5): 303-308. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842009000500009&lng=en. <https://doi.org/10.1590/S0100-39842009000500009>.

-
71. Ślosarek K, Osewski W, Grządziel A, Radwan M, Dolla Ł, Szlag M, Stąpór-Fudzińska M. Integral dose: Comparison between four techniques for prostate radiotherapy. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2014 Nov 18;20(2):99-103. doi: 10.1016/j.rpor.2014.10.010.
72. Mell LK, Schomas DA, Salama JK, Devisetty K, Aydogan B, Miller RC, Jani AB, Kindler HL, Mundt AJ, Roeske JC, Chmura SJ. Association between bone marrow dosimetric parameters and acute hematologic toxicity in anal cancer patients treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Apr 1;70(5):1431-7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.08.074.
73. Guimarães AP, Matos D, Segreto R, Forones NM. Carcinoma espinocelular de canal anal: análise de 11 casos. *Arq. Gastroenterol*. 2001 Jan, 38 (1): 09-13. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032001000100003&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-28032001000100003>.
74. Ferreira, PRF e Daudt AE. Tratamento combinado no câncer de canal anal. In Ferreira, PRF *Tratamento Combinado em Oncologia: Quimioterapia, Hormonioterapia, Radioterapia (1ª edição)* – Porto Alegre: editora ARTMED; 2007.
75. National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program. [*homepage na internet*]. [acesso em 15/11/20]. Disponível em: <https://training.seer.cancer.gov/treatment/radiation/types.html>
76. Roed H, Engelholm SA, Svendsen LB, Rosendal F, Olsen KJ. Pulsed dose rate (PDR) brachytherapy of anal carcinoma. *Radiother Oncol*. 1996 Nov;41(2):131-4. doi: 10.1016/s0167-8140(96)01819-1.
77. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2021. *Anal carcinoma Version 2*. 2020. [*homepage na internet*]. [acesso em 15/01/21]. Disponível em: https://http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anal.pdf.
78. Arnott et al Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research. *Lancet*. 1996 Oct 19;348(9034):1049-54. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(96\)03409-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(96)03409-5/fulltext)
79. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, Rougier P, Bosset JF, Gonzalez DG, Peiffert D, van Glabbeke M, Pierart M. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol*. 1997 May;15(5):2040-9. doi: 10.1200/JCO.1997.15.5.2040.

-
80. Flam M, John M, Pajak TF, Petrelli N, Myerson R, Doggett S, Quivey J, Rotman M, Kerman H, Coia L, Murray K. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol*. 1996 Sep;14(9):2527-39. doi: 10.1200/JCO.1996.14.9.2527.
81. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, Pedersen JE, Moughan J, Benson AB 3rd, Thomas CR Jr, Mayer RJ, Haddock MG, Rich TA, Willett CG. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. *J Clin Oncol*. 2012 Dec 10;30(35):4344-51. doi: 10.1200/JCO.2012.43.8085.
82. Deniaud-Alexandre E, Touboul E, Tiret E, Sezeur A, Houry S, Gallot D, Parc R, Huang R, Qu SH, Huart J, Pène F, Schlienger M. Results of definitive irradiation in a series of 305 epidermoid carcinomas of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Aug 1;56(5):1259-73. doi: 10.1016/s0360-3016(03)00417-6.
83. Newman G, Calverley DC, Acker BD, Manji M, Hay J, Flores AD. The management of carcinoma of the anal canal by external beam radiotherapy, experience in Vancouver 1971-1988. *Radiother Oncol*. 1992 Nov;25(3):196-202. doi: 10.1016/0167-8140(92)90268-y.
84. Zilli T, Schick U, Ozsahin M, Gervaz P, Roth AD, Allal AS. Node-negative T1-T2 anal cancer: radiotherapy alone or concomitant chemoradiotherapy? *Radiother Oncol*. 2012 Jan;102(1):62-7. doi: 10.1016/j.radonc.2011.09.015. Epub 2011 Oct 10.
85. James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM, Cunningham D, Myint AS, Saunders MP, Maughan T, McDonald A, Essapen S, Leslie M, Falk S, Wilson C, Gollins S, Begum R, Ledermann J, Kadalayil L, Sebag-Montefiore D. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2 x 2 factorial trial. *Lancet Oncol*. 2013 May;14(6):516-24. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70086-X.
86. Chin JY, Hong TS, Ryan DP. Mitomycin in anal cancer: still the standard of care. *J Clin Oncol*. 2012 Dec 10;30(35):4297-301. doi: 10.1200/JCO.2012.44.8878.
87. Ng M, Leong T, Chander S, Chu J, Kneebone A, Carroll S, Wiltshire K, Ngan S, Kachnic L. Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) contouring atlas and planning guidelines for intensity-modulated radiotherapy in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Aug 1;83(5):1455-62. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.12.058

-
88. Supiot S, Lisbona A, Paris F, Azria D, Fenoglietto P. "Dose-painting": myth or reality? *Cancer Radiother.* 2010 Oct;14(6-7):554-62. doi: 10.1016/j.canrad.2010.06.005.
89. Lujan AE, Mundt AJ, Yamada SD, Rotmensch J, Roeske JC. Intensity-modulated radiotherapy as a means of reducing dose to bone marrow in gynecologic patients receiving whole pelvic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Oct 1;57(2):516-21. doi: 10.1016/s0360-3016(03)00521-2.
90. ICRU Report 83. Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements*, Volume 10, Issue 1, 1 April 2010, Pages NP, <https://doi.org/10.1093/jicru/10.1.Report83>.
91. Czito BG, Ahmed S, Kalady MF, and Eng C. Cancer of the anal region. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology.* (11ª edição) Filadélfia (EUA): Lippincott Williams & Wilkins, 2019.
92. Zou KH, Warfield SK, Bharatha A, Tempany CM, Kaus MR, Haker SJ, Wells WM 3rd, Jolesz FA, Kikinis R. Statistical validation of image segmentation quality based on a spatial overlap index. *Acad Radiol.* 2004 Feb;11(2):178-89. doi: 10.1016/s1076-6332(03)00671-8.
93. Mahantshetty U, Krishnatry R, Chaudhari S, Kanaujia A, Engineer R, Chopra S, Shrivastava S. Comparison of 2 contouring methods of bone marrow on CT and correlation with hematological toxicities in non-bone marrow-sparing pelvic intensity-modulated radiotherapy with concurrent cisplatin for cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2012 Oct;22(8):1427-34. doi: 10.1097/IGC.0b013e3182664b46.
94. Cheng JC, Bazan JG, Wu JK, Koong AC, Chang DT. Lumbosacral spine and marrow cavity modeling of acute hematologic toxicity in patients treated with intensity modulated radiation therapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Pract Radiat Oncol.* 2014 May-Jun;4(3):198-206. doi: 10.1016/j.prro.2013.07.011.
95. Mell LK, Kochanski JD, Roeske JC, Rash C, Kubisch R, Mundt AJ. Dosimetric Predictors of Acute Hematologic Toxicity in Cervical Cancer Patients Treated with Concurrent Cisplatin Intensity Modulated Pelvic Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 Volume 63, Number 2, Supplement. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.03.018>
96. Julie DA, Oh JH, Apte AP, Deasy JO, Tom A, Wu AJ, Goodman KA. Predictors of acute toxicities during definitive chemoradiation using intensity-modulated radiotherapy for anal squamous cell carcinoma. *Acta Oncol.* 2016;55(2):208-16. doi: 10.3109/0284186X.2015.1043396.

97. Arcadipane F, Silveti P, Olivero F, Gastino A, De Luca V, Mistrangelo M, Cassoni P, Racca P, Gallio E, Lesca A, Fiandra C, Ricardi U, Franco P. Bone Marrow-Sparing IMRT in Anal Cancer Patients Undergoing Concurrent Chemo-Radiation: Results of the First Phase of a Prospective Phase II Trial. *Cancers (Basel)*. 2020 Nov 9;12(11):3306. doi: 10.3390/cancers12113306.
98. Lee AY, Golden DW, Bazan JG, Kopec M, Pelizzari CA, Aggarwal S, Chang DT, Liauw SL. Hematologic Nadirs During Chemoradiation for Anal Cancer: Temporal Characterization and Dosimetric Predictors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Feb 1;97(2):306-312. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.10.010.
99. Salama JK, Mell LK, Schomas DA, Miller RC, Devisetty K, Jani AB, Mundt AJ, Roeske JC, Liauw SL, Chmura SJ. Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy for anal canal cancer patients: a multicenter experience. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 10;25(29):4581-6. doi: 10.1200/JCO.2007.12.0170.
100. Mell LK, Kochanski JD, Roeske JC, Haslam JJ, Mehta N, Yamada SD, Hurteau JA, Collins YC, Lengyel E, Mundt AJ. Dosimetric predictors of acute hematologic toxicity in cervical cancer patients treated with concurrent cisplatin and intensity-modulated pelvic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Dec 1;66(5):1356-65. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.03.018.
101. Rose B, Mitra D, Hong TS, Jee KW, Niemierko A, Drapek LN, Blaszkowsky LS, Allen JN, Murphy JE, Clark JW, Ryan DP, Wo JY. Irradiation of anatomically defined pelvic subsites and acute hematologic toxicity in anal cancer patients undergoing chemoradiation. *Pract Radiat Oncol*. 2017 Sep-Oct;7(5):e291-e297. doi: 10.1016/j.prro.2017.03.008
102. Liang Y, Messer K, Rose BS, Lewis JH, Jiang SB, Yashar CM, Mundt AJ, Mell LK. . Impact of bone marrow radiation dose on acute hematologic toxicity in cervical cancer: principal component analysis on high dimensional data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Nov 1;78(3):912-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.11.062.
103. Liang Y, Bydder M, Yashar CM, Rose BS, Cornell M, Hoh CK, Lawson JD, Einck J, Saenz C, Fanta P, Mundt AJ, Bydder GM, Mell LK. Prospective study of functional bone marrow-sparing intensity modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy for pelvic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Feb 1;85(2):406-14. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.04.044.
104. Drouet F, Lagrange J-L, Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy: bone marrow. *Cancer/Radiothérapie*. Volume 14, Issues 4–5. 2010. Pages 392-404. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2010.04.006>.
105. Tauhata, L, Salati, IPA, Di Prinzio, R, Di Prinzio, MARR. Radioproteção e Dosimetria: Fundamentos (9ª revisão). Rio de Janeiro: IRD/CNEN. 2013. p.237

106. Stenmark MH, Conlon AS, Johnson S, Daignault S, Litzenberg D, Marsh R, Ritter T, Vance S, Kazzi N, Feng FY, Sandler H, Sanda MG, Hamstra DA. Dose to the inferior rectum is strongly associated with patient reported bowel quality of life after radiation therapy for prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2014 Feb;110(2):291-7. doi: 10.1016/j.radonc.2014.01.007.
107. Brixey CJ, Roeske JC, Lujan AE, Yamada SD, Rotmensch J, Mundt AJ. Impact of intensity-modulated radiotherapy on acute hematologic toxicity in women with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Dec 1;54(5):1388-96. doi: 10.1016/s0360-3016(02)03801-4. PMID: 12459361.
108. Mell LK, Tiriyaki H, Ahn KH, Mundt AJ, Roeske JC, Aydogan B. Dosimetric comparison of bone marrow-sparing intensity-modulated radiotherapy versus conventional techniques for treatment of cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Aug 1;71(5):1504-10. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.04.046. PMID: 18640499.
109. FOSP - Fundação Oncocentro de São Paulo – Tabnet [homepage na internet]. [Acesso em 10/12/2020]. Disponível em: <http://www.fosp.saude.sp.gov.br>
110. *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)* [homepage na internet]. [Acesso em 26/05/2015]. Disponível em: <https://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/CooperativeGroupCommonToxicityCriteria.aspx>
111. Bazan JG, Luxton G, Kozak MM, Anderson EM, Hancock SL, Kapp DS, Kidd EA, Koong AC, Chang DT. Impact of chemotherapy on normal tissue complication probability models of acute hematologic toxicity in patients receiving pelvic intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Dec 1;87(5):983-91. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.09.017.
112. Albuquerque K, Giangreco D, Morrison C, Siddiqui M, Sinacore J, Potkul R, Roeske J. Radiation-related predictors of hematologic toxicity after concurrent chemoradiation for cervical cancer and implications for bone marrow-sparing pelvic IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Mar 15;79(4):1043-7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.12.025.
113. Miot HA. Análise de correlação em estudos clínicos e experimentais. *J. vasc. bras*. 2018 Dec;17(4): 275-279. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-54492018000400275&lng=en.
114. Universidade Federal do Paraná (ufpr.br)/acervodigital.ufpr.br/arquivos Guimarães, PRB. Análise de correlação e medidas de associação. Bioestatística, Disciplina de graduação oferecida pelo Departamento de Estatística da Universidade Federal do Paraná para o Curso de Medicina Veterinária. [homepage na internet]. [Acesso em 15/11/2020].

Disponível em: <https://docs.ufpr.br/~jomarc/correlacao.pdf>

115. Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ, Goodyear MD, Willins J, Esthappan J, Haddock MG, Rotman M, Parikh PJ, Safran H, Willett CG. RTOG 0529: a phase 2 evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 May 1;86(1):27-33. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.09.023.
116. Kachnic LA, Tsai HK, Coen JJ, Blaszkowsky LS, Hartshorn K, Kwak EL, Willins JD, Ryan DP, Hong TS. Dose-painted intensity-modulated radiation therapy for anal cancer: a multi-institutional report of acute toxicity and response to therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jan 1;82(1):153-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.09.030.
117. Moningi S, Das P. Toxicities and Management. In: Meyer J, Kachnic L. *Comprehensive Guide Anal Cancer*. Gewerbestrasse: Springer, 2019, 71-84
118. Kumar T, Schernberg A, Busato F, Laurans M, Fumagalli I, Dumas I, Deutsch E, Haie-Meder C, Chargari C. Correlation between pelvic bone marrow radiation dose and acute hematological toxicity in cervical cancer patients treated with concurrent chemoradiation. *Cancer Manag Res*. 2019 Jul 8;11:6285-6297. doi: 10.2147/CMAR.S195989.
119. Franco P, Ragona R, Arcadipane F, Mistrangelo M, Cassoni P, Rondi N, Morino M, Racca P, Ricardi U. Dosimetric predictors of acute hematologic toxicity during concurrent intensity-modulated radiotherapy and chemotherapy for anal cancer. *Clin Transl Oncol*. 2017 Jan;19(1):67-75. doi: 10.1007/s12094-016-1504-2.
120. Franco P, Arcadipane F, Ragona R, Lesca A, Gallio E, Mistrangelo M, Cassoni P, Arena V, Bustreo S, Faletti R, Rondi N, Morino M, Ricardi U. Dose to specific subregions of pelvic bone marrow defined with FDG-PET as a predictor of hematologic nadirs during concomitant chemoradiation in anal cancer patients. *Med Oncol*. 2016 Jul;33(7):72. doi: 10.1007/s12032-016-0789-x.
121. Franco P, Ragona R, Arcadipane F, Mistrangelo M, Cassoni P, Rondi N, Morino M, Racca P, Ricardi U. Lumbar-sacral bone marrow dose modeling for acute hematological toxicity in anal cancer patients treated with concurrent chemo-radiation. *Med Oncol*. 2016 Dec;33(12):137. doi: 10.1007/s12032-016-0852-7.
122. Franco P, Arcadipane F, Ragona R, Mistrangelo M, Cassoni P, Racca P, Morino M, Numico G, Ricardi U. Hematologic toxicity in anal cancer patients during combined chemo-radiation: a radiation oncologist perspective. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017 Apr;17(4):335-345. doi: 10.1080/14737140.2017.1288104.
123. Avinash HU, Arul Ponni TR, Janaki MG, Kirthi Koushik AS, Kumar SM. A prospective dosimetric and clinical comparison of acute hematological toxicities in three-dimensional conformal radiation therapy and intensity

- modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy in carcinoma cervix. *J Cancer Res Ther.* 2015 Jan-Mar;11(1):83-7. doi: 10.4103/0973-1482.151864.
124. Rose BS, Jee KW, Niemierko A, Murphy JE, Blaszkowsky LS, Allen JN, Lee LK, Wang Y, Drapek LC, Hong TS, Wo JY. Irradiation of FDG-PET-Defined Active Bone Marrow Subregions and Acute Hematologic Toxicity in Anal Cancer Patients Undergoing Chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016 Mar 15;94(4):747-54. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.12.006.
 125. Roeske JC, Mundt AJ. Incorporation of magnetic resonance imaging into intensity modulated whole-pelvic radiation treatment planning to reduce the volume of pelvic bone irradiated. *int congress series.* 2004; 1268:307-312. <https://doi.org/10.1016/j.ics.2004.03.313>.
 126. Roeske JC, Lujan A, Reba RC, Penney BC, Diane Yamada S, Mundt AJ. Incorporation of SPECT bone marrow imaging into intensity modulated whole-pelvic radiation therapy treatment planning for gynecologic malignancies. *Radiother Oncol.* 2005 Oct;77(1):11-7. doi: 10.1016/j.radonc.2005.06.017.
 127. Navarro SM, Matcuk GR, Patel DB, Skalski M, White EA, Tomasian A, Schein AJ. Musculoskeletal Imaging Findings of Hematologic Malignancies. *Radiographics.* 2017 May-Jun;37(3):881-900. doi: 10.1148/rg.2017160133.
 128. da Rocha, ASS., Manfron, AP T, & Franca, BHS (2020). Inequidad socioeconómica en el reparto de equipos de imagen en la salud pública brasileña. *Revista Latinoamericana de Bioética*, 19(37-2), 19-27. <https://doi.org/10.18359/rlbi.3648>
 129. Kuncman Bazan JG, Luxton G, Kozak MM, Anderson EM, Hancock SL, Kapp DS, Kidd EA, Koong AC, Chang DT. Impact of chemotherapy on normal tissue complication probability models of acute hematologic toxicity in patients receiving pelvic intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Dec 1;87(5):983-91. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.09.017
 130. Wang SB, Liu JP, Lei KJ, Jia YM, Xu Y, Rong JF, Wang CX. The volume of ^{99m}Tc sulfur colloid SPET-defined active bone marrow can predict grade 3 or higher acute hematologic toxicity in locally advanced cervical cancer patients who receive chemoradiotherapy. *Cancer Med.* 2019 Dec;8(17):7219-7226. doi: 10.1002/cam4.2601.
 131. Vogler JB 3rd, Murphy WA. Bone marrow imaging. *Radiology.* 1988 Sep;168(3):679-93. doi: 10.1148/radiology.168.3.3043546.
 132. Rose BS, Liang Y, Lau SK, Jensen LG, Yashar CM, Hoh CK, Mell LK. Correlation between radiation dose to ¹⁸F-FDG-PET defined active bone marrow subregions and acute hematologic toxicity in cervical cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jul 15;83(4):1185-91. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.09.048.

133. Yusufaly T, Miller A, Medina-Palomo A, Williamson CW, Nguyen H, Lowenstein J, Leath CA 3rd, Xiao Y, Moore KL, Moxley KM, Chevere-Mourino CM, Eng TY, Zaid T, Mell LK. A Multi-atlas Approach for Active Bone Marrow Sparing Radiation Therapy: Implementation in the NRG-GY006 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020 Dec 1;108(5):1240-1247. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.06.071
134. Betti L. Human Variation in Pelvic Shape and the Effects of Climate and Past Population History. *Anat Rec (Hoboken)*. 2017 Apr;300(4):687-697. doi: 10.1002/ar.23542.
135. Pichardo JC, Trindade AA, Brindle JM, Bolch WE. Method for estimating skeletal spongiosa volume and active marrow mass in the adult male and adult female. *J Nucl Med*. 2007 Nov;48(11):1880-8. doi: 10.2967/jnumed.107.044354.
136. Avaliação da distribuição de dose em doentes com cancro da mama: cobertura e homogeneidade no volume alvo e dose nos órgãos de risco
Rosão, Adriana Ferreira
Fonte: Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa Publicador: Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa
TIPO: DISSERTAÇÃO DE MESTRADO
137. Dritschilo A, Chaffey JT, Bloomer WD, Marck A. The complication probability factor: a method for selection of radiation treatment plans. *Br J Radiol*. 1978 May;51(605):370-4. doi: 10.1259/0007-1285-51-605-370.
138. Zhu H, Zakeri K, Vaida F, Carmona R, Dadachanji KK, Bair R, Aydogan B, Hasan Y, Yashar CM, Mell LK. Longitudinal study of acute haematologic toxicity in cervical cancer patients treated with chemoradiotherapy. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2015 Jun;59(3):386-93; quiz 394. doi: 10.1111/1754-9485.12297.
139. Li N, Liu X, Zhai F, Liu B, Cao X, Li S, Zhang M, Liu M. Association between dose-volume parameters and acute bone marrow suppression in rectal cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy. *Oncotarget*. 2017 Oct 6;8(54):92904-92913. doi: 10.18632/oncotarget.21646.
140. Sini C, Fiorino C, Perna L, Noris Chiorda B, Deantoni CL, Bianchi M, Sacco V, Briganti A, Montorsi F, Calandrino R, Di Muzio N, Cozzarini C. Dose-volume effects for pelvic bone marrow in predicting hematological toxicity in prostate cancer radiotherapy with pelvic node irradiation. *Radiother Oncol*. 2016 Jan;118(1):79-84. doi: 10.1016/j.radonc.2015.11.020. Epub 2015 Dec 15. PMID: 26702990.
141. Newman NB, Moss RA, Maloney-Patel N, Donohue K, Brown TV, Nissenblatt MJ, Lu SE, Jabbour SK. Bone marrow tolerance during postoperative chemotherapy in colorectal carcinomas. *J Gastrointest Oncol*. 2017 Jun;8(3):547-555. doi: 10.21037/jgo.2017.01.19.

-
142. Bazan JG, Luxton G, Mok EC, Koong AC, Chang DT. Normal tissue complication probability (NTCP) modeling of acute hematologic toxicity in patients treated with intensity -modulated radiation therapy (IMRT) for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Nov 1;84(3):700-6. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.12.072.
143. Rubin P, Landman S, Mayer E, Keller B, Ciccio S. Bone marrow regeneration and extension after extended field irradiation in Hodgkin's disease. *Cancer*. 1973 Sep;32(3):699-711. doi: 10.1002/1097-0142(197309)32:3<699: aid-cnrc2820320324>3.0.co;2-v.
144. Ellis RE. The distribution of active bone marrow in the adult. *Phys Med Biol*. 1961 Jan; 5:255-8. doi: 10.1088/0031-9155/5/3/302.
145. Hayman JA, Callahan JW, Herschtal A, Everitt S, Binns DS, Hicks RJ, Mac Manus M. Distribution of proliferating bone marrow in adult cancer patients determined using FLT-PET imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Mar 1;79(3):847-52. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.11.040.
146. *Medula óssea – distribuição da medula óssea vermelha [homepage na internet]*. [acesso em 15/07/17]. Disponível em: http://www.ufrgs.br/imunovet/molecular_immunology/organsimmune.html
147. Kricun ME. Red-yellow marrow conversion: its effect on the location of some solitary bone lesions. *Skeletal Radiol*. 1985;14(1):10-9. doi: 10.1007/BF00361188.