



Avaliação das doses e do risco subsequente de desenvolvimento de câncer em órgãos fora do campo de tratamento na radioterapia de linfoma de Hodgkin

Oliveira^a V. J., Dovalés^a, A. C. M., Batista^a, D. V. S., Santos^b, D. S., da Rosa^a, L.A.R.

a Instituto de Radioproteção e Dosimetria/Divisão de Física Médica, Rio de Janeiro, Brasil

b Instituto de Radioproteção e Dosimetria/Divisão de Dosimetria, Rio de Janeiro, Brasil

Email: vitoroliveira.if@gmail.com

RESUMO

O tratamento de linfoma de Hodgkin com radioterapia tem sido aprimorado nas últimas décadas de forma a minimizar os efeitos colaterais danosos da radiação ionizante no paciente. Um novo desafio que surge é a análise da dose em órgãos fora da região de tratamento e o risco atribuído a essa exposição. Neste trabalho avaliamos as doses nos órgãos de interesse e o risco subsequente de indução de câncer após o tratamento. Foi feita a simulação de um tratamento em uma paciente feminino de 20 anos, para avaliação do risco de desenvolvimento de câncer secundário após a exposição à radiação. Para isso, utilizamos o fantoma feminino e o acelerador linear Clinac® iX 885 da Varian para a calibração dos TLDs e irradiação do fantoma. O programa online RadRAT foi usado para avaliar o risco de desenvolvimento de câncer de cérebro, útero e bexiga. Foi feita a comparação entre cinco países cujas informações sobre expectativa de vida e taxa de incidência de câncer estão registradas no programa. Nossos resultados mostraram que o tratamento convencional para o linfoma de Hodgkin acarreta um risco atribuído maior para o desenvolvimento de câncer no cérebro aumentando entre 21% e 23% o número de novos casos. Para câncer no útero, o excesso de risco é pouco maior que 2%, não tendo um aumento estatisticamente significativo ($p=0,30$). O câncer de bexiga, no entanto, apesar de ser o órgão mais distante do campo de irradiação teve um risco atribuído ao longo da vida próximo a 10% na maioria dos grupos populacionais.

Palavras-chave: Linfoma de Hodgkin 1, doses 2, risco 3, radioterapia 4, câncer secundário 5.

ABSTRACT

The treatment of Hodgkin's lymphoma with radiotherapy has been improved in recent decades in order to minimize the harmful side effects of ionizing radiation in the patient. A new challenge that arises is the analysis of the dose in organs outside the treatment region and the attributed risk to this exposure. In this work, we evaluated the doses in the organs of interest and the subsequent risk of cancer induction after treatment. A treatment simulation was performed on a 20-year-old female patient to assess the risk of developing secondary cancer after radiation exposure. For this, we use the female phantom and the Clinac® iX 885 linear accelerator from Varian for the calibration of TLDs and phantom irradiation. The RadRAT online program was used to assess risk throughout life. A comparison was made between five countries whose information on life expectancy and the cancer incidence rate is recorded in the program. Our results showed that conventional treatment for Hodgkin's lymphoma carries a greater attributed risk for the development of brain cancer, increasing the number of new cases by between 21% and 23%. For uterine cancer, the excess risk is just over 2%, with no statistically significant increase ($p = 0.30$). Bladder cancer, however, despite being the organ farthest from the irradiation field, had a life-long attributed risk close to 10% in most population groups.

Keywords: Hodgkin's lymphoma 1, doses 2, risk 3, radiation therapy 4, Secondary cancer 5.

1. INTRODUÇÃO

A primeira descrição do linfoma de Hodgkin apareceu na literatura em 1832, tendo sido feita pelo médico Thomas Hodgkin [1]. Este tumor origina-se nos linfonodos (gânglios linfáticos), que são pequenas estruturas que contêm células do sistema imunológico especializadas na defesa do organismo contra doenças e infecções. Na maioria dos casos, envolve os linfonodos supradiaphragmáticos, localizados no pescoço, nas axilas e no tórax [2]. A região infradiaphragmática, abrangendo o abdômen superior, o baço e os linfonodos pélvicos, também pode ser afetada [2]. O linfoma de Hodgkin pode ocorrer em qualquer faixa etária, mas a maior incidência dessa doença é em jovens e adultos jovens, entre 15 e 40 anos, e em idosos, com 75 anos ou mais [3]. O tratamento envolve mais comumente uma combinação de radioterapia e quimioterapia, principalmente em estágios iniciais da doença.

O prognóstico dos pacientes com linfoma de Hodgkin, em relação a outros tumores, é um dos melhores, com sobrevida superior a 80% após 15 anos [4, 5]. Vários estudos mostraram que o

aparecimento de novos tumores, anos após o tratamento, representa a principal causa de excesso de mortalidade nos sobreviventes do linfoma de Hodgkin [6-10]. As principais segundas neoplasias decorrentes do tratamento são leucemias, sarcomas, câncer de mama, tireoide e pulmão. A indução de leucemia está associada principalmente a agentes presentes na quimioterapia, enquanto que o risco de cânceres sólidos está mais intimamente ligado à exposição à radiação, particularmente em doses mais altas [11].

Enquanto as doses no campo de tratamento são relativamente bem conhecidas e podem ser adequadamente estimadas pelos sistemas de planejamento, pouco se conhece sobre as doses recebidas em órgãos fora do campo de tratamento, incluindo cérebro e órgãos infradiafragmáticos.

Nesse estudo, avaliamos as doses nesses órgãos e estimamos o excesso de risco de desenvolvimento subsequente de segundos tumores após a radioterapia convencional do linfoma de Hodgkin.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Acelerador Linear

Um acelerador linear Clinac® iX 885, da Varian (*Varian Medical Systems, Inc., CA*), instalado em um centro de radioterapia hospitalar e usado rotineiramente nessa prática, foi usado para a calibração dos dosímetros termoluminescentes (TLDs) e para a exposição de um simulador antropomórfico (fantoma) na simulação de um tratamento de linfoma de Hodgkin. Os feixes de radiação desse equipamento são periodicamente calibrados com dosímetros clínicos rastreados ao Laboratório de Padronização Secundária (*Secondary Standard Dosimetry Laboratory - SSDL*) do Instituto de Radioproteção e Dosimetria da Comissão Nacional de Energia Nuclear.

2.2 Dosimetria termoluminescente

Um lote de 100 TLDs de fluoreto de lítio dopado com magnésio e titânio (LiF:Mg,Ti), em formato de chip, foi utilizado para estimar doses em diferentes posições dentro do fantoma. Este dosímetro,

conhecido comercialmente como TLD-100, é o material termoluminescente mais utilizado para estimativas de dose em aplicações médicas da radiação ionizante [12].

A fim de manter estável a resposta termoluminescente do material utilizado para produção do TLD, é necessário que ele passe por dois tipos de tratamento térmico, o primeiro, antes da irradiação e o segundo, após. O tratamento térmico de pré-irradiação tem por objetivo eliminar a resposta residual remanescente da irradiação anterior, para isso os TLDs são aquecidos a 400 °C por uma hora e, em seguida, a temperatura é reduzida para 100 °C por mais duas horas. Depois da irradiação dos TLDs, o segundo tratamento é feito para diminuir o desvanecimento da resposta do TLD, esse tratamento térmico consiste em aquecer o material por dez minutos, a uma temperatura de 100 °C [12-14].

Para fins de calibração, os dosímetros foram colocados em uma caixa de acrílico com suporte apropriado, e essa caixa posicionada entre placas de água sólida, cada uma com 1 cm de espessura e 30x30 cm² de área. Esse material foi usado para simular o tecido humano, pois tem número atômico efetivo próximo do tecido mole e garantir a condição de equilíbrio eletrônico [12, 13]. A irradiação foi feita usando um feixe clínico de energia de 6 MV, formando um campo de 20 x 20 cm² a uma distância fonte-superfície (DFS) de 100 cm. A dose de calibração planejada foi de 8,6 cGy. A leitura da resposta dos TLDs foi feita em uma leitora manual Harshaw modelo 3500 e, com auxílio de um computador dedicado os dados foram processados pelo programa Winrems para obtenção da curva de calibração. Foram aplicados fatores de correção de sensibilidade obtidos a partir das leituras de calibração para cada dosímetro.

Para as estimativas das doses em diferentes órgãos durante o tratamento, foram usados quatro conjuntos de TLDs previamente calibrados, com 25 dosímetros cada. Um dos conjuntos foi escolhido para ser o grupo controle, tendo três de seus dosímetros sido separados para quantificar a dose de radiação de fundo (BG) não sendo, portanto, irradiados. Os 22 TLDs pertencentes ao grupo controle foram submetidos à irradiação nas condições de calibração. Cada um dos outros 3 conjuntos foi irradiado em condições que simulam o tratamento de paciente, em triplicatas, como descrito na próxima seção.

2.3 Simulação de tratamento

Um fantoma da ATOM (*ATOM Dosimetry Phantom*, CIRS Inc., VA) foi utilizado para simular a anatomia de uma paciente do sexo feminino, com idade de aproximadamente 20 anos, submetida à radioterapia (figura 1).

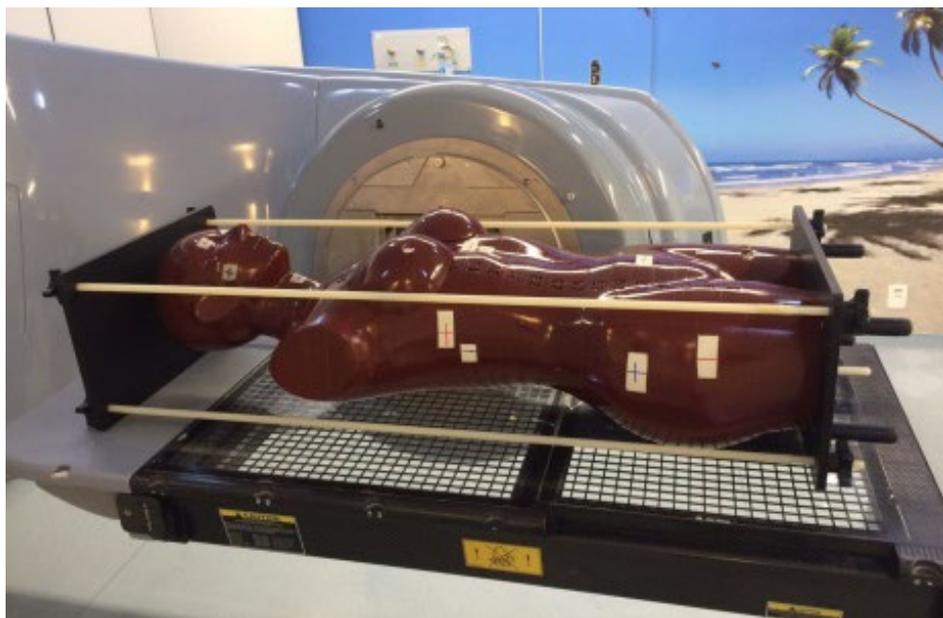


Figura 1: *Simulador antropomórfico do sexo feminino*

Foi feita uma imagem tomográfica do fantoma para criação do planejamento computacional que será executado. O planejamento do tratamento foi feito usando o software Eclipse™ versão 13.5 (*Varian Medical Systems, Inc., CA*) e o algoritmo de cálculo de dose AAA (*Anisotropic Analytical Algorithm*). Tradicionalmente, o planejamento é feito com campos de irradiação cobrindo a região anatômica denominada de manto, que inclui os gânglios linfáticos acima do diafragma nas regiões cervical, supraclavicular, infraclavicular, axilar, mediastinal e do hilo pulmonar [10, 15-17]. Esse planejamento permitiu estimar as doses entregues pelo tratamento em regiões dentro e fora do campo de irradiação.

As mesmas condições de irradiação usadas no planejamento computacional em situação de rotina hospitalar foram usadas para exposições experimentais do fantoma em simulações de tratamento. Entretanto, as doses usadas nessas simulações foram ajustadas de modo a não serem tão elevadas quanto as efetivamente prescritas para um tratamento, as quais resultariam em perda na linearidade da resposta e em danos aos TLDs. Assim, enquanto uma dose total de cerca de 3.600 cGy no campo de radiação é prescrita para um tratamento convencional de linfoma de Hodgkin [15], as irradiações do fantoma foram feitas usando uma dose total planejada de apenas 45 cGy, dividida em duas exposições (projeções anterior e posterior).

Para cada uma das simulações experimentais de tratamento, TLDs foram posicionados ao longo do eixo central do fantoma e em pontos representativos de órgãos de interesse fora do eixo central. Assim, foi possível estimar as doses no cérebro, cristalino, bexiga, abdômen (na região logo abaixo do diafragma), ossos da pelve, útero e uretra, todos estes, órgãos fora do campo de tratamento, e ainda, no mediastino, no pulmão e na mama, que estão incluídos no campo de tratamento.

2.4 Avaliação do risco subsequente de câncer

Os riscos de câncer secundário são, frequentemente, estimados a partir de investigações epidemiológicas em função do tempo de acompanhamento de pessoas expostas à radiação ionizante [18]. Quantitativamente, a avaliação do risco de novas neoplasias é feita aplicando o modelo do relatório de 2006 do Comitê formado pelas Academias Nacionais de Ciências norte-americanas, conhecido como BEIR VII [18], baseado na análise dos sobreviventes japoneses à bomba atômica, ou calculando a dose equivalente nos órgãos, conforme proposto por Schneider [19].

Neste trabalho utilizamos a ferramenta online RadRat (radiationcalculators.cancer.gov/radrat), desenvolvida pelo Instituto Nacional do Câncer norte-americano (*National Cancer Institute* - NCI), para estimar o risco de desenvolvimento de câncer em decorrência de exposição prévia à radiação ionizante. O RadRat calcula as estimativas do risco de desenvolvimento de câncer em diferentes órgãos, levando em consideração a dose absorvida no órgão e a idade e o sexo do paciente na exposição, entre outros fatores [20]. O risco de desenvolvimento de câncer ao longo da vida e as estimativas de risco específicas de diferentes órgãos são apresentadas juntamente com uma faixa de incerteza de 90%. O risco ao longo da vida é calculado a partir de modelos de risco para onze tipos

de câncer (estômago, cólon, fígado, pulmão, mama, útero, ovário, próstata, bexiga, tireoide e leucemia) incluídos no relatório BEIR VII e ainda, dos modelos de risco para mais oito tipos de câncer (região da orofaringe, esôfago, vesícula, pâncreas, reto, rins, cérebro/sistema nervoso central e outros cânceres sólidos, exceto câncer de pele não-melanoma) desenvolvidos pelo NCI. O programa RadRat estima o risco de câncer ao longo da vida para doses uniformes e não uniformes podendo, também ser diferenciado exposições agudas e crônicas, sendo mais apropriado para doses de radiação inferiores a 100 cGy [20].

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Simulações do tratamento do linfoma de Hodgkin por radioterapia usando a técnica de manto permitiram estimar as doses em órgãos de interesse e o risco subsequente de desenvolvimento de segundo câncer em decorrência da exposição à radiação ionizante.

A distribuição das doses em diferentes regiões do corpo, estimadas pelo sistema de planejamento para o tratamento de linfoma de Hodgkin a partir da imagem tomográfica do fantoma está apresentada nas figuras 2 e 3.

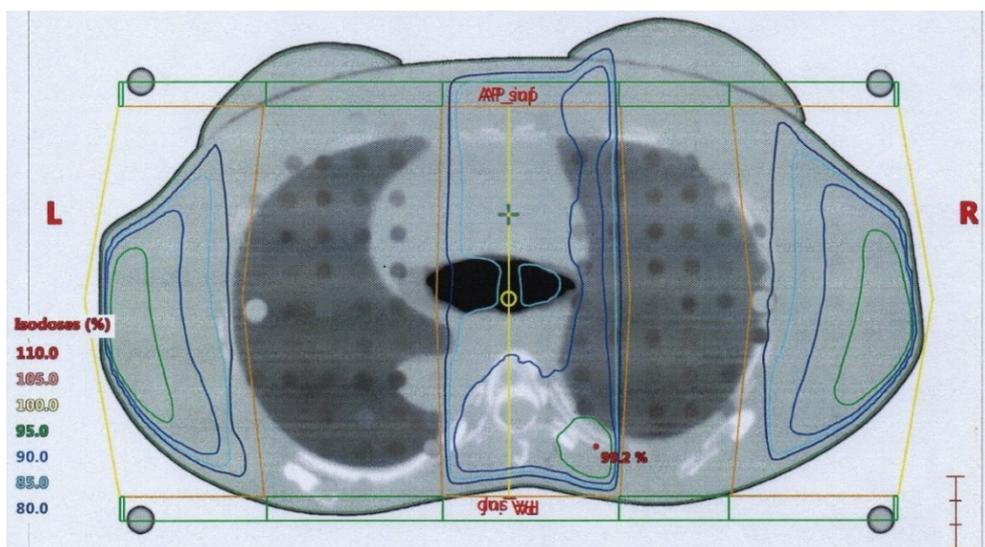


Figura 1: Distribuição de doses construída pelo sistema de planejamento
(visão transversal)

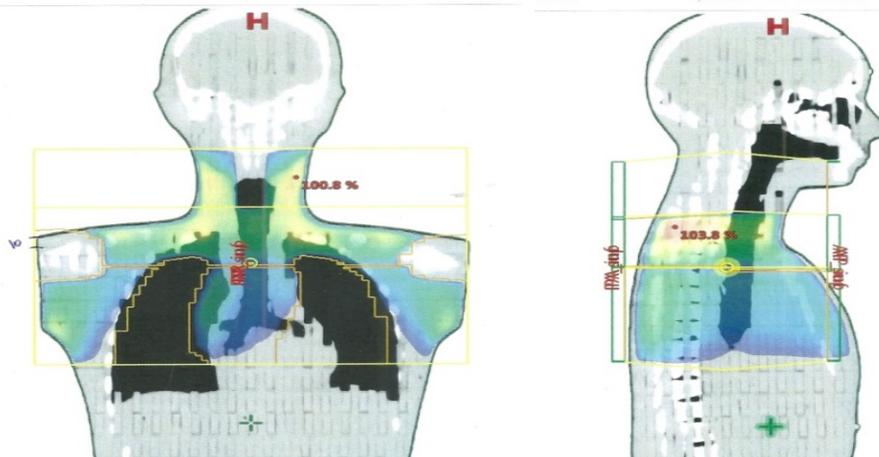


Figura 2: Distribuição de dose construída pelo sistema de planejamento (visões posterior e lateral)

A tabela 1 apresenta as doses em órgãos de interesse, dentro e fora do campo de tratamento, obtidas experimentalmente a partir de medições em TLDs posicionados em um fantoma irradiado em simulações do tratamento radioterápico do linfoma de Hodgkin, e as respectivas distâncias dos TLD à borda do campo.

Tabela 1: Doses estimadas em órgão de interesse

Região anatômica (aproximada)		Dose absorvida calculada (cGy)	Dose calculada pelo sistema de planejamento (cGy)	Distância a partir da borda do campo (cm)
Dentro do campo de tratamento	Mediastino	3080,4 ± 38,5	3055,6	-
	Pulmão	3131,0 ± 61,5	2912,0	-
	Mama	167,4 ± 2,1	86,8	-
Fora do campo de tratamento	Cérebro	79,6 ± 4,7	78,8	11,7
	Útero	10,2 ± 0,8	0,4	35,0
	Bexiga	7,5 ± 0,4	0,4	37,1
	Abdômen	72,0 ± 0,9	46,0	12,9
	Cristalino	75,6 ± 5,6	65,2	11,7
	Ossos da pelve	17,6 ± 0,2	0,4	25,8
	Uretra	6,3 ± 0,1	0,4	40,0

As doses obtidas a partir da leitura dos TLDs foram comparadas com as estimadas pelo sistema de planejamento. Para órgãos dentro do campo de tratamento verificamos uma boa concordância nos resultados apresentados para o mediastino e o pulmão nos respectivos cortes anatômicos. A mama apresenta uma diferença entre a dose medida e a planejada devido ao posicionamento do TLD no fantoma. Diferentemente dos demais, o dosímetro fica disposto entre dois cortes tomográficos do fantoma necessitando de uma aproximação na posição associada no sistema de planejamento. As doses fora do campo de irradiação foram subestimadas pelo sistema de planejamento AAA, excetuando o cérebro onde a diferença é muito pequena, de aproximadamente 1%. Essa pequena diferença percentual pode ser explicada pelo fato de o cérebro estar no eixo central de irradiação, numa posição mais próxima da borda do campo do que os demais órgãos avaliados. Na literatura tem sido reportada a necessidade de correções para as regiões fora do campo [21-23]. Howell *et al*, Huang

et al e Bahreyni Toossi *et al* quantificaram a dose fora do campo comparando com diferentes sistemas de planejamento disponíveis comercialmente encontrando distribuições de dose, no mínimo, 40% inferiores em relação às doses medidas com TLDs [21-24]. O cálculo da dose feito pelo sistema de planejamento utilizado é baseado em modelos de convolução separados para fótons primários e fótons extra focais dispersos (fótons não originados no ponto focal do alvo). O feixe clínico simulado é dividido em pequenos feixes de tamanho finito aos quais as convoluções são aplicadas. A distribuição final da dose é obtida pela superposição da dose calculada com convoluções de fótons e elétrons para os feixes individuais [25]. Com isso, a distribuição de dose planejada fora do campo é obtida por uma função gaussiana decaindo com o inverso do quadrado da distância a partir da borda do campo substituindo a dose real que é composta pela radiação espalhada no corpo do paciente e pela radiação de fuga do cabeçote do equipamento [25].

As doses calculadas só podem ser comparadas com outras literaturas para órgãos dentro do campo, onde observamos coerência com o trabalho de Dabaja *et al* [17] que utilizou um aparato experimental similar obtendo doses próximas às medidas nesse trabalho.

É bem conhecido que o risco de desenvolvimento de tumores sólidos após a exposição à radiação ionizante é diretamente proporcional à dose absorvida no órgão de interesse, sendo influenciado por outros fatores, como o tipo de radiação, taxa de dose, período de latência e o sexo e idade do indivíduo exposto, entre outros [17, 18]. As estimativas de risco de câncer também são influenciadas por características da população avaliada, como incidência basal de câncer e expectativa de vida [3]. O programa de projeção de risco RadRat incorpora todas essas variáveis nos cálculos de risco de indução de câncer após exposição à radiação ionizante. As estimativas de incidência de câncer e expectativa de vida para a população do Brasil (2005 e 2007) e também para as populações dos Estados Unidos (entre 2000 e 2005), Inglaterra (entre 2011 e 2012), Japão (2010) e França (entre 2003 e 2007), estão incluídas no programa, possibilitando estimativas de risco para cada uma delas.

O risco basal indica o risco que qualquer indivíduo de uma determinada população tem de desenvolver um determinado tipo de câncer sem qualquer exposição ao fator de risco em estudo, sendo expresso pela razão entre o número de casos novos da doença e 100.000 indivíduos saudáveis daquela população, em um período de tempo. O risco de desenvolvimento de câncer em decorrência de prévia exposição à radiação ionizante é expresso na forma de excesso de risco para toda a vida.

Uma limitação do RadRat é que as estimativas de risco só podem ser feitas para doses absorvidas de até 1 Gy, pois os modelos de risco usados no programa são baseados em estudos epidemiológicos nessa faixa de doses [20]. Por isso, podemos aplicar esse modelo apenas nos órgãos cujos dados estão disponíveis no banco de dados do RadRat e que receberam dose inferior a 100 cGy, tais como cérebro, bexiga e útero.

As tabelas 2, 3 e 4 apresentam essas estimativas do excesso de risco absoluto de desenvolvimento de câncer de cérebro, bexiga e útero, respectivamente, e os respectivos intervalos de confiança, para as populações brasileira, americana, inglesa, japonesa e francesa. O risco basal para as diferentes populações também é apresentado, para fins de comparação.

Para o câncer de cérebro (tabela 2), observa-se grande variação na incidência basal desse tumor em diferentes populações. Esse tipo de câncer tem aumentado em todo o mundo nos últimos anos, sendo apontada como a principal causa o uso de novas técnicas de diagnóstico por imagem da cabeça [26]. Um dos fatores que leva a essa diferença de incidência de câncer de cérebro em países em desenvolvimento e países desenvolvidos está exatamente no número de procedimentos diagnósticos utilizando radiação ionizante realizados. Quanto maior o nível econômico, maior o acesso a essas técnicas diagnósticas e, conseqüentemente, maior a taxa de incidência de câncer de cérebro [3, 26].

Também observa-se que, no modelo estudado (paciente mulher de 20 anos de idade), as doses resultantes do tratamento convencional do linfoma de Hodgkin por radioterapia resultam em um excesso de risco de câncer de cérebro pouco maior do que 20%, para as diferentes populações avaliadas (tabela 2) corroborando com as conclusões encontradas na literatura [26-28]. Isso mostra que o uso de radiação ionizante em diagnóstico e tratamento tem grande impacto no aumento do número de novos casos de tumores em todo o mundo. De fato, a irradiação terapêutica contribui significativamente para o aparecimento de tumores, não apenas no cérebro, mas no sistema nervoso central como um todo [3, 11]. Outras complicações neurológicas também estão associadas ao tratamento do linfoma de Hodgkin por radioterapia, como a síndrome da cabeça caída, plexopatia braquial e outras algumas outras disfunções [11].

Tabela 2- Risco de desenvolvimento de câncer no cérebro (ou sistema nervoso central) após exposição à radiação ionizante no tratamento de linfoma de Hodgkin por radioterapia por 100.000 habitantes (90% de nível de confiança), para diferentes populações

CÉREBRO			
População	Risco Basal	Excesso de Risco** para toda a vida	Aumento percentual em relação ao risco basilar
Brasil	737 (669 – 809)	160 (48,5 – 327)	21,71%
Estados Unidos	487 (460 – 515)	110 (33,3 – 223)	22,59%
Inglaterra	1071*	241 (73,5 – 491)	22,50%
Japão	270 *	58,7 (17,9 – 119)	21,74%
França	468 (393 – 552)	108 (32,5 – 226)	23,08%

* Intervalo de confiança ausente no banco de dados do programa RadRat.

** Após exposição à radiação para tratamento de linfoma de Hodgkin por radioterapia

Para câncer de útero (tabela 3), a variação das taxas basais de incidência varia de país para país, porém sendo geralmente maiores em países em desenvolvimento, onde a implantação e implementação de programas de prevenção e controle efetivos são menos eficientes do que em países desenvolvidos [3, 28]. Isso pode ser verificado observando a tabela 3, onde o risco de câncer de útero no Brasil é quase 50% maior que nos Estados Unidos e Inglaterra, 70% maior que no Japão e 87% maior que na França. O câncer do colo do útero é um dos mais frequentes entre as mulheres brasileiras, sendo o quarto mais comum na população feminina mundial [3].

Tabela 3 - Risco de desenvolver câncer no útero, por 100.000 habitantes, com 90% de nível de confiança para as diferentes populações.

ÚTERO			
População	Risco Basilar	Excesso de Risco** para toda a vida	Aumento percentual em relação ao risco basilar
Brasil	4830 (4655 – 5010)	55,5 (0 – 157)	1,15%
Estados unidos	3275 (3207 – 3344)	48,8 (0 – 155)	1,49%
Inglaterra	3122*	51,6 (0 – 173)	1,65%
Japão	2838*	58,5 (0 – 204)	2,06%
França	2585 (2410 – 2769)	41,7 (0 – 150)	1,61%

* Intervalo de confiança ausente no banco de dados do programa RadRat

** Após exposição à radiação para tratamento de linfoma de Hodgkin por radioterapia

O tratamento de linfoma de Hodgkin por radioterapia contribui pouco para o surgimento de neoplasias no útero. Uma dose absorvida no útero de 10,2 cGy corresponde a uma pequena variação no risco atribuído ao uso da radiação ionizante, proporcionando um aumento no número de novos casos pouco maior que de 2%, não sendo estatisticamente significante ($p = 0,30$). Considerando a população francesa que tem o menor risco básico, 41,7 novos casos em 100.000 habitantes representam apenas 1,61% em comparação ao esperado sem a presença da exposição.

O câncer de bexiga (tabela 4), apresenta taxas mais elevadas na América do Norte e Europa; nos países africanos, asiáticos, e em alguns países da América Latina, as taxas tendem a ser bastante baixas [28]. O risco atribuído à exposição em um tratamento de linfoma de Hodgkin aumenta em média 8,5% na maioria dos grupos populacionais, apesar desse órgão receber a menor dose e ser o mais distante do campo de irradiação dentre os estudados.

Tabela 4 - Risco de desenvolver câncer na bexiga, por 100.000 habitantes, com 90% de nível de confiança para as diferentes populações.

BEXIGA			
População	Risco Basilar	Excesso de Risco** para toda a vida	Aumento percentual em relação ao risco basilar
Brasil	765 (700 – 834)	64 (26 – 121)	8,37%
Estados unidos	1202 (1164 – 1241)	90,1 (31,2 – 179)	7,50%
Inglaterra	844*	70,2 (28,6 – 137)	8,32%
Japão	688*	64,1 (23 – 129)	9,32%
França	741 (658 – 831)	61,6 (25,6 – 117)	8,31%

* Intervalo de confiança ausente no banco de dados

** Após exposição à radiação para tratamento de linfoma de Hodgkin por radioterapia

A figura 3 apresenta o aumento percentual do risco atribuído ao longo da vida para cada grupo populacional em função do órgão que recebeu uma dose fora do campo de tratamento. É bem conhecido que o risco de desenvolvimento de tumores sólidos após a exposição à radiação ionizante é diretamente proporcional à dose absorvida no órgão de interesse, embora sendo influenciado por outros fatores, como o tipo de radiação, taxa de dose, período de latência e o sexo e idade do indivíduo exposto, entre outros [17, 18].

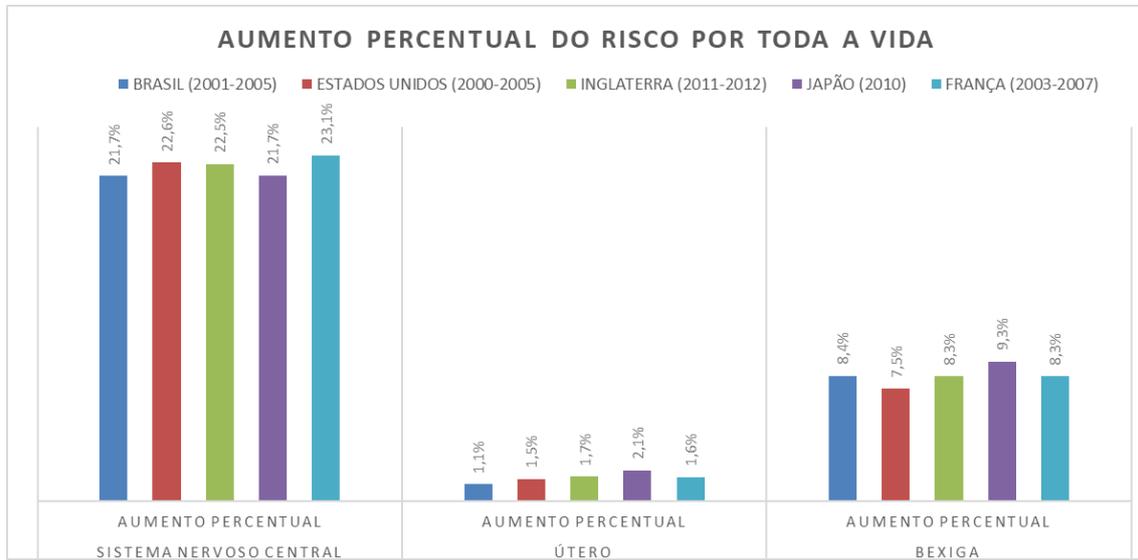


Figura 3 – Aumento percentual do risco para cada grupo populacional em função do órgão de interesse.

As estimativas de risco de câncer também são influenciadas por características da população avaliada, como incidência basal de câncer e expectativa de vida. O programa RadRat incorpora todas essas variáveis nos cálculos de risco de indução de câncer após exposição à radiação ionizante, mas as estimativas só podem ser feitas para doses no órgão de até 1 Gy [20].

4. CONCLUSÃO

Neste trabalho focamos em avaliar o risco de desenvolvimento de câncer secundário após o tratamento de linfoma de Hodgkin em uma paciente do sexo feminino, com 20 anos de idade utilizando radioterapia. Para órgãos de risco dentro do campo de irradiação a quantificação da dose e o risco atribuído já tem sido estabelecido na literatura [5, 15, 17] através de acompanhamento a longo prazo. No entanto, carece de resultados para os órgãos fora do campo de tratamento.

O tratamento convencional para o linfoma de Hodgkin acarreta um risco atribuído maior para o desenvolvimento de câncer no cérebro chegando a um aumento entre 21% e 23% no número de novos

casos. Para câncer no útero, o excesso de risco é pouco maior que 2%, não tendo um aumento estatisticamente significativo ($p = 0,30$). O câncer de bexiga por outro lado, apesar de ser o órgão mais distante do campo de irradiação teve um risco atribuído ao longo da vida próximo a 10% na maioria dos grupos populacionais.

Em conjunto, os resultados sugerem que o tratamento do linfoma de Hodgkin utilizando a técnica de manto em uma paciente mulher de 20 anos de idade aumenta o risco de câncer mesmo para órgãos fora do campo que receberam dose inferior a 1 Gy. Note-se que essa abordagem não estima o risco para um único indivíduo em particular, pois o risco pessoal é influenciado por uma variedade de fatores genéticos e de estilo de vida, no entanto, quantifica o risco a partir de uma expectativa populacional desde o momento da exposição até o final da vida útil esperada.

O bom prognóstico para o tratamento do linfoma de Hodgkin tem permitido o acompanhamento de pacientes ao longo do tempo, o que possibilita uma análise mais efetiva do risco associado à exposição em função do tratamento. As fontes mais comuns de dados para avaliação do risco de câncer são investigações epidemiológicas [18-19, 26-28]. No entanto, a avaliação quantitativa da dose pode ser utilizada para estimar riscos potenciais para o ser humano em exposições médicas. Essas avaliações são úteis em muitas aplicações: estimar o risco em diferentes níveis de exposição, estimar a redução do risco para as diferentes tomadas de decisões médicas, fornecer as informações de risco necessárias para análises de custo-benefício em diversos tipos de tratamento, comparando riscos entre diferentes agentes ou efeitos na saúde e estabelecendo prioridades clínicas.

AGRADECIMENTO

Os autores agradecem o apoio financeiro (bolsa de doutorado) da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) para o desenvolvimento desse trabalho. Agradecemos ao serviço de Física médica do hospital Quinta D'Or pela cooperação.

REFERÊNCIA

- [1] HODGKIN, T. On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. *Med. Chir. Trans.* 17, 68–114. 1832.
- [2] MACHADO, M. et al. Linfoma de Hodgkin: conceitos actuais Hodgkin's lymphoma: an update. *Medicina Interna*, Lisboa, v. 11, n. 4: 207-215, 2004.
- [3] Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2018 – Incidência de Câncer no Brasil. *Rev Bras Cancerol.* pp 38, 2018.
- [4] FIANDRA, C.; FILIPPI, A. R.; CATUZZO, P. Different IMRT solutions vs. 3D-Conformal Radiotherapy in early stage Hodgkin's lymphoma: dosimetric comparison and clinical considerations. *Radiation Oncology.* 7:186, 2012.
- [5] MARALDO, M. V.; BRODIN, N. P.; AZNAR, M. C.; et al. Estimated risk of cardiovascular disease and secondary cancers with modern highly conformal radiotherapy for early-stage mediastinal Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol.* 24:2113-2118, 2013.
- [6] HENRY-AMAR, M.; SOMERS, R. Survival outcome after Hodgkin's disease: a report from the International Data Base on Hodgkin's disease. *Semin Oncol.* 17:758-768, 1990.
- [7] MAUCH, P. M.; KALISH, L. A.; MARCUS, K. C.; et al. Longterm survival in Hodgkin's disease. *Cancer J Sci Am.* 1:33, 1995.
- [8] ALEMAN, B. M.; VAN DEN BELT-DUSEBOUT, A. W.; DE BRUIN, M. L.; et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood.* 109: 1878–1886, 2007.
- [9] NG, A. K.; BERNARDO, M. P.; WELLER, E.; et al. Long-term survival and competing causes of death in patients with early-stage Hodgkin's disease treated at age 50 or younger. *J Clin Oncol.* 20: 2101–2108, 2002.
- [10] OKUNO, E. Epidemiologia do câncer devido a radiações e a elaboração de recomendações. *Revista Brasileira de Física Médica.* 3(1):43-55, 2009.
- [11] GRIMM, S.; CHAMBERLAIN, M. Hodgkin's lymphoma: A review of neurologic complications. *Adv Hematol* 2011: 624578, 2011.

- [12] OBERHOFER, M.; SCHARMANN, A. **Applied Thermoluminescence Dosimetry**, Bristol, England. 1981.
- [13] CAMERON, J.; SUNTHARALINGAM, R.; KENNEY, G. N. **Thermoluminescent Dosimetry**. Madison, USA, Univ. Wisconsin Press. 1968.
- [14] DA ROSA, L. A. R. **Dosimetria termoluminescente aplicada à física médica**. Instituto de Radioproteção e Dosimetria, publicação interna, DEFISME/IRD. 2000.
- [15] KOH, E.S.; TRAN, T.H.; Heydarian, M.; *et al.* A comparison of mantle versus involved field radiotherapy for Hodgkin's lymphoma: Reduction in normal tissue dose and second cancer risk. **Radiol. Oncol.** 2:13, 2007.
- [16] ENGERT, A.; PLUTSCHOW, A.; EICH, H.T.; *et al.* Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. **N Engl J. Med.** 363:640–52, 2010,
- [17] DABAJA, B.; WANG, Z. M.; *et al.* Involved field radiation for Hodgkin's lymphoma: The actual dose to breasts in close proximity. **Med Dosim**, 37, pp. 374-382, 2012.
- [18] BEIR, **Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII**, Phase 2, National Academy of Science, Washington, DC, 2006.
- [19] SCHNEIDER, U. "Mechanistic model of radiation-induced cancer after fractionated radiotherapy using the linear-quadratic formula," **Med. Phys.** 2009.
- [20] BERRINGTON DE GONZALEZ, A.; IULIAN APOSTOAEI, A.; VEIGA, L. H.; *et al.* Radrat: A radiation risk assessment tool for lifetime cancer risk projection. **J Radiol Prot.** 32:205–222, 2012.
- [21] SHINE, N. S.; PARAMU, R.; GOPINATH, M.; JAON BOS, R. C.; JAYADEVAN, P. M. Out-of-Field Dose Calculation by a Commercial Treatment Planning System and Comparison by Monte Carlo Simulation for Varian TrueBeam®. **J Med Phys.** 156-175, 2019
- [22] HOWELL, R. M.; SCARBORO, S. B.; KRY, S. F.; YALDO, D. Z. Accuracy of out-of-field dose calculations by a commercial treatment planning system. **Phys Med Biol.** 55(23):6999–7008, 2010.

- [23] HUANG, J. Y.; FOLLOWILL, D. S.; WANG, X. A.; KRY, S. F. Accuracy and sources of error of out-of field dose calculations by a commercial treatment planning system for intensity-modulated radiation therapy treatments. **J Appl Clin Med Phys.** 14:4139, 2013.
- [24] BAHREYNI TOOSI, M. T.; SOLEYMANIFARD, S.; FARHOOD, B.; MOHEBBI, S.; DAVENPORT, D. Assessment of accuracy of out-of-field dose calculations by TiGRT treatment planning system in radiotherapy. **J Can Res Ther.**14:634-9, 2018.
- [25] SIEVINEN, J.; ULMER, W.; KAISSEL, W. **AAA Photon Dose Calculation Model in Eclipse.** Palo Alto, CA: Varian Medical Systems, 2005.
- [26] FISHER, J. L.; *et al.* Epidemiology of brain tumors. **Neurologic clinics**, Philadelphia, v. 25, n. 4, p. 867-890, 2007.
- [27] OHGAKI, H. Epidemiology of brain tumors. In: VERMA, M. (Ed.). **Cancer epidemiology: modifiable factors.** New York: Humana Press, 2009. v. 472. p. 323-342.
- [28] STEWART, B. W.; WILD, C. P. (Ed.). **World Cancer Report: 2014.** Lyon: IARC, 2014.