

**INFLUÊNCIA DA TRANSFUSÃO SANGUÍNEA NO
PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM CÂNCER DE CANAL
ANAL**

CAROLINE POUZA ZANELLA

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente para
obtenção de Título de Mestre em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientadora: Dra. Rachel Simoes Riechelmann

São Paulo

2020

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pelo Ensino Apoio ao aluno da Fundação Antônio Prudente*

Z28 Zanella, Caroline Pouza
 Influência da transfusão sanguínea no prognóstico de pacientes com câncer de canal anal / Caroline Pouza Zanella – São Paulo, 2020.
 41p.
 Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.
 Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.
 Orientadora: Rachel Simoes Riechelmann

 Descritores: 1. Neoplasias de Canal Anal/Anal Canal Neoplasms. 2. Imunomodulação/Immunomodulation. 3. Quimiorradioterapia/Chemoradiotherapy.

Elaborado por Suely Francisco CRB 8/2207

*Todos os direitos reservados à FAP. A violação dos direitos autorais constitui crime, previsto no art. 184 do Código Penal, sem prejuízo de indenizações cabíveis, nos termos da Lei nº 9.610/08

RESUMO

Zanella CP. **Influência da transfusão sanguínea no prognóstico de acientes com câncer de canal anal.** [Dissertação]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2020.

Introdução: Independente de outros fatores prognósticos, a transfusão de sangue tem sido associada à progressão do câncer. A hipótese é que a transfusão de CH, principalmente aquelas com maior tempo de armazenamento, sejam responsáveis por efeitos imunomoduladores e pró-inflamatórios, causando imunossupressão no receptor através da inibição das células Natural Killers e células T citotóxicas. Esses efeitos explicariam o aumento do risco de infecções pós-operatórias e morbimortalidade após ressecção tumoral e/ou de recidiva do câncer. Pouco se sabe sobre a frequência e influência das transfusões em pacientes com câncer de canal anal tratados com quimiorradioterapia com intenção curativa. Por isso, avaliamos se há influência negativa de transfusão de sangue deleucotizada e irradiada pré-armazenamento no prognóstico desses pacientes em comparação a pacientes não transfundidos. **Métodos:** Estudo de coorte comparativa retrospectiva de pacientes com diagnóstico primário de câncer de canal anal localizado tratados com quimiorradioterapia concomitante com intenção curativa, que avaliou sobrevida livre de recidiva de acordo com transfusão de CH deleucotizadas e irradiadas pré-armazenamento, transfundidas 30 dias antes, durante ou até 30 dias após o tratamento oncológico. **Resultados:** 136 pacientes foram incluídos, onde, 31 (22.8%) receberam transfusão de pelo menos uma unidade de CHDI e 105 (77.2%) não transfundiram. Dos pacientes transfundidos, 22 (71%) apresentaram recidiva da doença versus 14 (13.3%) dentre os que não receberam transfusão. A análise multivariada demonstrou que pacientes que receberam transfusão apresentaram de forma independente, risco 6.7 vezes maior de recidiva [HR]: 6.7 [IC] 95% 3.4-13.2, ($p < 0.001$) quando comparados aos que não transfundiram e pacientes em estadiamento III apresentaram 3 vezes mais risco de recidiva HR: 3.0 [IC] 95% 1.4-6.5, ($p = 0.005$) quando comparados a pacientes em estágio I e II. A taxa de sobrevida livre de doença em 1 ano foi de 88.9% e num seguimento mediano de 48 meses, a sobrevida livre de doença mediana foi de 36.5 versus 146.9 meses para transfundidos e não transfundidos, respectivamente. Pacientes que transfundiram até 2 CHDIs apresentam maior tempo de sobrevida livre de doença em comparação aqueles que receberam mais unidades

(87.69 x 17.4 meses). A transfusão não interferiu na taxa de resposta completa ao tratamento oncológico. **Conclusão:** Nosso estudo fornece suporte a publicações anteriores sobre a possível relação causal entre a transfusão de CH e recorrência do câncer. Este é o primeiro estudo a sugerir o efeito prejudicial em termos de sobrevida livre de recorrência da transfusão de CH em CCA. Embora não haja associação na taxa de resposta completa ao tratamento oncológico, recomendamos cautela ao prescrever CH para pacientes com CCA localizado.

Descritores: Câncer de canal anal. Imunomodulação. Quimiorradioterapia.

ABSTRACT

Zanella CP. [Influence of blood transfusion on the prognosis of patients with anal canal cancer]. [Dissertação]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2020.

Background: Regardless of other prognostic factors, blood transfusion has been associated with cancer progression. The hypothesis is that red blood cell transfusion, especially with longer storage time, is responsible for immunomodulatory and pro-inflammatory effects, causing immunosuppression in the receptor by inhibiting Natural Killers cells and cytotoxic T cells; such effects could explain the observed increased risk of cancer recurrence or postoperative infections, morbidity and mortality reported in the literature. Yet, little is known about the frequency and influence of transfusions in patients with anal cancer treated with chemoradiotherapy with curative intent. We sought to evaluate whether there was a negative influence of transfusion of deleucotized and irradiated pre-storage blood on the prognosis of patients with anal cancer treated with chemoradiotherapy, measured by disease free survival.

Methods: Longitudinal retrospective comparative cohort study of patients with primary diagnosis of localized squamous cell carcinoma of the anus (SCCA) treated with concomitant chemoradiotherapy where disease free survival will be compared according to transfusion of deleucotized and irradiated blood cells concentrate given 30 days before, during or up to 30 days after cancer treatment. **Results:** 136 patients were included, where 31 (22.8%) received transfusion from at least one unit of red blood cells concentrate and 105 (77.2%) did not transfuse. Of the transfused patients, 22 (71%) had disease recurrence versus 14 (13.3%) among those who did not receive a transfusion. Multivariate analysis showed that patients who received transfusion presented independently, 6.7 times higher risk of recurrence (Hazard Ratio [HR]: 6.7 [IC] 95% 3.4;13.2, $p < 0.001$) when compared to those not transfused and patients with staging III had a three times higher chance of recurrence when compared to those with staging I and II SCCA (HR: 3.0 [CI] 95% 1.4-6.5, $p = 0.005$). The overall disease-free survival rate at 1 year was 88.9%; and in a median follow up of 48 months, the median disease-free survival was 36.5 versus 146.9 months for transfused and non-transfused, respectively. Patients who transfused up to 2 red blood cells concentrates have longer disease-free survival time compared to those who received more units (87.69 x 17.4 months). Transfusion did not

interfere in the complete response rate to cancer treatment. **Conclusion:** Our study provides support to previous publications about the possible causal relationship between red blood cells concentrate transfusions and cancer recurrence. This is the first study to demonstrate the detrimental effect of red cell transfusion in the disease-free survival of patients with localized SCCA. While there was no association with complete response time to cancer treatment, we recommend cautious when prescribing red blood cells concentrate to patients with localized SCCA.

Keywords: Anal canal cancer. Immunomodulation. Chemoradiotherapy

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Imagem da deleucotização de CH pré-armazenamento no D1 de coleta...	13
Figura 2	Acondicionamento das bolsas de CH para irradiação.....	15
Figura 3	Acondicionamento das bolsas de CP para irradiação.....	15
Figura 4	Equipamento utilizado para irradiar hemocomponentes celulares.....	16
Figura 5	Fluxograma dos pacientes incluídos e excluídos no estudo	22
Figura 6	Recidiva Pacientes Transfundidos e Não Transfundidos	25
Figura 7	Tempo de sobrevida livre de doença transfundidos versus não-transfundidos.....	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Representação esquemática do estadiamento em CCA.....	2
Tabela 2	Características da população elegível	23
Tabela 3	Perfil dos pacientes transfundidos	24
Tabela 4	Recaída e doença persistente após tratamento completo.....	25
Tabela 5	Regressão de Cox para sobrevida livre de doença	26
Tabela 6	Resposta completa ao tratamento.....	26

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

5-FU	5-Fluorouracil Infusional
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i> (Estadiamento de acordo com o Comitê Americano 8ª edição)
ASCUS	<i>Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado</i>
CCA	Câncer de canal anal
CEC	Carcinoma espinocelular
CH	Concentrado de Hemácias
CHDI	Concentrado de Hemácias Deleucotizada e Irradiada
CP	Concentrado de Plaquetas
CTCAE	Critérios de Terminologia de Eventos Adversos Comuns versão 5.0
ECOG	Escala de Performance
Gy	Gray
HAART	Terapia antirretroviral de alta eficácia
HB	Hemoglobina
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HPV	Papilomavírus Humano
HSIL	<i>Lesão Intra-escamosa de Alto Grau</i>
IMRT	Radioterapia de Intensidade Modulada
LSIL	<i>Lesões Intraepiteliais Escamosas de Baixo Grau</i>
PAAF	Punção Aspirativa por Agulha Fina
QT	Quimioterapia
RM	Ressonância Magnética
RT	Radioterapia
TC	Tomografia Computadorizada
TRIM	<i>Transfusion Related Immunomodulation</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Epidemiologia.....	1
1.2	Câncer de Canal Anal.....	1
1.3	Fatores de Risco	1
1.4	Diagnóstico	3
1.5	Tratamento	3
1.6	Anemia e Suporte Transfusional no CCA	5
1.7	A influência da Transusão no Prognóstico dos Pacientes com Câncer	6
2	EMBASAMENTO CIENTÍFICO.....	9
2.1	Origem da TRIM	9
2.2	Hipóteses da TRIM	10
2.3	Lesões de Armazenamento	11
2.4	Procedimentos especiais em Produtos Celulares.....	12
2.4.1	Deleucotização	12
2.4.2	Irradiação	14
3	JUSTIFICATIVA.....	17
4	OBJETIVOS	18
4.1	Objetivo Primário	18
4.2	Objetivos Secundários.....	18
5	METODOLOGIA	20
5.1	Análise Estatística.....	21
5.2	Considerações Éticas	21
6	RESULTADOS	22

7	DISCUSSÃO.....	28
8	CONCLUSÃO	32
9	REFERÊNCIAS.....	33

ANEXO

Anexo 1 Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGIA

O câncer de canal anal (CCA) é um tumor raro. Responsável por aproximadamente 2% das neoplasias malignas do intestino grosso ¹. No Brasil, não há dados fidedignos de sua incidência nos grandes registros hospitalares de câncer. Nos Estados Unidos houve 8.580 casos novos de CCA em 2018 ².

1.2 CÂNCER DE CANAL ANAL

O canal anal compreende toda a região da margem anal até o anel anorretal, tendo aproximadamente 4 cm de comprimento. Acredita-se que o CCA, se desenvolve a partir do processo inflamatório crônico dessa região, isso porque a produção e maturação celular afeta a síntese de proteínas, resultando em mutações deletérias. Diferentes tipos de neoplasias podem se desenvolver nessa região do intestino, sendo elas: adenocarcinomas, melanoma maligno, sarcomas, tumores neuroendócrinos e carcinoma espinocelular (CEC), este último corresponde a maior parte dos casos, aproximadamente 90% ao ano em países desenvolvidos, com predomínio no sexo feminino ^{1,3}. Em estágios iniciais, o CCA pode ser uma doença curável e com grandes possibilidades de preservação do órgão ¹.

1.3 FATORES DE RISCO

O Papiloma Vírus Humano (HPV) é apontado como o maior fator de risco para o CCA, detectado em 80 e 90% dos casos. O subtipo mais claramente envolvido no processo é o 16, seguido pelo tipo 18. Práticas sexuais com parceiro receptivo anal, portador do HPV 16, aumenta o risco de CCA em 33%, já os subtipos 33 e 34 são responsáveis por lesões pré-cancerosas, as quais necessitam de tratamento e acompanhamento médico ³ entretanto, outros fatores estão envolvidos na gênese do CCA, como a imunossupressão medicamentosa e a infecção do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) ^{4,5}. Com o uso da terapia

antirretroviral altamente ativa (HAART), os portadores do vírus HIV estão vivendo mais, e o diagnóstico de câncer em particular o CCA, está em evidente ascensão, ao invés de declínio, o que muito provavelmente se deve à imunossupressão crônica induzida pelo HIV e infecção persistente pelo HPV ⁵. O uso da HAART melhora o sistema imunológico, e consequentemente induz melhor resposta à doença ⁶.

O estadiamento de pacientes com CCA inclui exame clínico com toque e inspeção anorretal, ressonância magnética da pelve, tomografia abdominal e tórax, e quando possível PET-CT FDG ^{7,8,9}. É prudente avaliação ginecológica e urológica em pacientes do sexo feminino e masculino, respectivamente, para afastar qualquer lesão ocasionada pelo HPV, além de coleta de sorologia para HIV com autorização prévia do paciente ⁷.

Tabela 1 - Representação esquemática do estadiamento em CCA

Grupo de Estádio Prognóstico (EC)			
T	N	M	EC
Tis	NO	MO	O
T1	NO	MO	I
T1	N1	MO	IIIA
T2	NO	MO	IIB
T2	N1	MO	IIIA
T3	NO	MO	IIB
T3	N1	MO	IIIC
T4	NO	MO	IIIB
T4	N1	MO	IIIC
Qualquer T	Qualquer N	M1	IV

Fonte: Adaptado estadiamento anatômico/grupo prognóstico. Amin et al. ¹⁰

1.4 DIAGNÓSTICO

Na investigação e processo diagnóstico, o exame físico através de inspeção anal e toque retal é de extrema relevância. Os achados anormais são submetidos à biópsia e posterior avaliação histológica ^{6,7}. Os sinais e sintomas do CCA incluem prurido anal, presença de nodulações na região do ânus, constipação intestinal, episódios de hemorragia digestiva baixa (HDB), presença de secreção purulenta e hemática, tenesmo, alteração no aspecto das fezes, dor e até perda do controle esfinteriano ⁹.

Exames de imagem são realizados para avaliar a extensão do tumor primário e acometimento de órgãos adjacentes. Imagens obtidas através da tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) da pelve permitem checagem mais ampla, com visualização de órgãos abdominais e linfonodos regionais, além do próprio tumor e suas dimensões ⁷. Linfonodos inguinais palpáveis ou lesões suspeitas podem ser submetidos à punção por agulha fina (PAAF) para investigação ⁷.

Os tumores do canal anal são mais frequentes do que os tumores da margem anal. O epitélio de transição apresenta regiões de mucosa e epitélio escamoso, é o local onde se desenvolve grande parte das lesões, que podem ser de natureza atípica, displásica e *in situ*. A alteração celular é classificada através das diretrizes de Bethesda¹², devido as similaridades com a citologia esfoliativa. O achado em células epiteliais atípicas de significado indeterminado (ASCUS), lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LSIL) e lesões intraepiteliais de alto grau (HSIL) ^{11,12,13}.

1.5 TRATAMENTO

A terapêutica convencional consiste na combinação de quimiorradioterapia, que foi estabelecida em 1983 por Norman Nigro ¹⁴. Após algumas ressecções intestinais utilizadas para retirada de tumor e/ou amputação de órgão de pacientes com diagnóstico de CCA, muitos deles exibiam resposta patológica completa após a quimiorradioterapia, porém, muitas complicações cirúrgicas, com grande índice de infecção, disfunção urinária, impotência sexual e subsequente mortalidade também ocorriam. Nigro ¹⁴ notou que a Fluoropirimidina potencializava o efeito da radioterapia (RT) nos tumores, e propôs doses intermediárias de 36

GY à quimioterapia (QT) (5-fluorouracila e Mitomicina C). Como resultado da terapia combinada, havia controle local da doença e sobrevivência sem amputação do órgão. A quimiorradioterapia mostrou-se eficaz, com taxa de cura em 85% dos casos ^{14,15}. O CCA foi um dos primeiros tumores sólidos em que o procedimento cirúrgico foi substituído por quimiorradioterapia, conduta amplamente aceita com preservação do órgão ^{14,15}.

Atualmente no Brasil, a Mitomicina C está sendo substituída pela Cisplatina. A substituição pode ser feita em casos de indisponibilidade do medicamento no mercado farmacêutico e devido à contra indicações ao uso da Mitomicina C ¹⁵. Estudos de fase III demonstraram resultados muito semelhantes em termos de sobrevida global, sobrevida livre de doença e colostomia entre Mitomicina e Cisplatina ¹⁶.

Há relatos na literatura de pacientes que desenvolveram anemia hemolítica microangiopática, após o início da terapia combinada de Mitomicina C e 5-Fluorouracil. Exames laboratoriais demonstraram hemácias fragmentadas, anemia com intensa policromasia, plaquetopenia e déficit da função renal. Aspirados de medula óssea comprovaram produção acelerada da linha eritróide e aumento de megacariócitos, sem presença tumoral. Procedimentos de plasmaférese, transfusões sanguíneas e sessões de hemodiálise foram realizados com notável melhora, exceto da função renal, cuja sessões de hemodiálise foram mantidas ¹⁷.

Recentemente alguns estudos avaliaram a eficácia do tratamento combinado de quimiorradioterapia concomitantes. Em estudo de fase III, na Europa, o Instituto Gustave Roussy e a EORTC acompanharam 103 pacientes, comparando o tratamento de radioterapia exclusiva com tratamento combinado de 5-Fluorouracil e Mitomicina C, o resultado do estudo foi de resposta completa de 80% x 54%, e sobrevida livre de colostomia em 5 anos de com aumento de 32% no grupo da terapia combinada, resultando em maior controle loco regional da doença e diminuição do número de colostomias em casos avançadas, favorecendo a combinação com Mitomicina ¹⁶. Outro estudo semelhante realizado pela UK *Coordinating Committee on Cancer Research*, com 577 pacientes, teve resultado bastante parecido, com controle da doença em 59% x 36% dos pacientes estudados, e recidiva local menor em três anos no grupo de tratamento combinado (39% x 61%) ¹⁸.

A substituição da Mitomicina por Cisplatina foi analisada por Gerard et al. ¹⁹, e demonstrou taxa de sobrevida global em cinco anos de 84%, com toxicidade aguda e tardia aceitável.

Com avanços tecnológicos na (RT), doses de radiação podem ser ajustadas, com técnicas de modulação de intensidade (IMRT), que promovem cobertura do tumor em sua totalidade e poupam órgãos de risco das altas doses, desta forma, foi possível diminuir interrupções excessivas no tratamento e manter a integridade do esfíncter anal²⁰. Tumores que não respondem a terapia combinada, são submetidos a tratamento cirúrgico de resgate²¹.

A IMRT é uma técnica complexa que necessita de uma gama de profissionais para planejamento e execução, o que aumenta os custos gerados durante o tratamento. Um estudo recentemente publicado em território nacional, demonstrou custo-benefício a curto e longo prazo, servindo de apoio à implantação da IMRT para tumores de cabeça e pescoço no SUS (Sistema único de Saúde), a técnica foi incluída no rol da ANS (Agência Nacional de Saúde)²². No Brasil, devido aos escassos recursos financeiros designados à saúde, salvo exceções em outros diagnósticos, apenas os tumores de cabeça e pescoço tem acesso a IMRT no SUS, porque as estruturas afetadas durante o tratamento ficam próximas a estruturas íntegras sem doença e que devem ser preservadas²². A prática da IMRT trouxe ganho para pacientes em tratamento através da redução no índice de xerostomia (boca seca), disfagia e manutenção da integridade da parótida²³. A dificuldade quanto a aceitabilidade da IMRT pelo SUS para outros tipos de tumores é o custo, acompanhado da falta de evidências por estudos randomizados relacionadas aos benefícios²². As operadoras de saúde devem custear o tratamento em diferentes diagnósticos mediante indicação médica, através da Lei 9.656/98 que obriga cobertura mínima e inclui o tratamento oncológico, para esses casos contemplando RT, mas não IMRT²⁴.

1.6 ANEMIA E SUPORTE TRANSFUSIONAL NO CCA

Pacientes oncológicos apresentam anemia clinicamente importante grau 3 ou 4, em até 75% dos casos durante o tratamento²⁵. De acordo com ACTII, pacientes com CCA tratados com quimiorradioterapia, apresentam anemia grau 3 ou 4 em 26%¹⁵.

O impacto da anemia, no tratamento de pacientes oncológicos foi citado nos diagnósticos de tumor de cabeça e pescoço²⁶ e CCA²⁷. Autores relatam que anêmicos tiveram pior resposta a RT e QT²⁸.

A anemia é multifatorial²⁹, podendo surgir por perda aguda devido a própria patologia que induz sangramentos, anemia provocada por mielossupressão resultante de RT e/ou quimiorradioterapia, que podem reduzir as taxas de hematócrito e níveis de hb circulantes, tal como causar alteração na produção e maturação das células na medula óssea²⁹. O nível mínimo de hb tolerado em doentes é desconhecido, sendo considerado aceitável transfundir pacientes sintomáticos com hb abaixo de 10g/dl³⁰. Uma forma rápida e efetiva de corrigir a anemia em pacientes oncológicos é através da transfusão de CH³⁰.

É importante a melhora dos níveis de hematócrito e hb para uma boa resposta terapêutica. Curiosamente, cada unidade de hemácia armazenada possui um valor aproximado de hematócrito em 75% e costumam elevar a taxa de hb em 1-1,5 g/dl³¹. É bem estabelecida a relação entre bons níveis de hb e oxigenação tumoral em alguns tipos de câncer, porém nos tumores de canal anal, essa relação não foi explorada, embora exista alguma evidência. Um estudo retrospectivo com 100 pacientes com câncer de canal anal tratados com quimiorradioterapia mostrou que hb maior que 12g/dl pré-tratamento foi um fator prognóstico independente, juntamente com estadiamento clínico para sobrevida livre de doença²⁸. Porém, este estudo não avaliou a influência prognóstica de transfusão sanguínea.

1.7 A INFLUÊNCIA DA TRANSFUÇÃO NO PROGNÓSTICO DOS PACIENTES COM CÂNCER

A transfusão sanguínea foi associada a piores desfechos oncológicos.^{32,33,34,35} A princípio, os efeitos nocivos da transfusão sanguínea eram classificados como imunomoduladores (recorrência de câncer e infecções pós-operatórias)³⁶, e recentemente, fatores pró-inflamatórios foram descritos como responsáveis pelo aumento de lesão tecidual e menor oferta de oxigênio pelas hemácias armazenadas (falência de órgãos e morbimortalidade)³⁵.

O efeito da *Transfusion Related Immunomodulation* (TRIM) é investigada e discutido há alguns anos, mas de que maneira o sistema imunológico do receptor inicia esse processo

ainda não é bem descrito. Existem algumas hipóteses relacionadas aos leucócitos e/ou citocinas do doador, que são liberadas e sofrem alterações durante o armazenamento dos produtos sanguíneos, responsáveis por provocar inibição das células natural killers (NK) e linfócitos T citotóxicos no receptor, e portanto, predispondo os pacientes transfundidos a infecções, além de influenciar negativamente o prognóstico de cânceres como colorretal, pulmonar e hepatobiliar ³⁶.

Os efeitos pró-inflamatórios estão associados exclusivamente a mecanismos de transformação durante o armazenamento, influenciando diretamente na integridade dos produtos sanguíneos. Essas alterações também chamadas de "lesão de armazenamento", referem-se a modificações metabólicas, bioquímicas e celulares que ocorrem dentro da bolsa armazenada antes da transfusão ³⁷.

Burrows e Tartter ³², em 1982 citaram pela primeira vez que a terapia transfusional poderia resultar em maior chance de recorrência, após acompanhar pacientes submetidos à ressecção de tumores colorretais com transfusões recentes.

Alfieri et al. ³³ realizou estudo em um grupo de 254 pacientes com metástase hepática colorretal, no período de 1984 e 1999. Em análise multivariada, os pacientes politransfundidos, obtiveram pior prognóstico e a transfusão sanguínea foi apontada como principal fator preditor independente para complicações pós-operatórias.

Koch et al. ³⁴ numa amostra de 531 pacientes submetidos à ressecção de tumor colorretal, 135 (25%) foram transfundidos, onde, 53 (48%) apresentaram infecções pós-cirúrgicas, além do que as complicações infecciosas aumentaram de acordo com o número de unidades transfundidas. O total de 95 (71%) pacientes apresentaram infecções consideradas graves, haviam recebido 10 ou mais unidades de CH.

Kooby et. al. ³⁵ em estudo mais recente, analisou 1351 pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos, com o diagnóstico primário de tumor colorretal. Pacientes transfundidos com pelo menos duas unidades de CH no perioperatório tiveram uma taxa de mortalidade de 11% comparada a 1,2% para pacientes que não receberam nenhuma transfusão.

No entanto, o quanto a piora no prognóstico reportada nesses estudos de câncer, especialmente o colorretal (maioria dos estudos) se deve exclusivamente a efeitos imunomoduladores ou pró-inflamatórios causados pela transfusão ou se reflete um pior prognóstico associado a própria neoplasia, ainda é desconhecido.

O processo de deleucotização (remoção dos glóbulos brancos) de produtos sanguíneos foi aderido em meados de 90, trazendo benefícios a segurança transfusional, porém ainda existe um debate se a redução dos leucócitos em produtos celulares influencia na TRIM³⁸. Há controvérsias sobre os efeitos nocivos da TRIM, existem diferentes perspectivas em estudos variados que tentam associar a recorrência de câncer, comparando grupos de pacientes transfundidos com CHs homólogas (obtida através de doadores voluntários) comum, CHs homólogas deleucotizadas e CHs autólogas (obtida através da doação do próprio receptor)^{35,39,40}.

Heiss et al.³⁹ em estudo com 120 pacientes portadores de câncer colorretal localizado submetidos a ressecção, selecionados ao acaso para receber transfusões CHs homólogas e autólogas, demonstrou maior risco de infecção pós-operatória no grupo de transfusões homólogas (27% versus 12%); as complicações não infecciosas foram relativamente semelhantes. Não foi avaliada a recorrência do câncer.

Busch et al.⁴⁰ em estudo semelhante avaliou 475 pacientes com diagnóstico de câncer colorretal ressecado, com transfusões autólogas e homólogas. Não identificou diferença significativa entre os braços do estudo em relação a infecções, sobrevida livre de doença e recorrência de câncer. Foram 236 pacientes transfundidos com CHs homólogas e 239 pacientes transfundidos com CH autólogas. A taxa de sobrevida câncer-específica em quatro anos foi de 67% e 62%, respectivamente ($P = 0,39$), não apresentaram recorrência de câncer 66% versus 63% que apresentaram. Porém, a diferença foi significativa na recorrência de doença entre quem recebeu qualquer tipo de transfusão (1,8% e 2,1% - valores não diferem significativamente entre si) e não transfundidos, e taxa de sobrevida livre de doença em quatro anos 59% e 73%, respectivamente ($p=0,001$).

Pouco se conhece sobre a frequência e influência de transfusões em pacientes CCA tratados com quimiorradioterapia em termos de cura (sobrevida livre de doença), especialmente transfusão sanguínea de produtos deleucotizados e irradiados pré-armazenamento, prática utilizada em nosso meio.

2 EMBASAMENTO CIENTÍFICO

2.1 ORIGEM DA TRIM

Há 40 anos, foi relatado pela primeira vez o efeito da TRIM em pacientes com doença renal, beneficiados com as transfusões de CH. A prática realizada no pré-transplante renal, estava associada a melhora na sobrevida do órgão transplantado devido ao efeito imunossupressor provocado pela transfusão sanguínea. Protocolos de transfusões de pelo menos duas unidades de CHs administradas no pré-transplante forneciam resultados satisfatórios, com menor índice de rejeição do órgão. Essa associação foi explorada através de experimentos em humanos e estudos em animais ⁴¹. Em 1973, Opelz et al. ⁴² constatou a hipótese da imunossupressão provocada por transfusão sanguínea ser responsável pelo efeito positivo na sobrevida do enxerto renal pós-transplante em rins de doador cadáver incompatível.

Em 1981, Gantt ⁴³ sugeriu a possibilidade do mesmo efeito imunossupressor ocasionar a recorrência de câncer, acelerar o crescimento tumoral e induzir a formação de metástases em pacientes oncológicos poli transfundidos.

Burrows e Tartter ³², em 1982 publicaram o primeiro relatório associando a terapia transfusional e maior chance de recorrência de câncer, desencadeado através do mesmo mecanismo de imunossupressão provocada pela transfusão sanguínea após acompanhar pacientes submetidos à ressecção de tumores colorretais recém-transfundidos. Estudos também foram publicados associando transfusões de sangue e infecções bacterianas em pós-operatórios, redução de abortos consecutivos em gestantes e menor risco da doença de Crohn ^{32,44,45}.

Os supostos efeitos nocivos são desencadeados por constituintes presentes no sangue homólogo ainda desconhecidos, podendo associar um ou mais componentes já descritos ou ainda não identificados ⁴⁶.

2.2 HIPÓTESES DA TRIM

Sugere-se que a transfusão de sangue homólogo está relacionada a inibição da imunidade celular (células T citotóxicas e células natural killers), e exacerbação da imunidade humoral (plasmócitos, células derivadas dos linfócitos B). O constituinte, e/ou constituintes desconhecidos contidos nos produtos transfundidos provocariam alteração na hemostasia, através de processos inflamatórios, liberação de óxido nítrico por meio de contato com moléculas de O₂, formação de complexos imunes e outros fatores ainda não elucidados por completo. O constituinte específico do componente sanguíneo homólogo que medeia esse processo imunomodulador ou pró-inflamatório ou ambos no receptor, é bem discutido, porém permanece desconhecido devido a complexa composição do tecido sanguíneo e sistema imunológico. Todas as alterações descritas em diferentes estudos sugerem que a imunossupressão e alguns efeitos pró-inflamatórios possam ser desencadeados pela presença de leucócitos e/ou citocinas no sangue homólogo. A literatura sugere que pode haver liberação de HLA classe I e II ligante solúvel de superfície associados a fibroblastos através de leucócitos do doador, suspensos no sobrenadante de CH e CP armazenadas, e por sua vez, eles seriam o ponto de partida para desencadear a cascata regulatória com inibição da imunidade celular e amplificar a resposta da imunidade humoral ⁴⁷.

Evidências laboratoriais sugerem forte associação entre transfusão sanguínea e supressão das respostas imunes celulares, principalmente mediadas por linfócitos T e células natural killers (NK). Assim, quando antígenos estranhos entram em contato com o hospedeiro, a resposta está diminuída devido a tolerância imunológica causada pela transfusão, um efeito benéfico para que o próprio organismo possa tolerar com tranquilidade o enxerto sanguíneo, mas que pode causar prejuízo para os pacientes oncológicos devido a possível imunossupressão. Esses eventos são bem descritos em pacientes com câncer colorretal ^{47,48}.

Alguns estudos comparativos, em que pacientes que recebem transfusão de CH autólogas, assim como animais em experimentos receberam sangue sinegênicos (geneticamente idêntico) tem resposta semelhantes àqueles não transfundidos, reforçando a hipótese que algum fator presente no sangue homólogo possa influenciar o sistema imunológico do receptor ⁴⁹.

2.3 LESÕES DE ARMAZENAMENTO

Recentemente, foi descrita a chance de reduzir alguns efeitos nocivos da transfusão sanguínea através da diminuição do tempo de armazenamento dos produtos estocados na prateleira. A prática da transfusão de CH mais jovens, pode estar associada a prevenção de alguns efeitos adversos associados à morbimortalidade de pacientes graves, infecções de sítios cirúrgicos e falência de órgãos. As lesões por armazenamento estão associadas ao aparecimento dos efeitos pró-inflamatórios ⁵⁰.

O tempo de armazenamento diminui gradativamente os níveis de 2,3-difosfatoglicerato, ATP (trifosfato de adenosina), lipídeos (lisofosfatidilcolinas), e permite a liberação de substâncias biorreativas como histaminas além de fragmentos celulares. As consequências relatadas vão de diminuição da entrega e absorção de oxigênio nos tecidos, mudança na morfologia dos eritrócitos, aparecimento de reações febris, ativação de células endoteliais, TRALI (lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão) e possivelmente falência de órgãos ^{51,52}. Diante de tais descobertas é questionável o dano e o benefício da transfusão para o paciente.

O índice de redução da capacidade de transporte de oxigênio pode aumentar o risco de mortalidade em pacientes. Além do tempo que as hemácias demoram para retornar a sua morfologia original após a transfusão, pode ser demasiadamente demorado em situações em que o paciente necessita de rápida oxigenação sistêmica ⁵³.

Malone et al. ⁵⁴ estudou 15 mil pacientes politraumatizados e associou anemia e transfusão de CH como fator independente para aumento da mortalidade em até 3 vezes.

Purdy et al. ⁵⁵ estudou a associação da transfusão de CH jovens e sobrevida em pacientes com sepse. Os pacientes que faleceram receberam CHs com mais tempo de estocagem, os não sobreviventes foram transfundidos com CHs significativamente mais antigas (mediana de 24 dias) e os sobreviventes foram transfundidos com uma proporção maior de CH com menos de 10 dias de coleta (85% das transfusões).

O uso de CH jovens para transfusão é um assunto delicado, já que os produtos são adquiridos através de doações, o sangue não é um bem mercantil. Se o uso de CH jovens for estabelecido, os CHs de coleta menos recente serão descartados por vencimento e em algum momento não haverá mais sangue para transfundir, os produtos são recursos escassos e finitos ⁵⁶. Essa prática não deve ser excluída em grandes hemocentros em que há grande fluxo de

doadores, podendo ser ajustada as políticas de captação de doadores e acompanhamento de pacientes que recebem transfusão periodicamente. Os CHs têm o período de validade de 28 à 42 dias dependendo do conservante e atributos que sofreu após coleta⁵⁶.

Observando os estudos publicados até os dias atuais, não é possível afirmar com veemência onde terminam os prejuízos provocados pelas lesões de armazenamento e começam os prejuízos provocados pela contaminação dos produtos sanguíneos com leucócitos.

2.4 PROCEDIMENTOS ESPECIAIS EM PRODUTOS CELULARES

2.4.1 Deleucotização

A deleucotização de produtos sanguíneos celulares (CH e CP) é amplamente aceita, uma unidade de sangue total sem modificação contém de 2 a 3×10^9 de leucócitos. Responsável por reduzir aloimunização contra antígeno leucocitário humano (HLA), a deleucotização possui outras indicações embora não tenha todos os seus benefícios comprovados: evitar a transmissão de CMV (citomegalovírus), EBV (Epstein-barr), (HTLV I e II (Vírus de linfócito humano do tipo I e II), prevenção de reações febris e doença do enxerto-contrahospedeiro. Embora a prática da remoção dos leucócitos através de filtros seja recomendada, acredita-se que a prática é capaz de reduzir, mas não excluir todos os prejuízos associados à transfusão homóloga, pois há estudos que mostram altas taxas de infecções pós-cirúrgicas, mortalidade e falência de órgãos com uso de CH deleucotizadas^{56,57}.

Os filtros atuais, chamados de filtros de terceira geração (pré-armazenamento), removem 99,9% o correspondente a $>3 \log_{10}$ dos leucócitos, mantendo CH ou pool de 10 unidades CP final com valor $<3 \times 10^6$ de leucócitos. São dispositivos modernos compostos de camadas de fibras de poliéster ou acetato de celulose, e promovem a retenção dos leucócitos por barreira física e biológica, através de retenção de superfície, densidade de cargas e adesão celular respectivamente. Há grandes discussões no que se refere a quantidade de leucócito residual nos produtos pós-filtragem e o quanto é suficiente para desencadear os efeitos nocivos, acreditando-se que a remoção de $1 \log_{10}$, $2 \log_{10}$ e $3 \log_{10}$ pode prevenir reações transfusionais febris não-hemolíticas, transmissões de viroses e prevenir aloimunizações plaquetárias, respectivamente. Para o desenvolvimento de manifestações como a doença do enxerto contra o hospedeiro, acredita-se que é necessário 10^7 por quilo de leucócitos

mínimo para causar o dano, mas a quantidade varia de acordo com as condições imunológicas do receptor ⁵⁷.

O estudo de Jensen et al. ⁵⁸ com 197 pacientes demonstrou redução da mortalidade, falência de órgãos e infecções pós-operatórias em dez vezes quando comparou pacientes submetidos a transfusão de sangue total, e associou a pior resposta, devido a presença de leucócitos nos produtos. Em contrapartida, Hebert et al. ⁵⁹ em estudo “antes e depois” da implantação da deleucotização (pré-armazenamento), envolvendo 14.785 pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos cardíacos e ortopédicos, relatou sutil redução na mortalidade (7,03 a 6,19) e nenhum efeito significativo de infecção, ou falência de órgãos e tempo de permanência em leitos hospitalares em relação a pacientes transfundidos com CH comum versus deleucotizadas antes do armazenamento.

Entre alguns métodos utilizados para reduzir a quantidade de leucócitos, a filtração é a mais eficaz. A literatura sugere o processo de deleucotização pré-armazenamento ao invés de realizá-lo instantes antes da transfusão, devido a secreção e acúmulo de substâncias biorreativas pelos leucócitos como as citocinas e aumento de interleucinas (IL-1b, IL-6, IL-8, TNF-a) após a estocagem. A escassez de estudos sobre o tema e o alto investimento financeiro na implantação de filtros para remoção de leucócitos, são fatores limitantes importantes na mudança de protocolo em larga escala ^{60,61}.



Deleucotização de CH

Figura 1 - Imagem da deleucotização de CH pré-armazenamento no D1 de coleta

2.4.2 Irradiação

A irradiação de hemocomponentes celulares é realizada para evitar a DECHT-RT (doença do enxerto-contra-hospedeiro). Síndrome não comum que tem como sinais e sinais cutâneos, febre, náuseas, vômitos, diarreia e pancitopenia grave. Ocorre devido à presença e proliferação de linfócitos T do doador na circulação do receptor, sendo comum ter manifestações em aproximadamente 4-30 dias após a transfusão, podendo até resultar em morte. Sugere-se transfundir hemocomponentes irradiados em alguns grupos de pacientes: pacientes com diagnósticos de doença de Hodgkin, portadores de imunodeficiências congênitas, candidatos e pacientes no pós-transplante imediato de medula óssea, transfusões HLA compatíveis ou transfusão entre pessoas da mesma família, exsanguíneo transfusão e recém-nascidos prematuros ⁶².

O CH deve ser irradiada em até 14 dias após a coleta, com intuito de inativar a replicação dos linfócitos. Durante o processo de irradiação, alterações são provocadas no hemocomponente, tais como perda de potássio celular para o meio, aumento de hb livre, alterações do PH, ATP, 2,3 DPG e consumo de glicose celular. Por todas essas alterações, o CH deve ter o prazo de validade reduzido para 28 dias, à partir do 29º dia, essas alterações tornam o hemocomponente inaceitável para uso. A dose varia de 15 à 25Gy ⁵⁶, através de diferentes fontes, entre elas o Césio-137. O Irradiador deve obedecer às normas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) e *American Association of Blood Bank* (AABB), além de ser submetido a validações de controle de qualidade diário e manutenções preventivas ^{63,64}.



Irradiação de CH

Figura 2 - Acondicionamento das bolsas de CH para irradiação



Irradiação de concentrado de plaquetas

Figura 3 - Acondicionamento das bolsas de CP para irradiação



Irradiador

Figura 4 - Equipamento utilizado para irradiar hemocomponentes celulares

3 JUSTIFICATIVA

Pacientes com CCA localizado apresentam taxa de cura em 65% a 85% dos casos, dependendo do estadiamento clínico. Ao longo do tratamento oncológico, esses pacientes podem apresentar episódios de anemia e necessitar de transfusões de sangue. Diante das especulações envolvendo transfusões sanguíneas e recorrência de tumor em CCR, associado à escassez de pesquisas em CCA de um modo geral, idealizamos um estudo para avaliar se transfusões de CH podem influenciar de modo independente a sobrevida livre de recorrência nos pacientes com CCA.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar se a transfusão de hemocomponentes influenciou a chance de cura, medido através da sobrevida livre da doença (recidiva precoce [dentro de 12 meses do término do tratamento] e geral) em pacientes portadores de CCA localizado (não metastático).

4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Avaliar frequência da necessidade de transfusão;
 - ☐ Se a transfusão interferiu no tempo ou até a taxa de resposta ao tratamento onco- lógico;
 - ☐ Se número de transfusões impactou na sobrevida livre de doença;
 - ☐ Toxicidades relacionadas ao tratamento;
- Desfechos primário
 - ☐ Sobrevida livre da doença desde o término do tratamento de quimiorradioterapia e: Sendo “doença” definida por recidiva local ou sistêmica determinada por avaliação clínica e radiológica respectivamente;
- Desfechos secundários
 - ☐ Proporção de pacientes que necessitaram de transfusão antes, durante ou até 30 dias do término do tratamento;
 - ☐ Frequência de anemia de qualquer grau antes, durante ou até 30 dias após o término do tratamento, mensurado de acordo com *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) versão 5.0. (2017);
 - ☐ Resposta completa ao tratamento oncológico;
 - ☐ Taxa de sobrevida livre de recorrência dentro de 12 meses do término da quimiorradioterapia;

A resposta completa será definida através do desaparecimento clínico e radiológico da doença por tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética da pelve e biópsia

negativa. Os pacientes serão categorizados em dois grupos: resposta completa em até 6 meses e após 6 meses, calculado à partir do início da quimiorradioterapia até a confirmação da resposta completa.

5 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo retrospectivo longitudinal realizado através de levantamento do prontuário informatizado de pacientes elegíveis tratados no A.C.Camargo Cancer Center nos últimos 15 anos. Os dados de transfusão foram extraídos do sistema do Banco de Sangue (SBS Web) e os dados clínicos e laboratoriais através do prontuário eletrônico do hospital pelo hospital (MV). Os critérios de elegibilidade foram pacientes com diagnóstico primário de CCA, localizado (sem metástases) e que receberam quimiorradioterapia, admitidos e tratados no Hospital A.C.Camargo Cancer Center. Foram excluídos pacientes com estadiamento IV ao diagnóstico, e que não entraram no protocolo padrão de Cisplatina e Mitomicina C com radioterapia (RT) concomitante e Fluorouracil, pacientes que foram atendidos na instituição apenas para uma segunda opinião e, conseqüentemente perderam o seguimento.

As informações extraídas foram:

- 1 Idade, sexo e raça
- 2 Estadiamento, ECOG pré-tratamento, tipo de regime de QT e início dos ciclos e se submetidos a RT QT concomitante
- 3 Transfusão por qualquer hemocomponente transfundido
- 4 Grupo sanguíneo dos pacientes transfundidos
- 5 Resultado de sorologia positivo para HIV
- 6 Transfusões e fatores associados a necessidade da transfusão: sangramentos, compensação clínica em pacientes sintomáticos, transfusões devido a anemia durante o tratamento e devido a procedimentos cirúrgicos
- 7 Hemoglobina basal pré-tratamento oncológico
- 8 Incremento de hemoglobina após transfusão, considerando exame laboratorial após ter recebido a unidade
- 9 Recidiva/persistência da doença ou não e local: Recidiva/persistência de doença foi definida por recorrência/persistência local identificada em exame clínico e confirmada por biópsia e/ou doença a distância, identificada por exames de imagem.

Nos pacientes transfundidos, os episódios de anemia que precederam as transfusões, foram classificados de acordo com a toxicidade hematológica determinada pela CTCAE versão 5.0 (2017).

As transfusões de CHs administradas nos pacientes desse estudo, foram coletadas de doadores de sangue total, através de kits de bolsa quádrupla contendo SAG-Manitol, por sistema top e bottom da marca Fresenius Kabi.

5.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente foi realizada análise descritiva das variáveis, em que serão apresentadas as distribuições de frequência absoluta (n) e relativa (%) para as variáveis qualitativas, e as principais medidas resumo, como a média, desvio padrão, mediana, valores mínimo e máximo. As comparações entre os grupos independentes e a influência na resposta completa ao tratamento oncológico foram dadas por qui-quadrado. Para avaliar sobrevida livre de doença, utilizamos o estimador de Kaplan-Meier, e para seguimento mediano, o método de Kaplan-Meier reverso. Para obter um corte na variável número de bolsas transfundidas na análise de sobrevida livre de doença, utilizamos a técnica de cut-off.

Conduzimos análises simples e multivariada de regressão de Cox, para avaliar se uma possível influência na sobrevida livre de doença seria independente; para tanto, testamos os seguintes fatores conhecidamente associados a recidiva: transfusão de pelo menos uma unidade de CH e estadiamento clínico agrupado I, II e III; Infecção por HIV foi considerada como fator a ser incluído nas análises univariadas e multivariadas prognóstica, mas não foi possível devido baixo número de casos dentre os pacientes transfundidos (n=3). Valores de $p < 0,2$ foram considerados significativos para análises univariadas, e para análises multivariadas, valores de $p < 0,05$. O nível de significância de todas as análises adotado foi de 5%. As análises estatísticas foram realizadas por meio do software IBM SPSS versão 25.

5.2 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Essa pesquisa teve início após o consentimento da Diretoria médica do banco de sangue do A.C.Camargo Cancer Center e após aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa-CEP da instituição com registro 2616/18. O estudo está sendo realizado de acordo com o protocolo, as diretrizes de Boas Práticas Clínicas da Conferência Internacional de Harmonização (ICH GCP) e as leis e requisitos regulatórios locais aplicáveis. (Anexo 1)

6 RESULTADOS

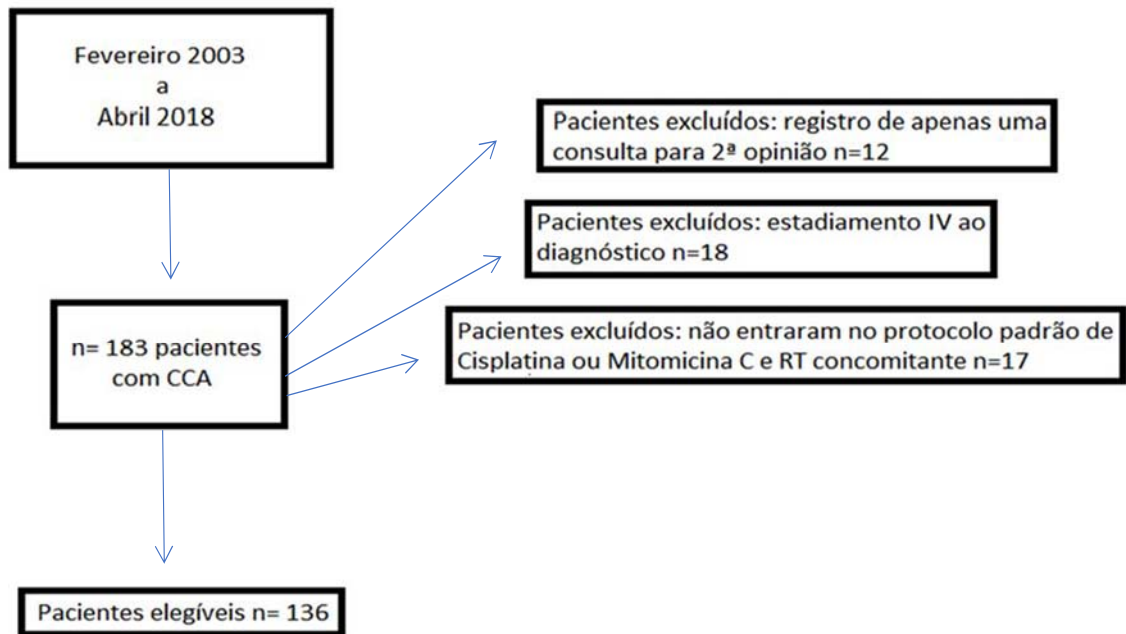


Figura 5 - Fluxograma dos pacientes incluídos e excluídos do estudo

A seguir, as características da população estão apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2 - Características da população elegível

Características	Número (%)
Total	136 (100%)
Idade (mediana, máximo e mínimo)	59 (33-88)
	Gênero
Feminino	105 (77.2%)
Masculino	31 (22.8%)
	Raça
Branco	110 (80.9%)
Pardo	25 (18.4%)
Negro	1 (0.7%)
	Quimioterapia
5-FU Mitomicina C	99 (72.8%)
5-FU Cisplatina	37 (27.2%)
	Estadiamento (AJCC 2017)
I	12 (8.8%)
II	55 (40.4%)
III	69 (50.8%)
	ECOG
0	84 (61.8%)
1	46 (33.8%)
2	5 (3.7%)
3	1 (0.7%)
	Infecção por HIV
Positivo	19 (14%)
Negativo	117 (86%)

*FU= fluorouracil

Somaram 31(22,8%) pacientes transfundidos 30 dias antes, durante ou até 30 dias após o término do tratamento oncológico, com pelo menos um CHDI, e média de 2,8 CHDIs por paciente, variando de 1 a 8 bolsas, sendo que 3 (9,7%) deles receberam pelo menos 1 dose de CP no mesmo período. A seguir, na tabela 3, estão listados os principais dados pertinentes a transfusão. Observa-se que o maior número de transfusões ocorreu durante o período de tratamento oncológico.

Tabela 3 – Perfil dos pacientes transfundidos

Paciente	Hemocomponente	Tipagem sanguínea	Hemoglobina basal	Hb e plaquetas pré-transfusão	Hb e plaquetas pós-transfusão	Estadiamento AJCC 2017	MOMENTO DA TRANSFUSÃO
FV	4 CHDIs	O+	9.1	6.1	7.9	III	durante tratamento
ABO	1 CHDI	O+	NR	8.4	9	III	durante tratamento
VF	8 CHDIs	A+	NR	6.1	7	III	durante tratamento
VTBR	2 CHDIs	A+	NR	7.6	10	III	durante tratamento
CMC	3 CHDIs	A+	NR	6.2	7	II	durante tratamento
SEM	2 CHDIs	O+	NR	7.8	8.4	III	durante tratamento
CMP	3 CHDIs	A+	NR	9.3	9.2	III	durante tratamento
MACO	1 CHDI	B+	NR	6.5	7.7	III	durante tratamento
EASR	6 CHDIs	O+	NR	6.7	8.9	III	durante tratamento
AMP	18 CPDI/2 CHDIs	B+	NR	5 mil 7.5	13 mil 7.3	II	durante tratamento
LLL	2 h CHDIs	A+	11.8	6	NR	III	após tratamento
NLGT	5 CPDI/2 CHDIs	O+	14.3	14 mil 8.6	38 mil 9	III	após tratamento
RB	4 CHDIs	O+	10.4	7.5	8	III	durante tratamento
ICC	2 CHDIs	A-	NR	8.7	8.1	II	durante tratamento
LSB	2 CHDIs	A-	NR	7.3	8.5	II	após tratamento
RCT	5 CPDI/3 CHDIs	A-	12	8.9	9.4	II	após tratamento
ASL	2 CHDIs	A+	12	7	12.8	III	durante tratamento
JEP	2 CHDIs	A+	12	9	NR	III	após tratamento
DAS	2 CHDIs	A+	10	7.6	NR	II	após tratamento
WLS	2 CHDIs	O-	11.8	7.8	11.2	III	durante tratamento
MFVN	2 CHDIs	A+	9.6	7.1	8.4	III	durante tratamento
NDP	1 CHDI	O+	NR	7.6	NR	III	durante tratamento
MSLG	1 CHDI	A+	12.6	7.2	8.5	I	após tratamento
GAC	2 CHDIs	A+	NR	8.2	NR	III	após tratamento
FARC	1 CHDI	O+	NR	8.8	NR	III	antes do tratamento
JAT	1 CHDI	A+	NR	9.1	NR	II	após tratamento
MLF	2 CHDIs	A+	12.5	9.1	NR	III	após tratamento
MLASM	2 CHDIs	O+	9.8	8.9	NR	II	durante tratamento
OFM	2 CHDIs	O+	NR	8.2	NR	III	antes do tratamento
LBS	1 CHDI	O+	NR	6	8.2	III	antes do tratamento
RL	1 CHDI	A+	NR	7.6	9.4	III	antes do tratamento

Somaram 71 bolsas transfundidas em 50 solicitações de transfusão, em que as causas da anemia variaram entre sangramento 15(30%) em vigência do tratamento oncológico 21 (42%), compensação clínica em pacientes sintomáticos 9 (18%) ou em virtude de procedimentos cirúrgicos 5(10%). No grupo dos pacientes transfundidos, a média de hb pré-transfusão foi de 7,65 g/dl (variando 6-9,1g/dl), e pós-transfusão de 8,50 g/dl (variando 7-12,8g/dl), com média de incremento de 0,9 mg/dl de hb.

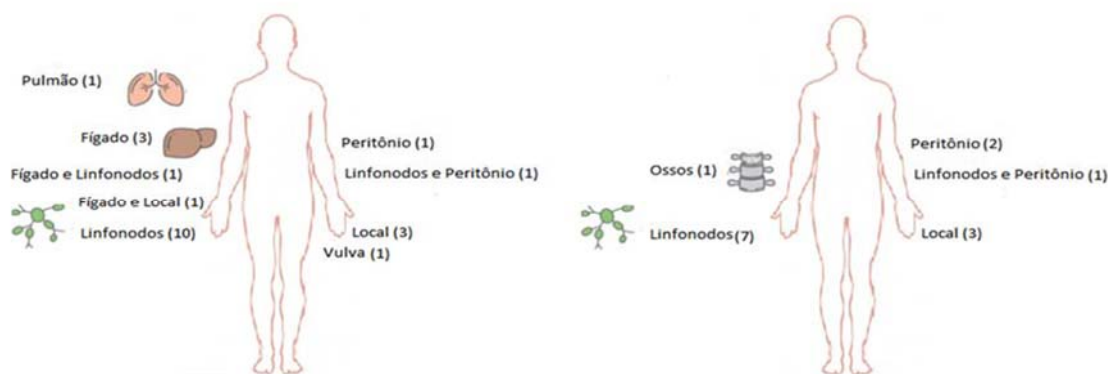
A Tabela 4 distribui os pacientes transfundidos e não transfundidos, recidivados ou com progressão por recaída e doença persistente após tratamento completo.

Tabela 4 – Recaída e doença persistente após tratamento completo

	Transfundidos	Não transfundidos
Total 136 (100%)	31 (100%)	105 (100%)
Taxa de resposta completa (113)	26 (83.9%)	87 (82.9%)
Resposta duradoura (82)	8 (30.8%)	74 (85.1%)
Recidiva ou progressão (31)	18 (69.2%)	13 (14.9%)
Doença persistente (23)	5 (16.1%)	18 (17.1%)

A toxicidade hematológica dos pacientes de acordo com a classificação da CTCAE versão 5.0, envolveram episódios de anemia grau 2 e 3, sendo 16 (32%) de grau 2, 29 (58%) anemia grau 3 e 5 (10%) das toxicidades hematológicas não puderam ser classificados por não possuírem registro com resultado de hb pré-transfusão.

O total de 36 (26,5%) pacientes apresentaram recidiva ou progressão da doença, em seguimento mediano de 48 meses, variando de 6 a 84 meses. O total de 17 (47,2%) pacientes apresentaram recidiva no período de um ano de tratamento definitivo, 19 (52,7%) em até 7 anos após o término do tratamento.

**Figura 6** – Recidiva Pacientes Transfundidos e Não Transfundidos

Num seguimento mediano de 48 meses, a mediana de sobrevida livre de doença global foi de 120 meses, sendo a taxa de sobrevida livre de doença em 1 ano de 88,9%. A sobrevida livre de doença mediana foi de 36,5 meses versus 146,9 meses para transfundidos e não transfundidos, respectivamente (Figura 7).

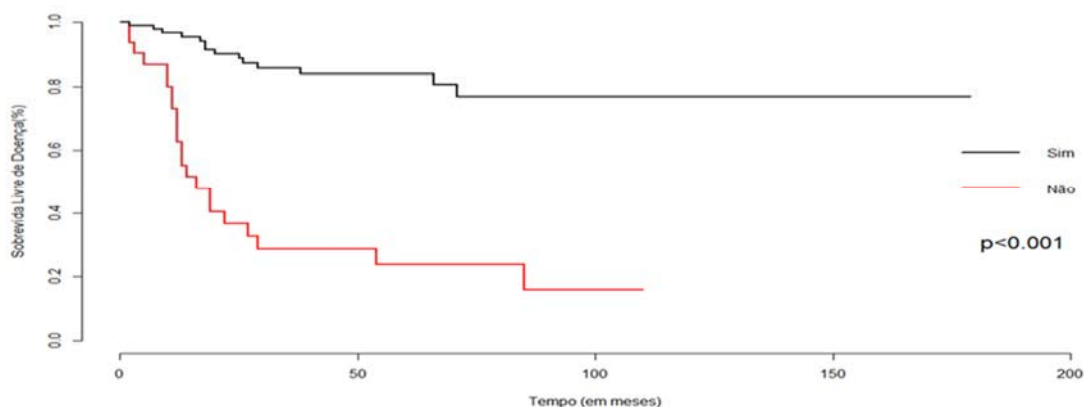


Figura 7 - Tempo de sobrevida livre de doença transfundidos versus não-transfundidos

A seguir na Tabela 5, encontram-se os resultados das análises de Cox para regressão, cuja variáveis foram transfusão e estadiamento agrupado.

Tabela 5 – Regressão de Cox para Sobrevida Livre de Doença

	Univariada			Multivariada	
	Nº	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P
Parâmetros					
Transfundidos com pelo menos 1 CHDI	22	7.5[3.8-14.7]	<0.001	6.7[3.4-13.2]	<0.001
Não transfundidos	14	1		1	
Estadiamento I e II	9	1	0.001	1	0.005
Estadiamento III	27	3.7[1.7-7.8]		3.0[1.4-6.5]	

A análise estatística associando o número de unidades transfundidas também demonstrou influência na evolução dos pacientes. Aqueles que transfundiram um total igual a 1 ou 2 CHDIs (N=24) apresentaram tempo de sobrevida livre de doença maior do que o grupo que recebeu 3 ou mais unidades (N=7): 87,69 x 17,4 meses (0,004).

A Tabela 6 resume os achados sobre transfusão e taxa de resposta.

Tabela 6 - Resposta completa ao tratamento

	Em até 6 meses	Superior a 6 meses
Transfundidos	57.70%	42.30%
Não transfundidos	64.40%	35.60%

O total de 31 pacientes recaíram após resposta completa, em 15 (48,4%) desses foram detectadas recidivas ressecáveis, estas foram submetidas a cirurgia de resgate, 6 dessas, tratadas paralelamente à quimioterapia (Carboplatina e Taxol (3), 5-Fluorouracil e Mitomicina C (2) e Capecitapina e Cisplatina (1)). Dezesesseis (51,6%) novo ChRT ou quimioterapia pura ((5-Fluorouracil e Cisplatina (14), três deles com ChRT, e onze com QT pura; Carboplatina e Taxol (2)). Em abril de 2018, 5 (16%) permanecem vivos sem câncer, 3 (9,7%) vivos com câncer, 12 (38,7%) óbitos por câncer e 11 (35,5%) não foram mais vistos. Dos pacientes submetidos à cirurgia de resgate, permanecem vivos (6), (4 sem câncer, 2 com câncer), mortos por câncer (4), não foram mais atendidos (5). No grupo de pacientes submetidos a novos ciclos de quimiorradioterapia ou QT pura: vivos sem câncer (1), vivos com câncer (1), mortos por câncer (8), nunca mais foram vistos (6).

7 DISCUSSÃO

Nosso estudo aponta a transfusão sanguínea como fator independente para a recidiva de CCA em pacientes tratados com quimiorradioterapia definitiva. Aproximadamente 70% dos transfundidos apresentaram recidiva numa mediana de 48 meses e os pacientes que receberam pelo menos uma unidade de CHDI apresentaram risco 6,7 vezes maior do que aqueles que não receberam transfusão. Estes resultados foram independentes do estadiamento clínico do CCA. O tempo de sobrevida livre de doenças foi influenciado também pela transfusão (36,5 versus 146,9 meses para transfundidos e não transfundidos, respectivamente).

Até onde sabemos, esse é o primeiro estudo a correlacionar transfusões de sangue e piora do prognóstico de pacientes com CCA tratados com quimiorradioterapia definitiva. Na literatura, não há dados da estimativa de transfusão exclusivamente em CCA. Neto e colaboradores, em estudo de 24 casos consecutivos de pacientes com diagnóstico de câncer colorretal (CCR) e CCA, localmente avançados ou recidivados submetidos a ressecção, registraram 29% transfundidos, em que o sinal ou sintoma mais relatado do período entre o diagnóstico à data do procedimento, foi sangramento retal (79,2%)⁶⁵. Em nosso estudo, os pacientes transfundidos representaram 22,8%, onde o maior número de transfusões ocorreram durante o tratamento oncológico. A toxicidade hematológica envolveu anemia grau 2 (32%) e 3 (58%) em aproximadamente 23% dos pacientes, e todos eles foram transfundidos com pelo menos um CHDI. De acordo com ACTII, pacientes com CCA tratados com quimiorradioterapia, apresentam anemia grau 3 ou 4 em 26% dos casos¹⁵, autores relataram em estudos anteriores a importância de corrigir a hb previamente, para melhor resposta ao tratamento de quimiorradioterapia^{26,27}, com evidências de que melhores respostas se concentram em pacientes com hb acima de 12 g/dl²⁵.

Há controvérsias na literatura quando autores tentam relacionar transfusão com recorrência do câncer colorretal, infecção pós-operatória e mortalidade. Houbiers et al.⁶⁶, em estudo com 697 pacientes com CCR, não encontraram diferença entre recorrência do tumor, infecção e tempo de sobrevida livre de doença pacientes que receberam transfusão de CH deleucocitadas pré-armazenamento, e CH com redução de buffy-coat, porém pacientes que

receberam transfusão de qualquer tipo, tiveram sobrevida menor em 3 anos com relação àqueles que não receberam nenhuma transfusão. Titlestad et al.⁶⁷, em estudo com 279 pacientes com CCR, não demonstrou diferença em infecções pós-cirúrgicas entre pacientes transfundidos com CH deleucotizadas pré-armazenamento e CH não modificadas. Jensen et al.⁵⁸ e Tartter et al.⁶⁸ associaram alto risco de infecções e mortalidade à transfusão homóloga, associando fortemente a presença de leucócitos de doadores nos produtos transfundidos, Gantt⁴³ sugeriu a recorrência de câncer a presença dos leucócitos, causando efeito imunossupressor. Considerando todos esses fatores, uma forte associação foi identificada em nossos resultados através das análises estatísticas utilizando cut-off, entre o número de CH transfundidas e evolução dos pacientes. Indivíduos que transfundiram até 2 unidades de CHDI tiveram tempo de sobrevida livre de doença menor do que aqueles que não receberam nenhuma transfusão. Alguns estudos já haviam feito associação inclusive, do número de CH transfundidas com risco independente para morte em outros diagnósticos^{69,70}. Rosenberg et al.⁷⁰ em estudo com 156 pacientes portadores de sarcoma que foram transfundidos durante procedimento cirúrgico e sinalizou forte influência entre o número de transfusões e pior prognóstico, quanto mais transfusões os pacientes recebiam pior era a evolução do quadro clínico. Evidente que outras causas como diagnóstico e idade implicam diretamente nessa análise, por exemplo, pacientes idosos podem apresentar mais comorbidades que podem piorar a resposta ao tratamento e consequente apresentam pior prognóstico.

Num estudo com 134 pacientes Testemunhas de Jeová que se recusaram a receber transfusão devido a crença, contrariando a indicação médica com hb <8g/dl, relatou 50 mortes em que 23 foram supostamente atribuídas à anemia, porém a mesma concentração de hb foi encontrada em vivos⁷¹. Não é descrito um gatilho para transfusão de pacientes com CCA. Os pacientes são avaliados clínica e laboratorialmente para identificar o nível de hb tolerado. A sugestão é que em valores de hemoglobina que oscilam entre 6-10g/dl, haja avaliação médica individual paciente a paciente, onde a clínica é soberana sobre a concentração crítica de hb para cada indivíduo.

Nossos resultados não demonstraram influência da transfusão sanguínea no tempo de resposta completa ao tratamento oncológico, mas influenciaram a sobrevida livre de doença. A hipótese provável é que, o efeito imunossupressor provocado pelo sangue se dê de modo tardio, o que reforça essa possibilidade é o número de pacientes que progrediram após um ano do término do tratamento (N=19). Há controvérsias sobre a melhor forma de resgatar

pacientes com recaída ou progressão da doença após tratamento curativo. Alguns pesquisadores sugerem procedimentos cirúrgicos de resgate mais efetivos nesses casos ^{72,73}. Outros autores recomendam o tratamento de pacientes com recaída ou progressão da doença, através da associação de novos ciclos de quimiorradioterapia com procedimentos cirúrgicos ^{74,75}, ou apenas QT pura ⁷⁶. Aproximadamente 50% dos pacientes do nosso estudo que recaíram foram submetidos às cirurgias de resgate, 40% permanecem vivos (4 sem câncer, 2 com câncer), e pacientes submetidos a novos ciclos de QT pura ou quimiorradioterapia, 12,5% permanecem vivos (1 com câncer, 1 sem câncer).

O sistema imunológico dos pacientes desse estudo não foi analisado após as transfusões, devido seu caráter retrospectivo. Portanto, não foi possível identificar de que maneira o organismo se comporta frente às transfusões de sangue e se há de fato uma imunossupressão provocada pelo sangue homólogo, ou se esse fator pode ser excluído após transfusões com hemocomponentes deleucotizados no primeiro dia de coleta. A literatura é falha e não dispõe de estudos capazes de alcançar essas respostas. Diante de tantos resultados contraditórios, as descobertas tornam-se especulações. A falta de controle sobre alguns fatores inerentes ao processo de transfusão como tempo de estocagem das unidades, liberação de substâncias biorreativas e fatores emergentes que podem estar envolvidos no ato transfusional trazem a reflexão sobre o momento em que a transfusão não deve ser postergada.

A correção dos níveis de hb pré quimiorradioterapia exige ajuste fino. Não existe um gatilho pré-determinado para transfusão em CCA. De um lado pesquisadores alertam o risco de recorrência do câncer em diferentes tipos de tumores e bem descritos em CCR ^{32,33,39,43} devido a imunossupressão provocada pela transfusão sanguínea, e por outro lado, há relatos de pior resposta ao tratamento oncológico e sobrevida livre de doença ²⁸ em pacientes anêmicos. O grande desafio é identificar a hb mínima tolerada por cada paciente durante o tratamento, tendendo a transfundir apenas quando estritamente necessário (sintomáticos, com exame clínico e laboratorial que justifique conduta) ³⁴.

Dos pacientes transfundidos, 4 deles receberam transfusão antes do tratamento, com hb de até 8,8 g/dl e 10 receberam transfusão após o término do tratamento com resultado de hb de até 9,1 g/dl. Sabemos que os resultados laboratoriais isolados, não bastam como parâmetro para indicação de transfusão, a avaliação clínica é imprescindível. Embora o resultado de hb desses pacientes citados estivesse abaixo de 10g/dl, a indicação da transfusão

deveria estar relacionada a descompensação clínica ⁷⁷. Por algumas vezes, o prontuário médico não justificou a transfusão com resultado de hb e/ou motivo evidente após avaliação clínica, foi necessário consultar outros meios. O sistema de gerenciamento do banco de sangue e do laboratório de apoio foram investigados em busca de respostas, que nem sempre eram satisfatórias, por exemplo, nos casos relatados em que a toxicidade hematológica pré-transfusão não pôde ser classificada, pois os pacientes foram submetidos à transfusão sanguínea sem resultado de hb prévia informada. Fica a reflexão: Essas transfusões eram imprescindíveis para a recuperação desses pacientes? Se bem orientados quanto ao retorno ao pronto atendimento para nova avaliação médica, mediante o aparecimento de sinais e sintomas que oferecessem risco, seria adequado? Com o intuito de reduzir ao máximo a exposição dos pacientes aos riscos, a equipe médica deve ser criteriosa ao indicar uma transfusão sanguínea ⁷⁷.

Identificamos algumas limitações em nosso estudo. Como qualquer outro trabalho retrospectivo que depende da análise de um banco de dados, com prontuários antigos de até 15 anos atrás, a acurácia dos dados clínicos pode ser questionada. Outra limitação importante foi a falta de conhecimento sobre o tempo de estocagem dos CHDI transfundidas, e dose e intensidade das RT. Nosso número de pacientes com infecção por HIV foi pequeno e não pudemos incluir este fator conhecidamente prognóstico na nossa análise multivariada. A vantagem foi a originalidade do estudo, ter acompanhado pacientes que receberam transfusão de CH 100% deleucotizadas e irradiadas no primeiro dia de estocagem após coleta, reduzindo o máximo possível de contaminação do sangue doado com leucócitos e citocinas, além de acessar o histórico de outros bancos de sangue de sangue para excluir a possibilidade desses pacientes terem transfundido fora da instituição com outros produtos que não deleucotizados e irradiados no D1 de coleta.

Diante dos achados intrigantes, sugerimos prudência na indicação de transfusões sanguíneas. Acreditamos que novos estudos multicêntricos e prospectivos, com comparação de respostas imunológicas pré e pós transfusão, envolvendo transfusões de sangue com CH deleucotizadas no primeiro dia de coleta, contendo informações sobre tempo de estocagem desses CHs, e expondo um número maior de pacientes, com diagnóstico por exemplo CCR, possa ajudar a elucidar melhor o fenômeno da imunomodulação provocada por transfusões sanguíneas.

8 CONCLUSÃO

Os resultados sugerem efeitos prejudiciais após transfusão em pacientes com CCA localizado e tratados com quimiorradioterapia padrão, interferindo na sobrevida livre de doença, independentemente do estadiamento clínico. Ainda que não observemos associação com o tempo de resposta completa ao tratamento oncológico, nossos achados corroboram com estudos que apontam para associação entre transfusões de sangue e recorrência de câncer. Propomos que as transfusões sanguíneas deleucotizadas e irradiadas no primeiro dia de coleta não devam ser contra-indicadas se há motivos clínicos claros, como sangramentos e/ou anemia sintomática. Porém, recomendamos que as mesmas devam ser indicadas com cautela em pacientes com CCA.

9 REFERÊNCIAS

- 1 Cruz GMG. Coloproctologia - propedêutica nosológica. Rio de Janeiro: Revinter; 2000. Tumores malignos no ânus e canal anal; p.1187-96.
- 2 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019;69(1):7–34.
- 3 Nakamura AR, Ferrigno R, Salvajoli JV, Nishimoto IN, Davi Filho WJ, Lopes A. Tratamento conservador do carcinoma do canal anal. Rev Col Bras Cir. 2005;32(1):23-31.
- 4 Soares PC. Identificação do papilomavírus humano em doentes com carcinoma de células escamosas do canal anal e sua relação com o grau de diferenciação celular e estadiamento. Rev Bras. Colo-Proctol. (Rio de Janeiro). 2011;31(1):8-16.
- 5 Nelson VM, Benson AB 3rd. Epidemiology of anal canal cancer. Surg Oncol Clin N Am. 2017 Jan;26(1):9-15.
- 6 Crum-Cianflone NF, Hullsiek KH, Marconi V, Weintrob A, Ganesan A, Barthel RV, et al. Trends in the incidence of cancers among HIV-infected persons and the impact of antiretroviral therapy: authors' reply. AIDS. 2009 Aug 24;23(13):1791-2.
- 7 Oliveira CRS, Moniz CMV. Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica-SBOC: câncer do canal anal. Disponível em: <https://bit.ly/3hYRmS>. [2020 set 12]
- 8 Jones M, Hruby G, Solomon M, Rutherford N, Martin J. The Role of FDG-PET in the initial staging and response assessment of anal cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg Oncol. 2015 Oct;22(11):3574-81.
- 9 Jay N. Elements of an anal dysplasia screening program. J Assoc Nurses AIDS Care. 2011 Nov-Dec;22(6):465-77.

- 10 Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer; 2017.
- 11 Guimarães AP, Matos D, Segreto R, Forones NM. Carcinoma espinocelular de canal anal: análise de 11 casos. Arq Gastroenterol. 2001; 31(1):9-13.
- 12 Abdul-Karim FW, Powers CN, Berek JS, Sherman ME, Tabbara SO, Sidawy MK. Atypical squamous cells. In: Solomon D, Nayar R, editors. The Bethesda System for reporting cervical cytology: definitions, criteria, and explanatory notes. 2nd ed. New York: Springer 2004. p.121-5.
- 13 Nakijama GS, Santos RT, Alves VAF, Habr-Gama A. Carcinoma de ânus: aspectos epidemiológicos, histológicos, imuno-histológicos e por hibridação in situ. Arq Bras Cir Digestiva. 2001;14(3):133-8.
- 14 Nigro ND. An evaluation of combined therapy for squamous cell cancer of the anal canal. Dis Colon Rectum. 1984 Dec;27(12):763-6.
- 15 James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM, Cunningham D, Myint AS, Saunders MP, et al. 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.
- 16 Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, Rougier P, Bosset JF, Gonzalez DG, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy to superior radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of 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.
- 17 Godes M, Camps C, Martínez A. Anemia hemolítica microangiopática asociada al tratamiento con mitomicina-C [Microangiopathic hemolytic anemia associated with mitomycin-C treatment]. An Med Interna. 1991 Dec;8(12):611-3.

- 18 Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research. *Lancet*. 1996 Oct 19;348(9034):1049-54.
- 19 Gerard JP, Chapet O, Samiei F, Morignat E, Isaac S, Paulin C, et al. Management of inguinal lymph node metastases in patients with carcinoma of the anal canal: experience in a series of 270 patients treated in Lyon and review of the literature. *Cancer*. 2001 Jul 1;92(1):77-84.
- 20 Kachnic LA, Tsai HK, Coen JJ, Blaszkowsky LS, Hartshorn K, Kwak EL, et al. 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.
- 21 Touboul E, Schlienger M, Buffat L, Lefkopoulos D, Pène F, Parc R, et al. Epidermoid carcinoma of the anal canal: results of curative-intent radiation therapy in a series of 270 patients. *Cancer*. 1994 Mar 15;73(6):1569-79.
- 22 Agência Nacional de Saúde Suplementar-ANS. Parecer Técnico nº 42/GEAS/GGRAS/DIPRO/2018: cobertura: técnica minimamente invasiva, laser, navegador, robótica, escopias, radiofrequência. Disponível em: <https://bit.ly/3nnjptj>. [2020 set 10]
- 23 Marta GN, Weltman E, Ferrigno R. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) versus 3-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT) for head and neck cancer: cost- effectiveness analysis. *Rev Assoc Med Bras*. (1992). 2018 Apr;64(4):318-323.
- 24 Brasil. Câmara dos Deputados. Centro de Documentação e Informação. Lei nº 9.656, de 3 de junho de 1998. Dispõe sobre os planos e seguros privados de assistência à saúde. Disponível em: <https://bit.ly/38qFVxi>. [2020 set 7].
- 25 Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst*. 1999 Oct 6;91(19):1616-34.

- 26 Harrison LB, Chadha M, Hill RJ, Hu K, Shasha D. Impact of tumor hypoxia and anemia on radiation therapy outcomes. *Oncologist*. 2002;7(6):492-508.
- 27 Oblak I, Petric P, Anderluh F, Velenik V, Fras PA. Long term outcome after combined modality treatment for anal cancer. *Radiol Oncol*. 2012 Jun;46(2):145-52.
- 28 Oblak I, Cesnjevar M, Anzic M, Hadzic JB, Ermenc AS, Anderluh F, Velenik V, Jeromen A, Korosec P. The impact of anaemia on treatment outcome in patients with squamous cell carcinoma of anal canal and anal margin. *Radiol Oncol*. 2016 Feb 16;50(1):113-20.
- 29 Cançado RD, Chiatoni CS. Anemia de doença crônica. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2002;24(2):127-36.
- 30 Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Guia para uso de hemocomponentes. 2ª ed. 1ª reimpressão. Brasília; 2015. Disponível em: <https://bit.ly/2JUS83M>. [2020 out 12]
- 31 Ministério da Saúde. Técnico em hemoterapia: livro texto. Brasília; 2013. Disponível em: <https://bit.ly/3ntTIHH>. [2020 out 12]
- 32 Burrows L, Tartter P. Effect of blood transfusions on colonic malignancy recurrent rate. *Lancet*. 1982 Sep 18;2(8299):662.
- 33 Alfieri S, Carriero C, Caprino P, Di Giorgio A, Sgadari A, Crucitti F, Doglietto GB. Avoiding early postoperative complications in liver surgery. A multivariate analysis of 254 patients consecutively observed. *Dig Liver Dis*. 2001 May;33(4):341-6.
- 34 Koch M, Antolovic D, Reissfelder C, Rahbari NN, Holoch J, Michalski I, et al. Leucocyte- depleted blood transfusion is an independent predictor of surgical morbidity in patients undergoing elective colon cancer surgery: a single-center analysis of 531 patients. *Ann Surg Oncol*. 2011 May;18(5):1404-11.

- 35 Kooby DA, Stockman J, Ben-Porat L, Gonen M, Jarnagin WR, Dematteo RP, et al. Influence of transfusions on perioperative and long-term outcome in patients following hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg.* 2003 Jun;237(6):860-9; discussion 869-70.
- 36 Blajchman MA. Immunomodulation and blood transfusion. *Am J Ther.* 2002 Sep-Oct;9(5):389-95.
- 37 Greenwalt TJ, Zehner Sostok C, Dumaswala UJ. Studies in red blood cell preservation. 1. Effect of the other formed elements. *Vox Sang.* 1990;58(2):85-9.
- 38 Fergusson D, Hebert P, Shapiro S. The before/after study design in transfusion medicine: methodologic considerations. *Transfus Med Rev.* 2002 Oct;16(4):296-303.
- 39 Heiss MM, Mempel W, Jauch KW, Delanoff C, Mayer G, Mempel M, et al. Beneficial effect of autologous blood transfusion on infectious complications after colorectal cancer surgery. *Lancet.* 1993 Nov 27;342(8883):1328-33.
- 40 Busch OR, Hop WC, Hoyneck van Papendrecht MA, Marquet RL, Jeekel J. Blood transfusions and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 1993 May 13;328(19):1372-6.
- 41 Alexander JW, Pearson TC, Morris PJ, Wood KJ. Donor-specific unresponsiveness to cardiac allografts in the mouse: an examination of mechanisms. *Transplant Proc.* 1991 Feb;23(1 Pt 1):726-8.
- 42 Opelz G, Sengar DP, Mickey MR, Terasaki PI. Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transplant Proc.* 1973 Mar;5(1):253-9.
- 43 Gantt CL. Red blood cells for cancer patients. *Lancet.* 1981 Aug 15;2(8242):363.
- 44 Mowbray JF, Gibbings C, Liddell H, Reginald PW, Underwood JL, Beard RW. Controlled trial of treatment of recurrent spontaneous abortion by immunisation with paternal cells. *Lancet.* 1985 Apr 27;1(8435):941-3.

- 45 Peters WR, Fry RD, Fleshman JW, Kodner IJ. Multiple blood transfusions reduce the re- currence rate of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 1989 Sep;32(9):749-53.
- 46 Gianotti L, Pyles T, Alexander JW, Fukushima R, Babcock GF. Identification of the blood component responsible for increased susceptibility to gut-derived infection. *Transfusion*. 1993 Jun;33(6):458-65.
- 47 Vamvakas EC. Possible mechanisms of allogeneic blood transfusion-associated postoperative infection. *Transfus Med Rev*. 2002 Apr;16(2):144-60.
- 48 Vamvakas EC, Carven JH, Hibberd PL. Blood transfusion and infection after colorectal cancer surgery. *Transfusion*. 1996 Nov-Dec;36(11-12):1000-8.
- 49 Blajchman MA, Bardossy L, Carmen R, Sastry A, Singal DP. Allogeneic blood transfusion- induced enhancement of tumor growth: two animal models showing amelioration by leukodepletion and passive transfer using spleen cells. *Blood*. 1993 Apr 1;81(7):1880-2.
- 50 Mynster T, Nielsen HJ. The impact of storage time of transfused blood on postoperative infectious complications in rectal cancer surgery. Danish RANX05 Colorectal Cancer Study Group. *Scand J Gastroenterol*. 2000 Feb;35(2):212-7.
- 51 Stack G, Baril L, Napychank P, Snyder EL. Cytokine generation in stored, white cell-reduced, and bacterially contaminated units of red cells. *Transfusion*. 1995 Mar;35(3):199-203.
- 52 Sillian CC, Elzi DJ, Heister AA. Plasma from stored platelets and red cells activate human pulmonar endotelial cells. [abstract] *Transfusion*: 1998;38(suppl 10):96s. [Presented at 51st Annual Meeting; Philadelphia, Pennsylvania; Oct. 31-Nov. 4, 1998]
- 53 Marik PE, Sibbald WJ. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA*. 1993 Jun 16;269(23):3024-9.

- 54 Malone DL, Dunne J, Tracy JK, Putnam AT, Scalea TM, Napolitano LM. Blood transfusion, independent of shock severity, is associated with worse outcome in trauma. *J Trauma*. 2003 May;54(5):898-905; discussion 905-7.
- 55 Purdy FR, Tweeddale MG, Merrick PM. Association of mortality with age of blood transfused in septic ICU patients. *Can J Anaesth*. 1997 Dec;44(12):1256-61.
- 56 Ministério da Saúde. Portaria 158 de 16 de fevereiro de 2016. Disponível em: <https://bit.ly/3q1fvlj>. [2020 out 20]
- 57 Akahoshi M, Takanashi M, Masuda M, Yamashita H, Hidano A, Hasegawa K, et al. A case of transfusion associated graft-versus-host disease not prevent by white cell - reduction filtros. *Transfusion*. 1992 Feb;32(2):169-72.
- 58 Jensen LS, Andersen AJ, Christiansen PM, Hokland P, Juhl CO, Madsen G, et al. Postoperative infection and natural killer cell function following blood transfusion in patients undergoing elective colorectal surgery. *Br J Surg*. 1992 Jun;79(6):513-6.
- 59 Hébert PC, Fergusson D, Blajchman MA, Wells GA, Kmetz A, Coyle D, et al. Clinical outcomes following institution of the Canadian universal leukoreduction program for red blood cell transfusions. *JAMA*. 2003 Apr 16;289(15):1941-9.
- 60 Perkins HA. Is white cell reduction cost-effective? *Transfusion*. 1993 Aug;33(8):626-8.
- 61 Andreu G. Early leukocyte depletion of cellular blood components reduces red blood cell and platelet storage lesion. *Semin Hematol*. 1991;28(1):22-5.
- 62 Busch OR, Hop WC, Hoyneck van Papendrecht MA, Marquet RL, Jeekel J. Blood transfusions and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 1993 May 13;328(19):1372-6.
- 63 Guidelines on gamma irradiation of blood components for the prevention of transfusion- associated graft-versus-host disease. BCSH Blood Transfusion Task Force. *Transfus Med*. 1996 Sep;6(3):261-71.

- 64 Hillyer CD, Tiegerman KO, Berkman EM. Evaluation of the red cell storage lesion after irradiation in filtered packed red cell units. *Transfusion*. 1991 Jul-Aug;31(6):497-9.
- 65 Mesquita Neto JWB, Machado DB, Macedo DJ, Cordeiro DF, Brito EV, Costa MV. 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;43(2):93-101.
- 66 Houbiers JG, Brand A, van de Watering LM, Hermans J, Verwey PJ, Bijnen AB, et al. Randomised controlled trial comparing transfusion of leucocyte-depleted or buffy-coat- depleted blood in surgery for colorectal cancer. *Lancet*. 1994 Aug 27;344(8922):573-8.
- 67 Tiestald IL, Ebbesen LS, Ainworth AP, Lillevang ST, Qvist N, Georgsen J. Leucocyte depletion of blood components does not significantly reduce risk of infectious complication: results of a double-blind, randomized study. *Int J Colorectal Dis*. 2001 Jun;16(3):147-53.
- 68 Tartter PI, Mohandas K, Azar P, Endres J, Kaplan J, Spivack M. Randomized trial comparing packed red cell blood transfusion with and without leukocyte depletion for gastrointestinal surgery. *Am J Surg*. 1998 Nov;176(5):462-6.
- 69 Spiess BD, Ley C, Body SC, Siegel LC, Stover EP, Maddi R, et al. Hematocrit value on intensive care unit entry influences the frequency of Q-wave myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. The Institutions of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia. Research Group. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;116(3):460-7.
- 70 Rosenberg SA, Seipp CA, White DE, Wesley R. Perioperative blood transfusions are associated with increased rates of recurrence and decreased survival in patients with high-grade soft-tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol*. 1985 May;3(5):698-709.

- 71 Viele MK, Weiskopf RB. What can we learn about the need for transfusion from patients who refuse blood? The experience with Jehovah's Witnesses. *Transfusion*. 1994 May;34(5):396-401.
- 72 Faynsod M, Vargas HI, Tolmos J, Udani VM, Dave S, Arnell T, et al. Patterns of recurrence in anal canal carcinoma. *Arch Surg*. 2000 Sep;135(9):1090-3; discussion 1094-5.
- 73 Allal AS, Laurencet FM, Reymond MA, Kurtz JM, Marti MC. Effectiveness of surgical salvage therapy for patients with locally uncontrolled anal carcinoma after sphincter- conserving treatment. *Cancer*. 1999 Aug 1;86(3):405-9.
- 74 Longo WE, Vernava AM 3rd, Wade TP, Coplin MA, Virgo KS, Johnson FE. Recurrent squamous cell carcinoma of the anal canal. Predictors of initial treatment failure and results of salvage therapy. *Ann Surg*. 1994 Jul;220(1):40-9.
- 75 Martenson JA, Lipsitz SR, Lefkopoulou M, Engstrom PF, Dayal YY, Cobau CD, et al. Results of combined modality therapy for patients with anal cancer (E7283). An Eastern Cooperative Oncology Group study. *Cancer*. 1995 Nov 15;76(10):1731-6.
- 76 Flam M, John M, Pajak TF, Petrelli N, Myerson R, Doggett S, et al. 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.
- 77 Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, Fergusson DA, Triulzi D, Doree C, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Oct 12;10(10):CD002042.

Anexo 1 - Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP



A.C. Camargo Cancer Center
Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

**COMITÊ DE ÉTICA
EM PESQUISA - CEP**

APROVAÇÃO

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antônio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em reunião de **23/10/2018**, **aprovaram** a realização do projeto nº. **2616/18** intitulado: **“Influência dos efeitos imunomoduladores provocados por transfusões sanguíneas no prognóstico de pacientes com câncer de canal anal.”**

Pesquisador Responsável: Dra. Rachel Simões Pimenta Riechelmann.
Aluno: Caroline Pouza de Oliveira (Mestrado)

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).

São Paulo, 06 de novembro de 2018.

Atenciosamente,

Dra. Sandra Caíres Serrano
2ª. Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa