

Exclusión de médula ósea con radioterapia

José Manuel García-Ramírez^{1*}, Amalia Padilla-Rico² y Jheymmy Ortiz-Martínez³

¹Departamento de Radioterapia, Cancer Center Tec100, Querétaro; ²Departamento Oncología Médica, Cancer Center Tec100, Querétaro;

³Departamento Radioterapia, Cancun Oncology Center, Cancún, Q.R., México

Resumen

El diseño de terapias eficaces en pacientes con cáncer se basa en encontrar el equilibrio entre las toxicidades tisulares y la dosis terapéutica. Los tratamientos para enfermedades en regiones corporales con una gran reserva de médula ósea activa pueden impedir la capacidad de administrar un régimen completo de quimioterapia y radioterapia. Existen muchas técnicas de imagen que han permitido la identificación de regiones hematopoyéticamente activas en la médula ósea, dichas zonas activas podrían limitarse en dosis con técnicas avanzadas de radioterapia tales como la radioterapia de intensidad modulada. Lograr la restricción de dosis de radiación a las regiones activas de médula ósea podría reducir la toxicidad hematológica, mejorar la tolerancia a los campos de radiación, la quimioterapia, evitar hospitalizaciones y disminuir la necesidad de transfusiones y/o aplicación de factores estimulantes de colonias. El objetivo de la presente revisión es difundir el conocimiento de las técnicas de radioterapia con preservación de médula ósea que pueden ser aplicables en nuestro medio, y fomentar así su aplicación a las enfermedades tratadas con radioterapia y quimioterapia con el fin de mejorar el costo beneficio para los pacientes.

Palabras clave: Radioterapia guiada por imagen. Radioterapia de intensidad modulada. Toxicidad hematológica. Preservación de la médula ósea.

Exclusion of bone marrow with radiotherapy

Abstract

The design of effective chemoradiation therapies for cancer patients relies on finding the balance between normal tissue toxicities and a therapeutic dose. Treatments for diseases in regions with a large reservoir of active bone marrow can impede the ability to deliver a full chemotherapy and radiation therapy regimen. There are many image techniques that have allowed the identification of hematopoietically active regions of bone marrow that could be spared with advanced radiotherapy techniques such as intensity modulated radiotherapy. Limiting the radiation dose to proliferating bone marrow might reduce the severity of hematologic toxicity, improve tolerance to radiation fields, chemotherapy, prevent hospitalization and decrease the need for transfusions or growth factors. The objective of this review is to define bone marrow sparing radiotherapy techniques that may be applicable to diseases treated with radiotherapy and chemotherapy in order to improve cost benefit to patients.

Key words: Image guided radiotherapy. Intensity modulated radiation therapy. Sparing bone marrow. Hematologic toxicity.

Correspondencia:

*José Manuel García-Ramírez

E-mail: neurojoma@hotmail.com

1665-9201/© 2019 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer México SA de CV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 23-07-2018

Fecha de aceptación: 01-03-2019

DOI: 10.24875/j.gamo.19000157

Disponible en internet: 01-04-2019

Gac Mex Oncol. 2019;18:34-41

www.gamo-smeo.com

Introducción

La médula ósea (MO) es un tejido de alta renovación celular, un factor que limita la aplicación de quimioterapia e irradiación es la toxicidad asociada con la mielosupresión. El continuo avance en el conocimiento de las células madre hematopoyéticas y su microambiente han permitido idear procedimientos que pueden eludir esta toxicidad¹. Se han propuesto estudios de imagen como la resonancia magnética, la tomografía computarizada por emisión de fotón único y la tomografía por emisión de positrones para identificar las regiones hematopoyéticamente activas²⁻⁴. Algunas técnicas de teleterapia tales como la Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT) pueden utilizarse para excluir la MO activa fomentando su preservación, mejorando así la tolerancia a los campos de radiación, la quimioterapia, prevenir hospitalizaciones y disminuir la necesidad de transfusiones o factores estimulantes de granulocitos^{5,6}. El objetivo de la presente revisión es fomentar el conocimiento e incorporación de las técnicas de preservación de MO con radioterapia en nuestro medio.

Anatomía y distribución de la médula ósea

La MO está compuesta principalmente por dos compartimentos celulares, el hematopoyético y el estromal; habitualmente se clasifica como médula roja, médula amarilla, componentes óseos y un sistema de soporte (estroma). La médula roja representa el tejido activo hematopoyético, con alta capacidad de autorrenovación, proliferación y diferenciación en líneas celulares después de la estimulación por diferentes factores de crecimiento^{7,8}, su desarrollo está regulado localmente por las células estromales, lo que sugiere un microambiente inductivo hematopoyético y no solamente de soporte⁹.

Al nacer, la médula roja está presente en todo el esqueleto, la conversión de la médula inicia en el esqueleto apendicular distal y continúa en los huesos más proximales.

A los 25 años de edad, la distribución adulta de la médula roja persiste en el esqueleto axial, el húmero proximal y el fémur proximal; los principales sitios funcionales son la pelvis y las vértebras, que representan el 60% de la médula ósea total del cuerpo. En edad más avanzada, puede haber una mayor conversión de médula roja a amarilla, incluido el esqueleto axial. Utilizando los porcentajes medios de captación de fluorotimidina por región corporal, Campbell, et al. crearon un atlas

Tabla 1. Atlas de distribución de médula ósea funcional

| Sitio | Porcentaje de médula ósea activa |
|----------------------------------|----------------------------------|
| Pelvis | 22.8% |
| Columna torácica | 17.7% |
| Costillas, clavícula y escápula | 16.6% |
| Columna lumbar | 14.8% |
| Sacro | 7.2% |
| Base de cráneo y huesos faciales | 6% |
| Fémur proximal bilateral | 5.7% |
| Columna cervical | 3.7% |
| Húmero proximal bilateral | 3.5% |
| Esternón | 2.0% |

Datos derivados de Campbell BA. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92:1035-43¹⁰.

de la distribución de la médula ósea funcional definidos por sexo y edad en una cohorte de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (Tabla 1). En dicho estudio se encontró que las mujeres tenían mayores proporciones de la médula ósea funcional en la pelvis (23.9 vs. 22.2%, $p = 0.038$), ambos fémur proximales (6.9 vs. 5.1%, $p < 0.01$), y cráneo (7.9 vs. 5.1%, $p < 0.01$). Los hombres tenían mayores proporciones de la médula ósea funcional en el esternón (2.2 vs. 1.5%, $p < 0.01$), así como costillas, clavículas y escápulas (18.5 vs. 13.0%, $p < 0.01$). Este atlas podría ser una herramienta útil para guiar la planeación con radioterapia, sin embargo, cada caso debe individualizarse¹⁰.

Radiobiología hematopoyética y estromal

El desarrollo de técnicas para ensayos de colonias de células hematopoyéticas ha permitido el estudio de los efectos de irradiación. En general las curvas de supervivencia tienen hombros pequeños¹¹. Las curvas de supervivencia se caracterizan por dos parámetros, la «n» y la «Do». El hombro en la curva de supervivencia indica que las células son capaces de reparar el daño subletal. Esto se expresa mediante el número de extrapolación «n» (la intersección de la porción recta de la curva con el eje y) o la dosis cuasiumbral «Dq». La pendiente de la porción recta de la curva de supervivencia representa la radiosensibilidad de las células a niveles de dosis más altos y se expresa como «Do» (dosis necesaria para reducir el número de colonias al

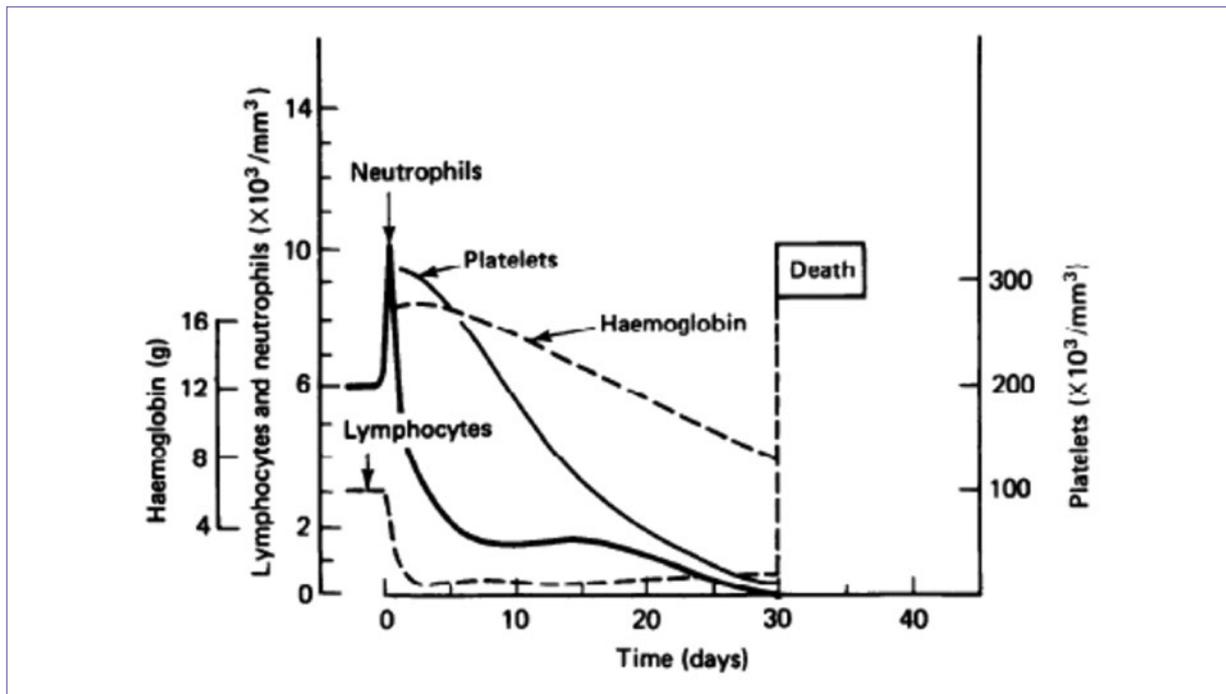


Figura 1. Secuencia y cambios después de irradiación corporal (reproducido con permiso de Andrews, et al., 1967¹⁷).

37% del número inicial). Un estudio ha demostrado que las unidades formadoras de colonias de granulocitos/macrófagos al día 7 obtuvieron un «Do» de 115cGy con «n» = 1.0, lo que indica que estos progenitores tienen poca o ninguna capacidad para reparar el daño subletal¹². Los progenitores de eritroides también son muy radiosensibles y tienen un potencial de reparación mínimo, con «Do» de 113cGy y «n» de 1.5¹³.

El microambiente medular es un tejido de proliferación lenta, el daño a su capacidad de renovación se expresa tardíamente. Los efectos de irradiación con una alta tasa de dosis sobre la capacidad proliferativa de los progenitores fibroblásticos han demostrado un «Do» entre 99 y 130 cGy, la reducción de la tasa de dosis de 200 cGy a 5 cGy/min cambió el «Do» de 99 a 146 cGy¹⁴. No solo la reducción de la tasa de dosis, sino también el fraccionamiento de la dosis tiene un efecto conservador sobre los progenitores estromales¹⁵. En seres humanos, el análisis de la repoblación hematopoyética después de irradiación local a dosis de 4000 cGy demostró que la falla hematopoyética local se produjo debido a un daño irreversible en el microambiente de la MO¹⁶.

Toxicidad por radioterapia

La MO es muy radiosensible y manifiesta daño ante cualquier dosis. La destrucción de las células

madre y precursoras se traduce periféricamente con la disminución progresiva de las células sanguíneas; la secuencia y tasa de declinación celular refleja la cinética medular de producción y maduración.

La linfopenia ocurre inmediatamente después de dosis moderadas de radiación, debido a su alta radiosensibilidad y muerte en interfase. Después de 30-40 Gy a grandes volúmenes de MO, la neutropenia ocurre en la primera semana, seguida por trombocitopenia en 2-3 semanas y anemia en 2-3 meses (Fig. 1)¹⁷.

La dosis de radiación, la tasa de dosis y el volumen afectan la respuesta aguda de la MO. Cuando se irradian campos pequeños de MO que comprenden solo el 10-15%, la médula ósea no expuesta responde aumentando su población de células progenitoras¹⁸. Por lo tanto, no se observan efectos agudos a menos que se usen campos muy grandes que contengan una porción sustancial de MO.

El daño en el estroma explica los efectos crónicos por radiación. La irradiación a un campo pequeño entre 10-15% de la MO con dosis fraccionadas hasta 30 Gy o dosis únicas de 20 Gy produce una ablación o hipoplasia permanente¹⁹, sin embargo la capacidad de la médula no expuesta para compensar acelerando su tasa de hematopoyesis es suficiente. Cuando se irradian volúmenes corporales que incluyen el 50-75% de la MO, la actividad hematopoyética aumenta en los segmentos

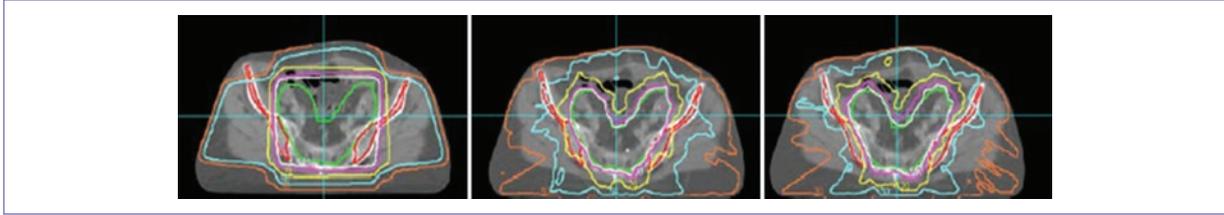


Figura 2. A la izquierda, plan convencional con RT3d. En medio plan con IMRT (sin limitación de dosis a MO). A la derecha, plan IMRT (con limitación de dosis a MO). Obsérvese que la mayor conformidad de la IMRT reduce el volumen de MO irradiado en las crestas ilíacas en este último corte. Se delineó MO con base en RM ponderada en T1 (reproducido con permiso de Roeske, et al., 2004²²).
IMRT: radioterapia de intensidad modulada; MO: médula ósea.

de la médula no expuesta, seguido de la extensión de la médula en funcionamiento en áreas previamente inactivas. Con dosis de 50 Gy existe daño irreparable a la microvasculatura asociado con fibrosis de la MO²⁰.

Técnicas de imagen y planeación con radioterapia

La MO puede evaluarse utilizando técnicas no invasivas como la resonancia magnética y la exploración de medicina nuclear tomografía computarizada por emisión de fotón único, tomografía por emisión de positrones. La MO roja representa la porción hematopoyéticamente activa, con el avance de la edad, existe disminución de las trabeculaciones óseas y la subsecuente conversión hacia MO amarilla.

Resonancia magnética

En la secuencia T1, la médula roja se muestra como una intensidad de señal disminuida, menor que la grasa subcutánea, pero más alta que los discos intervertebrales o tejido muscular, la médula amarilla se muestra como una señal hiperintensa comparable con la grasa subcutánea en T1. Con la técnica STIR, se suprime la señal de la grasa y se preserva la señal del agua, proporcionando así un alto contraste tisular, que es muy útil en la evaluación de la médula ósea²¹.

La incorporación de la RM a la IMRT como un medio para reducir el volumen de MO pélvica irradiada fue realizada por Roeske JC, et al²².

En el plan convencional (no IMRT), la mayoría de los sitios de MO activos se incluyeron dentro de las líneas de isodosis del 70-100%. Cuando se ingresó la MO como una restricción en el plan de tratamiento, se observó una reducción en el volumen de MO irradiado de 50-100% (Fig. 2).

Tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT)

La incorporación de imágenes funcionales de MO en el proceso de planificación del tratamiento es otro enfoque. Los coloides de azufre como el Tc-99m son un ejemplo; este último habitualmente es secuestrado por los macrófagos asociados con la médula roja, y por lo tanto proporcionan un sustituto para la distribución de la médula activa^{23,24}.

En un estudio de Roeske JC, et al. se incorporaron imágenes de SPECT en el proceso de planificación del tratamiento para reducir el volumen de MO irradiado en pacientes ginecológicos. Las áreas de mayor densidad de MO activa (MOA) se observaron en las vértebras lumbares, el sacro y la cresta ilíaca medial.

La técnica de IMRT redujo la dosis a estas áreas en un 50% para dosis superiores a 30 Gy en comparación con la planeación convencional; el plan IMRT no comprometió la cobertura del *Planning Target Volume* (PTV) o la preservación de los tejidos normales (Fig. 3)²⁵.

Tomografía por emisión de positrones (PET CT)

Las imágenes funcionales con 18F-fluorodesoxiglucosa (18F-FDG-PET) pueden identificar subregiones dentro de la MO con valores de captación estandarizados más altos (SUV)²⁶. En un estudio reciente se cuantificaron los cambios longitudinales de la MOA en pacientes con cáncer de cuello uterino tratados con quimiorradioterapia concomitante (QRC).

Los autores encontraron un aumento en la respuesta compensadora de MO extrapélvica, así como una mayor respuesta compensatoria en pacientes tratados con cisplatino en comparación con cisplatino más gemcitabina ($p = 0.057$), concluyendo que los pacientes tienen

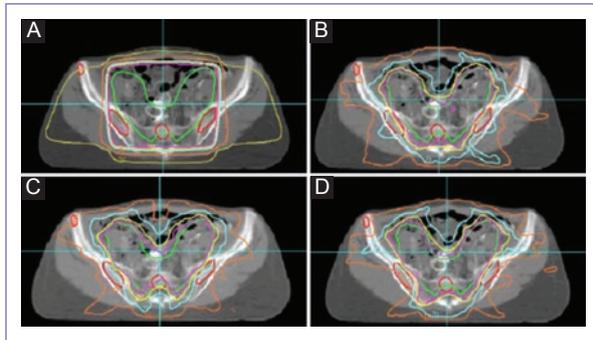


Figura 3. Curvas de isodosis en pelvis para un plan de 4 campos convencional (A), un plan IMRT sin disminución de dosis de MO (B), un plan IMRT con delineación de MO solo con tomografía (C) y un plan IMRT con delineación MO con SPECT (D). El PTV en verde y la MO definida por SPECT se muestra en rojo. Se destacan las curvas de isodosis del 100% (magenta), el 90% (amarillo), el 70% (azul claro) y el 50% (naranja) (reproducida con permiso de Roeske, et al., 2005²⁵).

IMRT: radioterapia de intensidad modulada; MO: médula ósea; SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único.

diferentes respuestas compensatorias subagudas después de la QRC, debido a la recuperación variable en la médula no irradiada (Fig. 4)²⁷.

Una modalidad de imagen novedosa es la PET 18F-fluorotimidina (18F-FLT-PET), la captación de este análogo de timidina refleja el nivel de células que experimentan síntesis de ADN; algunos autores han demostrado una correlación entre la captación de 18F-FLT y la actividad de la MO, así como su distribución corporal^{28,29}. Otros autores han demostrado su aplicación para monitorear cuantitativamente los cambios en el metabolismo de la MO debido a la QRC³⁰, y como se mencionó anteriormente, también se ha utilizado para crear un atlas de la distribución de la MO funcional.

Técnicas avanzadas de radioterapia con preservación de médula ósea

La QRC es una estrategia que se usa en diversos tipos tumorales en toda la economía corporal. Por ejemplo, en pacientes con neoplasias pélvicas locorregionalmente avanzadas (que incluyen cáncer cervical, anal y rectal), la toxicidad hematológica aguda de alto grado ocurre en el 25 al 33% de los pacientes tratados con QRC estándar. Esto puede conducir a hospitalizaciones, interrupciones del tratamiento, necesidad de factores de crecimiento, antibióticos e infecciones, además podría

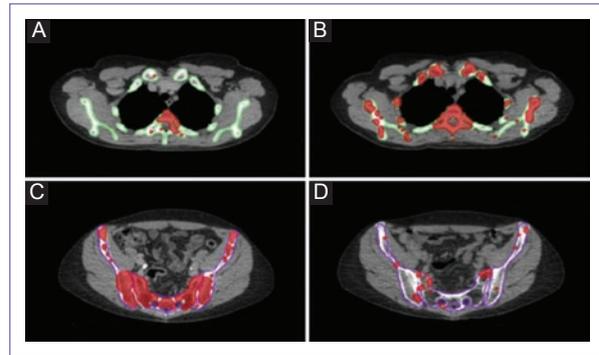


Figura 4. Cambios en la MOA pre y post QRC. Se muestra un volumen creciente de MOA (rojo) dentro de los huesos extrapélvicos, comparación pre (A) y post-tratamiento (B). Se muestra un volumen decreciente de MOA (rojo) dentro de los huesos pélvicos antes (C) y después (D) del tratamiento (reproducido con permiso de Noticewala, et al., 2007²⁷). MOA: médula ósea activa; QRC: quimiorradioterapia concomitante.

Tabla 2. Porcentaje de médula ósea (MO) involucrada con campos de radioterapia estándar

| Sitio | Porcentaje de MO en riesgo |
|----------------------------------|----------------------------|
| Ganglios paraaórticos superiores | 45% |
| Pelvis | 26% |
| Manto (linfomas) | 25% |
| Sacro | 14% |
| Vertebras torácicas | 14% |
| Cráneo | 12% |

Adaptada de Ellis, et al., 1961³³.

generar una administración de quimioterapia subóptima³¹. Por otro lado, en la población pediátrica un estudio demostró que entre los pacientes que recibieron > 16 Gy para la MO activa, el riesgo de leucemia secundaria fue aproximadamente 4 veces mayor, por lo que las nuevas tendencias como la protonterapia se perfilan como una estrategia que podría mejorar dicho riesgo³². Es importante conocer el porcentaje de MO involucrada con los campos de radioterapia estándar (Tabla 2), así como también definir las ventajas que pueden ofrecer las aplicaciones avanzadas de la radioterapia para maximizar la preservación de MO activa³³.

A continuación se describen algunos estudios que han incorporado las nuevas técnicas de imagen en la planeación con radioterapia, así como la correlación de dosimetría en la MO y toxicidad hematológica.

En un estudio retrospectivo, se analizaron 37 pacientes con cáncer de cuello uterino tratados con QRC (IMRT). La MO solo se delineó en tomografía computarizada y se dividió en tres subsitios: columna lumbosacra, ilion y pelvis inferior. El aumento de V10 en MO (MO-V10) se asoció con leucopenia y neutropenia grado 2 ($p = 0.006$), los pacientes con MO-V10 > 90% tuvieron tasas más altas de leucopenia grado 2 o mayor, así como neutropenia, en comparación con los pacientes con MO-V10 < 90% (11.1 vs. 73.7%; $p < 0.01$; 5.6 vs. 31.6%; $p = 0.09$). Los parámetros dosimétricos que incluían la columna lumbosacra y la pelvis inferior tuvieron mayor asociación con toxicidad hematológica en comparación al ilion³⁴.

En un estudio de cohorte de 17 pacientes con cáncer de cuello uterino tratados con QRC se definió la relación entre la respuesta de la MO y la dosis de radiación mediante el uso de 18F-FDG-PET. El hueso pélvico se consideró como MO total (MOTOT), la MO activa se contorneó en función de SUV mayor que el SUV medio de la MOTOT. El volumen de MOA se redujo significativamente después del tratamiento (de 651.5 a 231.6 cm³; $p < 0.0001$), el V30 se correlacionó con una reducción en SUV MOA ($p < 0.001$), y a su vez la reducción en SUV MOA ($p < 0.001$), y a su vez la reducción en SUV MOACT se correlacionó significativamente con la reducción de leucocitos a los 3 meses después del tratamiento ($p = 0.04$)³⁵.

En un estudio clínico prospectivo, se utilizó la 18F-FLT-PET para limitar la dosis a la MOA pélvica utilizando IMRT. Las dosis de radiación de 4 Gy causaron una disminución del 50% en la captación de FLT en la MO pélvica después de 1 o 2 semanas de tratamiento con QRC. La captación de FLT en las regiones de MO pélvica que recibieron > 35 Gy fueron un 18.8% mayor a los 30 días después de finalizado el tratamiento en comparación a 1 año después de este.

Los recuentos de leucocitos, plaquetas, linfocitos y neutrófilos a 1 año después del tratamiento fueron todos menores en comparación con los valores previos a la terapia ($p < 0.05$). Aunque los planes de IMRT redujeron la dosis a la MO pélvica definida con FLT, la reducción de la toxicidad hematológica aguda fue difícil debido a la alta radiosensibilidad de la MO (4 Gy), así como la mielosupresión crónica con aquellas regiones que recibieron dosis > 35 Gy³⁶.

Un estudio multicéntrico de fase II (grupo INTERTECC) reclutó pacientes con carcinoma de cuello uterino en estadio IB-IVA. Todos los pacientes recibieron cisplatino concomitante con IMRT, seguido de braquiterapia intracavitaria de acuerdo a protocolo. El análisis de

subgrupos demostró que la IMRT guiada por imagen basada en PET (IG-IMRT) disminuyó la dosis a la MO funcional. Los pacientes tratados con IG-IMRT tuvieron una incidencia significativamente menor de neutropenia grado 3 en comparación con los pacientes tratados sin esta modalidad (8.6 vs. 27.1%; $p = 0.035$); también se demostró una incidencia no significativamente menor de leucopenia grado 3 (25.7 vs. 41.7%; $p = 0.13$) y cualquier grado 3 de toxicidad hematológica (31.4 vs. 43.8%; $p = 0.25$)³⁷.

Por otro lado, en 48 pacientes con cáncer anal tratados con quimioterapia e IMRT, la toxicidad se manifestó como leucopenia grado 3-4 en el 56%, neutropenia en el 50%, anemia en el 8% y trombocitopenia en el 27%; en el análisis de regresión múltiple, los factores asociados significativamente con disminución de los leucocitos y neutrófilos ($p < 0.05$) fueron el aumento de V5, V10, V15 y V20 en MO pélvica. La positividad de los ganglios linfáticos se asoció significativamente con una disminución del nadir de leucocitos ($p < 0.05$)³⁸.

En un estudio de cohorte de 48 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tratados con QRC se determinaron las relaciones entre las dosis de radiación a la MO torácica y la disminución en el recuento de células sanguíneas. Se evaluaron los parámetros del histograma dosis-volumen para las vértebras torácicas (VT), el esternón, las escápulas, las clavículas y las costillas. Una mayor dosis a las VT se asoció con un mayor riesgo de leucopenia grado 3. Los valores para evitar la leucopenia grado 3 fueron la dosis vertebral media < 23.9 Gy, TVV20 < 56.0% y TVV30 < 52.1%. En el análisis de regresión múltiple, TVV30 ($p = 0.018$) y TVV20 ($p = 0.048$) se asociaron con el nadir de leucocitos³⁹.

Con los datos de referencia en la literatura, la definición de la MO se puede realizar solamente sobre la tomografía de simulación al delinear/contornear el sistema óseo de la región de interés como su sustituto (huesos pélvicos/cuerpos vertebrales, etc.); o bien, cuando se tiene la posibilidad de incorporar estudios de imagen (RM, PET, etc.) para una mejor definición de la MO activa. Las restricciones de MO se sugieren en base a los estudios ya referidos, algunos autores observaron menor toxicidad hematológica con algunos parámetros dosimétricos en MO que se resumen en la [tabla 3](#).

Finalmente, se ha demostrado que las propiedades de los protones son dosimétricamente superiores a los fotones en numerosos entornos, con una dosis integral más baja y una conformidad de dosis mejorada⁴⁰. En general, se espera que la radiación con protones proporcione un control tumoral equivalente

Tabla 3. Parámetros dosimétricos en médula ósea asociados con menor toxicidad hematológica

| Región de médula ósea | Parámetros dosimétricos | |
|-----------------------------|-------------------------|---------|
| Pelvis | V10 | <90% |
| | V20 | <75% |
| | Media | <35Gy |
| Columna torácica (T1 a T10) | V20 | <56% |
| | V30 | <52% |
| | Media | <23.9Gy |

mientras se reducen los efectos adversos de la radiación⁴¹. Aunque una descripción detallada de la terapia de protones está más allá del alcance de esta revisión, un buen ejemplo de su aplicación en preservación de MO se ha establecido en padecimientos que involucran tratamientos a cráneo-neuroeje con resultados alentadores; en un análisis fase 2, la toxicidad hematológica aguda grado 3 se manifestó como neutropenia (32%), anemia (5%), linfopenia (17%) y trombocitopenia (3%)⁴².

Conclusión

Las técnicas avanzadas de radiación tales como la Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT) o la protonterapia pueden utilizarse para disminuir la dosis a la MO activa.

La protección de la MO funcional reduce la incidencia y gravedad de la toxicidad hematológica, conduciendo a una mejor tolerancia de tratamientos con quimioterapia y radioterapia, evitando hospitalizaciones, disminuyendo riesgo de infecciones, necesidad de transfusiones y uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos, aspecto que puede tener una traducción positiva en el costo beneficio de los tratamientos para los pacientes.

Bibliografía

1. Mauch P, Constine L, Greenberger J, Knospe W, Sullivan J, Liesveld JL, et al. Hematopoietic stem cell compartment: acute and late effects of radiation therapy and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995; 31:1319-39.
2. Vande Berg BC, Lecouvet FE, Moysan P, Maldaque B, Jamart J, Malghem J. MR assessment of red bone marrow distribution and composition in the proximal femur: correlation with clinical and laboratory parameters. *Skelet Radiol.* 1997;26(10):589-96.
3. Roeske JC, Lujan A, Reba RC, Penney BC, Diane Yamada S, Mundt AJ. Incorporation of SPECT bone marrow imaging into intensity modulated whole pelvis radiation therapy treatment planning for gynecologic malignancies. *Radiother Oncol.* 2005;77(1):11-7.
4. Agool A, Schot BW, Jager PL, Vellenga E. 18F-FLT PET in hematologic disorders: a novel technique to analyze the bone marrow compartment. *J Nucl Med.* 2006;47(10):1592-8.

5. Brixety CJ, Roeske JC, Lujan AE, Yamada SD, Rotmensch J, Mundt AJ. Impact of intensity modulated radiotherapy on acute hematologic toxicity in women with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54(5):1388-96.
6. Lujan AE, Mundt AJ, Yamada SD, Rotmensch J, Roeske JC. Intensity modulated radiation therapy as a means of reducing dose to bone marrow in gynecologic patients receiving whole pelvic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57(2):516-21.
7. Tubiana M, Frindel E, Croizant H, Parmentier C. Effects of radiations on bone marrow. *Path Biol.* 1979;27:326-34.
8. Clark SC, Kamen R. The human hematopoietic colony stimulating factors. *Science.* 1987;236:1229-37.
9. Trentin JJ. Influence of hematopoietic organ stroma (hematopoietic inductive microenvironments) on stem cell differentiation. En: Gordon AS, editor. *New York: Appleton Century-Crofts;* 1970. pp. 161-186.
10. Campbell BA, Callahan J, Bressel M, Simoens N, Everitt S, Hofman MS, et al. Distribution atlas of proliferating bone marrow in non-small cell lung cancer patients measured by FLT-PET/CT imaging, with potential applicability in radiation therapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92:1035-43.
11. McCulloch EA, Till JE. The sensitivity of cells from normal mouse bone marrow to gamma radiation in vivo and in vitro. *Radiat Res.* 1962;16: 822-32.
12. Laver J, Kwon JH, Castro Malaspina H, et al. Effects of low dose rate irradiation on human hematopoietic and microenvironmental marrow cells: sparing effect upon survival of stromal and leukemic cells. *Bone Marrow Trans.* 1987;2:271-8.
13. Tepperman AD, Curtis JE, McCulloch EA. Erythropoietic colonies in cultures of human marrow. *Blood.* 1974;44:659-69.
14. Fitzgerald TJ, McKenna M, Rothstein, et al. Radiosensitivity of human bone marrow granulocyte macrophage progenitor cells and stromal colony forming cells: effects of dose rate. *Radiat Res.* 1986;107:205-15.
15. Laver J, Castro Malaspina H, Shank B, et al. Comparative effects of single versus multiple fractionated dose (MFD) irradiation on human marrow stromal cells supporting prolonged hematopoiesis. *Blood.* 1984; 5(suppl 1):217a.
16. Sacks EL, Goris ML, Glatstein E, et al. Bone marrow regeneration following large field radiation. *Cancer.* 1978;42:1057-65.
17. Andrews G, et al. Radiation accidents and their management. *Rad Res.* 1967;Suppl. 7:390-7.
18. Rubin P, Scarantino C, et al. The bone marrow organ: The critical structure in radiation-drug interaction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1978;4:3-23.
19. Slanina J, Musshoff K, Rahner T, et al. Long term side effects in irradiated patients with Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1977; 2:1-19.
20. Scarantino C, Rubin P, Constine L, et al. The paradoxes in patterns and mechanism of bone marrow regeneration after irradiation I. Different volumes and doses. *Radiother Oncol.* 1984;2:215-25.
21. Lin S, Ouyang T, Kanekar S, et al. Imaging of bone marrow. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2016;30:945-71.
22. Roeske JC, Mundt AJ. Incorporation of magnetic resonance imaging into intensity modulated whole-pelvic radiation therapy treatment planning to reduce the volume of pelvic bone marrow irradiated. *International Congress Series.* 2004;307-12.
23. Datz FL, Taylor A. The clinical use of radionuclide bone marrow imaging. *Semin Nucl Med.* 1985;15:239-59.
24. Desai AG, Thakur ML. Radiopharmaceuticals for spleen and bone marrow studies. *Semin Nucl Med.* 1985;15:229-38.
25. Roeske JC, Lujan A, Reba R, et al. Incorporation of SPECT bone marrow imaging into intensity modulated whole pelvic radiation therapy treatment planning for gynecologic malignancies. *Radiother Oncol.* 2005;77:11-7.
26. Blebea JS, Houseni M, Torigan DA, et al. Structural and functional imaging of normal bone marrow and evaluation of its age-related changes. *Semin Nucl Med.* 2007;37:185e-94.
27. Noticewala SS, Li N, Williamson CW, et al. Longitudinal changes in active bone marrow for cervical cancer patients treated with concurrent chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017; 97:797-805.
28. Agool A, Schot BW, Jager PL, Vellenga E. 18F-FLT PET in hematologic disorders: a novel technique to analyze the bone marrow compartment. *J Nucl Med.* 2006;47(10):1592-8.
29. Hayman JA, Callahan JW, Herschtal A, et al. Distribution of proliferating bone marrow in adult cancer patients determined using FLT-PET imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79:847-52.
30. McGuire SM, Menda Y, Boles Ponto LL, et al. 3-deoxy-3-[18F]fluorothymidine pet quantification of bone marrow response to radiation dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:888-93.
31. Liang Y, Messer K, Rose B, et al. Impact of bone marrow radiation dose on acute hematologic toxicity in cervical cancer: principal component analysis on high dimensional data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78: 912-9.
32. Allodji RS, Schwartz B, Veres C, et al. Risk of subsequent leukemia after a solid tumor in childhood: impact of bone marrow radiation therapy and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;93:658-67.

33. Ellis RE. The distribution of active bone marrow in the adult. *Phys Med Biol.* 1961;5:255-8.
34. Mell LK, Kochanski JD, Roeske JC, et al. Dosimetric predictors of acute hematologic toxicity in cervical cancer patients treated with concurrent cisplatin and intensity-modulated pelvic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66:1356-65.
35. Elicin O, Callaway S, BS, Prior J, et al. [18F] FDG-PET standard uptake value as a metabolic predictor of bone marrow response to radiation: impact on acute and late hematological toxicity in cervical cancer patients treated with chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 90:1099-107.
36. McGuire Sm, Bathia SK, Sun W, et al. Using [18F]Fluorothymidine imaged with positron emission tomography to quantify and reduce hematologic toxicity due to chemoradiation therapy for pelvic cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;96:228-39.
37. Mell LK, Sirák I, Wei L, et al. Bone marrow-sparing intensity modulated radiation therapy with concurrent cisplatin for stage IB-IVA cervical cancer: an international multicenter phase ii clinical trial (INTERTECC-2). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;97:536-45.
38. Mell LK, Schomas DA, Salama JK, et al. Association between bone marrow dosimetric parameters and acute hematologic toxicity in anal cancer patients treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70:1431-7.
39. Deek MP, Benenati B, Kim S, et al. Thoracic vertebral body irradiation contributes to acute hematologic toxicity during chemoradiation therapy for non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;94: 147-54.
40. Levin WP, Kooy H, Loeffler JS, et al. Proton beam therapy. *Br J Cancer.* 2005;93:849-54.
41. Schulz-Ertner D, Jakel O, Schlegel W, et al. Radiation therapy with charged particles. *Semin Radiat Oncol.* 2006;16:249-59.
42. Yock TI, Yeap BY, Ebb CH, et al. Long term toxic effects of proton radiotherapy for paediatric medulloblastoma: a phase 2 single arm study. *Lancet Oncol.* 2016;17:287-98.