

Rita de Cássia B.Tavares, Vânia Kussumi, Décio Lerner, Márcia Matos Silva, Silvia Dechery, Simone Lemontorv, Maria Cláudia Moreira, Simone Maradei, Renato Castro, Leonardo J. Arcuri
Centro de Transplante de Medula Óssea, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brasil



INTRODUÇÃO

Os avanços nas técnicas de transplante alogênico de células hematopoiéticas (alo-TCH) aumentaram o tempo e a taxa de sobrevida dos receptores → ↑ frequência de complicações tardias. Altas doses de irradiação corporal total (ICT), menor idade ao TCH, disparidades HLA e doença do enxerto versus hospedeiro crônica (DECHc) são fatores de risco reportados para neoplasias secundárias. Objetivo: Determinar os fatores de risco para tumores sólidos em pacientes submetidos a alo-TCH no CEMO.

PACIENTES E MÉTODOS

- Estudo de caso-controle de centro único brasileiro
- Incluídos como casos: pacientes submetidos a alo-TCH entre janeiro/2000 e dez/2009 que tiveram tumores sólidos secundários e como controles: pacientes que realizaram alo-TCH logo antes e após um caso, quando o tempo de acompanhamento foi igual ou maior que o caso
- Controles pareados em uma proporção de 2:1 e seguimento mínimo dos pacientes vivos foi de 5 anos e os fatores de risco para câncer secundário foram estimados por regressão logística condicional

RESULTADOS

- Nos 10 anos analisados: alo-TCH em 520 pacientes, destes 19 desenvolveram tumores sólidos secundários
- Características dos pacientes e transplantes estão descritas na tabela 1 e tipos histológicos na tabela 2
- Todos os casos foram transplantados por malignidades hematológicas, a maioria tinha doença avançada ao TCH e eram significativamente mais velhos que os controles ($p < 0,01$)
- Distribuição de radioterapia prévia, intensidade de condicionamento, uso de ICT, fonte celular e de incidência de DECHc moderada a grave não foi diferente entre casos e controles
- Na análise univariada, DECHc grave e maior idade ao alo-TCH foram fatores de risco para tumores sólidos secundários; já na multivariada apenas a idade permaneceu como fator de risco independente. Doador não-aparentado não alcançou significância estatística na multivariada apesar de hazard ratios altas (tabela 3)

Table 3. Univariate and multivariate analysis

	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value
Age				
Each 10-year increase	2,1 (1,2 – 3,9)	0,01	3,2 (1,1 – 8,9)	0,03
Chronic GVHD				
None or not severe	Ref			
Severe	5,6 (1,1 – 28)	0,03	3,7 (0,54 – 24)	0,18
Donor				
Sibling	Ref			
Unrelated Donor	0,7 (0,2 – 2,9)	NS	7,5 (0,5 – 120)	0,16

CONCLUSÃO

Na nossa coorte, quanto maior a idade do receptor ao TCH maior o risco de neoplasia secundária. Todavia, alguns estudos prévios reportam que pacientes mais jovens estariam em maior risco. Isso pode estar relacionado à doses mais altas de ICT utilizadas no passado ou ao viés de sobrevivência, que é quase eliminado pela metodologia utilizada por nós. Nossos resultados também sugerem que a ocorrência de tumores secundários pode estar aumentada em transplantes não-aparentados e em pacientes que desenvolvem DECHc grave.

REFERÊNCIAS

1. Curtis RE, Rowings PA, Deeg HJ et al (1997) Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 336:897–904
2. Socie G et al (2000) New malignant diseases after allogeneic marrow transplantation for childhood acute leukemia. *J Clin Oncol* 18:348–357
3. Ringdén O, Brazauskas R, Wang Z et al (2014) Second solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation using RIC. *BBMT* 20(11):1777–1784

Table 1. Patients' characteristics

	Controls N=38	Cases N=19	P value
Total			
Gender			NS
Female	14 (36.8%)	7 (36.8%)	
Male	24 (63.2%)	12 (63.2%)	
Age			0.004*
mean(SD)	26.7 (15.4)	39.5 (15.1)	
Diagnosis			0.087
Benign disease	7 (18.4%)	0 (0%)	
Lymphoma/ Myeloma	4 (10.5%)	5 (26.3%)	
Acute Leukemia/ Myelodisplasia	13 (34.2%)	9 (47.4%)	
Chronic Myeloid Leukemia	14 (36.8%)	5 (26.3%)	
Previous Autologous Transplant			NS
No	34 (89.5%)	17 (89.5%)	
Yes	4 (10.5%)	2 (10.5%)	
Previous Radiotherapy			NS
No	32 (84.2%)	17 (89.5%)	
Yes	6 (15.8%)	2 (10.5%)	
Radiotherapy-based conditioning			NS
No	28 (73.7%)	14 (73.7%)	
Yes	10 (26.3%)	5 (26.3%)	
Matched Related Donor			NS
No	8 (21.1%)	3 (15.8%)	
Yes	30 (78.9%)	16 (84.2%)	
Stem Cell Source			0.098
Bone Marrow	27 (71.1%)	12 (63.2%)	
Cord Blood	7 (18.4%)	1 (5.3%)	
Peripheral Blood	4 (10.5%)	6 (31.6%)	
Conditioning Regimen			NS
Aplastic Anemia	4 (10.5%)	0 (0%)	
Myeloablative	27 (71.1%)	14 (73.7%)	
Reduced Intensity	7 (18.4%)	5 (26.3%)	
Acute GVHD – grading			NS
No	11 (28.9%)	5 (26.3%)	
I-II	22 (57.9%)	11 (57.9%)	
III-IV	5 (13.2%)	3 (15.8%)	
Chronic GVHD			NS
No	6 (15.8%)	3 (15.8%)	
Mild	9 (23.7%)	3 (15.8%)	
Moderate	15 (39.5%)	4 (21.1%)	
Severe	8 (21.1%)	9 (47.4%)	
Post-Transplant DLI			NS
No	33 (86.8%)	18 (94.7%)	
Yes	5 (13.2%)	1 (5.3%)	

NS=Non-significant

Table 2. Histological types and/or location

	n
Melanoma	3
Non-melanoma skin cancer	3
Esophagous carcinoma	3
Prostate cancer	2
Cervical in situ neoplasia	2
Uterine carcinoma	1
Breast cancer	1
Non-Hodgkin lymphoma	1
Choroidal carcinoma	1
Tongue carcinoma	1
Rectosigmoid adenocarcinoma	1