

Lesões Malignas Secundárias Orais Pós-Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas: Uma Revisão

Thiago Magalhães de Aguiar^{1,*} 

1. Universidade Federal de Minas Gerais  – Faculdade de Odontologia – Departamento de Clínica, Patologia e Cirurgia – Belo Horizonte (MG) – Brasil.

*Autor correspondente: thi227@gmail.com

Editora de Seção: Ilka de Fátima Santana F. Boin 

Recebido: Maio 29, 2025 | Aprovado: Jul. 30, 2025

RESUMO

O aumento da sobrevida após o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) elevou a ocorrência de lesões malignas secundárias orais, frequentemente agressivas, surgindo entre 5 a 10 anos pós-procedimento. Muitos médicos e cirurgiões-dentistas sentem-se despreparados para manejar esses pacientes. **Objetivos:** Esta revisão visa identificar as lesões malignas secundárias orais mais prevalentes em pacientes pós-TCTH, seu período de aparecimento, mecanismos de desenvolvimento e opções de tratamento. **Métodos:** Realizou-se uma revisão narrativa da literatura com busca nas bases PubMed e LILACS (artigos de janeiro de 2012 a junho de 2024), utilizando os descritores “TCTH”, “neoplasias bucais”, “câncer oral” e “carcinoma de células escamosas oral”. Foram incluídos estudos como revisões, metanálises e relatos/séries de casos que abordassem os objetivos. O gerenciamento bibliográfico foi realizado com o *software* Anara, que utiliza inteligência artificial para referenciamento, armazenamento e citações. **Aspectos discutidos:** Abordam-se os principais tipos de malignidades secundárias (doença linfoproliferativa pós-transplante, tumores sólidos como o carcinoma espinocelular oral) e fatores de risco, com destaque para a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH). **Conclusões e aplicações:** As lesões malignas secundárias orais são uma complicação significativa após o TCTH, sendo a DECH um fator de risco importante. O conhecimento sobre essas lesões, seus mecanismos e tratamentos é crucial para guiar cirurgiões-dentistas e médicos na análise clínica e manejo, destacando a necessidade de vigilância ativa para diagnóstico precoce e melhor prognóstico.

Descritores: Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas; Neoplasias Buciais; Carcinoma de Células Escamosas; Doença Enxerto-Contra-Hospedeiro.

Oral Secondary Malignant Lesions Post-Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Review

ABSTRACT

Increased survival rates after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) have led to a higher occurrence of oral secondary malignant lesions, which are often aggressive and appear 5 to 10 years post-procedure. Many doctors and dentists feel unprepared to manage these patients. **Objectives:** This review aims to identify the most prevalent oral secondary malignant lesions in post-HSCT patients, their onset period, developmental mechanisms, and treatment options. **Methods:** A narrative literature review was conducted using the PubMed and LILACS databases (articles from January 2012 to June 2024), with the descriptors “HSCT,” “mouth neoplasms,” “oral cancer,” and “oral squamous cell carcinoma.” Studies such as reviews, meta-analyses, and case reports/series addressing the objectives were included. Bibliographic management was performed using Anara, a research support software that employs artificial intelligence for referencing, article storage, and citation. **Aspects discussed:** The main types of secondary malignancies (post-transplant lymphoproliferative disease, solid tumors like oral squamous cell carcinoma) and risk factors are addressed, with emphasis on graft-versus-host disease. **Conclusions and applications:** Oral secondary malignant lesions are a significant complication after HSCT, with graft-versus-host disease being an important risk factor. Knowledge about these lesions, their mechanisms, and treatments is crucial to guide dentists and doctors in clinical analysis and management, highlighting the need for active surveillance for early diagnosis and better prognosis.

Descriptors: Hematopoietic Stem Cell Transplantation; Mouth Neoplasms; Carcinoma; Squamous Cell; Graft vs. Host Disease.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) tornou-se tratamento primário para diversas doenças hematológicas¹. Com o avanço científico e biotecnológico, sua taxa de sucesso cresce progressivamente, exigindo maior atenção dos especialistas às complicações tardias nesses pacientes imunossuprimidos. Seu papel é crucial na medicina, substituindo a hematopoiese e o sistema imune do paciente pelos do doador. Com o tempo, sua evolução, de último recurso, consolidou-se como tratamento eficaz para doenças hematológicas complexas e promotor de tolerância em transplantes de órgãos sólidos²⁻⁴.

O TCTH pode ser classificado de acordo com a fonte das células-tronco hematopoiéticas utilizadas no procedimento: o TCTH autólogo, no qual são empregadas células do próprio paciente, e o TCTH alogênico, que utiliza células provenientes de um doador. Essa distinção é fundamental tanto para a indicação clínica quanto para o entendimento das complicações associadas ao procedimento. As fontes de células-tronco incluem medula óssea, células-tronco periféricas mobilizadas e sangue do cordão umbilical, cada uma com suas características e vantagens distintas⁴⁻⁸.

A obtenção de compatibilidade completa entre doador e receptor no TCTH alogênico representa um desafio clínico importante. Apesar dos avanços na tipagem HLA por métodos de alta resolução, a probabilidade de encontrar um doador compatível é maior em indivíduos com alelos HLA de ocorrência comum. Em contrapartida, pacientes pertencentes a populações etnicamente diversas ou miscigenadas enfrentam maior dificuldade devido à alta heterogeneidade genética e à sub-representação nos registros de doadores voluntários. Essa disparidade impacta negativamente o acesso ao TCTH alogênico, mesmo com o uso de fontes alternativas de enxerto, como células haploidênticas e sangue de cordão umbilical^{9,10}.

O TCTH destaca-se por substituir completamente o sistema hematopoiético e imunológico do paciente pelo do doador. Para muitos pacientes, sobretudo com doenças não malignas, como a esclerose múltipla e sistêmica, a seleção criteriosa e precoce de doadores é fundamental para prevenir e reverter complicações⁷.

No caso de doenças autoimunes, o TCTH autólogo tem demonstrado a capacidade de restabelecer a tolerância imunológica, ativando mecanismos como a timopoiese e ampliando a presença de células T regulatórias positivas para FoxP3, fundamentais para a autotolerância. Além disso, o TCTH autólogo oferece uma abordagem promissora para o tratamento de doenças autoimunes refratárias à terapia convencional, permitindo a administração de doses mais elevadas e eficazes das células-tronco hematopoiéticas autólogas previamente coletadas. Essa estratégia terapêutica revela-se particularmente atrativa para doenças malignas agressivas, como linfomas não-Hodgkin e a doença de Hodgkin. Já no cenário do linfoma difuso de grandes células B recidivante, o TCTH autólogo desempenha um papel essencial e tem potencial para prolongar significativamente a sobrevida livre de progressão⁷.

A aplicação bem-sucedida do TCTH alogênico requer terapia imunossupressora ou um regime de condicionamento prévio, que pode envolver quimioterapia e radioterapia, visando preparar o paciente para o enxerto de células-tronco hematopoiéticas alogênicas. A seleção do regime de condicionamento depende do diagnóstico, da idade do paciente e das comorbidades, sendo que os regimes de intensidade reduzida têm permitido a extensão desse procedimento a pacientes mais idosos e com maior fragilidade de saúde. Contudo, encontrar um doador compatível para o TCTH alogênico continua a ser um desafio significativo para muitos pacientes, destacando a necessidade de aprimorar a busca por doadores adequados^{5-7,11}.

No que tange aos potenciais agravos secundários que acometem esses pacientes, podemos citar o maior risco de desenvolvimento de malignidades secundárias, dentre os quais uma nova neoplasia e a incidência de tumores sólidos secundários são os mais preocupantes. Estudos mostram que o desenvolvimento de doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPT) pode ocorrer dentro de 2 a 4 meses pós-transplante; doenças malignas hematológicas dentro de uma janela maior, de 3 a 5 anos; e a incidência de tumores sólidos após 5 ou mais anos^{1,2,12}.

Dentre os sítios mais comuns de desenvolvimento de tumores sólidos secundários pós-TCTH, podemos citar pulmões, fígado, cérebro, colo do útero, pele e cavidade oral, sendo que há uma maior incidência de tumores em pele e mucosa nesses pacientes. O tumor mais comumente encontrado é o carcinoma espinocelular (CEC) em tecidos da mucosa oral, principalmente em pacientes com doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH)^{1,2,12}.

A DECH é uma das principais complicações do TCTH e a principal causa de morbidade e mortalidade após o transplante. Sua versão crônica (DECHc) é uma condição autoimune derivada de um ataque imunológico mediado por linfócitos T do doador, que reconhecem antígenos expressos em tecidos normais, e afeta quase 50% dos pacientes adultos pós-TCTH. A hipótese é que o dano do regime de condicionamento pré-transplante ative as células apresentadoras de antígenos [*antigen-presenting cells* (APCs)] no momento do enxerto e danifique a integridade das superfícies mucosas¹³.

Seu diagnóstico se dá pela história, contexto e avaliação clínica. Os sinais clínicos incluem alterações semelhantes ao líquen plano. Já alterações eritematosas e ulcerativas são distintas, mas não são diagnósticas para a DECHc oral. Seus sintomas podem levar a uma diminuição considerável da ingestão oral, e deficiência nutricional e infecções orais. Os sintomas específicos relacionados à mucosa oral incluem sensibilidade a alimentos condimentados, ácidos e salgados, bebidas alcoólicas e enxaguatórios bucais contendo álcool e agentes aromatizantes. Esses sinais podem ser considerados um índice preditivo da presença da doença em

sua forma sistêmica. Os sintomas relacionados à glândula salivar incluem xerostomia, dificuldade em falar, engolir e mastigar e alterações na gustação¹³.

Clinicamente, a DECHc oral frequentemente mimetiza o líquen plano oral (LPO), apresentando-se com lesões reticulares brancas, eritema, placas ceratóticas ou ulcerações. No entanto, esses achados não são patognomônicos e exigem uma avaliação clínica criteriosa. Sintomas como dor, sensação de queimação, sensibilidade a alimentos condimentados, ácidos ou salgados, além de xerostomia, disgeusia e dificuldades funcionais para mastigar ou falar podem se manifestar precocemente e servir como indicadores da presença sistêmica da doença. Do ponto de vista histopatológico, embora ambos os quadros compartilhem aspectos inflamatórios, estudos demonstram que biópsias de DECHc apresentam menor infiltração de linfócitos T CD3+ em comparação às de LPO. Além disso, a expressão epitelial de antígenos HLA de classe II é frequentemente encontrada em biópsias de pacientes com LPO, o que não ocorre em amostras de DECHc, em tecidos pré-transplante ou em controles saudáveis, o que pode representar um importante critério diferencial entre as duas condições. A possível malignidade do LPO é controversa, mas há relatos crescentes na literatura de CEC decorrente de lesões de LPO^{1,12,14}.

Pacientes com DECHc relataram sintomas múltiplos e simultâneos, e pesquisas relataram relações significativas entre esses sintomas, níveis de citocinas e qualidade de vida. Não existe uma opção de tratamento ideal para DECHc oral, e o foco atual está no controle da doença por meio da redução dos danos baseados no sistema imunológico aos tecidos-alvo e no controle dos sintomas¹³.

O CEC é um tipo de neoplasia e uma complicação tardia rara, porém já bem estudada, relacionada ao TCTH. Seu desenvolvimento se dá a partir de células epiteliais da mucosa oral da faringe e laringe. É a neoplasia maligna mais comum que surge na cabeça e pescoço e sua incidência aumenta progressivamente. A causa geralmente se relaciona com a exposição a elementos carcinogênicos presentes no tabaco, consumo excessivo de álcool ou ambos. Ademais, estudos apontam, cada vez mais, que os tumores desenvolvidos em orofaringe estão ligados à infecção prévia com cepas oncogênicas do papilomavírus humano [*human papillomavirus* (HPV)]. Outrossim, fatores genéticos também contribuem para o risco de CEC. A anemia de Fanconi (AF) se define como doença genética hereditária rara caracterizada por reparo defeituoso de DNA. Pacientes com a doença apresentam um risco 500 a 700 vezes maior de desenvolver a neoplasia, principalmente na cavidade oral¹⁵.

O carcinoma de células escamosas origina-se de células epiteliais da mucosa que revestem a cavidade oral, faringe, laringe e trato nasossinusal. Embora uma grande parte dos carcinomas de células escamosas de boca tenha como origem a leucoplasia, pacientes podem apresentar a doença em estágio avançado sem apresentar história clínica de lesões potencialmente malignas. Em grande parte dos casos, os tumores na cavidade oral são diagnosticados em estágio inicial por meio da identificação, pelo próprio paciente de uma lesão na região da língua, assoalho bucal, mucosa, rebordos alveolares, trígono retromolar ou palato duro, apresentando-se como uma ferida que não cicatriza. A lesão frequentemente leva a sintomas que interferem na alimentação e na fala, como dor ao mastigar ou disartria¹⁵.

Embora o mecanismo de desenvolvimento do CEC em pacientes com DECH ainda necessite maior consolidação na literatura, estudos atuais apontam que os principais fatores de risco que podem levar ao câncer de boca nesses pacientes são o diagnóstico primário tardio, tipo de transplante, terapia imunossupressora sistêmica, ocorrência de DECH e seu tratamento^{1-3,12}.

Ainda que existam diversos estudos acerca do aparecimento de lesões secundárias em pacientes pós-TCTH, os achados na literatura são antigos e não acompanham as mudanças no panorama de tratamento desses pacientes, como a taxa de mortalidade, e ainda são precários no que tange às informações em relação ao melhor tratamento dessas lesões.

Este estudo se justifica por seu potencial de possibilitar aos médicos e cirurgiões-dentistas o acesso a informações que os auxiliem na identificação das lesões, permitindo um diagnóstico precoce nesse grupo de pacientes imunossuprimidos. Além disso, permitirá conhecer sua doença pregressa, o mecanismo de desenvolvimento das neoplasias e como deve evoluir o tratamento. Por fim, será possível compreender melhor a incidência e o mecanismo de aparecimento de lesões malignas em pacientes pós-TCTH.

O objetivo desta revisão é compreender a incidência de lesões malignas orais em pacientes pós-TCTH. Busca-se, também, discorrer sobre os aspectos gerais do TCTH e suas indicações, identificar as lesões orais malignas mais prevalentes e seu período de surgimento, descrever seus mecanismos de desenvolvimento e correlação com a condição sistêmica e apontar tratamentos disponíveis e sua eficácia.

MÉTODOS

Esta revisão narrativa da literatura foi conduzida a partir de uma busca bibliográfica em publicações de periódicos indexados nas bases de dados eletrônicas PubMed e LILACS. A estratégia de busca combinou descritores controlados (MeSH/DeCS) e palavras-chave livres nas bases PubMed e LILACS, utilizando operadores booleanos. A combinação principal foi (“hematopoietic stem cell transplantation” OR “stem cell transplant”) AND (“oral cancer” OR “mouth neoplasms” OR “oral squamous cell carcinoma”)

AND (“graft versus host disease” OR “GVHD”). Os termos foram aplicados em inglês, português e espanhol, respeitando a indexação de cada base. Foram incluídos estudos de janeiro de 2012 a junho de 2024.

Foram incluídos na revisão estudos como revisões de literatura (narrativas ou sistemáticas), metanálises, séries de casos clínicos, ensaios clínicos e relatos de casos, desde que estivessem dentro do período de publicação estipulado e abordassem diretamente os objetivos desta investigação. Não houve restrição de idioma para a seleção dos artigos. O gerenciamento bibliográfico foi realizado com o *software* Anara (Anara Labs Inc.), que utiliza inteligência artificial para referenciamento, armazenamento e citações dos estudos. Os estudos selecionados foram submetidos a uma leitura crítica, e as informações relevantes foram extraídas por meio de fichamentos, com foco no tipo de lesão maligna secundária oral, tempo de aparecimento pós-transplante, diagnóstico, tratamento e doença primária subjacente dos pacientes.

Revisão da literatura

TCTH

As células-tronco hematopoiéticas desempenham um papel fundamental na produção contínua de células sanguíneas ao longo da vida de um indivíduo. O TCTH representa um procedimento no qual tanto a hematopoiese quanto o sistema imunológico são completamente substituídos pelas células do doador. Desenvolvido a partir das décadas de 1960 e 1970, o TCTH evoluiu de último recurso para uma disciplina médica consolidada, tratando eficazmente doenças hematológicas complexas, restaurando a função das células-tronco hematopoiéticas e promovendo tolerância em transplantes de órgãos sólidos^{4,5,8}.

O TCTH classifica-se pelo tipo de doador, finalidade e origem celular. A fonte pode ser o paciente (autólogo) ou um doador (alogênico). O TCTH autólogo geralmente trata cânceres (ex.: mieloma múltiplo, indicação comum), enquanto o alogênico é predominante para doenças hematológicas (ex.: leucemias agudas, especialmente a mieloide crônica). As fontes de células-tronco incluem medula óssea, sangue periférico mobilizado (fonte principal no TCTH autólogo e uso crescente no alogênico, permitindo reconstituição mais rápida) e sangue de cordão umbilical (alternativa segura e disponível)⁵.

Em doenças autoimunes, o TCTH visa reiniciar o sistema imunológico, purificando o preexistente e regenerando um novo. Evidências crescentes sugerem que o TCTH autólogo restaura a tolerância imunológica, estimulando a timopoiese, diversificando receptores de células T e aumentando as células T regulatórias FoxP3+, cruciais para a autotolerância⁷.

O transplante autólogo se apresenta como uma abordagem terapêutica promissora para induzir remissão de longo prazo e, potencialmente, alcançar a cura em casos de doenças autoimunes que não respondem adequadamente à terapia medicamentosa convencional. A infusão das próprias células-tronco hematopoiéticas autólogas, previamente coletadas e armazenadas, possibilita a administração de doses superiores àquelas que seriam toleráveis com as doses-padrão, evitando assim toxicidades limitantes. Esse procedimento se revela particularmente atrativo no tratamento de pacientes com doenças malignas agressivas, mas sensíveis à quimioterapia, como certos tipos de linfomas não-Hodgkin e a doença de Hodgkin⁷.

No contexto do linfoma difuso de grandes células B recidivante, o TCTH autólogo desempenha um papel crucial e pode significativamente estender a sobrevida livre de progressão, até mesmo como parte do tratamento inicial em pacientes de alto risco. Aqueles que enfrentam recidiva da doença após um transplante autólogo anterior podem ainda obter resultados bem-sucedidos com a modalidade de TCTH alogênico de intensidade reduzida⁷.

O sucesso do enxerto alogênico requer terapia imunossupressora ou condicionamento pré-TCTH (frequentemente quimio/radioterapia em malignidades). Os regimes são mieloablativos (altas doses) ou de intensidade reduzida (doses moderadas), escolhidos conforme diagnóstico, idade e comorbidades. Regimes reduzidos expandiram o acesso ao TCTH, mas encontrar um doador compatível a tempo permanece um desafio⁵.

Ambas as formas, aguda e crônica, da leucemia representam as indicações mais frequentes para o transplante de células-tronco alogênico. Os mecanismos subjacentes à eficácia do TCTH no tratamento da leucemia são multifacetados, envolvendo não apenas as altas doses de quimioterapia e radiação administradas aos pacientes antes da infusão das células-tronco, mas também a resposta imunomediada do enxerto contra a leucemia (ECL), que reflete o fenômeno da DECH.⁵

A DECH constitui uma das principais complicações do TCTH, decorrente da ativação de linfócitos T doador contra os tecidos do receptor. Esse mesmo mecanismo de citotoxicidade mediada por linfócitos T também é responsável pelo efeito ECL, considerado um dos principais benefícios terapêuticos do transplante. Assim, DECH e ECL compartilham vias imunológicas semelhantes, envolvendo o reconhecimento de antígenos do hospedeiro pelas células T doadoras, especialmente em contextos de compatibilidade parcial de antígenos menores de histocompatibilidade [minor *histocompatibility antigens* (MiHA)]^{16,17}.

Essa sobreposição torna o equilíbrio entre o ECL e a DECH uma tensão terapêutica central na prática do TCTH alogênico, visto que, enquanto o ECL contribui para a eliminação de células neoplásicas residuais e redução do risco de recaída, a DECH pode gerar toxicidades severas, impactando diretamente a morbimortalidade do paciente. Estudos demonstram que estratégias como a depleção de células T ou o uso de imunossupressores podem reduzir a DECH, mas muitas vezes comprometem a eficácia do ECL. Ainda que modelos pré-clínicos indiquem caminhos promissores para separar essas respostas, evidências clínicas definitivas

permanecem limitadas. As pesquisas atuais concentram-se no desenvolvimento de abordagens que potencializem seletivamente a resposta antitumoral das células T doadoras, como a infusão de subconjuntos específicos de células dendríticas, o uso de células *natural killer* (NK) ou a edição genética de linfócitos, sem induzir a resposta imunopatológica associada à DECH^{5,16,17}.

Apesar de seu potencial curativo, o TCTH alogênico está associado a riscos significativos de morbimortalidade. Entre as complicações mais frequentes estão as infecções oportunistas, a recidiva da doença de base e a própria DECH, que pode assumir formas agudas ou crônicas com impactos sistêmicos. Esses riscos são ainda mais acentuados em pacientes idosos ou com comorbidades pré-existentes, nos quais o impacto da toxicidade do regime de condicionamento e da imunossupressão prolongada tende a ser mais grave. Estudos apontam que a mortalidade relacionada ao transplante (*non-relapse mortality*) pode variar de 15 a 30% em populações de alto risco, mesmo com avanços nos protocolos de suporte clínico e nas terapias de redução de intensidade [*reduced intensity conditioning* (RIC)]. Assim, a seleção criteriosa dos candidatos ao transplante e o acompanhamento intensivo no período pós-TCTH são essenciais para minimizar os riscos e otimizar os resultados⁵.

Historicamente, os resultados em longo prazo no contexto das doenças malignas têm sido influenciados pela idade do paciente, pela origem do doador e pelo estágio da doença. Pacientes que alcançam uma remissão clínica precoce geralmente apresentam prognósticos significativamente melhores em comparação com aqueles que experimentam múltiplas recidivas ou que não respondem mais à quimioterapia⁵.

Além das complicações agudas do transplante, destaca-se a importância do acompanhamento de longo prazo dos pacientes submetidos ao TCTH, especialmente na modalidade alogênica. Sobreviventes de longo prazo estão sob risco aumentado para uma série de eventos adversos tardios, como o desenvolvimento de neoplasias secundárias, disfunções orgânicas (pulmonares, hepáticas, renais), osteopenia, alterações endócrinas e distúrbios metabólicos. A vigilância clínica contínua e a realização periódica de exames laboratoriais e de imagem são essenciais para a detecção precoce dessas condições e para a implementação de estratégias de prevenção e intervenção adequadas⁵.

O transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas não apenas desempenha um papel fundamental no tratamento de doenças malignas, mas também se configura como uma terapia eficaz para uma ampla variedade de doenças não malignas. Isso inclui condições como hemoglobinopatias (tais como talassemia e doença falciforme), síndromes de insuficiência medular congênitas ou adquiridas, imunodeficiências primárias e distúrbios metabólicos hereditários. Em cada uma dessas doenças, as células provenientes de doadores têm a capacidade de corrigir a anomalia subjacente, seja por meio da reconstrução direta dos sistemas hematopoiético e imunológico ou da entrega indireta de enzimas ou outros componentes essenciais pelas membranas celulares. As hemoglobinopatias, tais como a talassemia, a doença falciforme e outros distúrbios complexos, frequentemente resultam em considerável morbidade, redução da qualidade de vida e óbitos prematuros devido à combinação de anemia, hemólise, sobrecarga de ferro e eritropoiese ineficaz⁵.

No linfoma de células do manto (LCM), uma neoplasia linfoproliferativa agressiva, historicamente incurável, a escolha pela realização do TCTH autólogo em primeira linha foi inicialmente indicada com base em dados da era pré-rituximabe, como estratégia de consolidação para prolongar a sobrevida. Com a introdução de regimes de indução intensivos contendo rituximabe e citarabina em alta dose [*high-dose cytarabine* (HiDAC)], o benefício do TCTH autólogo na sobrevida global (SG) passou a ser questionado, especialmente em pacientes que alcançam resposta completa após a quimioimunoterapia. Estudos recentes e metanálises sugerem que o benefício do transplante consolidativo depende da intensidade do regime de indução e da negatização da doença residual mínima (DRM), sendo mais evidente em pacientes que não receberam terapias intensivas ou que permanecem positivos para DRM após a indução. Já o TCTH alogênico é geralmente reservado para casos refratários ou recaídos, principalmente em pacientes jovens com doença quimiorresistente, diante do potencial curativo associado ao efeito ECL, embora com maior toxicidade e risco de DECH. Ainda não há consenso definitivo, e o manejo atual do LCM caminha para abordagens individualizadas guiadas pela resposta inicial, *status* da DRM e perfil de risco do paciente^{5,18}.

Apesar dos avanços recentes, o TCTH ainda está associado a uma série de complicações precoces e tardias, como infecções oportunistas, toxicidade orgânica cumulativa, recaída da doença de base, neoplasias secundárias e disfunções imunológicas persistentes. Esses eventos impactam negativamente a qualidade de vida e a SG dos pacientes transplantados, especialmente em populações mais vulneráveis, como idosos e pacientes com comorbidades. Nesse cenário, estratégias terapêuticas emergentes vêm sendo exploradas com o objetivo de otimizar a eficácia e reduzir a toxicidade do TCTH. A incorporação da terapia com células CAR-T, especialmente em neoplasias linfoproliferativas, tem demonstrado resultados promissores, como discutido anteriormente, e poderá se tornar uma alternativa de primeira linha em determinados subgrupos. Além disso, terapias celulares alogênicas com células NK, técnicas de edição genética como CRISPR-Cas9 para correção de defeitos hematológicos hereditários, e abordagens de imunomodulação seletiva têm potencial para redefinir o manejo do paciente transplantado nos próximos anos. O futuro do TCTH caminha para uma personalização mais refinada, com protocolos baseados em risco, monitoramento de DRM e vigilância genômica, com vistas à ampliação da eficácia terapêutica e à redução das complicações associadas¹⁹⁻²¹.

Doenças malignas secundárias pós-transplante

Com o aumento da sobrevida, a atenção contínua (pré, durante e pós-transplante) é fundamental para detectar complicações tardias que impactam a qualidade de vida, aumentam a morbidade e podem reduzir a expectativa de vida dos sobreviventes²². É importante notar que a maioria das fatalidades após o TCTH ocorre durante os primeiros 24 meses após o procedimento. No entanto, os sobreviventes de longo prazo permanecem suscetíveis a complicações tardias que podem resultar em morbidade e mortalidade superiores em relação à população geral com a mesma faixa etária e gênero²³.

A recorrência da doença primária subjacente é amplamente reconhecida como a principal causa de mortalidade tardia e falha do tratamento nos primeiros 2 a 4 anos após o TCTH. Além disso, a doença crônica do enxerto contra hospedeiro, infecções, toxicidade e cânceres sólidos secundários também emergem como fatores significativos, contribuindo para a mortalidade tardia. É importante notar que pacientes que não apresentam recidiva da doença durante esse período inicial apresentam taxas relativamente elevadas de sobrevivência subsequente. A literatura aponta que a recorrência da doença, a DECHc, a falência de órgãos e os cânceres secundários são causas comuns de óbitos em estágios posteriores^{22,23}.

Estudos multicêntricos de larga escala têm contribuído para uma melhor compreensão da incidência e dos fatores de risco envolvidos. Uma análise retrospectiva do Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR), envolvendo 28.874 pacientes submetidos ao TCTH alogênico, demonstrou que a taxa acumulada de desenvolvimento de neoplasias secundárias sólidas foi de aproximadamente 3,5% aos 15 anos. As curvas de sobrevida do tipo Kaplan-Meier evidenciaram queda significativa na SG após o diagnóstico dessas neoplasias, principalmente para os casos envolvendo cavidade oral e trato gastrointestinal²⁴.

Semelhantemente, um estudo de coorte conduzido pela European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) com mais de 16.000 pacientes acompanhados longitudinalmente demonstrou uma incidência cumulativa de malignidades secundárias de 2,7% aos 10 anos. O risco foi significativamente mais elevado em indivíduos com DECHc e em uso prolongado de imunossuppressores, especialmente os inibidores de calcineurina^{25,26}.

Ainda segundo o CIBMTR, pacientes que necessitaram de imunossupressão por mais de 24 meses em decorrência da DECH apresentaram risco de quatro a seis vezes maior de desenvolver tumores sólidos secundários. Esses achados ressaltam a importância do acompanhamento oncológico prolongado e estruturado desses pacientes. As diretrizes atuais da EBMT recomendam vigilância clínica ativa por pelo menos 10 anos após o TCTH, com especial atenção a sítios como mucosa oral, pele e trato gastrointestinal, reforçando o papel da odontologia na detecção precoce de alterações orais suspeitas²⁴⁻²⁶.

As neoplasias secundárias representam uma causa de mortalidade que afeta até 10% dos pacientes submetidos ao TCTH que conseguem sobreviver pelo menos 2 anos após o procedimento. Essas neoplasias podem ser classificadas amplamente em três categorias principais: DLPT, malignidades hematológicas e cânceres sólidos. É notável que, em um período de observação média de 2 a 5 anos após o transplante, já é possível identificar o surgimento de malignidades. As doenças linfoproliferativas e as malignidades hematológicas pós-transplante tendem a se manifestar mais precocemente após o procedimento, e sua incidência tende a se estabilizar após aproximadamente 10 anos. Estudos do CIBMTR mostram uma razão padronizada de incidência [*standardized incidence ratio* (SIR)] de 2,2 [índice de confiabilidade de 95% (IC95%) 2,0-2,4] para tumores sólidos, com risco acumulado de 3,3% aos 15 anos pós-TCTH. Em especial, tumores de cavidade oral apresentam risco sete a 16 vezes superior em relação à população geral. As curvas Kaplan-Meier evidenciam queda abrupta na SG após o diagnóstico de CEC oral. O intervalo entre TCTH e câncer bucal varia de 2 a > 17 anos (média ~ 8 anos)^{22,27-31}.

Quadros de DLPT são predominantemente encontrados em pacientes submetidos ao TCTH alogênico e abrangem uma variedade de proliferações linfoides diversas, sendo os linfócitos B os mais frequentemente envolvidos, em decorrência da infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV). Este quadro clínico costuma se manifestar nos estágios iniciais após o transplante, com mais de 80% dos casos sendo diagnosticados no período do 1º ano pós-transplante²².

O monitoramento da DNAemia por EBV tem se tornado uma ferramenta fundamental na prevenção e no diagnóstico precoce da DLPT, particularmente em centros que utilizam o rituximabe como profilaxia. Um extenso estudo multicêntrico europeu envolvendo 4.466 TCTHs alogênicos demonstrou que a frequência global de DLPT-EBV foi de 3,22%, atingindo 11,2% nos casos com doadores não relacionados e incompatíveis, e com uma taxa de mortalidade atribuível de até 84,6%^{32,33}.

A positividade para EBV-DNA $\geq 10^4$ cópias/mL na 1ª semana após o diagnóstico esteve fortemente associada ao aumento da mortalidade específica por DLPT. A despeito do uso profilático de rituximabe e da redução da imunossupressão, a recidiva ou refratariedade ao tratamento ainda representa um desafio terapêutico. Recentemente, o uso do tabelecleucel, um produto de células T alogênicas específicas para EBV aprovado na União Europeia, demonstrou benefício clínico relevante, com taxas de resposta objetiva de 50% no grupo pós-TCTH, sem eventos adversos fatais relacionados à terapia. Esses dados reforçam a importância da vigilância viral regular, especialmente em receptores de doadores alternativos, e destacam o avanço das terapias baseadas em células T como perspectivas promissoras^{32,33}.

Estudos recentes têm reforçado o papel da hematopoiese clonal de potencial indefinido [*clonal hematopoiesis of indeterminate potential* (CHIP)] como um marcador preditivo para o desenvolvimento de neoplasias hematológicas secundárias pós-TCTH. A presença de mutações somáticas em genes como TP53, DNMT3A, TET2, ASXL1 e RUNX1 em amostras pré-transplante tem sido associada a um risco significativamente aumentado de leucemias secundárias e síndrome mielodisplásica, particularmente em receptores de TCTH autólogo³⁴⁻⁴¹.

Mutações em TP53, por exemplo, não apenas se correlacionam com maior risco de transformação maligna, mas também com pior prognóstico e menor resposta ao tratamento após o surgimento da neoplasia. O estudo de Gibson et al.⁴⁰ demonstrou que pacientes com CHIP detectável antes do TCTH apresentaram uma taxa cumulativa de leucemia mieloide aguda significativamente maior após o transplante, independentemente do regime de condicionamento utilizado. Tais achados apontam para a relevância de estratégias de triagem genética pré-transplante, com o objetivo de identificar indivíduos de alto risco e, potencialmente, adaptar o manejo clínico e o acompanhamento a longo prazo³⁴⁻⁴¹.

As neoplasias sólidas podem afetar uma ampla variedade de órgãos. No contexto do TCTH, diversas exposições estão associadas a complicações tardias que afetam órgãos específicos. Majhail²² descreve que essas exposições incluem a administração de eletroconvulsoterapia (ECT) como parte do regime de condicionamento pré-transplante, o desenvolvimento de DECH e o uso prolongado de corticosteroides ou inibidores de calcineurina. A administração contínua de medicamentos imunossupressores após o transplante aumenta a suscetibilidade ao câncer devido à redução da vigilância imunológica. Em particular, a azatioprina é um dos imunossupressores que mais eleva o risco de desenvolvimento de neoplasias secundárias. É fundamental destacar que o risco de complicações tardias em órgãos específicos tende a aumentar com o tempo, tornando a vigilância ativa uma recomendação essencial para todos os sobreviventes submetidos ao TCTH³¹.

A identificação de condições como a AF, disqueratose congênita ou síndrome de Li-Fraumeni está associada a um aumento significativo no risco de ocorrência de cânceres secundários. Em pacientes diagnosticados com neoplasias hematológicas malignas, observa-se uma propensão ao desenvolvimento de neoplasias secundárias em casos de leucemia mieloide aguda e síndrome mielodisplásica. Além disso, o mieloma múltiplo também foi relacionado à incidência aumentada de cânceres secundários²⁸.

No TCTH pediátrico, endocrinopatias são comuns e afetam mais de 60% dos sobreviventes a longo prazo, especialmente aqueles submetidos ao transplante antes dos 10 anos de idade. Distúrbios tireoidianos, incluindo hipotireoidismo central, disfunção tireoidiana não autoimune, doenças autoimunes, alterações na tireoide e nódulos, são frequentes. Sobreviventes pediátricos têm maior risco de desenvolver nódulos tireoidianos e câncer, sendo o carcinoma tireoidiano secundário (CTS) o tipo mais comum após o TCTH⁴².

Indivíduos que passam por tratamento de radioterapia em idade jovem e recebem doses mais elevadas estão sujeitos a um aumento no risco de desenvolver malignidades secundárias. Além disso, fatores genéticos podem ter um papel importante nesse cenário, uma vez que a utilização de doadores incompatíveis em relação ao antígeno leucocitário humano tem sido associada ao surgimento de neoplasias malignas subsequentes⁴³. O aumento do risco de malignidades relacionadas à exposição à radiação e outros efeitos adversos de longo prazo, especialmente em crianças, incentivou a pesquisa em abordagens terapêuticas que evitem a radiação, incluindo a fragmentação das doses e o desenvolvimento de protocolos que não dependem da radioterapia²⁸.

Embora protocolos com redução de intensidade e sem uso de radiação estejam em crescente desenvolvimento, especialmente com o objetivo de minimizar toxicidades tardias e incidência de malignidades secundárias, evidências clínicas ainda sustentam o papel da irradiação corporal total [*total body irradiation* (TBI)] em contextos específicos. O estudo multicêntrico internacional FORUM Trial, publicado em 2021, demonstrou que a combinação de TBI com etoposídeo resultou em melhores taxas de SG e sobrevida livre de recaída (SLR) quando comparada a esquemas quimioterápicos sem radiação em pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda (LLA), com SG de 91% vs. 75% aos 2 anos, respectivamente. Esses resultados reforçam que a substituição da TBI por regimes menos tóxicos ainda deve ser cautelosa em populações pediátricas específicas, apesar do potencial benefício na redução de efeitos adversos a longo prazo⁴⁴.

Em adultos, a aplicação de regimes de RIC tem se mostrado promissora para reduzir a toxicidade do TCTH sem comprometer completamente os desfechos clínicos. No ensaio clínico randomizado BMT CTN 0901, com 272 pacientes adultos com doenças hematológicas malignas, os regimes mieloablativos demonstraram melhor controle da doença (SLR de 65,3% vs. 47,3% aos 18 meses), mas com maior toxicidade não relacionada à recidiva, resultando em maior mortalidade por causas não relacionadas à doença. Já os regimes RIC apresentaram perfil de segurança superior, sobretudo em pacientes mais idosos ou com comorbidades, reforçando sua aplicabilidade clínica em contextos específicos. Esses achados sustentam a individualização da escolha do regime de condicionamento, considerando o risco da doença, idade e condições clínicas do paciente⁴⁵.

Tumores sólidos pós-transplante

Embora o TCTH seja o tratamento primordial para a insuficiência de medula óssea, os indivíduos que passam por esse procedimento enfrentam um considerável risco de desenvolver cânceres sólidos secundários⁴⁶. Especificamente, os cânceres que

surgem na cavidade oral e na faringe são relatados como sendo aproximadamente sete a 16 vezes mais frequentes do que os cânceres secundários em outras partes do corpo³¹.

Estudos de coorte em larga escala têm evidenciado um risco substancialmente elevado de tumores sólidos entre receptores de TCTH, especialmente de longo prazo. Um estudo do CIBMTR, que analisou 28.874 pacientes submetidos ao TCTH de 1987 a 2012, estimou uma SIR de 2,2 (IC95% 2,0-2,4) para o desenvolvimento de tumores sólidos em comparação com a população geral. O risco absoluto cumulativo aos 15 anos pós-transplante foi de 3,3% (IC95% 3,0-3,7) para todos os tipos de cânceres sólidos, com maiores incidências observadas para tumores de cavidade oral, fígado e trato gastrointestinal superior⁴⁷.

Outro estudo de coorte europeu conduzido pela EBMT, incluindo 13.367 pacientes com acompanhamento médio de 10,3 anos, encontrou uma SIR de 2,1 (IC95% 1,9-2,3), com risco absoluto de 4,2% para tumores sólidos aos 20 anos de seguimento. Cânceres de pele não melanoma, CEC oral, câncer de mama e hepatocarcinoma foram os mais frequentemente relatados. Destaca-se que pacientes que receberam TCTH alogênico com condicionamento mieloablativo apresentaram risco mais elevado, especialmente na presença de DECHc⁴⁸.

Di Bartolomeo et al.⁴⁹ relatam que essa predisposição está associada aos tratamentos quimioterápicos e radioterápicos empregados na fase de condicionamento do transplante, bem como à possível ocorrência da DECHc⁴⁹. Calcula-se que a probabilidade de desenvolver câncer de cabeça e pescoço, por exemplo, seja de 500 a 700 vezes maior em pacientes submetidos ao TCTH em comparação com a população geral. Normalmente, existe um período de latência de 3-5 anos antes que os cânceres sólidos secundários se manifestem após o TCTH; no entanto, após esse período inicial, a incidência desses cânceres continua a aumentar progressivamente com o tempo, sem que se tenha observado um platô na sua frequência^{22,50}.

A origem das neoplasias secundárias após o transplante é complexa e envolve múltiplos fatores. Diversos elementos de risco têm sido identificados, e diferentes vias podem contribuir para o desenvolvimento de tumores sólidos distintos. A relação entre a idade no momento do transplante e o risco de neoplasias secundárias é objeto de estudos com resultados variados. Há evidências de que pacientes mais jovens possam estar em maior risco, especialmente quando o condicionamento pré-transplante envolve irradiação¹⁶. Além disso, a idade mais avançada do receptor no momento do transplante emerge como um fator de risco relevante para o surgimento de tumores sólidos secundários, sobretudo no contexto do transplante autólogo⁵¹.

Em geral, os medicamentos imunossupressores têm o efeito de inibir a resposta imunológica anormal, principalmente pela redução da população de linfócitos T. Isso resulta em uma diminuição nas taxas de rejeição aguda e crônica. Concomitantemente, esses medicamentos também podem comprometer a vigilância imunológica, o que por sua vez favorece a persistência viral e estimula a proliferação e sobrevivência de células anômalas⁵².

Além da duração da imunossupressão, a natureza específica do agente utilizado exerce forte influência na carcinogênese pós-TCTH. A azatioprina, frequentemente empregada no manejo da DECHc, tem sido associada a um risco significativamente elevado de tumores sólidos. Em uma coorte multicêntrica de 6.845 receptores de TCTH alogênico, Curtis et al.⁵³ observaram um risco oito vezes maior de neoplasias de pele e mucosa oral em pacientes que utilizaram azatioprina por mais de 2 anos (*hazard ratio* = 8,4; IC95% 3,2-22,5). Esse aumento foi atribuído à incorporação de 6-tioguanina no DNA que, sob exposição à radiação ultravioleta, gera mutações potencialmente oncogênicas⁵³.

Semelhantemente, os inibidores de calcineurina, como ciclosporina e tacrolimus, embora essenciais na prevenção da rejeição do enxerto, também contribuem para a oncogênese. Esses fármacos inibem a função de linfócitos T CD8+ e NK, essenciais na vigilância antiviral, e promovem a produção de *transforming growth factor beta* (TGF-β) e *vascular endothelial growth factor* (VEGF), fatores que facilitam angiogênese tumoral e supressão da apoptose de células alteradas. Tal imunossupressão seletiva cria um ambiente permissivo à persistência e reativação de vírus oncogênicos, como o HPV e o EBV, aumentando o risco de neoplasias em sítios epiteliais e linfáticos. Essa interação farmacológica com a imunidade viral reforça a necessidade de estratégias de rastreamento específicas e protocolos individualizados de seguimento para sobreviventes de TCTH com histórico prolongado de imunossupressão^{54,55}.

Além disso, há uma notável elevação na incidência de malignidades relacionadas às mucosas em receptores de TCTH, e essa correlação parece estar diretamente associada à maior suscetibilidade à infecção HPV em um contexto de imunossupressão e disfunção da resposta imune celular, especialmente na presença de DECHc. A infecção persistente por cepas de HPV de alto risco, como 16 e 18, com evasão da imunidade antiviral, favorece a transformação tumoral em mucosas oral, genital, anal e orofaríngea⁵².

Em um estudo longitudinal com 82 receptores de TCTH do sexo feminino acompanhadas por até 20 anos, a prevalência cumulativa de HPV genital foi de 4,8% em 1 ano, subindo para 40,9% aos 20 anos pós-transplante ($p < 0,001$). As mulheres com histórico de HPV pré-transplante apresentaram seis vezes maior probabilidade de infecção persistente [*odds ratio* (OR) = 6,5; IC95% 1,65-25,9], e aquelas com DECH genital ou extensa tiveram risco aumentado de displasia grave (OR = 13,1; IC95% 1,59-108,3). Ainda que este estudo seja exclusivamente feminino, dados adicionais do registro BMT Survivorship Study (BMTSS), com quase 8.000 sobreviventes (4.642 homens e 3.991 alogênicos), demonstraram SIR de 1,8 (IC95% 1,3-2,3) para carcinoma orofaríngeo e SIR de 9,4 (IC95% 6,3-13,6) para câncer cervical pós-TCTH, com risco aumentado em pacientes com DECHc (HR ~ 4 a 6)^{54,55}.

Em estudos histopatológicos de CEC oral de sobreviventes de TCTH, muitos casos não apresentaram exposição a fatores clássicos como tabaco ou álcool, mas foram associados à inflamação crônica mucocutânea e à persistência de HPV de alto risco, especialmente 16 e 18. As oncoproteínas virais E6 e E7 estão envolvidas na degradação de proteínas supressoras tumorais (p53 e Rb), promovendo evasão de apoptose e proliferação epitelial descontrolada em tecidos imunossuprimidos⁵⁶.

Um estudo de Inamoto et al.⁴⁶ demonstrou que a frequência de tumores sólidos secundários não demonstrou variação significativa em relação ao tipo de doador ou à compatibilidade com doadores alogênicos. Em contrapartida, as informações sobre cânceres sólidos secundários após o transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas são escassas na literatura, principalmente devido à recorrência frequente de malignidades após esse tipo de transplante, dificultando a realização de acompanhamentos de longo prazo destinados à investigação de tumores secundários. Alguns estudos identificaram riscos diferenciados de cânceres secundários com base nas condições subjacentes que levaram ao transplante ou no sexo do receptor. Notavelmente, receptores do sexo masculino apresentaram um risco superior de desenvolver tumores na pele e na cavidade oral em comparação com receptores do sexo feminino. Além disso, o risco de cânceres secundários mostrou-se elevado em pacientes com leucemia aguda ou leucemia mieloide crônica, mas não em indivíduos com linfoma ou anemia aplástica grave⁴⁶.

A AF é uma rara condição genética com herança autossômica recessiva e ligação ao X, apresentando uma notável heterogeneidade fenotípica. Caracteriza-se por anemia aplástica, progressiva pancitopenia, propensão a quebras cromossômicas espontâneas e induzidas, além de malformações congênitas como baixa estatura, polegares hipoplásicos, manchas cutâneas e anomalias cardíacas e renais. Tais características podem sugerir o diagnóstico, confirmado por meio de estudos citogenéticos, como o teste com diepoxibutano (DEB), que avalia o aumento anormal de quebras e reparos cromossômicos. Adicionalmente, os indivíduos com AF têm uma acentuada predisposição a distúrbios hematológicos, como síndrome mielodisplásica e leucemia mieloide aguda, bem como a tumores sólidos, notadamente o CEC de cabeça e pescoço e região genital. As anormalidades hematológicas manifestam-se em mais de 90% dos pacientes com AF, geralmente se iniciando por volta dos 7 anos de idade^{49,50,57,58}.

Esse grupo de pacientes apresenta um risco aumentado de câncer devido a defeitos no reparo do DNA, um importante fenótipo molecular da doença. Notavelmente, o risco de CEC de cabeça e pescoço é de até 700 vezes maior em indivíduos com AF em comparação com a população em geral. Esses pacientes têm uma maior propensão a doenças agressivas, múltiplas malignidades primárias, início precoce do câncer e recorrência local. Atualmente, o transplante alogênico de células hematopoiéticas é a única abordagem terapêutica comprovadamente curativa e eficaz para esses pacientes^{57,58}.

Embora o TCTH seja o único tratamento curativo para a falência medular, ele aumenta a predisposição para o desenvolvimento precoce de malignidades em pacientes com AF e contribui para o surgimento de outras morbidades graves devido aos regimes de condicionamento pré-transplante, períodos prolongados de imunossupressão e à gravidade da DECH. Recomenda-se que esse grupo de pacientes seja submetido a exames regulares para doenças orais potencialmente malignas e câncer a cada 3 a 6 meses. Pacientes com AF são significativamente sensíveis a agentes alquilantes e à radiação ionizante, fenômeno ligado à instabilidade cromossômica. Como resultado, o tratamento cirúrgico isolado é geralmente a abordagem preferida para aqueles que desenvolvem CEC, sendo frequentemente eficaz para tumores localizados^{57,58}.

Entre os tumores sólidos mais comuns em pacientes submetidos ao TCTH, podem ser mencionados os que afetam a cavidade oral, esôfago, mama, tireoide, cólon e pele. É fundamental destacar que o prognóstico dos cânceres sólidos é grandemente afetado pelo estágio em que são identificados inicialmente^{27,51}.

Quanto às lesões malignas na orofaringe, o CEC oral é a forma mais frequente de câncer diagnosticada nesses indivíduos. Os principais fatores de risco geralmente associados à população em geral incluem o uso de tabaco e álcool. Além disso, HPV e outros vírus também foram identificados como possíveis contribuintes na patogênese desses cânceres. Outros fatores de risco que foram relatados englobam condições socioeconômicas desfavoráveis, hábitos alimentares, tilose, higiene oral deficiente, uso de tabaco mascado, noz de betel mascada, exposição ocupacional, exposição à radiação e predisposição genética⁴⁶.

É importante notar que a instabilidade cromossômica resultante de reparo defeituoso de danos no DNA pode oferecer uma explicação plausível em pacientes com comprometimento de células-tronco, uma vez que esses pacientes não apresentam os fatores de risco comportamentais tradicionais, como o uso de tabaco e álcool⁵⁰.

Dentre as áreas da cavidade oral, é notável que a língua seja afetada em aproximadamente 60% dos casos, em contraste com uma taxa de 10-20% na população em geral. Essa disparidade pode ser atribuída à notável taxa de replicação das células da mucosa lingual, constantemente sujeitas a estímulos mecânicos devido aos movimentos linguais. Estudos estimam que o período de renovação do epitélio gengival se estenda por 41 a 57 dias, enquanto o das células presentes na superfície dorsal da língua é substancialmente mais curto, em torno de 5 dias. A elevada taxa de renovação celular contribui para um aumento estatístico na probabilidade de erros durante a replicação do DNA, tornando-se particularmente mais significativa em pacientes com AF⁴⁹.

Em linhas gerais, problemas bucais complexos e extensas cáries dentárias são comuns em indivíduos com DECHc. Consequentemente, a língua frequentemente sofre lesões traumáticas devido ao atrito com superfícies dentárias ásperas e afiadas.

Além disso, a tentativa de reparar danos no DNA pode resultar em um aumento potencial de erros replicativos nesse contexto. No entanto, é importante ressaltar que a incidência de câncer oral na língua tem demonstrado um aumento global⁴⁹.

A literatura científica aponta que o adenocarcinoma é a variedade mais prevalente de tumor sólido em nações com baixos índices de tabagismo, enquanto o CEC lidera a estatística em países com altas taxas de tabagismo. No contexto geral da população, o esôfago de Barrett figura como o principal fator de risco associado ao desenvolvimento de adenocarcinoma esofágico. Dentre os elementos já identificados como contribuintes para o surgimento do esôfago de Barrett, destacam-se etnia de ascendência europeia, idade avançada, sobrepeso e sintomas de refluxo gastroesofágico de longa duração. É relevante ressaltar que o risco de câncer secundário, especificamente o câncer de esôfago, apresentou um aumento significativo em pacientes com doença do enxerto contra hospedeiro crônica persistente e naqueles submetidos a terapias imunossupressoras de longa duração. Notavelmente, a DECHc com características extensas emergiu como um fator de risco importante para o desenvolvimento de câncer esofágico⁴⁶.

Para além da monitorização de neoplasias que afetam a população em geral, é importante notar que pacientes com histórico de câncer ou que passaram por transplantes estão expostos a um maior risco de desenvolver cânceres para os quais não há recomendações rotineiras de rastreio. Isso inclui tumores e sarcomas que surgem no sistema nervoso central. Embora não haja evidências que respaldem diretrizes claras de rastreio, profissionais de saúde devem manter uma vigilância constante e estar altamente atentos aos pacientes que manifestem sintomas pertinentes. Tumores no sistema nervoso central podem ser particularmente preocupantes em indivíduos que já foram submetidos à radioterapia na região do sistema nervoso central como parte de terapias anteriores ou que tenham recebido tratamentos similares⁴⁶.

É aconselhável que todos os indivíduos submetidos ao TCTH sejam informados sobre os riscos associados ao câncer de orofaringe e mucosas e instruídos quanto aos sintomas iniciais como úlceras persistentes, lesões brancas ou vermelhas, disfagia ou dor local. Recomenda-se avaliação anual por dentista ou cirurgião oral, com exame clínico e, se apropriado, citologia oral. Em pacientes com alto risco, como aqueles com DECHc, toxicidade imunossupressora prolongada ou histórico de HPV persistente, é razoável considerar avaliações semestrais^{46,49,57}.

As diretrizes da EBMT e de entidades como a American Society for Clinical Oncology (ASCO) reconhecem a importância do rastreamento sistemático de tumores sólidos em sobreviventes de TCTH. O manual de seguimento de longo prazo da EBMT (EBMT Handbook – Long Term Follow up After HCT) recomenda vigilância contínua ao longo da vida, com consultas motivadas por sintomas sugestivos e exames direcionados às mucosas de risco elevado. Esses protocolos enfatizam a necessidade de avaliação multidisciplinar, englobando avaliação odontológica, apoio à cessação do tabagismo, proteção solar, vacinação contra HPV e clareza na orientação ao paciente quanto ao autoexame e sinais de alerta clínico⁵⁶.

Estudos demonstram que a implementação de programas estruturados de rastreamento com equipe multidisciplinar está associada a melhores resultados em tumores de cabeça e pescoço, com diagnóstico em estágio I, redução de complicações de tratamento e melhor qualidade de vida. A vigilância intensiva melhora a eficácia dos tratamentos cirúrgicos iniciais, muitas vezes evitando radioterapia adjuvante, e permite intervenções menos agressivas com maior chance de cura⁵⁹.

DECH oral

O aumento das indicações clínicas para o TCTH e o aprimoramento dos cuidados clínicos ao longo do processo de tratamento de transplante não apenas resultaram em uma maior sobrevida de longo prazo dos pacientes, mas também acarretaram um incremento na incidência e na prevalência da DECH. A DECH representa uma complicação altamente limitante associada ao TCTH alogênico e é uma condição inflamatória originada a partir de uma resposta imunológica de rejeição mediada por linfócitos T do doador contra os tecidos do hospedeiro. A DECH figura como a principal causa de morbidade e mortalidade tardia após o TCTH. Essa condição pode evoluir para uma forma crônica, resultando em um quadro semelhante à esclerose sistêmica, caracterizado por fibrose cutânea, intestinal e ocular, além de contribuir para o agravamento de complicações infecciosas devido ao atraso adicional na reconstituição do sistema imunológico^{13,43,52,60}.

A DECH oral representa o segundo sítio de manifestação mais comum da DECH, logo após o acometimento da pele. Essa condição pode se apresentar sob a forma de danos na mucosa dos lábios, bochechas e língua, comprometimento das glândulas salivares e limitação na amplitude de abertura da boca. Diversas regiões da cavidade oral podem ser impactadas, incluindo lábios, mucosa labial e oral, língua, palato, assoalho da boca e gengivas. Portanto, é essencial realizar exames abrangentes abarcando tanto a avaliação da função salivar quanto a análise dos movimentos bucais. As manifestações clínicas são variadas e podem resultar em complicações de longo prazo, sobretudo afetando a capacidade de alimentação, potencialmente culminando em desnutrição e, conseqüentemente, contribuindo para o desenvolvimento secundário de neoplasias malignas⁶¹.

Geralmente, os sinais clínicos apresentam suficiente capacidade diagnóstica, tornando a realização de biópsias desnecessária na maioria dos casos. No entanto, em situações raras, quando somente os sinais clínicos são evidentes e sugerem a presença de DECH sem afetação de outros órgãos, ou quando há suspeita de malignidade, considera-se a recomendação de uma biópsia. A DECH pode se manifestar em duas formas distintas, a aguda e a crônica, cada uma associada a processos patológicos característicos.

A DECH oral na forma aguda é uma ocorrência extremamente incomum e, caso se manifeste, costuma ocorrer no início do 1º mês após o transplante em cerca de metade dos pacientes. Caracteriza-se por um forte componente inflamatório, sem apresentar características crônicas. Em contrapartida, a DECHc pode iniciar como um processo inflamatório, evoluindo para incluir elementos mais autoimunes e fibróticos, com possibilidade de variações no fenótipo clínico ao longo do tempo, e se manifesta predominantemente na mucosa bucal e na língua, tipicamente como hiperkeratose, esclerotização e mucosite liquenóide. Essas lesões têm uma alta incidência de transformação maligna, frequentemente multifocal ou metacrônica, e elevadas taxas de recorrência^{13,57,61}.

Fall-Dickson et al.¹³ descrevem bem sobre a etiologia e patogênese da DECH aguda, ilustrando um curso patológico caracterizado por três fases sucessivas¹³. A primeira fase engloba a ativação das APCs, enquanto a segunda abrange a ativação, a proliferação, a diferenciação e a migração das células efetoras. Essas etapas culminam na destruição do tecido afetado, desencadeando um ciclo de retroalimentação positiva que perpetua o processo patológico. Diversos tipos celulares do sistema imunológico, tanto do sistema inato quanto do adaptativo, desempenham papéis cruciais nesse contexto, incluindo APCs (como células dendríticas e macrófagos), diferentes subtipos de células T auxiliares [*T helper* (Th)1, Th2, Th17], células reguladoras T [*regulatory T cells* (Treg)], células B e NK13.

A DECHc afeta aproximadamente metade dos pacientes adultos após TCTH, e sua incidência tem aumentado em pacientes pediátricos, em paralelo com o uso mais frequente de protocolos de transplante de células-tronco do sangue periférico¹³. Tipicamente, a DECHc se apresenta sob a forma de lesões reticulares brancas ou placas hiperkeratóticas semelhantes à leucoplasia, além de eritema ou ulceração, podendo, por vezes, ser confundida ou agravada por outras complicações, como infecções. Quando há suspeita de infecção associada, é recomendável realizar colheita de amostras para cultura fúngica e *polymerase chain reaction* (PCR) viral [para detecção de herpes simples e citomegalovírus (CMV)]. Em casos de suspeita de malignidade, uma biópsia é altamente indicada, mesmo que a menor dúvida persista^{52,61}.

O diagnóstico clínico é estabelecido por meio da história clínica, contexto do paciente e exame clínico. Sinais clínicos que sugerem a DECHc oral incluem alterações que se assemelham ao líquen plano bucal. Embora alterações eritematosas e ulcerativas sejam observadas, por si só não são indicativas da presença da doença. Os sintomas específicos relacionados à DECHc que afetam a mucosa oral incluem a sensibilidade a alimentos condimentados, ácidos, salgados, bebidas alcoólicas e enxaguantes bucais que contenham álcool e sabores fortes. Também há relatos de sintomas associados à DECHc que afetam as glândulas salivares, como xerostomia, dificuldade para falar, engolir e mastigar, bem como alterações no paladar. Muitos pacientes relatam a presença simultânea de múltiplos sintomas¹³.

A cavidade bucal pode manifestar-se como o único local afetado pela DECHc em um subconjunto de pacientes ou servir como um indicador altamente preditivo da presença de sua forma sistêmica. O National Institutes of Health (NIH) Staging Score for oral Chronic Graft-versus-Host Disease (cGVHD) é uma escala subjetiva composta por quatro níveis, baseada na análise dos sinais clínicos orais, sintomas e impacto funcional. As classificações variam de 0 a 3: o escore 0 indica ausência de sinais e sintomas orais de DECHc; o escore 1 representa lesões leves, como estrias reticulares ou placas eritematosas assintomáticas; o escore 2 inclui lesões ulceradas e sintomáticas que causam desconforto e dificultam a ingestão de alimentos sólidos; e o escore 3 envolve dor intensa, ulcerações extensas e limitação funcional significativa, como incapacidade de deglutir alimentos moles. Essa gradação permite avaliar a gravidade da DECHc oral de forma padronizada, contribuindo para o monitoramento longitudinal e a tomada de decisão clínica quanto à necessidade de intervenções terapêuticas mais intensas^{13,62}.

As características histopatológicas da DECHc oral englobam a presença de hiperqueratose ou aumento da espessura do epitélio, um infiltrado linfocítico na interface submucosa, atrofia do epitélio, bem como apoptose e degeneração das células basais. O espessamento epitelial frequentemente se manifesta na mucosa oral afetada, possivelmente como uma resposta secundária às condições inflamatórias decorrentes do infiltrado de células efetoras. Em casos mais graves de DECHc oral, a identificação de apoptose e degeneração das células basais em amostras de tecido pode indicar eventos precursores das ulcerações pseudomembranosas frequentemente observadas em biópsias de locais próximos a úlceras orais. A esclerose tecidual e os processos fibróticos representam ocorrências tardias na DECHc oral e, embora geralmente estejam clinicamente associados à inflamação oral de longa duração, os mecanismos moleculares subjacentes a esses processos ainda permanecem indefinidos¹³.

A fibrose na DECH oral é resultado de inflamação crônica e ativação de vias promotoras de cicatriz. Macrófagos ativados por interleucina (IL) 17 e *colony stimulating factor* (CSF) 1 induzem a diferenciação de células indicadoras mesenquimais em miofibroblastos, regulados por TGF β e IL 1 β . Os miofibroblastos depositam colágeno e matriz extracelular, levando à rigidez da mucosa, trismo e comprometimento da fala e deglutição. A transição epitélio mesenquimal [*epithelial-mesenchymal transition* (EMT)] também é induzida por TGF β , contribuindo para perda da integridade epitelial e aumento do risco neoplásico⁶³.

Não há uma terapia de eleição estabelecida para tratar a DECHc oral, e o enfoque atual concentra-se na gestão da patologia ao reduzir os danos imunológicos aos tecidos-alvo e no alívio dos sintomas. Pacientes podem conviver com a DECHc oral e as suas consequências adversas durante extensos períodos, tornando imperativa uma abordagem de gestão efetiva. A gestão da DECHc

oral persiste até que ocorra uma harmonização imunológica entre o sistema do hospedeiro e o sistema enxertado. A atenção está principalmente voltada para a cicatrização de úlceras na cavidade oral, mitigação da dor e hipersensibilidade bucal, preservação ou melhoria da função salivar e otimização da função oral¹³.

Os glicocorticoides, em conjunto com agentes imunossupressores, representam a terapia de referência inicial para abordar a DECHc. Entretanto, é importante notar que essa abordagem pode aumentar consideravelmente os riscos de infecções oportunistas e o desenvolvimento de neoplasias. Recomendações de especialistas e a literatura especializada reconhecem os esteroides tópicos de alta potência como o tratamento local padrão, embora não haja um consenso estabelecido sobre a implementação adequada de abordagens tópicas. Alguns estudos também sugerem alternativas viáveis. A utilização de imunossupressores sistêmicos é determinada pelo estágio específico da DECHc^{13,52,61}.

O tratamento adotado segue o protocolo para casos graves de DECH aguda clássica, envolvendo a administração de altas doses de corticosteroides, com doses variando de 1 a 2 mg/kg. Além disso, são disponibilizados enxaguatórios bucais contendo soluções orais de dexametasona (0,1 mg/5 mL) e prednisolona (comprimidos efervescentes, 20 mg/10 mL). A solução oral de dexametasona é a terapia oral tópica de primeira escolha; contudo, as taxas de resposta clínica registradas são relativamente modestas, com apenas 29-58% dos pacientes alcançando uma resposta parcial ou completa no 1º mês. O período de contato com a mucosa bucal desempenha um papel crucial; assim, os pacientes são orientados a manter a solução na boca por um período de 5 minutos, evitando engolir, e a abster-se de consumir alimentos ou bebidas nos 15 minutos subsequentes ao enxaguatório bucal, permitindo assim uma aplicação mais eficaz da solução^{13,61}.

A pomada de tacrolimus, disponível nas concentrações de 0,1% e 0,03% sob a marca Protopic, é a terapia preferencial quando os lábios são afetados pela condição. O uso extensivo de corticosteroides pode resultar em atrofia dos lábios de forma irreversível. Após a aplicação do tacrolimus, é comum que os pacientes experimentem uma sensação leve de ardor. No entanto, esse tratamento proporciona uma melhora rápida e notável dos sintomas. Em casos mais graves ou moderados de envolvimento oral que não respondem adequadamente, a terapia imunossupressora sistêmica pode ser iniciada ou intensificada. Em situações desafiadoras, a fotoforese pode ser considerada uma opção benéfica⁶¹.

Adicionalmente, a DECHc ocasiona sintomas como disfagia, xerostomia, disgeusia ou até a perda do paladar, resultando em anorexia e desnutrição. Para aliviar a hipossalivação, é aconselhável que o paciente mantenha uma ingestão frequente e em pequenas quantidades de líquidos como água, chá ou infusões de ervas. Outras medidas incluem o uso de balas ou gomas de mascar sem açúcar, além de soluções para *spray* intraoral ou estimulantes salivares (pilocarpina ou anetoltritiona), géis ou *sprays* umidificantes e lubrificantes. O controle da dor é um componente fundamental nas estratégias de manejo, uma vez que anestésicos tópicos, como lidocaína viscosa, podem ser eficazes na redução da dor oral e na melhora da sensibilidade antes das refeições, higiene oral ou aplicação de terapias locais. Em casos de dor oral clinicamente significativa, analgésicos sistêmicos, incluindo opioides, são empregados^{13,61}.

A necessidade de avaliações odontológicas periódicas é crucial para pacientes com DECHc oral, devido ao risco de desenvolvimento de cárie dentária e segundas malignidades. A cárie dentária extensa é considerada uma complicação séria que pode ocorrer tardiamente em indivíduos com DECHc oral. Além disso, a avaliação odontológica desempenha um papel importante na detecção de CEC, uma vez que existe uma conexão bem estabelecida entre esse tipo de câncer e a DECHc oral¹³.

A instabilidade genômica presente nas células da mucosa oral pode propiciar a transformação maligna, e estudos demonstraram uma correlação significativa entre a história de DECHc oral e a presença de microssatélites instáveis na mucosa oral, indicando essa predisposição à carcinogênese. Diversos estudos de coorte demonstram que a DECHc oral é um fator de risco independente para o CEC oral. Uma metanálise com nove coortes mostrou risco relativo (RR) de 2,78 (IC95% 1,27-6,08) de desenvolvimento de câncer oral em pacientes com DECHc oral *versus* aqueles sem doença. Em uma coorte japonesa com 17.545 receptores de transplante, a SIR para câncer oral foi de 15,7 (IC95% 12,1-20,1), com pacientes com DECH extensa apresentando RR de 2,9 para câncer oral ($p < 0,001$)^{13,64,65}.

Para o manejo integral da DECH oral crônica, recomenda-se fortemente uma abordagem interdisciplinar que envolva profissionais da odontologia, hematologia e nutrição. A equipe odontológica atua no diagnóstico precoce, controle da dor, reabilitação funcional e prevenção de complicações como infecções oportunistas e osteonecrose. A hematologia é responsável pelo controle imunológico da doença e definição da estratégia terapêutica sistêmica, como o uso de corticosteroides ou inibidores de calcineurina. Já os profissionais da nutrição têm papel essencial na adequação do aporte calórico-proteico, manejo da disfagia, da xerostomia e da perda ponderal, aspectos frequentemente observados em pacientes com DECHc oral. Evidências sugerem que o envolvimento precoce de equipes multidisciplinares está associado à redução da gravidade das manifestações orais e à melhora da qualidade de vida desses pacientes. Além disso, diretrizes como as do NIH Consensus Development Project e da EBMT recomendam formalmente essa colaboração integrada como componente-chave do acompanhamento de longo prazo pós-TCTH⁶⁶.

DISCUSSÃO

O estudo sobre as complicações tardias do TCTH revela a complexidade e os desafios enfrentados pelos pacientes e pela equipe médica relacionados a essa modalidade terapêutica. Ao longo desta revisão, foi explorada a evolução do TCTH como uma estratégia consolidada para o tratamento de diversas doenças hematológicas, com destaque para sua eficácia crescente e suas implicações para a saúde bucal.

Esta revisão evidencia a importância de uma abordagem multidisciplinar no cuidado de pacientes pós-TCTH, ressaltando a necessidade de monitoramento contínuo e educação dos profissionais quanto aos riscos de complicações tardias. Cirurgiões-dentistas devem estar preparados para identificar e manejar precocemente lesões malignas secundárias, contribuindo diretamente para a melhora da sobrevida e qualidade de vida desses pacientes imunossuprimidos. A detecção precoce de lesões orais potencialmente malignas representa um ponto crucial no prognóstico, reforçando o papel essencial da colaboração interdisciplinar.

O TCTH desempenha um papel fundamental na substituição do sistema hematopoiético e imunológico do paciente, mas está associado a um aumento do risco de neoplasias secundárias, especialmente o CEC de cavidade oral. Estudos multicêntricos recentes apontam razões padronizadas de incidência variando entre 5 e 17 para CEC em sobreviventes de TCTH alogênico, particularmente na presença de DECHc oral. Esses dados sustentam a necessidade de estratégias de vigilância mais precisas e direcionadas.

Apesar dos avanços, persistem lacunas relevantes no conhecimento atual. Não há consenso estabelecido sobre a frequência ideal de rastreamento de lesões malignas na cavidade oral em pacientes pós-TCTH, tampouco sobre os subgrupos que mais se beneficiariam de estratégias intensificadas de acompanhamento. Adicionalmente, a ausência de biomarcadores moleculares específicos limita a capacidade de detecção precoce de alterações displásicas ou carcinomatosas em ambiente de imunossupressão crônica.

Essas lacunas devem servir como base para investigações futuras. Considerando a limitada compreensão atual sobre os mecanismos que regulam a carcinogênese pós-TCTH, recomenda-se que novas pesquisas explorem o papel da instabilidade genômica induzida pelo condicionamento, a desregulação imune associada à DECH e a persistência de infecções oncogênicas, como HPV e EBV. Tais fatores, em conjunto, podem contribuir para a transformação maligna em tecidos epiteliais previamente lesados.

Paralelamente, reforça-se a importância de estabelecer diretrizes baseadas em evidência para o rastreio e prevenção de tumores sólidos pós-TCTH, com ênfase no câncer de cabeça e pescoço. A colaboração entre hematologistas, oncologistas, cirurgiões-dentistas e profissionais de saúde pública é fundamental para garantir um cuidado abrangente e individualizado, centrado na vigilância, diagnóstico precoce e manejo das complicações oncológicas.

Em síntese, este estudo destaca a necessidade urgente de políticas de rastreio e acompanhamento estruturadas para pacientes submetidos ao TCTH. O fortalecimento da pesquisa translacional e o desenvolvimento de programas educativos contínuos voltados aos profissionais da saúde representam estratégias essenciais para mitigar a morbimortalidade associada às neoplasias secundárias, especialmente o CEC oral. Apenas por meio de esforços colaborativos e contínuos será possível garantir uma trajetória mais segura, eficaz e digna aos pacientes que enfrentam o complexo processo do TCTH.

CONCLUSÃO

A presente revisão de literatura investigou a incidência, os fatores de risco e os mecanismos associados ao desenvolvimento de lesões malignas secundárias em pacientes submetidos ao TCTH. Com o aumento da sobrevida desses indivíduos, observou-se também uma maior prevalência de complicações tardias, em especial neoplasias hematológicas, linfoproliferativas e tumores sólidos que comprometem significativamente a qualidade de vida dos sobreviventes de longo prazo.

Entre os fatores de risco identificados, destaca-se a DECH, em especial sua forma crônica, amplamente reconhecida como um dos principais determinantes para o desenvolvimento de tumores sólidos, como o CEC da mucosa oral. Dados de estudos de coorte demonstram que até 10% dos sobreviventes de TCTH podem desenvolver malignidades secundárias ao longo da vida, com SIR para CEC oral que chegam a superar 17 em populações com DECHc. Esses achados reforçam o papel da imunossupressão prolongada, da persistência viral e do microambiente inflamatório crônico como promotores da oncogênese.

Diante desse cenário, torna-se imperativo estabelecer estratégias efetivas de vigilância e rastreamento oncológico de longo prazo, especialmente para lesões orais em pacientes de alto risco. A implementação de programas estruturados de triagem e acompanhamento odontológico especializado pode favorecer o diagnóstico precoce e o tratamento oportuno das neoplasias secundárias, impactando positivamente o prognóstico e a sobrevida dos pacientes transplantados.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nada a declarar.

DISPONIBILIDADE DE DADOS DE PESQUISA

Não se aplica.

FINANCIAMENTO

Pró-Reitoria de Extensão da Universidade Federal de Minas Gerais

Processo No: SIEX #500327.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Prof.^a Dra. Maria Elisa de Sousa e Silva e à Prof.^a Dra. Carolina Nemesio de Barros Pereira pela orientação e por todo o suporte durante o desenvolvimento deste trabalho. Agradeço também ao Prof. Dr. Ricardo Santiago Gomes pelo apoio e pelo direcionamento fornecidos à pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. Tsushima F, Sakurai J, Harada H. A case of upper gingiva carcinoma with chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Aust Dent J*, 2015; 60(3): 404-7. <https://doi.org/10.1111/adj.12343>
2. Mawardi H, Elad S, Correa ME, Stevenson K, Woo SB, Antin JH, et al. Oral epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: clinical presentation and treatment outcomes. *Bone Marrow Transplant*, 2011; 46(6): 884-91. <https://doi.org/10.1038/bmt.2011.77>
3. Janin A, Murata H, Leboeuf C, Cayuela JM, Gluckman E, Legrès L, et al. Donor-derived oral squamous cell carcinoma after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*, 2009; 113(8): 1834-40. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-171702>
4. Barrett J, Craddock C. Bone marrow transplantation in the United Kingdom - past, present and future. *Br J Haematol*, 2020; 191(4): 612-6. <https://doi.org/10.1111/bjh.17151>
5. Barriga F, Ramírez P, Wietstruck A, Rojas N. Hematopoietic stem cell transplantation: clinical use and perspectives. *Biol Res*, 2012; 45(3): 307-16. <https://doi.org/10.4067/S0716-97602012000300012>
6. Devetten M, Armitage JO. Hematopoietic cell transplantation: progress and obstacles. *Ann Oncol*, 2007; 18(9): 1450-6. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm064>
7. Ng SA, Sullivan KM. Application of stem cell transplantation in autoimmune diseases. *Curr Opin Hematol*, 2019; 26(6): 392-8. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000531>
8. Negrin RS. Introduction to the review series on "Advances in hematopoietic cell transplantation". *Blood*, 2014; 124(3): 307. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-566679>
9. Kirtane K, Lee SJ. Racial and ethnic disparities in hematologic malignancies. *Blood*, 2017; 130(15): 1699-1705. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-778225>
10. Petersdorf EW. HLA matching in allogeneic stem cell transplantation. *Curr Opin Hematol*, 2004; 11(6): 386-91. <https://doi.org/10.1097/01.moh.0000143701.88042.d9>
11. Pidala J. Progress in hematopoietic cell transplantation. *Cancer Control*, 2011; 18(4): 212-3. <https://doi.org/10.1177/107327481101800401>
12. Torres-Pereira C, Funke V, Giovanini AF, Lemos CA Jr, Amenabar JM, Piazzetta CM. Oral proliferative verrucous leukoplakia (PVL) in a post-bone marrow transplant patient. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008; 14(10): 1197-9. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.07.012>
13. Fall-Dickson JM, Pavletic SZ, Mays JW, Schubert MM. Oral complications of chronic graft-versus-host disease. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2019; (53): 54-62. <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgz007>
14. Mattsson T, Sundqvist KG, Heimdahl A, Dahllöf G, Ljungman P, Ringdén O, et al. A comparative immunological analysis of the oral mucosa in chronic graft versus host disease and oral lichen planus. *Arch Oral Biol*, 1992; 37(7): 539-47. [https://doi.org/10.1016/0003-9969\(92\)90136-V](https://doi.org/10.1016/0003-9969(92)90136-V)
15. Johnson DE, Burtneß B, Leemans CR, Yan Lui VW, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*, 2020; 6:91. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00224-3>
16. Li JM, Giver CR, Lu Y, Hossain MS, Akhtari M, Waller EK, et al. Separating graft versus leukemia from graft versus host disease in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Immunotherapy*, 2009; 1(4): 599-621. <https://doi.org/10.2217/imt.09.32>

17. Negrin RS. Graft versus host disease versus graft versus leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2015; 2015(1): 225-30. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2015.1.225>
18. Liu H, Shi X, Fang H, Cao L, Miao Y, Zhao X, et al. First-line autologous stem cell transplantation for mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*, 2022; 12: 881346. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.881346>
19. Li D, Liu R, Fu Z, Yang F, Ma L, Guo Y, et al. Combination autologous stem cell transplantation with chimeric antigen receptor T-cell therapy for refractory/relapsed B-cell lymphoma: a single arm clinical study. *Front Immunol*, 2025; 16: 1532460. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1532460>
20. Shah NN, Ahn KW, Litovich C, He Y, Sauter C, Fenske TS, et al. Is autologous transplant in relapsed DLBCL patients achieving only a PET+ PR appropriate in the CAR T cell era? *Blood*, 2021; 137(10): 1416-23. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007939>
21. Shadman M, Pasquini M, Ahn KW, Chen Y, Turtle CJ, Hematti P, et al. Autologous transplant vs chimeric antigen receptor T cell therapy for relapsed DLBCL in partial remission. *Blood*, 2022; 139(9): 1330 9. <https://doi.org/10.1182/blood.2021013289>
22. Majhail NS. Long-term complications after hematopoietic cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2017; 10(4): 220-7. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2017.05.009>
23. Shimoni A, Labopin M, Savani B, Volin L, Ehninger G, Kuball J, et al. Long-term survival and late events after allogeneic stem cell transplantation from matched siblings versus matched unrelated donors. *Haematologica*, 2016; 101(5): 356-9. <https://doi.org/10.1186/s13045-016-0347-1>
24. Ragon BK, Shah MV, D'Souza A, Estrada Merly N, Gowda L, George G, et al. Impact of second primary malignancy post autologous transplantation on outcomes of multiple myeloma: a CIBMTR analysis. *Blood Adv*, 2023; 7(12): 2746 2757. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022009138>
25. Sánchez-Ortega I, Basak GW, Beohou E, van der Werf S, Labopin M, van Biezen A, et al. Autologous hematopoietic cell transplantation in elderly patients aged 65 and older: aretrospective analysis by the Complications and Quality of Life Working Party of the EBMT. *Blood*, 2016; 128(22): 678. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.V128.22.678.678>
26. Sever M, Drozd Sokolowska J, Gras L, Koster L, Folber F, Mielke S, et al. Satisfactory outcomes following a second autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in poor stem cell mobilizers: a retrospective study on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*, 2025; 60(2): 211 9. <https://doi.org/10.1038/s41409-024-02460-7>
27. Sisinni L, Gich I, Torrent M, Badell I. Neoplasias malignas secundarias después de un trasplante de progenitores hematopoyéticos en edad pediátrica. *An Pediatr (Barc)*, 2019; 90(3): 157-64. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.05.023>
28. Szlauer-Stefańska A, Kamińska-Winciorek G, Giebel S, Bałaj M. Secondary skin neoplasms in patients after autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation procedures. *Adv Clin Exp Med*, 2020; 29(10): 1221-30. <https://doi.org/10.17219/acem/126739>
29. Adhikari J, Sharma P, Bhatt VR. Risk of secondary solid malignancies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and preventive strategies. *Future Oncology*, 2015; 11(23): 3175-85. <https://doi.org/10.2217/fon.15.252>
30. Sung Soo Park, Si Hyun Park, Seunghoon Han. Risk of secondary nonhematologic malignancies after allogeneic stem cell transplantation: a nationwide case-control cohort study. *Int J Cancer*, 2022; 151(7): 1024 32. <https://doi.org/10.1002/ijc.34115>
31. Kitano H, Aizawa S, Chang E, Amagata K, Takayama H, Kawano T. Tongue cancer developing after haematopoietic stem cell transplantation for treatment of acute promyelocytic leukaemia: a case report. *J Pak Med Assoc*, 2024; 74(5): 984-6. <https://doi.org/10.47391/JPMA.9770>
32. Mahadeo KM, Baiocchi R, Beitinjaneh A, Chaganti S, Choquet S, Dierickx D, et al. Tabelecleucel for allogeneic haematopoietic stem cell or solid organ transplant recipients with Epstein Barr virus positive post transplant lymphoproliferative disease after failure of rituximab or rituximab and chemotherapy (ALLELE): a phase 3, multicentre, open label trial. *Lancet Oncol*, 2024; 25(3): 376-87. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00649-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00649-6)
33. Styczynski J, Gil L, Tridello G, Ljungman P, Donnelly JP, van der Velden W, et al. Response to rituximab based therapy and risk factor analysis in Epstein Barr virus related lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplant in children and adults: a study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Clin Infect Dis*, 2013; 57(6): 794-802. <https://doi.org/10.1093/cid/cit391>
34. Ran W J, Xu L P, Zhang X H, Chang Y J, Mo X D, Sun Y Q, et al. Clinical effects of RUNX1 mutations on the outcomes of patients with acute myeloid leukemia treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Current Oncology*, 2025; 32(6): 294. <https://doi.org/10.3390/curronc32060294>
35. Bi X, French Z, Kasner M, Keiffer G, Wilde L, Palmisiano N. Impact of smoking and TP53 mutations in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Blood*, 2020; 136 (Suppl 1): 35. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-141640>
36. Sallman DA, McLemore AF, Aldrich AL, Komrokji RS, McGraw KL, Dhawan A, et al. TP53 mutations in myelodysplastic syndromes and secondary AML confer an immunosuppressive phenotype. *Blood*, 2020; 136(24): 2812-23. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006158>

37. Ye B, Sheng Y, Zhang M, Hu Y, Huang H. Early detection and intervention of clonal hematopoiesis for preventing hematological malignancies. *Cancer Lett*, 2022; 538: 215691. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2022.215691>
38. Gramegna D, Bertoli D, Cattaneo C, Almici C, Re A, Belotti A, et al. The role of clonal hematopoiesis as driver of therapy related myeloid neoplasms after autologous stem cell transplantation. *Ann Hematol*, 2022; 101(6): 1227-37. <https://doi.org/10.1007/s00277-022-04806-x>
39. Park DS, Akuffo AA, Muench DE, Grimes HL, Epling Burnette PK, Maini PK, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its impact on patient trajectories after stem cell transplantation. *PLOS Comput Biol*, 2019; 15(4): e1006913. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006913>
40. Gibson CJ, Lindsley RC, Tchekmedyian V, Mar BG, Shi J, Jaiswal S, et al. Clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes after autologous stem-cell transplantation for lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(14):1598–605. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.6712>
41. Sperling AS, Gibson CJ, Ebert BL. The genetics of myelodysplastic syndrome: from clonal hematopoiesis to secondary leukemia. *Nat Rev Cancer*, 2017; 17(1): 5-19. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.112>
42. Cattoni A, Molinari S, Benedetta R, Di Marco S, Adavastro M, Faraguna MC, et al. Thyroid function disorders and secondary cancer following haematopoietic stem cell transplantation in pediatrics: state of the art and practical recommendations for a risk-based follow-up. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022; 13: 1064146. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1064146>
43. Liu HL, Chen YH, Chung CH, Wu GJ, Tsao CH, Sun CA, et al. Risk of secondary malignancies in hematopoietic stem cell transplantation recipients: a nationwide population-based study in Taiwan. *Balkan Med J*, 2023; 40(2): 131-8. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2023.2022-10-56>
44. Peters C, Dalle JH, Locatelli F, Balduzzi A, Bader P, Slatter M, et al. Total body irradiation or chemotherapy conditioning in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, international, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Haematol*, 2021; 8(3): e175-84. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02529>
45. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, Wu J, Devine SM, Porter DL, et al. Myeloablative versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol*. 2017 10;35(11):1154–1161. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.70.7091>
46. Inamoto Y, Shah NN, Savani BN, Shaw BE, Abraham AA, Ahmed IA, et al. Secondary solid cancer screening following hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2015; 50(8): 1013-23. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.63>
47. Lupo-Stanghellini MT, Piemontese S, Assanelli A, Serpenti F, Mastaglio S, Clerici D, et al. Second solid cancers after hematopoietic stem cell transplantation: active surveillance during long-term follow-up. *HemaSphere*. 2021;5(11):e654. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000654>
48. Tichelli A, Beohou E, Labopin M, Socié G, Rovó A, Badoglio M, et al. Evaluation of second solid cancers after hematopoietic stem cell transplantation in European patients. *JAMA Oncol*. 2019 1;5(2):229–235. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4934>
49. Di Bartolomeo M, Anesi A, Pellacani A, Negrello S, Natale A, Figurelli S, et al. Tongue cancer following hematopoietic cell transplantation for Fanconi anemia. *Clin Oral Investig*, 2022; 26 (9): 5943-52. <https://doi.org/10.1007/s00784-022-04554-2>
50. Furquim CP, Pivovar A, Amenábar JM, Bonfim C, Torres-Pereira CC. Oral cancer in Fanconi anemia: review of 121 cases. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018; 125: 35-40. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.02.013>
51. Atsuta Y, Suzuki R, Yamashita T, Fukuda T, Miyamura K, Taniguchi S, et al. Continuing increased risk of oral/esophageal cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults in association with chronic graft-versus-host disease. *Ann Oncol*, 2014; 25 (2): 435-41. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt558>
52. Wu T, Liu Z, Yong X, Mei G, Jiag Q, Fang M, et al. P16-positive secondary tongue squamous cell carcinoma following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a case report and literature review. *Oral Oncol*, 2021; 121: 105399. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2021.105399>
53. Chien SH, Liu CJ, Hong YC, Teng CJ, Hu YW, Shen CC, et al. Use of azathioprine for graft-vs-host disease is the major risk for development of secondary malignancies after haematopoietic stem cell transplantation: a nationwide population-based study. *Br J Cancer*. 2015;112(1):177–184. doi: <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.523>
54. Shanis, D., Anandi, P., Grant, C. et al. Risks factors and timing of genital human papillomavirus (HPV) infection in female stem cell transplant survivors: a longitudinal study. *Bone Marrow Transplant* 53, 78–83 (2018). <https://doi.org/10.1038/bmt.2017.210>
55. Holmqvist AS, Meng Q, Landier W, Hageman L, Francisco LF, Ross ES, et al. Human papillomavirus-related squamous cell carcinomas after blood or marrow transplantation—a Blood or Marrow Transplant Survivor Study report. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2025;117(6):1166-74. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/djaf021>
56. Lupo-Stanghellini MT, Piemontese S, Assanelli A, Serpenti F, Mastaglio S, Clerici D, et al. Second solid cancers after hematopoietic stem cell transplantation: active surveillance during long-term follow-up. *HemaSphere*. 2021 Nov;5(11):e654. doi: <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000654>

57. Macedo LFDSL, Domanexchi C, Luiz LM, Peres MPSMP, Franco JB. Fanconi anemia and hematopoietic stem cell transplant as risk factors for oral squamous cell carcinoma: a case report with a 12-year follow-up. *Spec Care Dentist*, 2022; 42 (3): 299-303. <https://doi.org/10.1111/scd.12668>
58. Mattos da Silva PQ, Ballardín BS, Torres-Pereira CC. Cancer in buccal mucosa in patients with Fanconi anemia: report of six cases. *Spec Care Dentist*, 2024; 44 (2): 472-7. <https://doi.org/10.1111/scd.12899>
59. Bhatia S, Armenian SH, Landier W. How I monitor long-term and late effects after blood or marrow transplantation. *Blood* 2017; 130 (11): 1302–1314. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-725671>
60. Smeland KB, Kiserud CE, Lauritzsen GF, Blystad AK, Fagerli UM, Falk RS, et al. A national study on conditional survival, excess mortality and second cancer after high dose therapy with autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2016; 173 (3): 432-43. <https://doi.org/10.1111/bjh.13965>
61. Souchet L, Ahmad I, Hamzy F, Ceballos P, Desbrosses Y, Ravinet A, et al. Oral complications following allogeneic hematopoietic cell transplantation: Recommendations of the Francophone Society of Bone Marrow transplantation and cellular therapy (SFGM-TC). *Bull Cancer*, 2020; 107 (12 Supl): S122-9. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2020.03.017>
62. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015; 21 (3): 389-401. e1. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.12.001>
63. Nguyen JT, Eskander A, D'Addario M, Meehan S, He Y, Elad S, et al. Oral chronic graft-versus-host disease: pathogenesis, diagnosis, current treatment, and emerging therapies. *Int J Mol Sci*. 2024;25(19):10411. <https://doi.org/10.3390/ijms251910411>
64. Ishiyama K, Aoki J, Itonaga H, Uchida N, Mori T, Atsuta Y, et al. Graft-versus-MDS effect after unrelated cord blood transplantation: a retrospective analysis of 752 patients registered at the Japanese Data Center for Hematopoietic Cell Transplantation. *Blood Cancer J*. 2019;9:31. <https://doi.org/10.1038/s41408-019-0192-x>
65. Gervazio TC, Silva JK, Evangelista K, Cavalcanti MGP, Silva MAGS, Yamamoto-Silva FP, et al. Risk of oral cancer in patients with graft-vs-host disease: A systematic review and meta-analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2022; 133(6):650-662. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2022.02.002>
66. Treister N, Duncan C, Cutler C, Lehmann L. How we treat oral chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2012; 120 (17): 3407–3418. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-05-393389>