Aline Miranda de Souza

**DOADOR JOVEM HAPLOIDÊNTICO *VERSUS* DOADOR IDOSO
TOTALMENTE COMPATÍVEL PARA PACIENTES COM 50 ANOS OU MAIS
SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS
HEMATOPOÉTICAS**

Dissertação apresentada à Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

São Paulo

2020

Aline Miranda de Souza

**DOADOR JOVEM HAPLOIDÊNTICO *VERSUS* DOADOR IDOSO
TOTALMENTE COMPATÍVEL PARA PACIENTES COM 50 ANOS OU MAIS
SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS
HEMATOPOÉTICAS**

Dissertação apresentada à Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. José Mauro Kutner

Coorientador: Prof. Dr. Nelson Hamerschlak

São Paulo

2020

S729d

Souza, Aline Miranda de

Doador jovem haploidêntico versus doador idoso totalmente compatível para pacientes com 50 anos ou mais submetidos a transplante de células progenitoras hematopoéticas / Aline Miranda de Souza. -- São Paulo, 2020.

xii, 32 f.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein. Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Título em inglês: *Young haploidentical donor versus fully matched elderly donor for patients aged 50 years or older and who underwent hematopoietic progenitor cells transplantation.*

1. Transplante de medula óssea. 2. Transplante de células-tronco hematopoéticas. 3. Doadores de tecidos. 4. Doador de células-tronco hematopoéticas.

NLM – WH 380

Elaborada pelo Sistema Einstein Integrado de Bibliotecas

FACULDADE ISRAELITA DE CIÊNCIA DE SAÚDE ALBERT EINSTEIN

Coordenador do Curso de Pós-Graduação: Prof. Dr. Luiz Vicente Rizzo

Aline Miranda de Souza

**DOADOR JOVEM HAPLOIDÊNTICO *VERSUS* DOADOR IDOSO
TOTALMENTE COMPATÍVEL PARA PACIENTES COM 50 ANOS OU MAIS
SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS
HEMATOPOÉTICAS**

Presidente da banca: Prof. Dr. José Mauro Kutner

BANCA EXAMINADORA

Membros titulares:

Prof. Dr. Oscar Fernando Pavão dos Santos

Profa. Dra. Andreza Feitosa Ribeiro

Prof. Dr. Frederico Luiz Dulley

Membros suplentes:

Profa. Dra. Iracema Esteves

Profa. Dra. Carolina Bonet Bub

Aprovada em: 15/01/2020.

Dedicatória

Ao meu esposo, Rodrigo, pelo apoio, incentivo e amor incondicionais que me permitem seguir adiante na realização dos meus sonhos. Sem você, essa caminhada não seria possível.

À minha filha, Letícia, por me mostrar o quão forte eu posso ser e me incentivar a ser melhor a cada dia para que eu possa ensinar pelo exemplo.

À minha mãe, que durante toda a vida me ensinou que desistir não é uma possibilidade quando os objetivos são grandes e nobres e que abriu mão de tanto para que eu pudesse chegar onde estou hoje. Que a minha filha possa se orgulhar e me admirar como eu a você.

Ao meu pai, Fábio, por ter me incentivado ao estudo e ao esforço.

Aos meus sogros, Luiz e Ana Maria, que como filha me receberam em sua família. O amor, o cuidado e o apoio de vocês me permite sonhar mais alto.

Às minhas queridas amigas, Ana Paula, Andrea, Araci, Carol e Sanny, que além do incentivo diário pelo exemplo, trabalharam além das suas responsabilidades para permitir que eu conseguisse cumprir o programa de pós-graduação.

Ao meu coorientador, Dr. Nelson Hamerschlak, que generosamente permitiu que eu estudasse e mostrasse os resultados do seu trabalho diário e que sempre contribuiu com ideias e sugestões de melhoria para o desenvolvimento deste estudo.

E ao meu orientador, Dr. José Mauro Kutner, que sempre me incentivou e, mesmo nos momentos mais difíceis, trabalhou para o êxito da conclusão deste estudo.

“O sucesso é a soma de pequenos esforços repetidos dia após dia.”

(Robert Collier)

Sumário

Dedicatória	v
Lista de figuras	viii
Lista de tabelas	ix
Lista de abreviaturas	x
Resumo	xi
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 A história do transplante de células progenitoras hematopoéticas	2
1.2 Doador e compatibilidade	5
1.3 Indicações de transplante de células progenitoras hematopoéticas alogênico	6
1.4 Transplante de células progenitoras hematopoéticas em pacientes idosos	10
1.5 Transplante com doador idoso	12
1.6 Transplante de células progenitoras hematopoéticas com doador haploidêntico	14
1.7 Objetivo	16
2 MÉTODOS	17
3 RESULTADOS	20
4 DISCUSSÃO	26
5 CONCLUSÃO	28
6 REFERÊNCIAS	29
Abstract	

Lista de figuras

Figura 1. Número de transplantes realizados por ano no período de 1958 a 1968	3
Figura 2. Evolução do número de transplante de células progenitoras hematopoéticas realizados no mundo por ano e por tipo de doador	3
Figura 3. Cromossomo 6 e loci dos antígenos leucocitários humanos	5
Figura 4. Lista das patologias mais frequentemente tratadas com transplante alogênico de células progenitoras hematopoéticas	7
Figura 5. Número de transplantes de células progenitoras hematopoéticas reportados ao <i>Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)</i> no ano de 2017 por tipo de doença do receptor e por tipo de doador	8
Figura 6. Incidência de leucemia entre homens e mulheres no Reino Unido no período de 2014 a 2016 de acordo com a faixa etária ao diagnóstico	9
Figura 7. Porcentagem dos casos novos de leucemia aguda diagnosticados nos Estados Unidos da América no período de 2012 a 2016 por faixa etária do paciente ao diagnóstico	9
Figura 8. Número de transplantes alogênicos realizados nos Estados Unidos por faixa etária e por ano de 2000 a 2017	10
Figura 9. Número de transplantes realizados com doador não aparentado registrado no National Bone Marrow Donor Program® por faixa etária do receptor e por ano	11
Figura 10. Distribuição dos pacientes com idade igual ou superior a 50 anos submetidos a transplante de células progenitoras hematopoéticas no Hospital Israelita Albert Einstein no período de janeiro de 2010 a abril de 2019 de acordo com o grau de compatibilidade e a idade do doador	20
Figura 11. Número de transplantes realizados em pacientes com idade igual ou superior a 50 anos com doador aparentado no período de 2010 a 2018 por tipo de doador e por ano	22
Figura 12. Curva de sobrevida de acordo com o grau de compatibilidade HLA do doador	24

Lista de tabelas

Tabela 1. Resultados dos transplantes de células progenitoras hematopoéticas realizados no mundo no período de 1958 a 1968.....	4
Tabela 2. Características demográficas dos pacientes incluídos no estudo de acordo com o grau de compatibilidade e a idade do doador.....	21
Tabela 3. Análise multivariada da sobrevida dos pacientes de acordo com as características	23
Tabela 4. Análise comparativa entre o tempo de internação em dias dos pacientes cujo doador tinha compatibilidade HLA total e idade superior a 50 anos e os pacientes cujo doador tinha compatibilidade HLA haploidêntica e idade inferior a 50 anos	25
Tabela 5. Análise multivariada em relação aos risco de mortalidade de acordo com as características do paciente	25

Lista de abreviaturas

CEP	Comitê de ética em pesquisa
DECH	Doença do enxerto contra o hospedeiro
HLA	Antígenos leucocitários humanos (<i>Human Leukocyte Antigen</i>)
IIEPAE	Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein
LLA	Leucemia linfóide aguda
LLC	Leucemia linfóide crônica
LMA	Leucemia mieloide aguda
LMC	Leucemia mieloide crônica
NIH	Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos da América (<i>National Cancer Institute</i>)
SGPP	Sistema Gerenciador de Projetos de Pesquisa
SMD	Síndrome mielodisplásica
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TCPH	Transplante de células progenitoras hematopoéticas
NMDP	<i>National Marrow Donor Program</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
CIBMTR	<i>Center for International Blood and Marrow Transplant Research</i>

Resumo

Introdução: O transplante de células progenitoras tem sido uma opção terapêutica possível para pacientes cada vez mais idosos. No ano de 2017, 51% dos transplantes realizados nos Estados Unidos com doador não aparentado foram em pacientes com mais de 50 anos. Porém, uma questão adicional se apresenta no contexto do transplante nos pacientes idosos, a busca pelo doador. Atualmente o doador ideal é um irmão com antígenos leucocitários humanos totalmente compatível, porém quando trata-se de um paciente idoso há uma grande probabilidade de este doador também ser idoso e a idade do doador tem sido relacionada a piores desfechos, principalmente devido à incidência mais elevada de doença do enxerto contra o hospedeiro aguda e crônica e a taxas de mortalidade superiores, quando comparado a pacientes que realizam o transplante com doadores mais jovens, além das possíveis comorbidades que podem torná-lo inelegível à doação. **Objetivos:** Comparar, nos pacientes com idade igual ou superior a 50 anos submetidos a transplante de células progenitoras hematopoéticas, a sobrevida global dos pacientes cujo doador tinha compatibilidade antígenos leucocitários humanos haploidêntica e idade inferior a 50 anos (doador “jovem”) com os pacientes cujo doador tinha compatibilidade antígenos leucocitários humanos total e idade igual ou superior a 50 anos (doador “idoso”). **Métodos:** Trata-se de um estudo epidemiológico observacional descritivo retrospectivo consecutivo envolvendo os pacientes com idade igual ou superior a 50 anos de idade que foram submetidos a transplante de células progenitoras hematopoéticas com doador aparentado cujos antígenos leucocitários humanos era totalmente compatível com idade igual ou superior a 50 anos e os pacientes com idade igual ou superior a 50 anos cujo doador com antígenos leucocitários humanos parcialmente compatível (haploidêntico) no Hospital Israelita Albert Einstein em São Paulo, Brasil durante o período de 01 de janeiro de 2010 a 30 de abril de 2019. A sobrevida global dos pacientes com idade igual ou superior a 50 anos foi o desfecho primário do estudo. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 53 pacientes. Na análise multivariada não observamos diferença estatisticamente significativa na sobrevida global entre os pacientes cujo doador tinha os antígenos leucocitários humanos totalmente compatível e idade igual ou superior a 50 anos e os pacientes cujo doador tinha compatibilidade antígenos

leucocitários humanos haploidêntica e idade inferior a 50 anos ($p=0,135$). **Conclusão:** Os resultados obtidos no estudo demonstram que para pacientes com idade igual ou superior a 50 anos pode-se optar por um doador com compatibilidade de antígenos leucocitários humanos haploidêntica e idade inferior a 50 anos sem prejuízos em relação à sobrevida global.

Descritores: Transplante de medula óssea; Transplante de células-tronco hematopoéticas; Doador de medula; Doador de células-tronco hematopoéticas; Doador haploidêntico

1 INTRODUÇÃO

Desde a primeira publicação do estudo experimental “*Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy*”,⁽¹⁾ em 1957, pelo grupo do posteriormente agraciado pelo Prêmio Nobel Dr. E. Donnall Thomas, o transplante de células progenitoras hematopoéticas (TCPH) transformou-se de tratamento experimental para um tratamento curativo e bem estabelecido para uma ampla gama de enfermidades incluindo leucemias, linfomas, imunodeficiências e doenças metabólicas.

O TCPH inicia-se pela administração de quimioterapia associada ou não à radioterapia. A esse período denomina-se fase de condicionamento. Nesta fase, o objetivo do tratamento é a destruição das células tumorais e também das células da medula óssea para que se obtenham condições adequadas para a enxertia das células que posteriormente serão infundidas. Além disso, o regime de condicionamento pode induzir a um estado de imunossupressão, permitindo o adequado desenvolvimento das células que serão posteriormente transplantadas.⁽²⁾

O segundo passo para a realização do TCPH compreende a infusão intravenosa das células progenitoras hematopoéticas e estas podem ser advindas do próprio paciente, quando denomina-se transplante autólogo ou autogênico ou podem ser provenientes de um doador, quando denomina-se transplante alogênico.

As células progenitoras podem ser obtidas a partir da coleta direta da medula óssea, no sangue periférico mobilizado, através de um procedimento denominado aférese, ou no sangue do cordão umbilical e o objetivo do tratamento é restaurar o sistema hematopoético, incluindo o sistema imunológico, com células saudáveis advindas de um doador de antígenos leucocitários humanos (HLA – *Human Leukocyte Antigen*) compatível.^(2,3)

Atualmente são considerados possíveis doadores de células progenitoras: irmãos totalmente compatíveis no sistema HLA, doadores não aparentados (ou voluntários) totalmente compatíveis no sistema HLA (também conhecidos como “*full match*”), doadores não aparentados não totalmente compatíveis (com incompatibilidade em um ou mais loci do sistema HLA, também conhecido como “*mismatch*”), doadores

aparentados haploidênticos (com compatibilidade de em apenas um haplótipo HLA) ou sangue de cordão umbilical.

A escolha do doador ideal, entretanto, envolve a avaliação de inúmeras variáveis como a doença a ser tratada e o estado clínico do paciente, o grau de compatibilidade dos possíveis doadores, as condições clínicas dos possíveis doadores, a exposição prévia do paciente e do possível doador à infecção pelo vírus da citomegalovirose, a discrepância entre o sexo do doador e do receptor, entre outros.⁽⁴⁾

1.1 A história do transplante de células progenitoras hematopoéticas

O TCPH é uma das modalidades terapêuticas mais efetivas para pacientes com patologias hematológicas,⁽⁵⁾ sendo a única opção curativa para algumas delas.⁽⁶⁾

Os primeiros estudos nesta área iniciaram-se nos anos 1950 porém contaram com baixíssima popularidade na comunidade médica devido aos elevados índices de insucesso relacionados às altas taxas de falha de enxertia, infecções e doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH).

Em 1970, Bortin publicou um artigo sumarizando os resultados de 203 TCPHs realizados em diversos centros entre os anos de 1939 e 1969. A maior parte desses transplantes foi realizada entre os anos de 1959 e 1962 e os resultados foram desapontadores. Apenas 20% dos pacientes (11 transplantes) apresentaram algum grau de quimerismo medular e 61,7% (125 transplantes) não obtiveram enxertia (Figuras 1 e 2, Tabela 1).⁽⁷⁾

Fonte: Bortin MM. A compendium of reported human bone marrow transplants. Transplantation. 1970;9(6):571–87.⁽⁷⁾

Figura 1. Número de transplantes realizados por ano no período de 1958 a 1968

Fonte: Traduzido de Gratwohl A, Pasquini MC, Aljurf M, Atsuta Y, Baldomero H, Foeken L, et al.; Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation (WBMT). One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. Lancet Haematol. 2015;2(3):e91–100.⁽⁸⁾

Figura 2. Evolução do número de transplante de células progenitoras hematopoéticas realizados no mundo por ano e por tipo de doador

Tabela 1. Resultados dos transplantes de células progenitoras hematopoéticas realizados no mundo no período de 1958 a 1968

Diagnóstico	Número de pacientes	Falha de enxertia	Doença secundária	Presença de quimera
Anemia aplástica	73	66	5	0
Leucemia	84	33	32	3
Doenças malignas	31	23	1	1
Imunodeficiência	15	3	11	7
Total	203	125	49	11

Fonte: Traduzido de Bortin MM. A compendium of reported human bone marrow transplants. Transplantation. 1970;9(6):571–87.⁽⁷⁾

Apesar disto, ainda no princípio da década de 1970 inicia-se um movimento denominado atualmente como “a era moderna do transplante de medula óssea”, quando os estudos de Thomas, Buckner, Weiden et al. culminam na publicação do artigo “*One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation*”.⁽⁹⁾

Para o desenvolvimento deste estudo pioneiro os autores utilizaram os conhecimentos adquiridos durante os testes realizados por eles em animais assim como os conhecimentos sobre imunologia que vinham em grande crescimento à época.

Os pacientes incluídos neste estudo eram portadores de leucemia aguda em estágio terminal, após múltiplos esquemas de tratamento prévios e fora de possibilidades terapêuticas à época, mesmo assim 13 deles ainda estavam vivos e sem doença após 1 a 4,5 anos de acompanhamento após o transplante e sem tratamento quimioterápico de manutenção. Com esses resultados os autores concluíram que o transplante de medula óssea era um tratamento eficaz e que deveria ser indicado mais precocemente para pacientes com leucemias agudas que tivessem um irmão totalmente compatível.⁽⁹⁾

Conforme evidenciado na figura 2, desde esta publicação o número de pacientes tratados com TCPH assim como a variedade de doenças tratadas vem em crescimento e embora no início o TCPH fosse restrito a poucos centros transplantadores, no final do ano de 2012 os centros capazes de oferecer esse tipo de tratamento estavam espalhados por 75 países e no início do ano de 2013 foi reportado o milionésimo TCPH no mundo.⁽⁹⁻¹¹⁾

1.2 Doador e compatibilidade

Para se determinar o grau de compatibilidade dos HLA é necessária uma amostra de sangue ou raspado de mucosa oral do doador e do receptor para que se possa proceder a comparação dos resultados.

O *locus* dos antígenos leucocitários humanos está localizado no cromossomo 6 e é herdado em haplótipos, um proveniente do pai e outro da mãe.⁽¹²⁾

A figura 3 demonstra esquematicamente a localização dos loci dos antígenos leucocitários humanos.

Fonte: Traduzido e adaptado de Winslow T. HLA Complex [Internet]. Bethesda: National Cancer Institute [cited 2019 Dec 5]. Available from: <https://visualsonline.cancer.gov/details.cfm?imageid=10431>⁽⁶⁾

Figura 3. Cromossomo 6 e loci dos antígenos leucocitários humanos

A tipificação do HLA é dividida em 2 classes de antígenos denominadas: Classe I, subdividida em HLA-A, HLA-B e HLA-C e Classe 2, subdividida em HLA-DR, HLA-DQ e HLA-DP.

O sistema imunológico normal desenvolve tolerância aos seus próprios antígenos leucocitários e é capaz de reconhecer e montar uma resposta contra a presença de antígenos diferentes. Por esse motivo, tradicionalmente o doador familiar (irmão) totalmente compatível é considerado o doador ideal. No entanto, como apenas cerca de um terço dos pacientes à espera de um transplante tem um familiar compatível, foi necessário que se desenvolvessem técnicas que permitiram utilizar outros tipos de doadores como o doador não familiar (ou voluntário) com HLA totalmente compatível,

doador não familiar com incompatibilidade no sistema HLA, sangue de cordão umbilical e o doador com compatibilidade HLA haploidêntica.^(12,13)

Um doador HLA totalmente compatível usualmente se refere a uma compatibilidade dos antígenos A, B, C e DR, denominada compatibilidade 8x8, ou a compatibilidade dos antígenos A, B, C, DR e DQ, denominada compatibilidade 10x10 ou *full match*.

O doador com compatibilidade HLA haploidêntica (ou doador haploidêntico) é aquele que compartilha com o doador, por herança genética, uma mesma sequência de loci HLA em um dos haplótipos, sendo o outro haplótipo distinto. Deste modo, a compatibilidade é apenas parcial com correspondência de ao menos metade dos antígenos, ou seja, uma compatibilidade 4x8 ou 5x10, no mínimo. Os doadores haploidênticos podem ser pais biológicos, filhos biológicos, irmãos ou outros familiares.^(11,12,14)

1.3 Indicações de transplante de células progenitoras hematopoéticas alogênico

Concebido inicialmente para tratar injúrias medulares em decorrência da exposição à radiação e posteriormente para o tratamento de malignidades hematológicas, atualmente muitas patologias podem ter o TCPH como uma das opções terapêuticas e para algumas dessas patologias, esse tipo de tratamento configura-se como a primeira opção terapêutica ou a única opção curativa incluindo doenças não malignas, doenças metabólicas e imunodeficiências.⁽²⁾ Na figura 4 encontram-se demonstradas as principais patologias tratadas com TCPH.

Patologias
Leucemia mieloide aguda
Leucemia linfóide aguda
Leucemia mieloide crônica
Síndromes mielodisplásicas
Doenças mieloproliferativas
Linfoma de Hodgkin
Linfoma não Hodgkin
Leucemia linfóide crônica
Mieloma múltiplo
Leucemia mieloide crônica
Anemia aplásica
Hemoglobulinúria paroxística noturna
Anemia de Fanconi
Anemia de Blackfan-Diamond
Talassemia Major
Anemia falciforme
Imunodeficiência combinada
Síndrome de Wiskott-Aldrich

Fonte: Traduzido e adaptado de Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. N Engl J Med. 2006;354(17):1813-26.⁽²⁾

Figura 4. Lista das patologias mais frequentemente tratadas com transplante alogênico de células progenitoras hematopoéticas

Dentre as patologias que mais frequentemente levam à indicação de TCPH destaca-se a leucemia mieloide aguda. Um estudo conduzido por Gratwohl et al. analisou dados enviados por 1327 diferentes centros transplantadores em 71 países e evidenciou que dos 21.516 transplantes alogênicos reportados, 7.026 tinham como diagnóstico a leucemia mieloide aguda (32,6%), sendo este o diagnóstico mais frequente dentre os transplantes alogênicos.⁽¹⁵⁾ Esses dados são concordantes com os dados apresentados por D'Souza em um levantamento realizado entre os pacientes que receberam transplantes alogênicos com doador não aparentado facilitados pelo *National Marrow Donor Program* (NMDP) no ano de 2017, conforme demonstrado pela figura 5.⁽¹⁶⁾

Fonte: Traduzido de D'Souza A, Fretham C. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR summary slides, 2017 [Internet]. Milwaukee: Center for International Blood and Marrow Transplant Research; 2018 [cited 2019 Dec 2]. Available from: <http://www.cibmtr.org>⁽¹⁶⁾

Figura 5. Número de transplantes de células progenitoras hematopoéticas reportados ao *Center for International Blood and Marrow Transplant Research* (CIBMTR) no ano de 2017 por tipo de doença do receptor e por tipo de doador

E considerando-se que a leucemia mieloide aguda é a patologia que mais leva os pacientes à indicação de TCPH, torna-se extremamente relevante conhecer a incidência desta patologia na população.

Segundo dados publicados pelo *National Cancer Registration and Analysis Service* que faz parte do Serviço Público de Saúde do Reino Unido, a incidência de leucemia aguda na população inglesa no período de 2014 a 2016 foi fortemente correlacionada à idade, com maiores taxas de incidência na população idosa (Figura 6). Neste período, 4 em cada 10 casos novos de leucemia mieloide aguda, ou seja 40%, ocorreram em pessoas com idade igual ou superior a 75 anos.⁽¹⁷⁾

Fonte: Traduzido de Cancer Research UK. Cancer statistics for the UK [Internet]. London: Cancer Research UK; [s.d.] [cited 2019 Nov 28]. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics-for-the-uk>⁽¹⁷⁾

Figura 6. Incidência de leucemia entre homens e mulheres no Reino Unido no período de 2014 a 2016 de acordo com a faixa etária ao diagnóstico

Ainda a respeito da incidência de leucemia aguda, o *Surveillance, Epidemiology and End Results Program* do *National Cancer Institute* reporta que a leucemia é mais frequentemente diagnosticada entre pessoas com idade entre 65 e 74 anos, com média de idade ao diagnóstico de 67 anos e distribuição da incidência de acordo com a faixa etária evidenciada na figura 7.⁽¹⁸⁾

Fonte: Traduzido de National Cancer Institute. Cancer stat facts: leukemia [Internet]. Bethesda: National Cancer Institute; [s.d.] [cited 2019 Oct 6]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/leuks.html>⁽¹⁸⁾

Figura 7. Porcentagem dos casos novos de leucemia aguda diagnosticados nos Estados Unidos da América no período de 2012 a 2016 por faixa etária do paciente ao diagnóstico

Atualmente 8,5% da população ao redor do mundo, cerca de 617 milhões de pessoas, têm 65 anos ou mais, porém, de acordo com um relatório publicado em 2015 pelo *U.S. Census Bureau* em conjunto com o *National Institute on Aging*, parte do NIH, a população idosa tem crescido continuamente e de maneira sem precedentes, de modo que no ano de 2050 projeta-se que a porcentagem de pessoas idosas na população mundial chegue a valores próximos a 17%.⁽¹⁹⁾

1.4 Transplante de células progenitoras hematopoéticas em pacientes idosos

A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera idoso todo indivíduo com idade igual ou superior a 60 anos e, classicamente, os pacientes idosos têm sido considerados inelegíveis para a realização de TCPH. Por esse motivo os dados referentes aos resultados dos transplantes nessa população são escassos, principalmente em países em desenvolvimento mas as técnicas que utilizam condicionamento de intensidade reduzida têm permitido a realização de transplantes em pacientes nessa faixa etária e o número de transplantes realizados em pacientes com mais de 50 anos têm aumentado significativamente, conforme evidenciado nas figuras 8 e 9.⁽²⁰⁻²²⁾

Fonte: Traduzido de Ustun C, Lazarus HM, Weisdorf D. To transplant or not: a dilemma for treatment of elderly AML patients in the twenty-first century. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(12):1497–505.⁽²²⁾

Figura 8. Número de transplantes alogênicos realizados nos Estados Unidos por faixa etária e por ano de 2000 a 2017

Fonte: Fonte: Santoro N, Labopin M, Giannotti F, Ehninger G, Niederwieser D, Brecht A, et al. Unmanipulated haploidentical in comparison with matched unrelated donor stem cell transplantation in patients 60 years and older with acute myeloid leukemia: a comparative study on behalf of the ALWP of the EBMT. J Hematol Oncol. 2018;11(1):55.⁽²³⁾

Figura 9. Número de transplantes realizados com doador não aparentado registrado no National Bone Marrow Donor Program[®] por faixa etária do receptor e por ano

No ano de 2017, 51% dos transplantes realizados nos Estados Unidos com doador não aparentado foram em pacientes com mais de 50 anos, o que representa mais de 3.000 pacientes tratados com esse procedimento nessa faixa etária. Entretanto, a idade mais avançada está associada a comorbidades que podem se agravar durante e após o transplante, porém Ustun et al. demonstraram que a idade por si só não pode ser o único motivo de contraindicação desse tratamento com potencial curativo já que o transplante alogênico de células progenitoras hematopoéticas pode oferecer até 40% de sobrevida em 2 anos para pacientes adequadamente selecionados mesmo em faixas etárias mais avançadas. Esse pesquisador também evidenciou que o número e a severidade das comorbidades bem como uma performance *status* ruim têm um impacto mais negativo em relação à mortalidade que a idade por si só.⁽²⁰⁻²²⁾

Apesar dessas evidências, tradicionalmente, o TCPH é oferecido como opção terapêutica apenas para pacientes mais jovens. Na maior parte dos serviços apenas aos pacientes com idade inferior a 60 anos, entretanto faz-se necessário o estudo a respeito de alternativas terapêuticas e possibilidades de tratamento para esta população, uma vez que o pico de incidência da maior parte das neoplasias hematológicas ocorre após os 60 anos.⁽²⁴⁾

1.5 Transplante com doador idoso

Atualmente considera-se como doador ideal o doador aparentado (irmão) com HLA totalmente compatível,⁽⁶⁾ porém quando trata-se de um paciente idoso há uma grande probabilidade deste doador também ser idoso e a idade do doador tem sido relacionada a piores desfechos, principalmente devido à incidência mais elevada de DECH aguda e crônica e a taxas de mortalidade superiores, quando comparado a pacientes que realizam o transplante com doadores mais jovens.^(25,26)

Avaliando um grande grupo de transplantados com doador alogênico não aparentado, Kollman et al. mostraram que quando se ajustam as análises de sobrevida pelo tipo e gravidade da doença do paciente e pelas características do transplante, os resultados são melhores quando o doador é mais jovem (idade entre 18 e 32 anos). Para cada 10 anos a mais de idade do doador há uma elevação de 5,5% no risco relativo de mortalidade geral do receptor. Nesses pacientes apenas a idade do doador e o grau de compatibilidade do HLA tiveram impacto na sobrevida. Outras características do doador como sexo, paridade, e situação em relação à infecção pelo citomegalovírus não tiveram qualquer relação com a sobrevida.⁽²⁷⁾

Estudo realizado por Roobrouck et al. revela que a possível explicação para esses resultados mais pobres quando o doador é mais idoso pode ser dada pela perda das habilidades de multiplicação e repovoamento celular pelas células progenitoras de doadores mais idosos, além da redução da habilidade de *homing* celular.⁽²⁸⁾

Pelos fatores elencados acima, a escolha do doador ideal para o TCPH é fator fundamental para o bom resultado do transplante e devido à expectativa de vida crescente associada à elevação da idade limite para a indicação de transplante alogênico de medula óssea em decorrência da utilização de regimes de condicionamento menos tóxicos, os serviços de transplante de medula óssea têm se deparado cada vez mais com pacientes idosos em busca de um doador. Isto confere uma dificuldade adicional na seleção do doador uma vez há forte correlação positiva da idade entre irmãos, isto é, irmãos de pacientes idosos têm elevadas chances de também serem idosos, levando a necessidade de avaliar-se mais criteriosamente os riscos do procedimento em face das comorbidades que muitas vezes acabam sendo impeditivas para a doação devido aos

elevados riscos de eventos adversos do procedimento de doação em doadores com comorbidades.⁽²⁹⁾

Pulsipher et al. estudaram 1211 doadores aparentados que foram divididos em 3 grupos de acordo com a faixa etária: 18 a 40 anos, 41 a 60 anos e mais de 60 anos. Eles concluíram que o grupo de doadores acima de 60 anos apresentou valores até 50% inferiores do número de células CD34+ periféricas no momento da coleta de células progenitoras hematopoéticas imediatamente antes do momento da coleta das células ($p=0,001$), e a quantidade inferior de células CD34+ teve uma forte correlação com um maior número de coletas necessárias e com o grau de plaquetopenia após o término do ciclo de coletas, o que confere maior risco a esses doadores.⁽²⁹⁾

Além disso, doadores com idade igual ou superior a 41 anos tiveram um aumento de risco de 71% em desenvolver dor graus 2 a 4 após a doação, além de um risco relativo de até 1,75 de não conseguir retornar aos níveis de dor prévios à doação após 1 ano de acompanhamento.⁽²⁹⁾

Tais evidências demonstram que a doação nas faixas etárias iguais ou acima de 41 anos pode levar a riscos ao doador.

Além disso, também há que se questionar sobre a capacidade regenerativa das células progenitoras hematopoéticas dos doadores mais idosos. Estudos recentes têm demonstrado que o aumento da idade do doador também pode elevar o risco do desenvolvimento de DECH aguda e crônica.⁽²⁴⁻³⁰⁾

Alousi et al. estudaram 6.978 transplantes com doador totalmente compatível e verificaram que a idade do doador superior a 45 anos elevava a incidência de DECH e tinha um impacto negativo na sobrevida global.⁽³¹⁾ Por outro lado, Rezvani et al. estudaram 1174 pacientes submetidos a TCPH e verificaram que taxas de DECH aguda graus III-IV, DECH e mortalidade não relacionada a recidiva da doença de base dos receptores cujos doadores eram maiores de 60 anos não diferiram das mesmas taxas dos receptores cujos doadores eram mais jovens.⁽³²⁾

1.6 Transplante de células progenitoras hematopoéticas com doador haploidêntico

Historicamente a opção para os pacientes que não possuem um doador com compatibilidade HLA total entre os irmãos é a busca de um doador não aparentado HLA totalmente compatível nos registros de doadores voluntários, porém esta busca tem custo elevado e consome um longo período de tempo. Em decorrência disto iniciaram-se os estudos utilizando-se doadores familiares com compatibilidade HLA em apenas um dos haplótipos, denominados doadores haploidênticos.⁽³³⁾

Os primeiros resultados com este tipo de doador tiveram resultados limitados, demonstrando altas taxas de falha de enxertia e DECH.⁽⁶⁾ Porém, diversas técnicas foram desenvolvidas no intuito de se transpor essa barreira, uma vez que um indivíduo tem mais de 95% de chance de possuir um doador aparentado haploidêntico entre seus familiares de primeiro grau e esse doador na maioria dos casos encontra-se imediatamente disponível para a doação, reduzindo o risco de recidiva do paciente enquanto aguarda um doador e reduzindo os custos do transplante uma vez que todo o processo de busca por um doador não aparentado torna-se desnecessário.⁽³⁴⁾

Devido à inicial transposição dos conhecimentos adquiridos com a realização de transplantes com doadores totalmente compatíveis como a utilização de quimioterapia e/ou radioterapia de condicionamento em doses letais bem como a utilização de enxerto repleto em células T, historicamente o TCPH alogênico com doador sem compatibilidade completa tinha taxas de complicações graves como rejeição, infecções e DECH muito elevadas, porém o benefício incontestável da disponibilidade imediata de doador levou à necessidade de desenvolvimento de técnicas para contornar as limitações inerentes à esse tipo de doador. Avanços nas técnicas de preparo do enxerto, na profilaxia farmacológica da DECH e no combate às infecções tornaram o transplante com doador haploidêntico uma alternativa viável para pacientes que não dispõem de doador totalmente compatível.⁽¹¹⁻¹⁵⁾

Embora a presença de incompatibilidade em um antígeno HLA isolado possa ser tolerado sem comprometimento significativo das taxas de sobrevida do receptor, a incompatibilidade em 3 ou mais antígenos faz com que a sobrevida a longo prazo seja reduzida para menos de 10% dos pacientes quando estes são submetidos aos mesmos

esquemas de tratamento padronizados para pacientes com doadores HLA totalmente compatíveis.^(35,36)

Isso se deve principalmente aos elevados índices de DECH grave, por isso, após a descoberta de que a depleção de células T era capaz de prevenir o surgimento da DECH, a depleção *ex vivo* de células T foi utilizada para melhorar os resultados dos transplantes com doadores haploidênticos. Tais medidas fizeram com que a incidência e a severidade da DECH tenham sido reduzidas de maneira importante, porém houve uma elevação do risco de falha de enxertia e de recidiva da doença de base.⁽³⁵⁾

Para que se pudesse contornar essas complicações e reduzir as taxas de falha de enxertia e recidiva da doença nos pacientes submetidos a esse novo protocolo de tratamento, instituiu-se a associação de um esquema de condicionamento intensivo à depleção de células T, o que levou à enxertia das células do doador na maioria dos pacientes assim como taxas acumuladas inferiores a 10% de DECH aguda e crônica, entretanto mortalidade não relacionada a recaída chegam a 40%, a maior parte relacionada a infecções.⁽³⁶⁻³⁸⁾

Todas essas evidências demonstram que a alorreatividade às células T é a maior barreira para o sucesso do transplante com doador haploidêntico uma vez que essas células estão diretamente implicadas com o processo de reconhecimento de antígenos próprios e não próprios, desencadeando os quadros de falha de enxertia quando as células T próprias do receptor não tem sua ação adequadamente bloqueada através do regime de condicionamento, e quadros de DECH quando as células T presentes no enxerto não são adequadamente suprimidas.⁽³⁹⁾

As tentativas de transpor esta barreira começaram no início da década de 90 quando um grupo italiano demonstrou que com a seleção de células CD34+ e a infusão de doses acima de 10×10^6 /Kg dessas células e doses inferiores a 1×10^4 /Kg de células CD3+ os riscos de rejeição do enxerto e do desenvolvimento de DECH foram muito reduzidos.⁽⁴⁰⁾

O protocolo italiano foi utilizado em muitos pacientes ao redor do mundo porém os elevados custos e a necessidade de equipamento específico para a realização da seleção “*ex vivo*” de células CD34+ era um fator limitante para a difusão desta técnica.

Então em 2007, o grupo da Duke University liderado por Nelson Chao apresentou um novo protocolo para depleção de linfócitos do enxerto porém nesta técnica a depleção ocorre “*in vivo*” com a administração de alentuzumab durante o regime de condicionamento.⁽⁴¹⁾

Seguindo a mesma linha de pesquisa desenvolvida por Nelson Chao, o grupo de Baltimore, liderado por Efraim Fuchs, demonstrou que a depleção de linfócitos “*in vivo*” utilizando ciclofosfamida, uma droga de custo acessível, baixa toxicidade e amplamente disponível, após o transplante era segura e efetiva e este estudo permitiu a rápida e ampla difusão da técnica de TCPH com a utilização de doador com compatibilidade HLA haploidêntica em decorrência das inúmeras vantagens do uso deste tipo de transplante, em especial a disponibilidade imediata do doador pois até 95% dos pacientes possuem um doador familiar haploidêntico elegível para a doação, o acesso facilitado à fonte de células para uso em terapia celular no pós-transplante e a possibilidade de selecionar diversos familiares de acordo com suas características clínicas.⁽⁴²⁾

1.7 Objetivo

1. Comparar, nos pacientes com idade igual ou superior a 50 anos submetidos a transplante de células progenitoras hematopoéticas, a sobrevida global dos pacientes cujo doador tinha compatibilidade de antígenos leucocitários humanos haploidêntica e idade inferior a 50 anos (doador “jovem”) com os pacientes cujo doador tinha compatibilidade de antígenos leucocitários humanos total e idade igual ou superior a 50 anos (doador “idoso”).

2 MÉTODOS

Trata-se de um estudo epidemiológico observacional descritivo retrospectivo consecutivo.

Foram incluídos os pacientes com idade igual ou superior a 50 anos e que foram submetidos a TCPH com doador aparentado no Hospital Israelita Albert Einstein durante o período de 01 de janeiro de 2010 a 30 de abril de 2019, independentemente da doença de base que tenha levado à indicação do transplante e que fizessem parte de um dos grupos de interesse do estudo descritos a seguir:

Grupo 1: pacientes cujo doador tinha compatibilidade HLA total e idade igual ou superior a 50 anos;

Grupo 2: pacientes cujo doador tinha compatibilidade HLA haploidêntica e idade inferior a 50 anos.

A idade de 50 anos foi definida como ponto de corte para inclusão dos pacientes e para a constituição dos grupos pois outros trabalhos sobre o mesmo tema utilizaram essa idade para a definição dos grupos e dessa forma seria possível comparar os resultados deste estudo com os estudos realizados previamente por outros autores.

Foram excluídos os pacientes que fizeram mais de um transplante alogênico independentemente de ambos ou apenas um destes ter ocorrido durante período de observação do estudo.

A definição do tipo de doador (totalmente compatível ou haploidêntico) foi feita pela equipe responsável pelo tratamento do paciente à época do transplante levando em consideração a disponibilidade de doadores. Os pacientes que tinham um doador irmão totalmente compatível apto para a doação foram submetidos ao transplante com esse doador. Para os pacientes que não dispunham de um doador aparentado e totalmente compatível, considerado “ideal”, uma das opções foi o transplante com doador haploidêntico.

Pacientes cujos doadores tinham compatibilidade HLA 10x10 ou 9x10 foram incluídos no grupo de transplantes com compatibilidade total e os que tinham compatibilidade HLA inferior e receberam ciclofosfamida após a infusão das células como profilaxia para DECH foram incluídos no grupo de transplantes haploidênticos.

Pacientes que receberam células manipuladas, por exemplo, por seleção positiva de células CD34+, foram excluídos do estudo.

Os dados foram obtidos através de coleta de dados já catalogados pelo Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital Israelita Albert Einstein e diretamente nos prontuários médicos eletrônicos dos pacientes incluídos no estudo.

Nenhuma intervenção foi realizada, seja ela coleta de amostras para análise, entrevista ou tratamento, e alguns dos pacientes estudados foram a óbito desde o transplante até a coleta dos dados, porém a exclusão dos dados desses pacientes prejudicaria de modo importante a análise final e as conclusões do estudo por tratar-se de uma “coorte” consecutiva.

O estudo foi cadastrado no sistema de Gerenciamento de Projetos de Pesquisa (SGPP) do Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein (IIEPAE) sob o número 3186-17 e na Plataforma Brasil sob número CAAE 82475717.8.0000.0071 e pelos motivos explicitados acima a obtenção da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi dispensada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

Não foi levado em consideração se houve transplante autólogo de células progenitoras hematopoéticas previamente.

Enxertia neutrofílica foi definida como o primeiro de dois dias consecutivos com contagem total de neutrófilos acima de $500 \times 10^7/L$.

A DECH aguda foi graduada de acordo com os critérios de Glucksberg modificados.⁽⁴³⁾

A DECH crônica foi graduada de acordo com os critérios de Seattle revisados.⁽⁴⁴⁾

Os dados demográficos dos pacientes como idade e sexo bem como os dados do transplante a que eles foram submetidos como fonte de células (medula óssea ou sangue periférico) e a idade do doador foram comparados entre os grupos: doador HLA totalmente compatível e idade igual ou superior a 50 anos *versus* doador HLA haploidêntico e idade inferior a 50 anos.

A sobrevida global dos pacientes foi o desfecho primário do estudo e foi estimada de acordo com o método de *Kaplan-Meier* e comparada pelo teste de *log-rank* utilizando-se a data da infusão das células até a morte por qualquer causa ou até a data

do último seguimento. O teste *Mann-Whitney* foi utilizado para a análise do tempo de internação.

A regressão múltipla de Cox com método de seleção *stepwise* e critério de entrada e saída de 5% foi utilizada para definir o impacto das variáveis estudadas na sobrevida global. As análises que obtiverem resultados de $p < 0,05$ foram consideradas estatisticamente relevantes. Os resultados foram expressos como risco relativo com um intervalo de confiança de 95%.

3 RESULTADOS

No período 01 de janeiro de 2010 a 30 de abril de 2019, sessenta pacientes com idade igual ou superior a cinquenta anos foram submetidos a TCPH com doador aparentado no Hospital Israelita Albert Einstein porém destes, apenas 53 foram incluídos no estudo por preencherem os critérios de inclusão relacionados ao grau de compatibilidade HLA do doador e a idade do doador.

Em trinta e quatro desses pacientes (64,2%) o doador tinha compatibilidade HLA total e idade igual ou superior a 50 anos e em 19 pacientes (35,8%) o doador tinha compatibilidade de apenas 1 dos haplótipos do HLA (doadores haploidênticos). Nos demais pacientes (7 pacientes) o doador tinha compatibilidade HLA total porém idade inferior a 50 anos ou compatibilidade haploidêntica e idade igual ou superior a 50 anos, conforme demonstrado na figura 10.

Figura 10. Distribuição dos pacientes com idade igual ou superior a 50 anos submetidos a transplante de células progenitoras hematopoéticas no Hospital Israelita Albert Einstein no período de janeiro de 2010 a abril de 2019 de acordo com o grau de compatibilidade e a idade do doador

Trinta e dois dos pacientes incluídos no estudo (60,4%) foram submetidos ao transplante para tratamento de leucemia mieloide aguda ou síndrome mielodisplásica, sendo esses os diagnósticos mais frequentes na população estudada e para análise dos resultados, foi optado por agrupá-las devido às características em

comum das doenças e devido à possibilidade de a leucemia mieloide aguda ser decorrente da evolução natural da síndrome mielodisplásica.

Nenhum paciente incluído no estudo foi submetido a TCPH para tratamento de doença benigna.

A tabela 2 sumariza as características das populações incluídas em cada grupo estudado:

Tabela 2. Características demográficas dos pacientes incluídos no estudo de acordo com o grau de compatibilidade e a idade do doador

Característica	Doador HLA totalmente compatível e idade ≥50 anos	Doador HLA haploide e idade <50 anos	Total	Valor-p
Idade do paciente (anos), média (mín.; máx.)	62,8(53; 75)	62,3(51; 76)	62,6(51; 78)	0,811**
Sexo do paciente n(%)				0,810 ^{&}
Feminino	10(29,4)	5(26,3)	15(28,3)	
Masculino	24(70,6)	14(73,7)	38(71,7)	
Diagnóstico n(%)				0,670 [#]
LMA ou SMD	22(64,7)	10(52,6)	32(60,4)	
LLA	1(2,9)	2(10,5)	3(5,7)	
LMC	1(2,9)	1(5,3)	2(3,8)	
Linfoma não-Hodgkin	5(14,7)	4(21,1)	9(17,0)	
Mieloma Múltiplo	1(2,9)	0(0,0)	1(1,9)	
Sarcoma Histiocítico	1(2,9)	0(0,0)	1(1,9)	
Mielofibrose	2(5,9)	2(10,5)	4(7,5)	
LLC	1(2,9)	0(0,0)	1(1,9)	
Karnofsky n(%)				>0,999*
≥90%	27(79,4)	15(78,9)	42(79,2)	
<90%	7(20,6)	4(21,1)	11(20,8)	
Intensidade do condicionamento n(%)				0,195 [#]
Mieloablativo	14(41,2)	5(26,3)	19(35,8)	
Não-mieloablativo	9(26,5)	3(15,8)	12(22,6)	
Toxicidade reduzida	11(32,4)	11(57,9)	22(41,5)	
Fonte de células n(%)				0,061 ^{&}
Células progenitoras periféricas	18(52,9)	5(26,3)	23(43,4)	
Medula óssea	16(47,1)	14(73,7)	30(56,6)	
Idade do doador (anos), média (mín.; máx.)	62,0 (50; 82)	31,9(12; 49)	51,2(21; 82)	<0,001**
Discrepância entre sexo do paciente e do doador n(%)				0,010 [#]
Paciente feminino/doador masculino	4 (11,8)	4(21,1)	8(15,1)	
Paciente masculino/doador feminino	14(41,2)	1(5,3)	15(28,3)	

continua...

...continuação

Sem discrepância	16(47,1)	14(73,7)	30(56,6)	
Relação de parentesco n(%)				<0,001^{&}
Irmão (ã)	34(100,0)	0(0,0)	34(64,2)	
Filho (a)	0(0,0)	19(100,0)	19(35,8)	
Profilaxia DECH n(%)				<0,001[#]
Metotrexate + inibidor de calcineurina	31(91,2)	0(0,0)	31(58,5)	
Ciclofosfamida + inibidor de calcineurina + micofenolato	0(0,0)	17(89,5)	17(32,1)	
Outros	3(8,8)	2(10,5)	5(9,4)	
Total	34(100,0)	19(100,0)	53(100,0)	

& Teste qui-quadrado; * Teste exato de Fisher; # Teste da razão de verossimilhanças; ** Teste *t* de Student.

Os transplantes com doador haploidêntico foram, em sua maioria, realizados mais recentemente dos que os transplantes com doador totalmente compatível sendo que mais de 70% dos transplantes desse tipo ocorreram após o ano de 2015. Já os transplantes com doador HLA totalmente compatível ocorreram de forma mais estável ao longo dos anos, conforme demonstrado na figura 11. Para a realização desta análise foram excluídos os transplantes que ocorreram no ano de 2019 uma vez que os dados foram coletados apenas até o mês de abril.

Figura 11. Número de transplantes realizados em pacientes com idade igual ou superior a 50 anos com doador aparentado no período de 2010 a 2018 por tipo de doador e por ano

A maioria dos pacientes tinha *Karnofsky* maior ou igual a 90 tanto no grupo totalmente compatível quanto no grupo haploidêntico ($p>0,999$).

A média de idade dos pacientes foi muito semelhante, ambos os grupos apresentaram média de idade de 62 anos.

A medula óssea foi a fonte de células em 47,1% dos transplantes com doador HLA totalmente compatível e 73,7% dos doadores HLA haploidênticos.

Nenhum dos pacientes incluídos no estudo apresentou falha de enxertia das células transplantadas.

Na tabela 3 estão evidenciadas as análises univariadas em relação a sobrevida entre os grupos estudados.

Tabela 3. Análise multivariada da sobrevida dos pacientes de acordo com as características

Variável	Tempo de sobrevida mediano estimado (dias)	IC (95%)		HR	IC (95%)		Óbitos	n(%)	Valor-p
		Inferior	Superior		Inferior	Superior			
Sexo do paciente									0,867
Feminino	375	147,8	602,2	1,00			8	15(53,3)	
Masculino	376	0,0	822,3	0,93	0,41	2,11	21	38(55,3)	
Relação de parentesco									0,135
Irmão (ã)	724	0,0	1518,3	1,00			17	34(50,0)	
Filho (a)	217	85,9	348,1	1,76	0,83	3,74	12	19(63,2)	
Fonte de células									0,416
Células progenitoras periféricas	724	0,0	1529,4	1,00			10	23(43,5)	
Medula óssea	262	55,1	468,9	1,38	0,63	3,00	19	30(63,3)	
Sexo do doador									0,865
Feminino	401	0,0	930,4	1,00			13	22(59,1)	
Masculino	266	65,4	466,6	1,07	0,51	2,23	16	31(51,6)	
Compatibilidade HLA									0,135
Totalmente compatível	724	0,0	1518,3	1,00			17	34(50,0)	
Haploidêntico	217	85,9	348,1	1,76	0,83	3,74	12	19(63,2)	
DECHa									0,927
Não	375	184,9	565,1	1,00			9	19(47,4)	
Sim	266	0,0	714,9	0,96	0,44	2,12	20	33(60,6)	
DECHc									0,034
Não	262	63,7	460,3	1,00			25	43(58,1)	
Sim	&			0,33	0,11	0,97	4	10(40,0)	

continua...

...continuação

Recidiva ou progressão								0,013
Não	1110	0,0	2487,2	1,00			18	42(42,9)
Sim	217	125,3	308,7	2,54	1,19	5,43	11	11(100,0)
Geral	375	194,3	555,7				29	53(54,7)

Estimativa de Kaplan-Meier; Teste *log-rank*; * Regressão de Cox bivariada; & Não foi possível estimar.

No modelo de análise univariada apresentado acima, não evidencia-se significância estatística em relação ao risco de mortalidade para pacientes cuja compatibilidade HLA o doador era haploidêntico e com idade abaixo de 50 anos em relação aos pacientes cuja compatibilidade HLA do doador era totalmente compatível porém com idade igual ou superior a 50 anos ($p=0,135$) (Figura 12).

Também não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida dos pacientes quando doador e receptor apresentavam discrepância entre sexo com $p=0,01$ quando se analisou os grupos de pacientes femininos que receberam células progenitoras de doadores masculinos, pacientes masculinos que receberam células progenitoras de doadores femininos e os pacientes em que o sexo do doador e do receptor eram concordantes.

Figura 12. Curva de sobrevida de acordo com o grau de compatibilidade HLA do doador

Entretanto, um dado relevante evidenciado no estudo foi que o tempo de internação hospitalar na admissão para a realização do transplante dos pacientes cujo doador tinha compatibilidade HLA haploidêntico e idade inferior a 50 anos foi significativamente superior ao tempo de internação dos pacientes cujo doador era totalmente compatível e idade igual ou superior a 50 anos com $p=0,001$ (Tabela 4).

Tabela 4. Análise comparativa entre o tempo de internação em dias dos pacientes cujo doador tinha compatibilidade HLA total e idade superior a 50 anos e os pacientes cujo doador tinha compatibilidade HLA haploidêntica e idade inferior a 50 anos

Compatibilidade HLA	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	n	Valor-p
Totalmente compatível	37,94	16,58	33,5	21	103	34	0,001
Haploidêntico	70,58	45,44	64	22	210	19	
Total	49,64	33,75	37	21	210	53	

Teste Mann-Whitney.

Porém esse maior tempo de internação hospitalar na admissão para a realização do transplante não se traduz em um maior risco de mortalidade quando utilizamos o modelo de análise multivariada ($p=0,08$). No modelo de análise multivariada, conforme tabela 5, há significativa diferença estatística em relação à sobrevida apenas para a variável recidiva ou progressão de doença de base após o transplante ($p=0,02$).

Tabela 5. Análise multivariada em relação aos risco de mortalidade de acordo com as características do paciente

Variável	HR	IC (95%)		Valor-p
		Inferior	Superior	
Compatibilidade haploidêntica	1,03	0,41	2,58	0,956
Tempo de internação (dias)	1,01	1,00	1,02	0,080
Presença de DECHc	0,47	0,15	1,54	0,213
Recidiva ou Progressão	2,63	1,15	6,00	0,022

Regressão múltipla de Cox com modelo completo.

4 DISCUSSÃO

Os resultados obtidos no estudo demonstram que não há diferença estatisticamente significativa na sobrevida dos pacientes com idade igual ou superior a 50 anos que foram submetidos a TCPH cujo doador tinha compatibilidade HLA total e idade igual ou superior a 50 anos e que em sua totalidade eram irmãos do paciente em relação aos pacientes com idade igual ou superior a 50 anos cujo doador tinha compatibilidade haploidêntica e idade inferior a 50 anos e que em sua totalidade eram filhos dos pacientes.

Embora tais resultados possuam as limitações inerentes a um estudo retrospectivo e unicêntrico, os achados são coincidentes com outros trabalhos que estudaram o mesmo tema.

Santoro et al. analisaram mais de 2.800 pacientes com idade igual ou superior a 60 anos submetidos a TCPH e concluíram que o doador com compatibilidade HLA haploidêntica apresentaram sobrevida global similar aos pacientes cujo doador tinha compatibilidade HLA total.⁽²³⁾

Karam et al. também realizaram um estudo que incluiu pacientes com média de idade de 54 anos e comparou os desfechos em relação à sobrevida global e à sobrevida livre de doença nos grupos em que o doador, aparentado ou não aparentado, tinha compatibilidade HLA total e idade igual ou superior a 35 anos *versus* os pacientes cujo doador tinha compatibilidade HLA haploidêntica porém idade igual ou inferior a 35 anos, concluíram que em uma análise multivariada não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos e portanto a escolha entre os tipos de doador não afetou o desfecho dos pacientes.⁽⁴⁵⁾

Já no estudo realizado por Perales et al. com pacientes portadores de leucemia mieloide aguda e idade entre 50 e 76 anos, a análise multivariada demonstrou maior mortalidade ($p=0,04$) e maior risco de recidiva da doença de base (risco relativo=1,32) para os pacientes cujo doador tinha compatibilidade HLA haploidêntica com qualquer idade em relação aos pacientes cujo doador tinha compatibilidade HLA total e idade inferior a 40 anos.⁽⁴⁶⁾

Salvatore et al., em um estudo facilitado pelo *Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation* e que avaliou mais de

2.600 pacientes submetidos a TCPH em decorrência de leucemia mieloide aguda com doador HLA totalmente compatível ou com doador HLA haploidêntico, demonstraram que os resultados na sobrevida global são diferentes a depender do risco citogenético ao diagnóstico da doença de base. Na análise multivariada, os pacientes cujo risco citogenético aos diagnóstico era intermediário e doador tinha compatibilidade HLA haploidêntica apresentaram menor sobrevida global ($p < 0,01$), entretanto, entre os pacientes de alto risco citogenético, nenhuma diferença estatisticamente significativa pode ser demonstrada ($p = 0,14$).⁽⁴⁷⁾

Desta forma, o transplante com doador com compatibilidade HLA haploidêntica pode ser uma alternativa para pacientes idosos que não possuam doador totalmente compatível ou para aqueles cujo doador totalmente compatível esteja inapto para a doação uma vez que, naturalmente, há uma forte correlação positiva entre a idade do paciente e a idade do doador quando este é irmão.⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾

Faz-se relevante ressaltar que na população de pacientes mais idosos tem crescido nas últimas décadas, que as incidências de leucemia mieloide aguda e síndrome mielodisplásica também são crescentes com o avançar da idade e que diversos outros trabalhos já demonstraram que a idade não deve ser uma barreira para a oferta de um tratamento quimioterápico com objetivo curativo e nem mesmo para a indicação de TCPH.^(51,52)

Além disso, é importante considerar que o processo de doação de células progenitoras hematopéticas não é inócuo ou isento de risco para o doador e que esse risco é maior em doadores mais velhos ou que tenham comorbidades,⁽⁵⁰⁾ desta forma, a possibilidade de utilizar um doador mais jovem, como um filho, por exemplo, é também uma forma de proteger os doadores sem abrir mão das vantagens do doador familiar como a disponibilidade imediata para a doação e a possibilidade de coleta de células que permitam tratamentos posteriores utilizando terapia celular.

Com base no que foi exposto até agora, concluímos que o conhecimento adquirido no presente estudo deverá servir como base para um estudo prospectivo visando esclarecer se há diferença significativa nos desfechos dos pacientes com idade igual ou superior a 50 anos e que necessitem ser submetidos a TCPH.

5 CONCLUSÃO

1. O transplante de células progenitoras hematopoéticas com doador com compatibilidade HLA haploidêntica e idade inferior a 50 anos oferece aos pacientes com idade igual ou superior a 50 anos taxas de sobrevida global que não são estatisticamente diferentes das taxas de sobrevida global apresentadas por pacientes na mesma faixa etária e cujo doador apresenta compatibilidade HLA total e idade igual ou superior a 50 anos e desta forma essa modalidade de tratamento torna-se é uma opção terapêutica também nesta população permitindo que a maioria pacientes tenha um doador disponível no momento em que o tratamento for indicado, entretanto, faz-se necessária a condução de um estudo prospectivo visando comprovar os resultados agora verificados.

6 REFERÊNCIAS

1. Thomas ED, Lochte HL Jr, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med*. 1957;257(11):491–6.
2. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2006;354(17):1813-26.
3. Van Zant G, Liang Y. Concise review: hematopoietic stem cell aging, life span, and transplantation. *Stem Cells Transl Med*. 2012;1(9):651–7.
4. Fuji S, Kanda J, Kato S, Ikegame K, Morishima S, Miyamoto T, et al.; HLA Working Group of Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impact of HLA allele mismatch on the clinical outcome in serologically matched related hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(9):1187–92.
5. Bastida JM, Cabrero M, Lopez-Godino O, Lopez-Parra M, Sanchez-Guijo F, Lopez-Corral L, et al. Influence of donor age in allogeneic stem cell transplant outcome in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Leuk Res*. 2015;39(8):828–34.
6. Slade M, Fakhri B, Savani BN, Romee R. Halfway there: the past, present and future of haploidentical transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(1):1–6.
7. Bortin MM. A compendium of reported human bone marrow transplants. *Transplantation*. 1970;9(6):571–87.
8. Gratwohl A, Pasquini MC, Aljurf M, Atsuta Y, Baldomero H, Foeken L, et al.; Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation (WBMT). One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. *Lancet Haematol*. 2015;2(3):e91–100.
9. Thomas ED, Buckner CD, Banaji M, Clift RA, Fefer A, Flournoy N, et al. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood*. 1977;49(4):511–33.
10. Storb R, Epstein RB, Graham TC, Thomas ED. Methotrexate regimens for control of graft-versus-host disease in dogs with allogeneic marrow grafts. *Transplantation*. 1970;9(3):240–6.
11. Pagano L, Lyon S. Celebrating 40 years of progress in bone marrow transplantation: a report from the 40th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Future Microbiol*. 2014;9(10):1117-21.
12. Kindwall-Keller TL, Ballen KK. Alternative donor graft sources for adults with hematologic malignancies: a donor for all patients in 2017! *Oncologist*. 2017;22(9):1125–34.
13. Beatty PG. The immunogenetics of bone marrow transplantation. *Transfus Med Rev*. 1994;8(1):45–58.
14. Fabricius WA, Ramanathan M. Review on haploidentical hematopoietic cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Adv Hematol*. 2016;2016:5726132.

15. Gratwohl A, Baldomero H, Aljurf M, Pasquini MC, Bouzas LF, Yoshimi A, et al.; Worldwide Network of Blood and Marrow Transplantation. Hematopoietic stem cell transplantation: a global perspective. *JAMA*. 2010;303(16):1617–24.
16. D'Souza A, Fretham C. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR summary slides, 2017 [Internet]. Milwaukee: Center for International Blood and Marrow Transplant Research; 2018 [cited 2019 Dec 02]. Available from: <http://www.cibmtr.org>
17. Cancer Research UK. Cancer statistics for the UK [Internet]. London: Cancer Research UK; [s.d.] [cited 2019 Nov 28]. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics-for-the-uk>
18. National Cancer Institute. Cancer stat facts: leukemia [Internet]. Bethesda: National Cancer Institute; [s.d.] [cited 2019 Oct 6]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/leuks.html>
19. He W, Goodkind D, Kowal P. An aging world: 2015. [S.l.]: United States Census Bureau; 2016. 165 p.
20. Sharma SK, Choudhary D, Kaul E, Kharya G, Khandelwal V, Kothari S, et al. Hematopoietic stem cell transplant in elderly patients: experience from a tertiary care centre in northern India. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2016;32 Suppl 1:205–7.
21. Martino R, Iacobelli S, Brand R, Jansen T, van Biezen A, Finke J, et al.; Myelodysplastic Syndrome subcommittee of the Chronic Leukemia Working Party of the European Blood and Marrow Transplantation Group. Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2006;108(3):836–46.
22. Ustun C, Lazarus HM, Weisdorf D. To transplant or not: a dilemma for treatment of elderly AML patients in the twenty-first century. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(12):1497–505.
23. Santoro N, Labopin M, Giannotti F, Ehninger G, Niederwieser D, Brecht A, et al. Unmanipulated haploidentical in comparison with matched unrelated donor stem cell transplantation in patients 60 years and older with acute myeloid leukemia: a comparative study on behalf of the ALWP of the EBMT. *J Hematol Oncol*. 2018;11(1):55.
24. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(1):7–30.
25. Kollman C, Howe CW, Anasetti C, Antin JH, Davies SM, Filipovich AH, et al. Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age. *Blood*. 2001;98(7):2043–51.
26. Kasamon YL, Bolaños-Meade J, Prince GT, Tsai HL, McCurdy SR, Kanakry JA, et al. Outcomes of nonmyeloablative HLA-haploidentical blood or marrow transplantation with high-dose post-transplantation cyclophosphamide in older adults. *J Clin Oncol*. 2015;33(28):3152–61.
27. Kollman C, Spellman SR, Zhang MJ, Hassebroek A, Anasetti C, Antin JH, et al. The effect of donor characteristics on survival after unrelated donor transplantation for hematologic malignancy. *Blood*. 2016;127(2):260–7.
28. Roobrouck VD, Ulloa-Montoya F, Verfaillie CM. Self-renewal and differentiation capacity of young and aged stem cells. *Exp Cell Res*. 2008;314(9):1937–44.

29. Pulsipher MA, Logan BR, Chitphakdithai P, Kiefer DM, Riches ML, Rizzo JD, et al. Effect of aging and predonation comorbidities on the related peripheral blood stem cell donor experience: report from the Related Donor Safety Study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(4):699–711.
30. Flowers ME, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Kiem HP, Petersdorf EW, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood*. 2011;117(11):3214–9.
31. Alousi AM, Le-Rademacher J, Saliba RM, Appelbaum FR, Artz A, Benjamin J, et al. Who is the better donor for older hematopoietic transplant recipients: an older-aged sibling or a young, matched unrelated volunteer? *Blood*. 2013;121(13):2567–73.
32. Rezvani AR, Storer BE, Guthrie KA, Schoch HG, Maloney DG, Sandmaier BM, et al. Impact of donor age on outcome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(1):105–12.
33. van Agthoven M, Groot MT, Verdonck LF, Löwenberg B, Schattenberg AV, Oudshoorn M, et al. Cost analysis of HLA-identical sibling and voluntary unrelated allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation in adults with acute myelocytic leukaemia or acute lymphoblastic leukaemia. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30(4):243-51.
34. Henslee-Downey PJ. Choosing an alternative bone marrow donor among available family members. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1993;15(2):150–61.
35. Powles RL, Morgenstern GR, Kay HE, McElwain TJ, Clink HM, Dady PJ, et al. Mismatched family donors for bone-marrow transplantation as treatment for acute leukaemia. *Lancet*. 1983;1(8325):612–5.
36. Szydlo R, Goldman JM, Klein JP, Gale RP, Ash RC, Bach FH, et al. Results of allogeneic bone marrow transplants for leukemia using donors other than HLA-identical siblings. *J Clin Oncol*. 1997;15(5):1767–77.
37. Reisner Y, Kapoor N, Kirkpatrick D, Pollack MS, Dupont B, Good RA, et al. Transplantation for acute leukaemia with HLA-A and B nonidentical parental marrow cells fractionated with soybean agglutinin and sheep red blood cells. *Lancet*. 1981;2(8242):327–31.
38. Ruggeri L, Capanni M, Urbani E, Perruccio K, Shlomchik WD, Tosti A, et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science*. 2002;295(5562):2097-100.
39. Luznik L, O'Donnell PV, Fuchs EJ. Post-transplantation cyclophosphamide for tolerance induction in HLA-haploidentical bone marrow transplantation. *Semin Oncol*. 2012;39(6):683–93.
40. Aversa F, Tabilio A, Velardi A, Cunningham I, Terenzi A, Falzetti F, et al. Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *N Engl J Med*. 1998;339(17):1186–93.
41. Rizzieri DA, Koh LP, Long GD, Gasparetto C, Sullivan KM, Horwitz M, et al. Partially matched, nonmyeloablative allogeneic transplantation: clinical outcomes and immune reconstitution. *J Clin Oncol*. 2007;25(6):690–7.

42. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(6):641–50.
43. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant*. 1995;15(6):825-8.
44. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME. Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003;9(4):215-33.
45. Karam E, Laporte J, Solomon SR, Morris LE, Zhang X, Holland HK, et al. Who is a better donor for recipients of allogeneic hematopoietic cell transplantation: a young HLA-mismatched haploidentical relative or an older fully HLA-matched sibling or unrelated donor? *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(10):2054–60.
46. Perales MA, Tomlinson B, Zhang MJ, St Martin A, Beitinjaneh A, Gibson J, et al. Alternative donor transplantation for acute myeloid leukemia in patients aged ≥ 50 years: young HLA-matched unrelated or haploidentical Donor? *Haematologica*. 2019. [Epub ahead of print].
47. Salvatore D, Labopin M, Ruggeri A, Battipaglia G, Ghavamzadeh A, Ciceri F, et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation from unmanipulated haploidentical versus matched sibling donor in patients with acute myeloid leukemia in first complete remission with intermediate or high-risk cytogenetics: a study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2018;103(8):1317–28.
48. Gaballa S, Piyanuch G, Chen J, Popat U, Ahmed S, Hosing C, Ciurea S, et al. Feasibility and Outcomes of Haploidentical Transplantation for Elderly Patients with Advanced Hematological Malignancies: The MD Anderson Cancer Center Experience. *Blood*. 2014;124(21):1245.
49. McClune BL, Weisdorf DJ, Pedersen TL, Tunes da Silva G, Tallman MS, Sierra J, et al. Effect of age on outcome of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia in first complete remission or with myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol*. 2010;28(11):1878–87.
50. Halter J, Kodera Y, Ispizua AU, Greinix HT, Schmitz N, Favre G, et al. Severe events in donors after allogeneic hematopoietic stem cell donation. *Haematologica*. 2009;94(1):94–101.
51. Ciurea SO, Shah MV, Saliba RM, Gaballa S, Kongtim P, Rondon G, et al. Haploidentical transplantation for older patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(6):1232-6.
52. Wang Y, Liu QF, Xu LP, Liu KY, Zhang XH, Ma X, et al. Haploidentical vs identical-sibling transplant for AML in remission: a multicenter, prospective study. *Blood*. 2015;125(25):3956-62.

Abstract

Introduction: Stem cell transplantation has been a therapeutic option for increasingly older patients. In 2017, 51% of transplants performed in the United States with unrelated donors were in patients older than 50 years. However, an additional question arises in the context of transplantation in elderly patients, the search for the donor. Currently the ideal donor is a brother with fully compatible human leukocyte antigens, but when it is an elderly patient there is a high probability that this donor is also elderly and the donor age has been related to worse outcomes, mainly due to the higher acute graft versus host disease incidence and higher mortality rates when compared to transplant patients with younger donors, in addition to the possible comorbidities that may render them ineligible for donation.

Purpose: To compare, in patients aged 50 years or older undergoing hematopoietic stem cell transplantation, the overall survival of patients whose donor had haploidentical human leukocyte antigen compatibility and under 50 years of age ("young" donor) versus patients whose donor had a total human leukocyte antigen compatibility and 50 years of age or older ("elderly" donor). **Methods:** This is a consecutive retrospective descriptive observational epidemiological study involving patients aged 50 years and over who underwent transplantation of a matched donor whose human leukocyte antigens were fully compatible at the age of 50 years or older and patients aged 50 years and over whose donor were partially compatible (haploidentical). All patients were treated at Hospital Israelita Albert Einstein in São Paulo, Brazil during the period from January 1, 2010 to April 30, 2019. Overall survival of patients 50 years of age and older was the primary outcome of the study. Results: We included 53 patients. In the multivariate analysis we found no statistically significant difference in overall survival between patients whose donor had fully compatible human leukocyte antigens aged 50 years and older and patients whose donor had haploidentical human leukocyte antigens compatible and aged up to 50 years ($p = 0.135$). **Conclusion:** The results obtained in the study show that for patients aged 50 years or older, a donor with haploidentical human leukocyte antigen compatibility and age below 50 years can be chosen without impairing overall survival.

Keywords: Bone marrow transplantation; Hematopoietic stem cell transplantation; Tissue donors; Hematopoietic stem cell donor