



Contents lists available at ScienceDirect

## Acta Haematologica Polonica

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/achaem](http://www.elsevier.com/locate/achaem)

### Kazuistyka/Case report

# Dyskwalifikacja dawcy komórek krwiotwórczych w trakcie chemioterapii wysokodawkowanej u biorcy przygotowywanego do transplantacji: propozycja algorytmu postępowania ratunkowego



## Hematopoietic stem cell donor disqualification during recipient conditioning for transplantation: a proposition of rescue procedures

Anna Krenska<sup>1,2,\*</sup>, Jan Styczyński<sup>1,2</sup>, Natalia Bartoszewicz<sup>1,2</sup>,  
Robert Dębski<sup>1,2</sup>, Krzysztof Czyżewski<sup>1,2</sup>, Monika Pogorzała<sup>1,2</sup>,  
Mariusz Wysocki<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii Collegium Medicum Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Kierownik: prof. dr hab. Mariusz Wysocki, Bydgoszcz, Polska

<sup>2</sup>Szpital Uniwersytecki nr 1 im. dr Jurasza, Dyrektor: mgr Jacek Kryś, Bydgoszcz, Polska

#### INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 15.01.2014

Zaakceptowano: 16.09.2014

Dostępne online: 27.09.2014

Słowa kluczowe:

- dyskwalifikacja
- dawca
- transplantacja komórek krwiotwórczych

Keywords:

- Disqualification
- Donor
- Hematopoietic stem cell transplantation

#### ABSTRACT

**Background:** A donor hematopoietic cells disqualification is an uncomfortable situation at each stage of the donor typing and qualification because of extended waiting time to transplant. The occurrence of such an event occurring after completed conditioning is a life-threatening situation for the patient. We present a case report where the donor was disqualified during conditioning of the patient. **Case report:** A 17-year-old girl suffering from secondary AML was referred to HSCT unit for a transplant from matched unrelated donor. Conditioning consisted of busulfan, melfalan, fludarabine, and anti-thymocyte globulin (ATG Genzyme). After 4 days of chemotherapy, an information has been received about severe adverse event during mobilization of peripheral blood stem cells (PBSC) at the donor and the lack of her agreement to harvest bone marrow. Hence there was a necessity to cancel the procedure of PBSC mobilization and apheresis. **Rescue procedures:** Following rescue procedures have been undertaken immediately: (1) cessation of conditioning; (2) an urgent new search for another unrelated donor; and (3) arrangement for a rescue haploidentical transplant from mother, who was qualified for the procedure of PBSC mobilization. **Results:** As a consequence of undertaken steps a new mismatched unrelated (8/10) donor was found within 4 days. The patient continued

\* Adres do korespondencji: Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii, ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, Polska. Tel.: +48 52 585 4860.

Adres email: [a.krenska@poczta.onet.pl](mailto:a.krenska@poczta.onet.pl) (A. Krenska).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2014.09.002>

0001-5814/© 2014 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

chemotherapy and dosage of ATG has been increased by 50%. The PBSC apheresis process from haploidentical donor was cancelled. The transplantation was performed with a three-day delay in comparison to initially scheduled protocol. **Conclusion:** We believe that the proposed algorithm of rescue procedures can facilitate the proceedings in the case of donor hematopoietic cells disqualification directly prior to transplantation. It seems reasonable to propose a discussion on the implementation of procedures to reduce the risk of similar events. To consider is typing for each patient two potential donors, collection of material for transplantation before proceeding to transplantation and collection from each patient's own material for transplantation to the rescue.

© 2014 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

## Wstęp

Chemioterapia wysokodawkowana jest jednym ze sposobów przygotowania pacjenta do przeszczepienia komórek krwiotwórczych (*hematopoietic stem cell transplantation*; HSCT) [1]. Brak możliwości przeprowadzenia HSCT w określonym czasie od rozpoczęcia chemioterapii wysokodawkowanej stanowi bezpośrednie zagrożenie dla życia pacjenta.

W pracy przedstawiono opis pacjentki, u której w trakcie stosowania chemioterapii mieloablacyjnej przed przeszczepieniem doszło do dyskwalifikacji dawcy komórek krwiotwórczych.

## Opis przypadku

Pacjentka 17-letnia, z obciążonym wywiadem rodzinnym (nowotwór piersi u matki), leczona od stycznia 2011 r. do czerwca 2012 r. wg protokołu OSSA-PL-2009 z powodu mięsaka kościopochodnego kości promieniowej prawej. We wrześniu 2012 roku rozpoznano drugi nowotwór: ostrą białaczkę szpikową M5. Pacjentkę zakwalifikowano do chemioterapii wg protokołu AML-BFM-Interim-2004. Leczenie powikłane incydentami mielosupresji IV stopnia wg CTCAE oraz inwazyjną grzybicą płuc, wymagającą operacyjnego usunięcia zmian grzybiczych z prawego płuca. Z uwagi na stwierdzenie aplazji szpiku, 6 tygodni po zakończeniu 2 indukcji, rozpoznano oporną na leczenie AML. Pacjentkę zakwalifikowano do przeszczepienia alogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy niespokrewnionego. Wytypowano dawcę płci żeńskiej, zgodnego (10/10) w zakresie układu HLA, głównych grup krwi i czynnika Rh. Dawczyni wstępnie nie wyrażała zgody na pobranie szpiku kostnego.

W czerwcu 2013 r. pacjentka została przyjęta do oddziału transplantacji celem przeprowadzenia przeszczepienia. Na podstawie mielogramu potwierdzono remisję choroby podstawowej, a w HRCT klatki piersiowej stwierdzono zmiany po zabiegu operacyjnym oraz zmiany pozapalne. Zastosowano profilaktykę przeciwniekcyjną i dekontaminację przewodu pokarmowego oraz wtórną profilaktykę przeciwgrzybiczą (posakonazol). Przed kondycjonowaniem podano czynnik wzrostu keratynocytów (palifermin) w celu profilaktyki zapalenia błon śluzowych przewodu pokarmowego.

W związku z wcześniejszymi powikłaniami po konwencjonalnej chemioterapii u pacjentki zaplanowano chemioterapię ze zredukowaną intensywnością, wg protokołu zawierającego busulfan dożylny 3,2 mg/kg/dobę (w dniach -12, -11, -10), melfalan 70 mg/kg/dobę (w dniach -10, -9), fludarabinę 25 mg/m<sup>2</sup>/dobę (w dniach -9, -8, -7, -6, -5) oraz globulinę antytymocytarną (Thymoglobulin, Genzyme) 8 mg/kg/3 doby (w dniach -3, -2, -1) [2].

W dobie -8, po zrealizowaniu pełnych 4 dni chemioterapii (w tym całej dawki busulfanu i melfalanu) uzyskano informację o ciężkich powikłaniach mobilizacji komórek krwiotwórczych u dawcy, podtrzymaniu braku jego zgody na pobranie szpiku kostnego i konieczności anulowania procedury pobrania od tego dawcy.

## Zastosowany algorytm postępowania ratunkowego

Zaistniałą sytuację zakwalifikowano do poważnych zdarzeń niepożądanych i natychmiastowo podjęto wielokierunkowe działania ratujące życie, obejmujące:

- I. Wstrzymanie chemioterapii wysokodawkowanej
- II. Powiadomienie kluczowych osób i instytucji:
  1. Krajowy Ośrodek Doboru Dawców Szpiku
  2. Poltransplant
  3. Zarząd Szpitala
- III. Wdrożenie procedur w celu przeprowadzenia transplantacji od innego dawcy:
  1. Uruchomienie w trybie pilnym poszukiwania nowego niespokrewnionego dawcy komórek krwiotwórczych
    - a) zaplanowanie zwiększenie dawkowania globuliny antytymocytarnej o 50%; z 8 mg/kg/3 doby do 12 mg/kg/4 doby w przypadku transplantacji od dawcy niespokrewnionego częściowo zgodnego
    - b) zaplanowanie podania rituximabu 375 mg/m<sup>2</sup>/dobę w dobie +5 w celu B-deplecji w przypadku transplantacji od dawcy niespokrewnionego częściowo zgodnego [3].
  2. Uruchomienie w trybie pilnym przygotowań do transplantacji od dawcy haploidentycznego, jako procedury ratującej życie, gdzie jako dawczynię wytypowano matkę pacjentki. W związku z tym podjęto następujące czynności:

- a) przeprowadzenie badań kwalifikujących dawcy haploidentycznego
- b) mobilizacja komórek krwiotwórczych u dawcy haploidentycznego (G-CSF 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dobę}$  przez 4 dni)
- c) przygotowanie do separacji komórek krwiotwórczych od dawcy haploidentycznego
- d) zaplanowanie T-deplecji *in vivo*, po transplantacji, z wykorzystaniem cyklofosfamidu 50 mg/kg/dobę w dobie +3, +4, w przypadku transplantacji od dawcy haploidentycznego [4]

## Wyniki zastosowanego postępowania ratunkowego

W wyniku podjętych czynności, w ciągu 4 dni wytypowano niespokrewnionego dawcę, płci żeńskiej, ze zgodnością 8/10 w zakresie układu HLA (niezgodność antygenowa w HLA C i alleliczna w HLA DQB1), z niezgodnością w zakresie głównych grup krwi. Dawca pomyślnie przeszedł badania kwalifikacyjne i był gotowy w trybie natychmiastowym do mobilizacji i separacji komórek krwiotwórczych.

Do rozważenia poddano wdrożenie jednej z trzech procedur:

1. Zaakceptowanie wytypowanego częściowo zgodnego (8/10) dawcy niespokrewnionego.
2. Kontynuowanie poszukiwań zgodnego dawcy niespokrewnionego. Otrzymano informację z krajowego Ośrodka Doboru Dawców Szpiku o wysokim prawdopodobieństwie braku zgodnego (10/10) dawcy niespokrewnionego oraz o kilku potencjalnych zgodnych (9/10) dawcach niespokrewnionych, u których istniała jeszcze konieczność przeprowadzenia badań kwalifikujących (trwających co najmniej kilka tygodni). W związku z tym procedura mobilizacji i separacji komórek krwiotwórczych zostałaby znacznie opóźniona.
3. Przeprowadzenie transplantacji ratującej życie od dawcy haploidentycznego.

Po przeanalizowaniu aktualnej sytuacji zdecydowano o wdrożeniu pierwszej z zaproponowanych opcji, polegającej na zaakceptowaniu wytypowanego częściowo zgodnego (8/10) dawcy niespokrewnionego. Dawcę bez powikłań poddano mobilizacji i separacji komórek krwiotwórczych. U pacjentki, po trzech dniach przerwy, kontynuowano chemioterapię, zwiększono dawkę globuliny antytymocytarnej oraz podano rituximab pięć dni po przeszczepieniu (w celu profilaktyki GVHD i reaktywacji EBV-DNA). Odstąpiono od separacji komórek krwiotwórczych od dawcy haploidentycznego.

Transplantację przeprowadzono z 3-dniowym opóźnieniem w stosunku do pierwotnego terminu. Przebieg okresu poprzyszczepowego powikłany przedłużającą się pancytopenią, ciężkim zapaleniem śluzówek jamy ustnej, ostrą chorobą przeszczep-przeciwko-gospodarzowi, reaktywacją zakażenia CMV, EBV oraz krwotocznym zapaleniem pęcherza moczowego o etiologii BKV. Aktualnie pacjentka jest 150 dni po przeszczepieniu, w dobrym stanie ogólnym, otrzymuje stopniowo redukowane leczenie immunosupresyjne z powodu przewlekłej choroby przeszczep-przeciwko-gospodarzowi oraz rituximab jako leczenie wyprzedzające potransplantacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego o etiologii EBV.

## Omówienie

Przeszczepianie komórek krwiotwórczych jest metodą leczenia wielu chorób układu krwiotwórczego, zarówno nowotworowych, jak i nienowotworowych, a także chorób dotyczących innych układów. Jest ono proponowane zazwyczaj w sytuacjach, gdy inne metody terapeutyczne zawodzą lub dają gorsze wyniki leczenia. Źródłem komórek krwiotwórczych może być szpik kostny, krew obwodowa lub krew pępowinowa. Mogą być to własne komórki krwiotwórcze, a także pobrane od dawcy spokrewnionego lub niespokrewnionego [5, 6]. Przeszczepianie komórek krwiotwórczych od dawcy niespokrewnionego opiera się na dobrowolności i anonimowości dawców. Powodzenie procedury przeszczepienia zależy, poza względami medycznymi, od bardzo dobrej koordynacji między różnymi instytucjami oraz osobami zajmującymi się przeszczepianiem komórek krwiotwórczych i jest przykładem wspaniałej współpracy międzynarodowej.

Przedstawiony przez nas opis przypadku, w którym nastąpiło wstrzymanie pobrania komórek krwiotwórczych od dawcy w momencie podania biorcy chemioterapii wysokodawkowanej zdarza się sporadycznie. Nie znaleziono w piśmiennictwie opisanych podobnych przypadków. Zaistniała sytuacja stwarzała bezpośrednie zagrożenie dla życia pacjentki i wymagała podjęcia w trybie natychmiastowym działań ratujących życie.

Zaproponowane w naszej pracy procedury, jak przeszczepienie komórek krwiotwórczych od dawcy haploidentycznego z T-deplecją *in vivo*, przeszczepienie komórek krwiotwórczych od dawcy częściowo niezgodnego, są znane i stosowane w hematologii [7-9]. Jednak biorąc pod uwagę sporadyczność tego typu zdarzeń, stopień zagrożenia, jakie stwarzają, konieczność wdrożenia tych procedur niezwłocznie po zaistnieniu zdarzenia oraz kilkudniowy czas na ich realizację, uznaliśmy za celowe opracowanie algorytmu postępowania ratunkowego, w przypadku dyskwalifikacji dawcy komórek krwiotwórczych w czasie stosowania u biorcy chemioterapii wysokodawkowanej do przeszczepienia.

U opisanej przez nas pacjentki, w wyniku zastosowanego algorytmu postępowania ratunkowego, w ciągu kilku dni przygotowano do separacji komórek krwiotwórczych haploidentycznego dawcę, wytypowano nowego niespokrewnionego częściowo niezgodnego (8/10) dawcę oraz otrzymano informację o potencjalnych zgodnych (9/10) dawcach. Biorąc pod uwagę ograniczenia czasowe, dostępność i przeprowadzone badania kwalifikujące dawcy, podjęliśmy decyzję o zaakceptowaniu dawcy częściowo niezgodnego.

Na podstawie analizy zaistniałej sytuacji można by podjąć dyskusję nad możliwością wprowadzenia w ośrodkach przeszczepowych procedur postępowania w przypadku dyskwalifikacji dawcy w trakcie wysokodawkowanej chemioterapii. Można rozważyć pobieranie u każdego pacjenta, przed rozpoczęciem procedury przeszczepiania, szpiku kostnego do przeszczepienia na ratunek. Inną możliwością jest wytypowanie dwóch dawców i pozostawienie jednego z nich jako dawcę rezerwowego lub pobieranie komórek krwiotwórczych od dawcy przed rozpoczęciem procedury przeszczepiania i przechowanie ich w odpowiednich warunkach. Każda z tych procedur ma duże ograniczenia. Mogą one być związane

z koniecznością poddawania każdego biorcy dodatkowym procedurom zabiegowym oraz z ponoszeniem dodatkowych kosztów. Ocena konieczności wprowadzenia takich dodatkowych procedur wymaga dalszych konsultacji.

---

### Wnioski

Uważamy, że w przypadku zaistnienia podobnego zdarzenia, polegającego na dyskwalifikacji dawcy komórek krwiotwórczych w trakcie podawania pacjentowi chemioterapii wysokodawkowanej, zaproponowany przez nas algorytm postępowania ratunkowego może być pomocny w podjęciu i wdrożeniu odpowiednich procedur w celu ratowania życia pacjenta.

---

### Wkład autorów/Authors' contributions

AK – koncepcja pracy, zebranie i interpretacja danych, przygotowanie pracy i piśmiennictwa. JS – koncepcja pracy, interpretacja danych, przygotowanie pracy i piśmiennictwa. NB, RD, KC, MP, MW – interpretacja danych.

---

### Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

---

### Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

---

### Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

---

### PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Ljungman P, Bregni M, Brune M, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumors and immune disorders: Current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:219–234.
- [2] Kobos R, Steinherz PG, Kernan N, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric patients with treatment-related myelodysplastic syndrome or acute myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:473–492.
- [3] Dominietto A, Tedone E, Soracco M, et al. In vivo B-cell depletion with rituximab for alternative donor hemopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:101–106.
- [4] Kasamon YL, Luznik L, Leffell MS, et al. Nonmyeloablative HLA-haploidentical bone marrow transplantation with high-dose posttransplantation cyclophosphamide: effect of HLA disparity on outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:482–489.
- [5] Gratwohl H, Baldomero H, Aljurf M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation. A global perspective. *JAMA* 2010;303:1617–1624.
- [6] Baldomero H, Gratwohl M, Gratwohl A, et al. The EBMT activity survey 2009: Trends over the past 5 years. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:485–501.
- [7] Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:641–650.
- [8] Wahadneh AM, Dahman HA, Abu Shukear ME, et al. Mismatched related hematopoietic stem cell transplantation in primary immunodeficiency. *Kidney Dis Transp* 2013;24:1137–1147.
- [9] Mikulska M, Raiola AM, Bruno B, et al. Risk factors for invasive aspergillosis and related mortality in recipients of allogeneic SCT from alternative donors: an analysis of 306 patients. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:361–370.