



HAPLOIDENTICKÝ VERSUS NEPŘÍBUZNÝ DÁRCE, HLAVNÍ FAKTORY PŘI VÝBĚRU.

MUDr. Pavel Jindra, Ph.D.

Hematologicko-onkologické oddělení FN Plzeň

DEFINICE TYPŮ DÁRCŮ

HLA IDENTICKÝ SOUROZENEC:

Absolutní shoda (genoidentita)

Dostupnost:

Teoreticky: 25-30%

Prakticky: <20%

(u typického AML/MDS pacienta <10%)

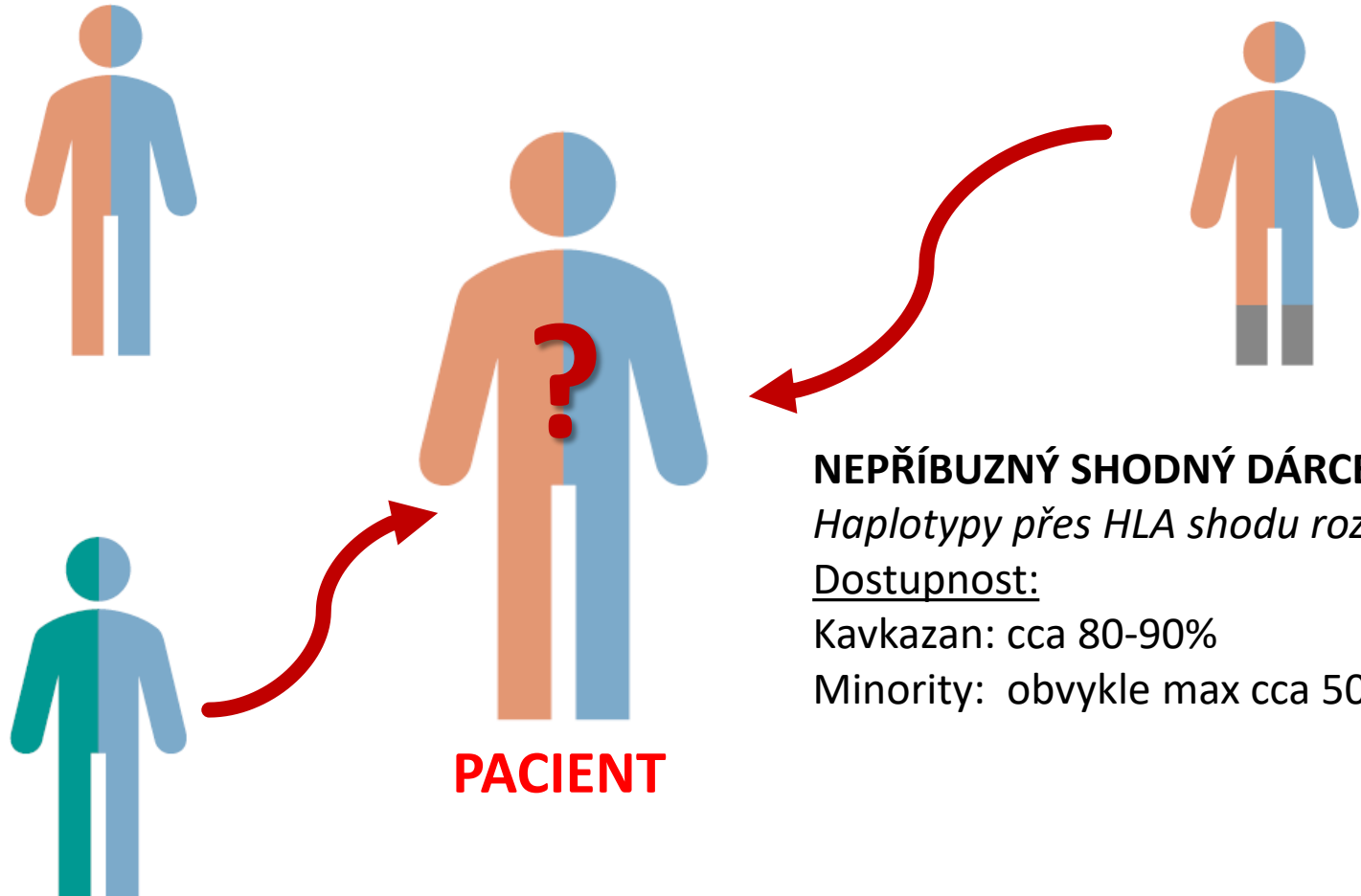
HAPLOIDENTICKÝ RODINNÝ DÁRCE:

Shoda v 1 haplotypu (5-7/10)

Dostupnost:

Teoreticky: 90-100%

Prakticky: obvykle > 50%



NEPŘÍBUZNÝ SHODNÝ DÁRCE (9-10/10):

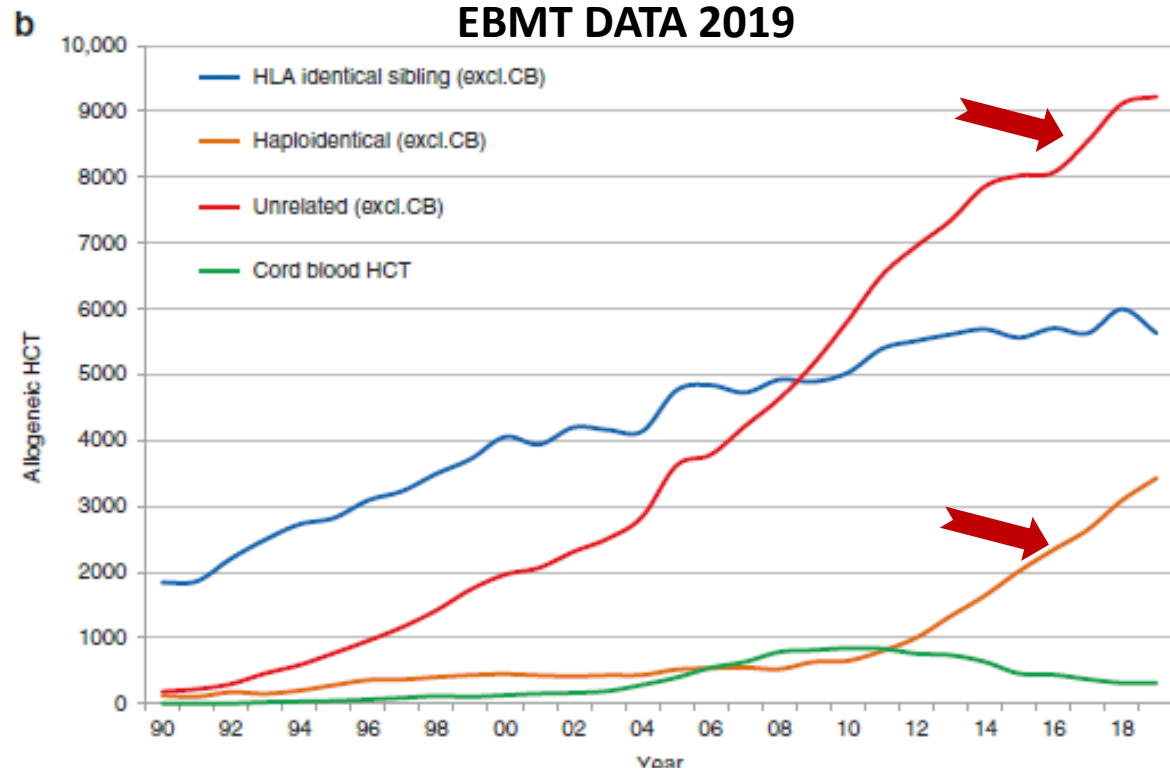
Haplotypy přes HLA shodu rozdílné

Dostupnost:

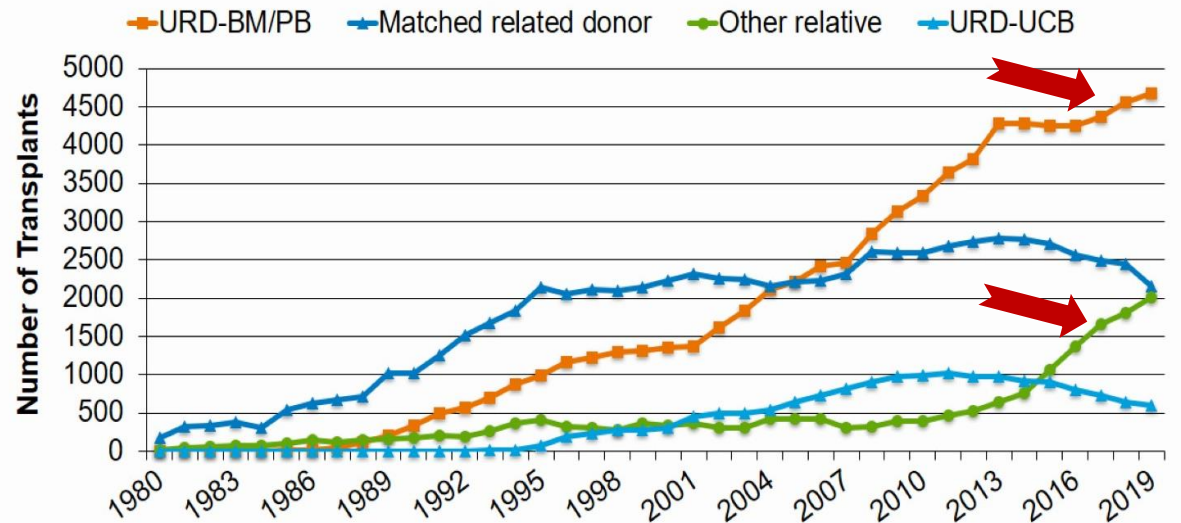
Kavkazan: cca 80-90%

Minority: obvykle max cca 50%

VÝVOJ ALOGENNÍCH TRANSPLANTACÍ DLE DÁRCE

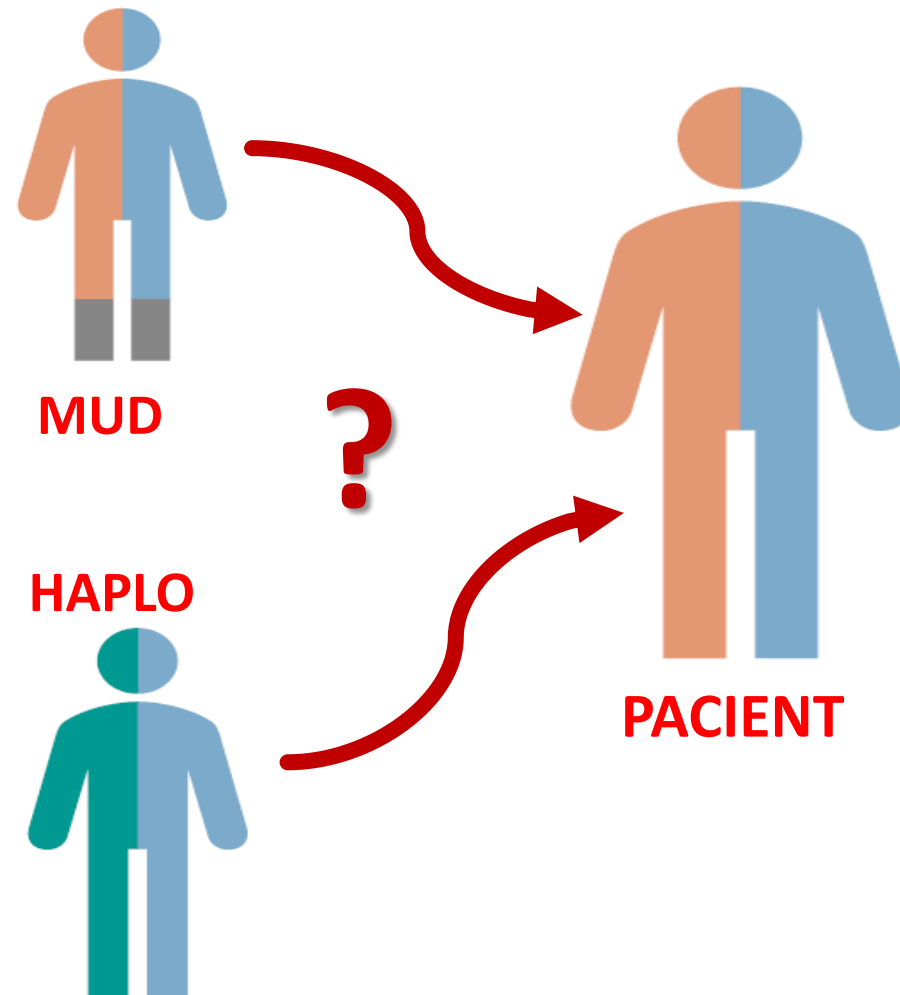


Estimated Allogeneic HCT Recipients in the US by Donor Type



Roste podíl haploidentických dárců (HID) , přechodně stagnace MUD, ale poslední léta současně roste počet MUD
=> v reálné praxi se rozhodujeme mezi MUD a HID

NEJČASTĚJŠÍ SITUACE V KLINICKÉ PRAXI



HAPLO VERSUS MUD (PMUD)

Table. Outcomes of HAPLO Stem Cell Transplantation With Posttransplant Cyclophosphamide Compared With Matched Donors According to Disease

Donor	Lymphoma		Acute Leukemia	
	Random-Effects Model OR (95% CI)	I ² (P Value)	Random-Effects Model OR (95% CI)	I ² (P Value)
All-Cause Mortality				
Overall	1.01 (0.87-1.16)	0 (.84)	1.13 (1.01-1.25)	0 (.83)
Matched related	1.07 (0.89-1.29)	0 (.84)	1.11 (0.96-1.30)	0 (.54)
Matched unrelated	0.92 (0.75-1.14)	0 (.89)	1.14 (0.98-1.32)	0 (.78)
Nonrelapse Mortality				
Overall	1.07 (0.83-1.37)	43 (.07)	1.02 (0.84-1.24)	43 (.06)
Matched related	1.35 (1.02-1.79)	17 (.30)	1.20 (0.99-1.45)	0 (.49)
Matched unrelated	0.77 (0.59-1.00)	0 (.94)	0.89 (0.67-1.20)	48 (.09)
Relapse				
Overall	0.93 (0.76-1.15)	49 (.04)	1.05 (0.91-1.20)	23 (.21)
Matched related	0.78 (0.63-0.96)	19 (.29)	0.98 (0.84-1.14)	0 (.86)
Matched unrelated	1.25 (1.00-1.56)	0 (.78)	1.06 (0.80-1.40)	55 (.05)
Chronic GVHD				
Overall	0.30 (0.20-0.44)	79 (<.001)	0.64 (0.43-0.96)	82 (<.001)
Matched related	0.31 (0.17-0.55)	84 (<.001)	0.55 (0.33-0.92)	85 (<.001)
Matched unrelated	0.28 (0.16-0.51)	73 (.01)	0.81 (0.45-1.47)	67 (.02)
Acute GVHD Grades 3-4				
Overall	0.57 (0.43-0.75)	12 (.33)	0.83 (0.60-1.05)	7 (.38)
Matched related	0.65 (0.47-0.90)	0 (.44)	1.00 (0.74-1.34)	0 (.60)
Matched unrelated	0.45 (0.29-0.70)	13 (.33)	0.65 (0.47-0.91)	0 (.62)
Acute GVHD Grades 2-4				
Overall	1.20 (0.96-1.51)	56 (.01)	1.03 (0.80-1.32)	61 (.005)
Matched related	1.47 (1.15-1.88)	34 (.18)	1.16 (0.97-1.39)	9 (.36)
Matched unrelated	0.89 (0.71-1.10)	0 (.73)	0.82 (0.53-1.27)	62 (.03)
GRFS				
Overall	0.74 (0.51-1.09)	70 (.002)	1.00 (0.81-1.25)	0 (.50)
Matched related	0.72 (0.36-1.42)	82 (<.001)	1.02 (0.78-1.34)	0 (.45)
Matched unrelated	0.76 (0.51-1.14)	42 (.18)	0.87 (0.46-1.64)	40 (.20)

□ Desítky převážně retrospektivních studií

➤ Variabilní soubory – variabilní výsledky

✓ GVHD profylaxe PTCY x CNI/ATG

✓ Zdroj - BM x PBSC

✓ Conditioning - MAC x RIC

Obecný trend (konsenzus):

HAPLO a MUD (10/10) prakticky srovnatelné OS

➤ HAPLO nižší incidence chronické GVHD

➤ MUD snad nižší relapsy u leukémií....



HAPLO = MUD

OBECNÉ SROVNÁNÍ HAPLO A MUD

	MUD	HAPLO
CENA	☹	😊😊😊
DOSTUPNOST	😊 / ☹	😊😊😊
NÁSLEDNÁ BUNĚČNÁ TERAPIE	😊	😊😊😊
SELEKCE DLE NON-HLA („kavkazoidní“)	😊😊	😊
RIZIKO DSA	😊😊😊	☹
RELAPS „HLA-LOSS“	😊😊😊	☹
DĚDIČNÉ ZATÍŽENÍ	😊😊😊	☹

Výběr dle DPB..... KIR-ligand inkompatibility....apod...



HAPLO-1: dcera

30 let, 55 kg, CMV pos., KS A
HLA I. tř. ~ DSA pacienta



HAPLO-2: bratr

65 let, 108 kg, CMV neg., KS A,
DM II. typu PAD, hypertenze, Stp. TIA

PACIENT
2.PR AML na podkl. MDS
Muž, 61 let, 106 kg,
CMV neg, KS A,
DSA poz (MFI~ 3000)



10/10 MUD 1:

Muž, 22 let, 95 kg, CMV neg, KS 0,
Dostupnost:
nejdříve za 8 týdnů
Pouze BM



10/10 MUD 2:

Žena, 35 let, 75 kg, CMV neg, KS B,
Dostupnost:
„národní“ registr, do 3 týdnů

ZÁSADNÍ FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ VÝBĚR DÁRCE

1. HLA shoda

2. Časová dostupnost dárce (štěpu)

HID vítězí

3. Věk dárce

4. CMV status příjemce/dárce

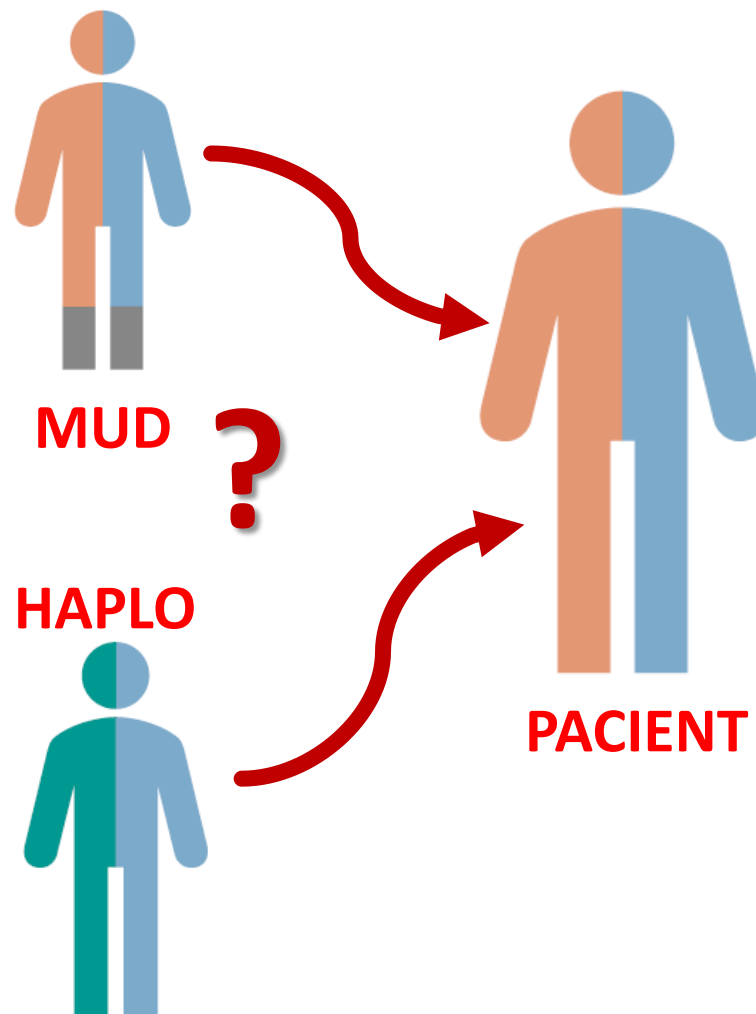
5. Pohlaví dárce (u mužského příjemce)

6. Množství dostupných krvetvorných buněk (typ štěpu, UCB...)

7. Faktory na straně příjemce – přítomnost donor-specifických protilátek (DSA), nadměrná váha příjemce...

8. ABO kompatibilita

9. Vrozené predispozice (rodinný dárce, CHIP).



TRANSPLANTATION

The effect of donor characteristics on survival after unrelated donor transplantation for hematologic malignancy

D. Confer et al, 2016

Development of an Unrelated Donor Selection Score Predictive of Survival after HCT: Donor Age Matters Most



Bronwen E. Shaw^{1,*}, Brent R. Logan¹, Stephen R. Spellman², Steven G.E. Marsh³, James Robinson³, Joseph Pidala⁴, Carolyn Hurley⁵, Juliet Barker⁶, Martin Maiers²

Decrease in 2 year survival associated with increased donor age

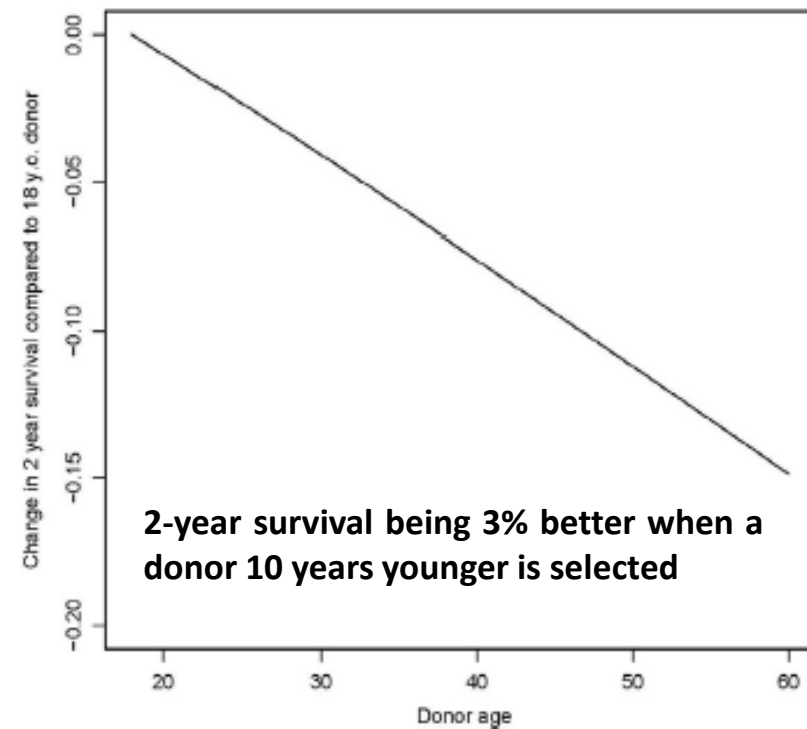
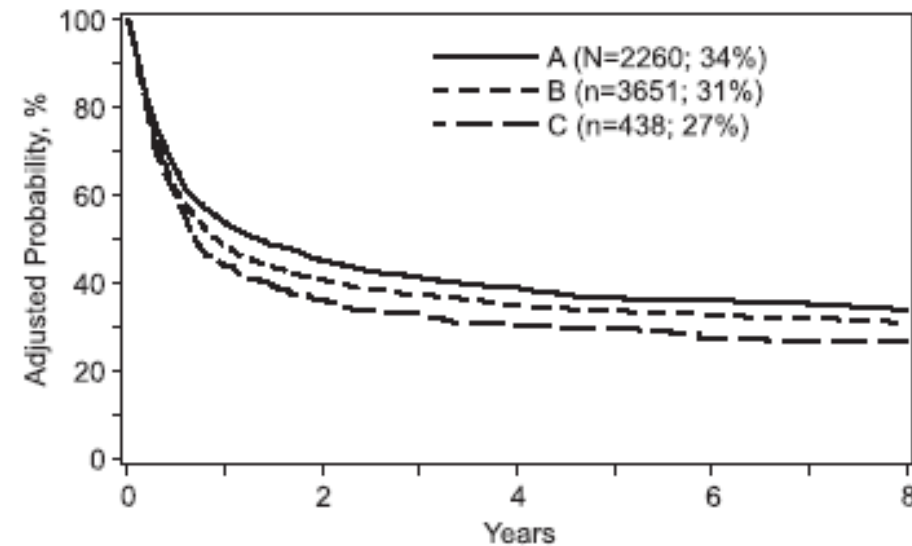


Figure 1. The effect of increasing donor age on 2-year survival outcomes for the 2012 to 2014 testing cohort, c2 (with a 2-year OS of 54%). As donor

In our study, we found a linear effect of age, such that for every additional year of donor age the recipient survival was worse.



A = 18-32 let
 B = 33-50 let
 C = >50 let

Figure 1. Overall survival. The risk-adjusted 5-year probabilities of overall survival were 36% (95% CI, 34-38), 33% (95% CI, 32-35), and 29% (95% CI, 25-33) for donors aged (A) 18 to 32, (B) 33 to 50, and (C) >50 years, respectively. The corresponding 8-year probabilities of survival were 34% (95% CI, 31-36), 31% (95% CI, 29-32), and 27% (95% CI, 22-31).

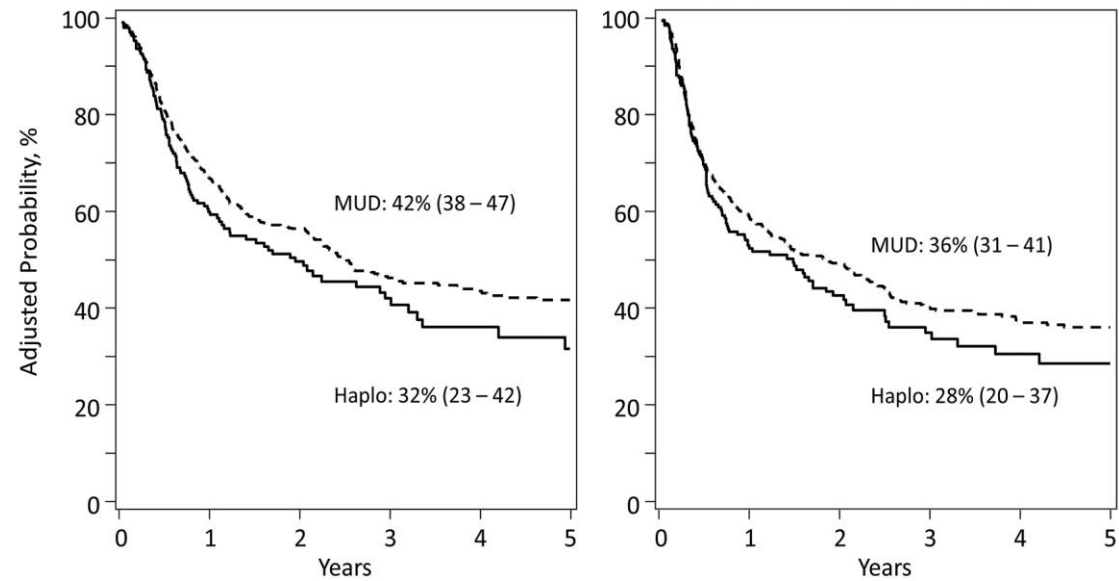
Key Points

- Donor age and donor-recipient HLA match predict survival after hematopoietic cell transplantation.

Alternative donor transplantation for acute myeloid leukemia in patients aged ≥ 50 years: young HLA-matched unrelated or haploidentical donor?

Haematologica 2018
Volume 105(2):407-413

Miguel-Angel Perales,^{1*} Benjamin Tomlinson,^{2*} Mei-Jie Zhang,^{3,4}
Andrew St. Martin,³ Amer Beitinjaneh,⁵ John Gibson,⁶ William Hogan,⁷
Natasha Kekre,⁸ Hillard Lazarus,² David Marks,⁹ Joseph McGuirk,¹⁰
Rizwan Romee,¹¹ Melhem Solh,¹² John E. Wagner,¹³ Daniel J. Weisdorf,¹⁴
Marcos de Lima² and Mary Eapen³

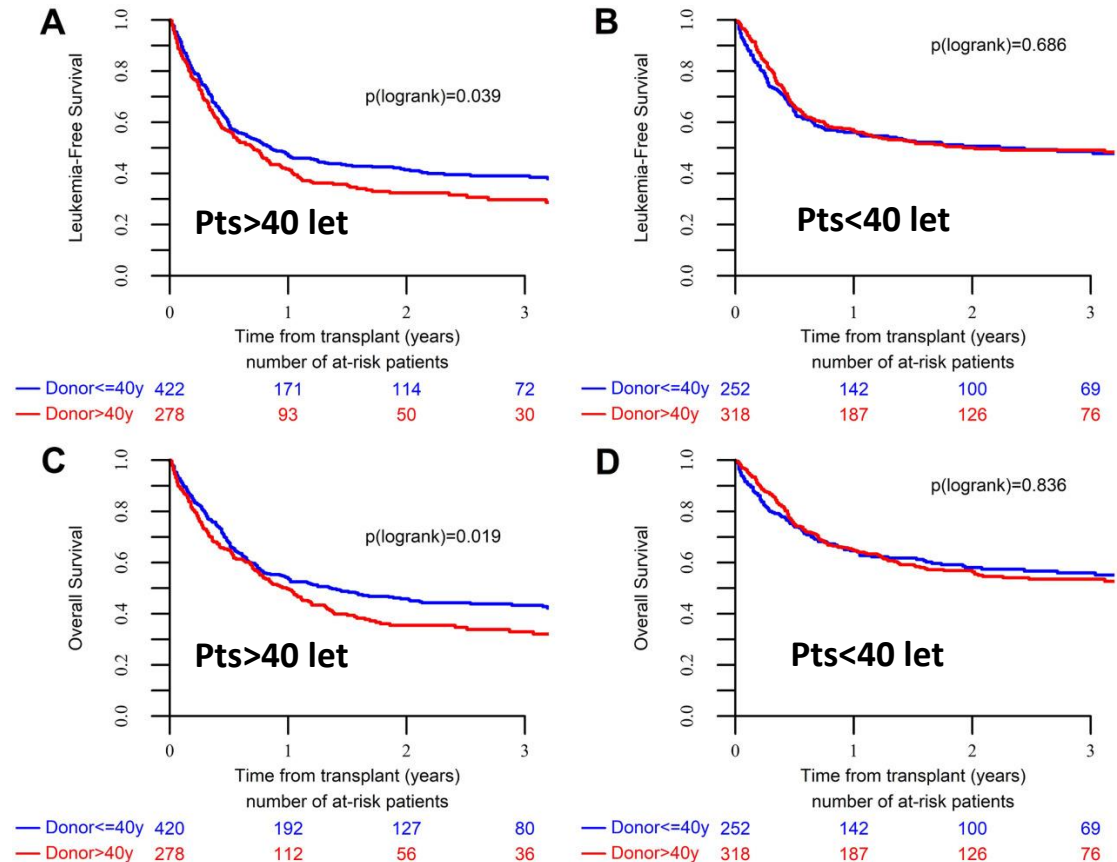


	HID	MUD	p
Věk dárce	37 (16-69)	27 (18-40)	< 0,001

Donor age determines outcome in acute leukemia patients over 40 undergoing haploidentical hematopoietic cell transplantation

Jonathan Canaani¹ | Bipin N. Savani² | Myriam Labopin^{3,4} | Xiao-Jun Huang⁵ |
Fabio Ciceri⁶ | William Arcese⁷ | Yener Koc⁸ | Johanna Tischer⁹ |
Didier Blaise¹⁰ | Zafer Gülbas¹¹ | Maria Teresa Van Lint¹² | Benedetto Bruno¹³ |
Mohamad Mohty^{3,4} | Arnon Nagler^{1,3}

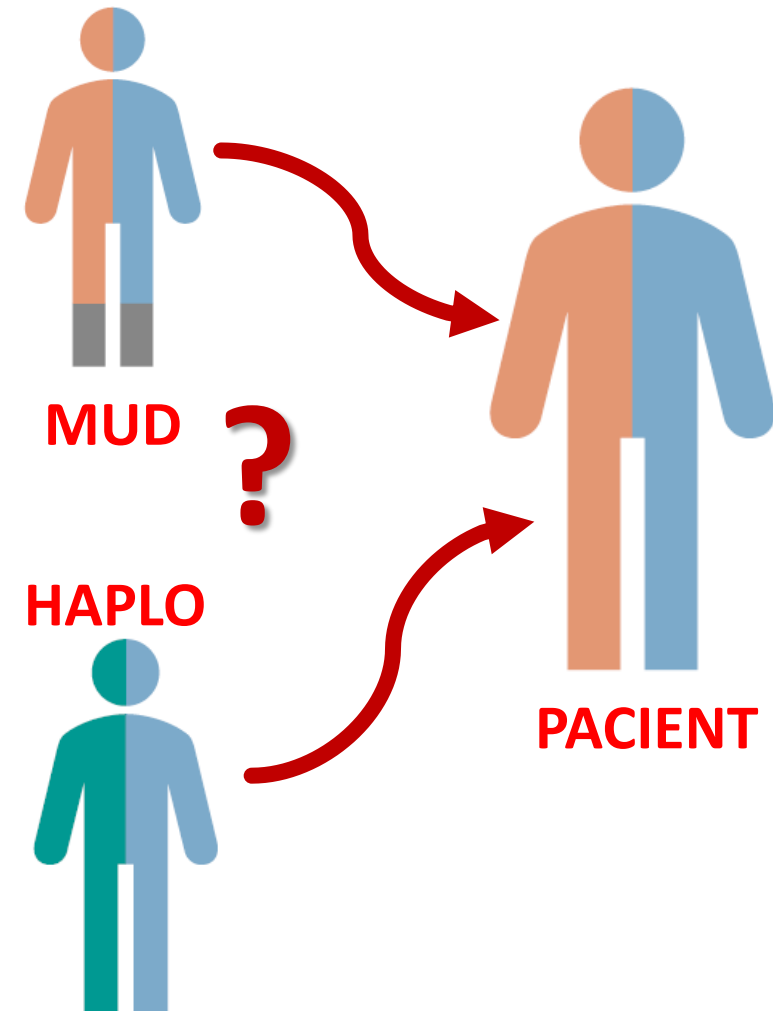
Am J Hematol. 2018;93:246-253.



	Donor $\leq 40y$	Donor $>40y$
Leukemia-Free Survival (A)	422	278
Leukemia-Free Survival (B)	252	318
Overall Survival (C)	420	278
Overall Survival (D)	252	318

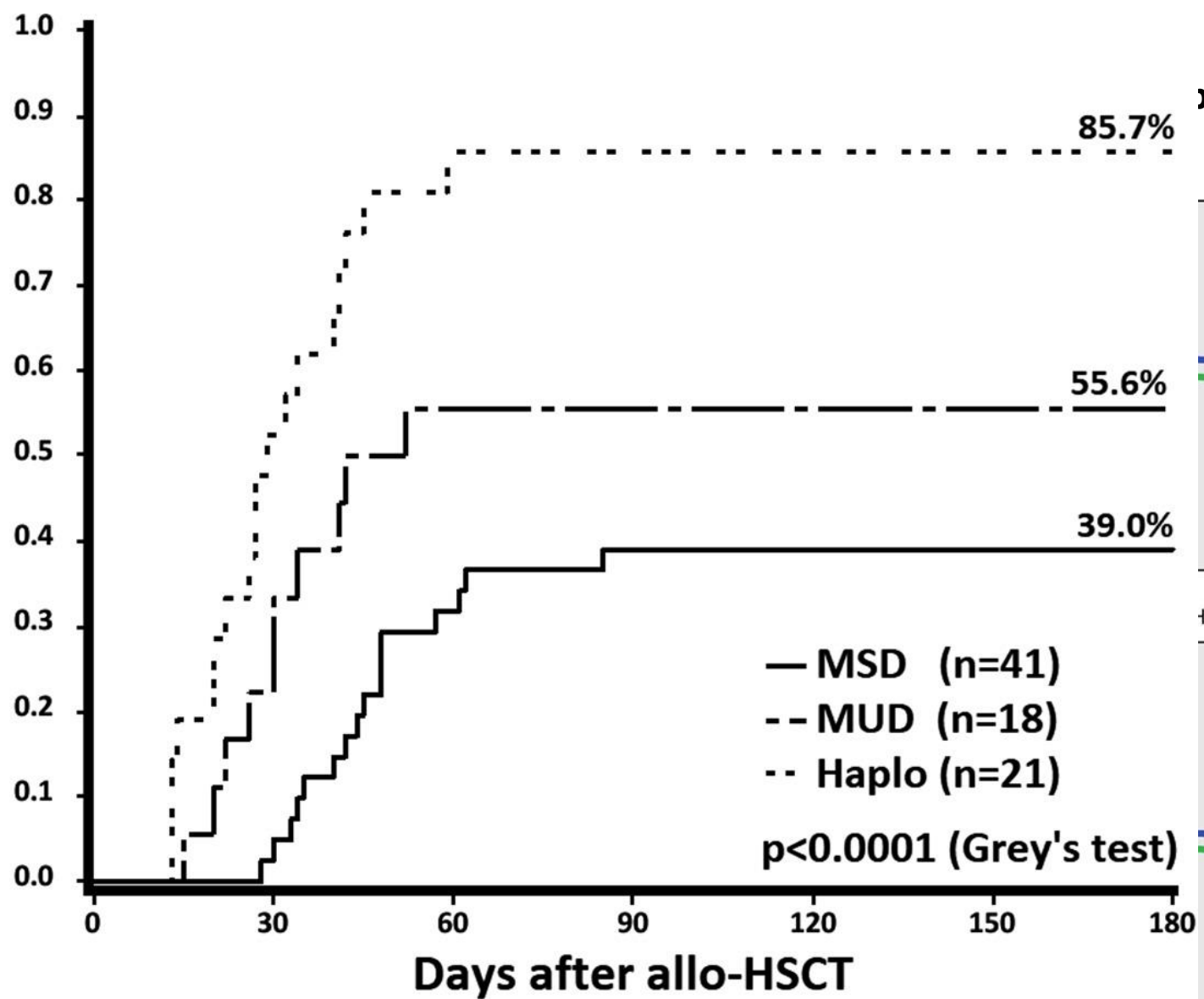
ZÁSADNÍ FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ VÝBĚR DÁRCE

1. HLA shoda
2. Časová dostupnost dárce (štěpu)
3. **Věk dárce** Mladší vítězí... napříč typy dárců?
4. CMV status příjemce/dárce
5. Pohlaví dárce (u mužského příjemce)
6. Množství dostupných krvetvorných buněk (typ štěpu, UCB...)
7. Faktory na straně příjemce – přítomnost donor-specifických protilátek (DSA), nadměrná váha příjemce...
8. ABO kompatibilita
9. Vrozené predispozice (rodinný dárce, CHIP).

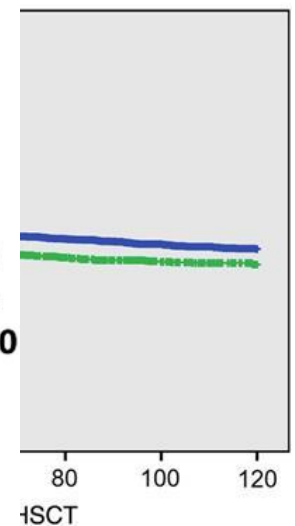
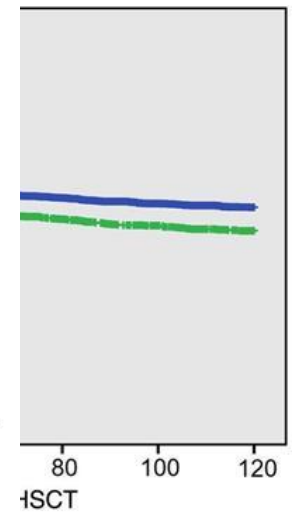


Impact	Siblin	
	HR	95%
CMV-seronegative patients		
Overall survival	1.07	1.00-
Relapse-free survival	1.05	.99-
Nonrelapse mortality	0.97	.87-
Relapse incidence	1.07	.98-
CMV-seropositive patients		
Overall survival	0.99	.94-
Relapse-free survival	1.01	.96-
Nonrelapse mortality	1.02	.95-
Relapse incidence	1.00	.94-

Cumulative incidence of CMV infection



by the European Group



	No. at risk							
	0	30	60	90	120	150	180	
MSD	41	39	27	24	23	21	21	
MUD	18	12	8	8	8	7	5	
Haplo	21	10	3	3	3	3	3	

HAPLO??

Crocchiolo et al, Blood 2015: The Role of Donor CMV Serostatus on Outcome after T-Cell Replete Haplo-SCT and Post-Transplant Cyclophosphamide: A Cohort Analysis on 207 Consecutive Adult Patients

Multivariate Cox regression on OS and TRM.

OS				TRM		
Patient/donor CMV serostatus	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
-/-	1			1		
-/+	0.98	0.37-2.54	0.96	1.41	0.28-7.02	0.68
+/+	2.28	1.16-4.47	0.02	3.64	1.09-12.20	0.04
+/-	2.18	1.01-4.69	0.05	3.80	1.02-14.09	0.05

CONCLUSIONS:

- For a CMV- patient, the use of a CMV+ donor did not appear to impair survival after haplo-SCT with PT-Cy.
- Outcome of CMV+ patients is worse than CMV- patients, without significant differences according to donor CMV serostatus.
- Further studies with larger series (i.e. collaborative and/or registry studies) are warranted to better clarify this issue.

ZÁSADNÍ FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ VÝBĚR DÁRCE

1. HLA shoda

2. Časová dostupnost dárce (štěpu)

3. Věk dárce

4. CMV status příjemce/dárce

Obecně pro CMV- pac. preferujeme
CMV – dárce. Ostatní preference
diskutabilní

5. Pohlaví dárce (u mužského příjemce)

Preferujeme muže

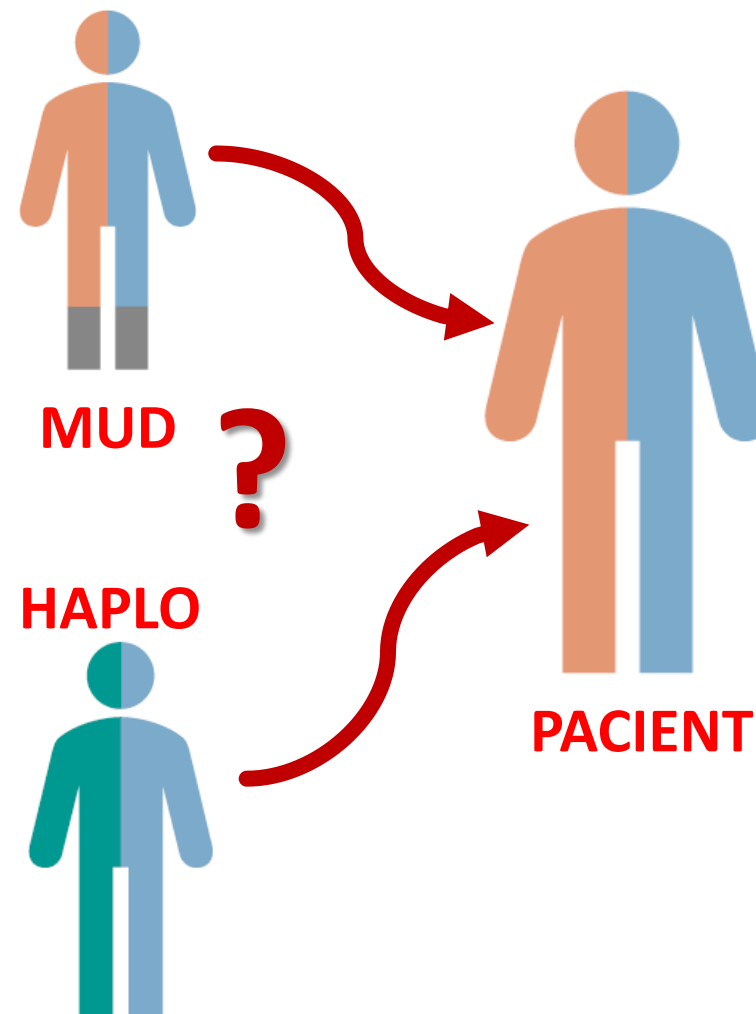
6. Množství dostupných krvetvorných buněk (typ štěpu, ...)

7. Faktory na straně příjemce – přítomnost donor-specifických protilátek (DSA), nadměrná váha příjemce...

8. ABO kompatibilita

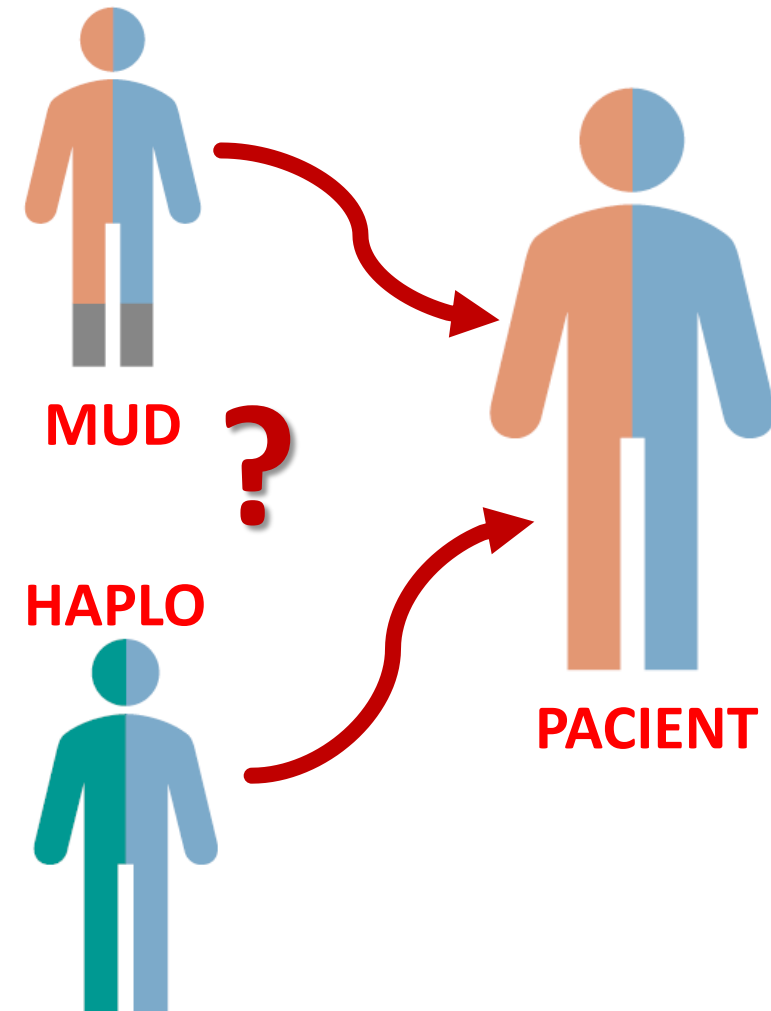
Kompatibilita > malá neshoda > velká neshoda

9. Vrozené predispozice (rodinný dárce, CHIP).

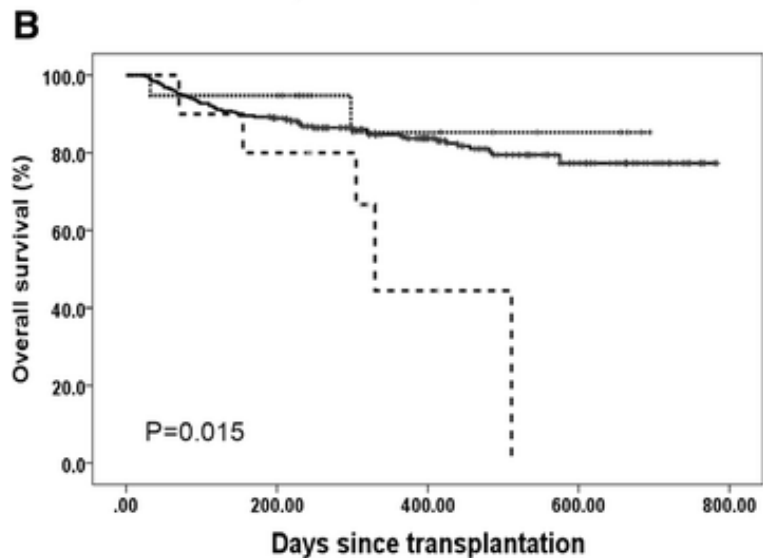
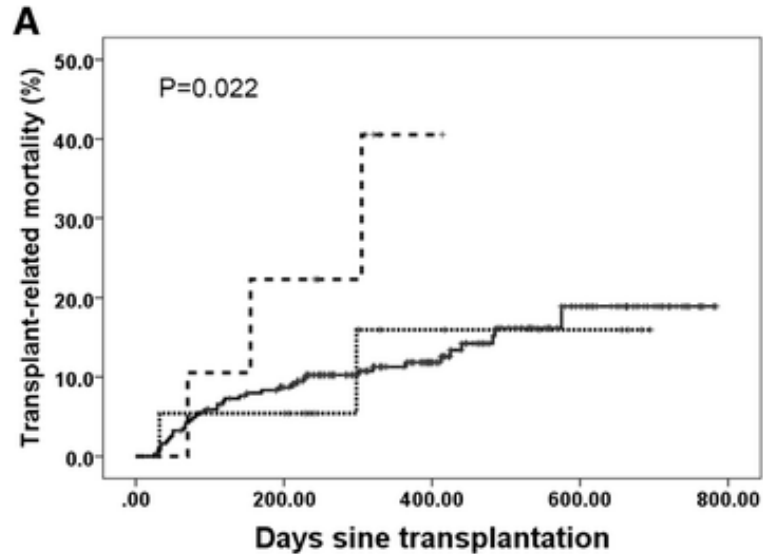


ZÁSADNÍ FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ VÝBĚR DÁRCE

1. HLA shoda
2. Časová dostupnost dárce (štěpu)
3. Věk dárce
4. CMV status příjemce/dárce
5. Pohlaví dárce (u mužského příjemce)
6. Množství dostupných krvetvorných buněk (typ štěpu, ...)
7. Faktory na straně příjemce – přítomnost donor-specifických protilátek (DSA), nadměrná váha příjemce...
8. ABO kompatibilita
9. Vrozené predispozice (rodinný dárce, CHIP).



Chang et al, J Hematol Oncol. 2015: Donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies were associated with primary graft failure after unmanipulated haploidentical blood and marrow transplantation: a prospective study with randomly assigned training and validation sets.



N= 342	DSA neg či MFI<2000	DSA >2000 a <10000	DSA>10 000
Graft failure	3,2%	31,6%	60%
TRM	17,2%	14,7%	33,3%
OS	77,3%	85,3	44,4%

Přítomnost DSA s MFI>10 000 signifikantně zvyšuje TRM a zhoršuje OS!

Desenzitizace?

=> efektivita?, složité protokoly, bez standardizace, „slabá“ data

DSA s MFI >10 000 (>2000) diskvalifikují HAPLO dárce a favorizují MUD !!

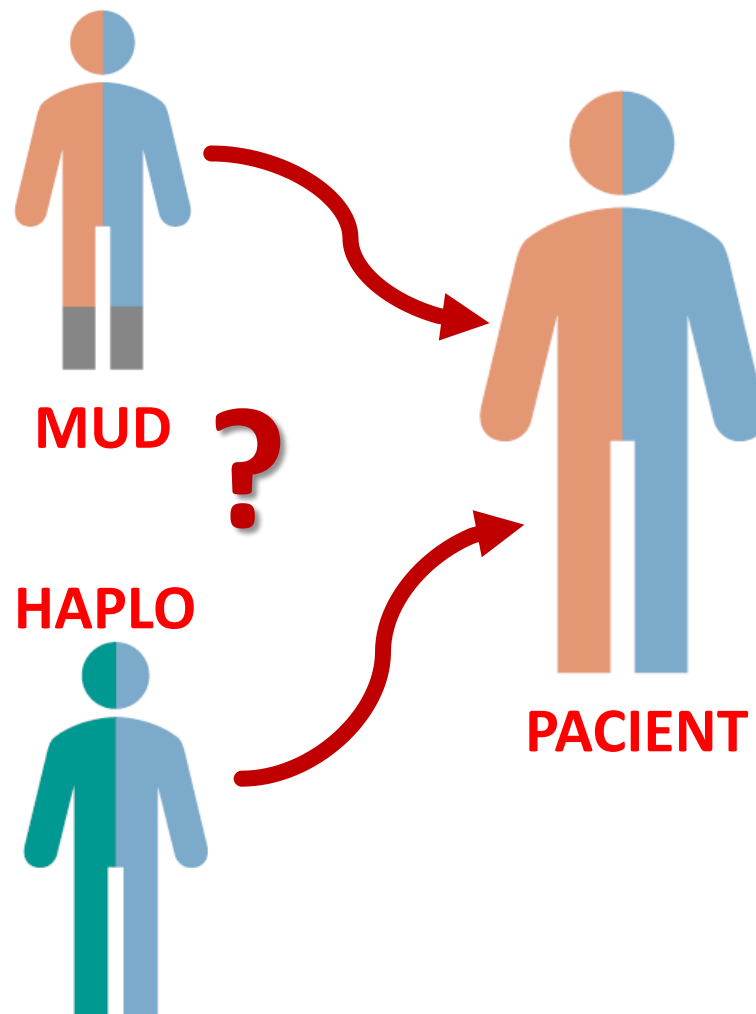
ZÁSADNÍ FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ VÝBĚR DÁRCE

1. HLA shoda
2. Časová dostupnost dárce (štěpu)
3. Věk dárce
4. CMV status příjemce/dárce
5. Pohlaví dárce (u mužského příjemce)
6. Množství dostupných krvetvorných buněk (typ štěpu, ...)
7. Faktory na straně příjemce – přítomnost donor-specifických protilátek (DSA), nadměrná váha příjemce...
8. ABO kompatibilita
9. Vrozené predispozice (rodinný dárce, CHIP).



ZÁSADNÍ FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ VÝBĚR DÁRCE

1. *HLA shoda*
2. Časová dostupnost dárce (štěpu)
3. Věk dárce
4. CMV status příjemce/dárce
5. Pohlaví dárce (u mužského příjemce)
6. Množství dostupných krvetvorných buněk (typ štěpu, UCB...)
7. Faktory na straně příjemce – přítomnost donor-specifických protilátek (DSA), nadměrná váha příjemce...
8. ABO kompatibilita
9. Vrozené predispozice (rodinný dárce, CHIP).



**12/2020 Pacient s AML,
muž 21 let, bez sourozenců.
FLT3-ITD: BM - NGS=>**



- Archer VariantPlex Core Myeloid Kit (MYEcore)

Detekce somatických mutací a ITD pomocí kitu VariantPlex Core Myeloid (ArcherDx - mutace ve vybraných oblastech genů: ABL1, ANKRD26, ASXL1, BCOR, BCOR, BRAF, CALR, CBL, CEBPA, CSF3R, CSF3R, CSF3R, DDX41, DNMT3A, DNMT3A, DNMT3A, ETNK1, ETV6, EZH2, FLT3, GATA1, GATA2, IDH1, IDH2, JAK2, KIT, KRAS, MPL, NPM1, NRAS, PHF6, PHF6, PTPN11, PTPN11, RUNX1, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SRSF2, STAG2, STAG2, TET2, TET2, TP53, TP53, TP53, U2AF1, WT1, WT1, ZRSR2; CNV v genech: ASXL1, BCOR, CBL, ETV6, EZH2, FLT3, RUNX1, TET2, TP53, U2AF1, WT1, ZRSR2). Analytická senzitivita 5%.*

Ve vyšetřovaném vzorku PROKAZUJEME mutace genů: CEBPA c.1018G>A p.(Gly340Ser), AF: 50%, COSM18478.

NGS vzorku bukální sliznice:

Vě vyšetřovaném vzorku PROKAZUJEME mutaci genu NM_004364.4(CEBPA):c.1018G>A (p.Gly340Ser).



DG: AML s germinální mutací CEPBA



HAPLO-ID dárci:
OTEC - 45 let, stp. IM
MATKA - 44let



Matka: NGS průkaz CEBPA mutace
=> vyloučena jako potenciální dárce
=> dispenzarizace



04/2021 ALOSCT S NEPŘÍBUZNÝM DÁRCEM



HAPLO-1: dcera
30 let, 55 kg, CMV pos., KS A
HLA I. tř. ~ DSA pacienta



HAPLO-2: bratr
65 let, 108 kg, CMV neg., KS A,
DM II. typu PAD, hypertenze, Stp. TIA

PACIENT
2.PR AML na podkl. MDS
Muž, 61 let, 106 kg,
CMV neg, KS A,
DSA poz (MFI~ 3000)



10/10 MUD 1:
Muž, 22 let, 95 kg, CMV neg, KS 0,
Dostupnost:
nejdříve za 8 týdnů
Pouze BM



10/10 MUD 2:
Žena, 35 let, 75 kg, CMV neg, KS B,
Dostupnost:
„národní“ registr, do 3 týdnů

1. Dostupnost je zásadní

- ⇒ Identifikovat potenciální HAPLO a MUD ihned s „transplantační“ dg. -> varianty výběru
- ⇒ Dynamicky hodnotit urgentnost transplantace a dle toho prioritizovat dárce
- ⇒ Pracovat co nejdéle souběžně s několika variantami – „nezavřít si předčasně vrátka“

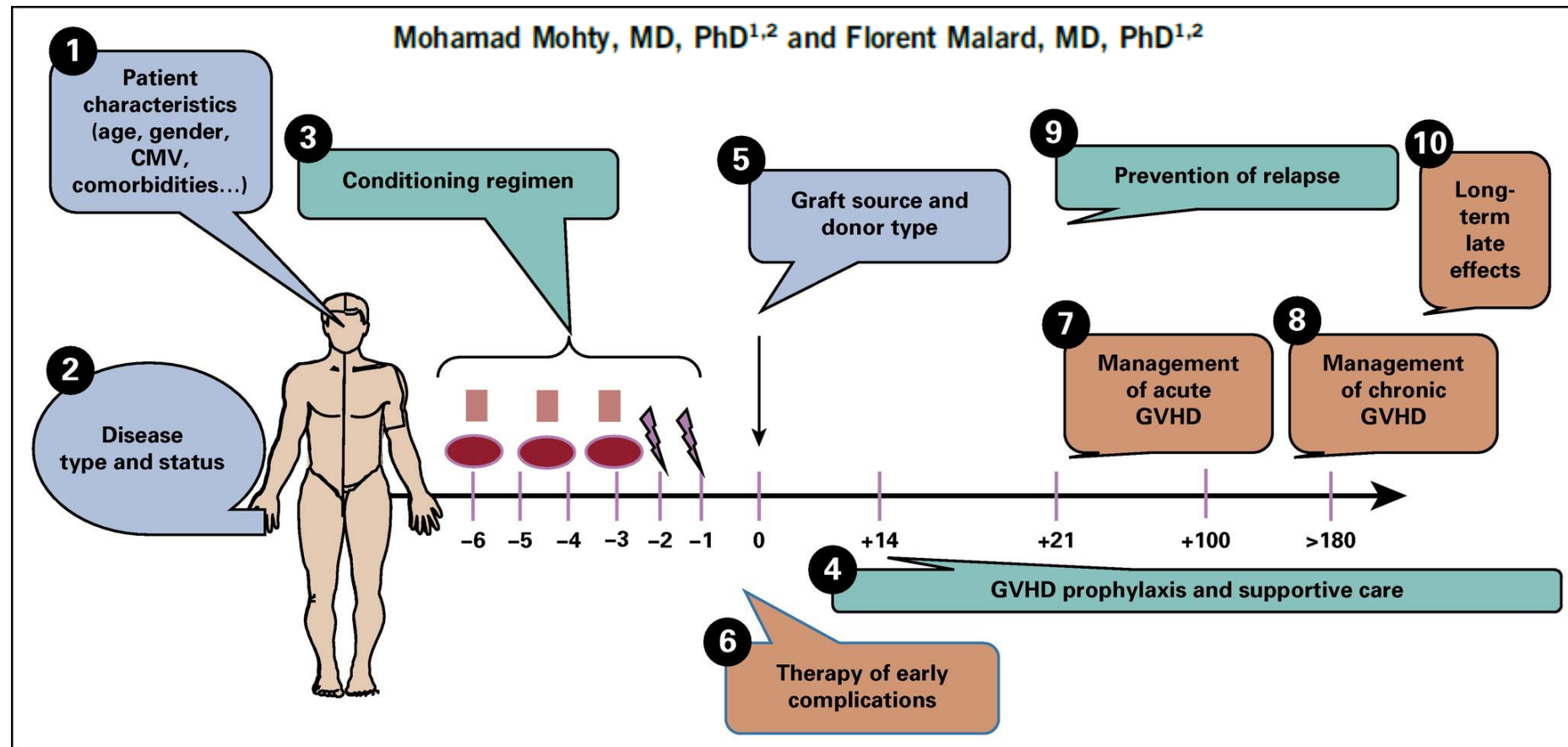
2. Další faktory (hierarchie může být individuální)

- ⇒ **DSA**: Přítomnost DSA při dostupnosti MUD diskvalifikuje HAPLO
- ⇒ **Věk**: mladého MUD preferujeme před HAPLO 55+, mezi HAPLO silná preference mladších (děti)
- ⇒ **Pohlaví**: preferujeme muže, významně u mužských pacientů
- ⇒ **CMV**: u CMV neg. příjemce silně preferujeme CMV neg. dárce
- ⇒ Množství krvetvorných buněk – viz výše, u pacientů >100 kg vždy relevantní kritérium výběru
- ⇒ Vrozené predispozice

3. Další „personalizace“, organizační faktory

- ⇒ ABO, DPB1, KIR ligand, KIR genotypy, „cílené“ HLA neshody....
- ⇒ Dostupnost odběru...

VÝBĚR DÁRCE JE PROVÁZÁN S CELOU PROCEDUROU SCT => OVLIVŇUJE JEJÍ VÝSLEDEK KOMPLEXNĚ!



HAPLOIDENTICKÝ VERSUS NEPŘÍBUZNÝ DÁRCE, HLAVNÍ FAKTORY PŘI VÝBĚRU.

Možnost výběru není komplikací – naopak výhodou:

=> poskytuje flexibilitu a umožňuje personalizaci

PODĚKOVÁNÍ



- Tým HOO FN Plzeň
- ČNRDD + HLA LABORATOŘ
- DÁRCI

