

Dzieci jako dawcy krwiotwórczych komórek macierzystych

Komisja ds. Bioetyki

American
Academy of
Pediatrics



Zasady organizacji opieki
zdrowotnej oraz poprawy
stanu zdrowia dzieci

Streszczenie

W ciągu ostatnich pięćdziesięciu lat przeszczepy krwiotwórczych komórek macierzystych weszły do standardu leczenia wielu chorób u dzieci i dorosłych. Procedura ta jest obecnie wykorzystywana w leczeniu niektórych chorób rozrostowych układu krwiotwórczego, niedoborów odporności, hemoglobinopatii, zespołów niewydolności szpiku oraz wrodzonych chorób metabolicznych. Źródłem alogenicznych komórek macierzystych może być szpik, krew obwodowa oraz krew pępowinowa. Każde ze źródeł ma zalety i wady. Dzieci są często dawcami krwiotwórczych komórek macierzystych dla swoich braci lub sióstr. Dawcą z wyboru jest zgodne w zakresie antygenów HLA rodzeństwo chorego dziecka. W takich przypadkach ryzyko powikłań po przeszczepie jest mniejsze niż w przypadku przeszczepu od dawcy niespokrewnionego. Poniższy artykuł omawia aspekty etyczne pobierania krwiotwórczych komórek macierzystych od nieletnich dawców z uwzględnieniem tradycyjnej kalkulacji zysków i strat z perspektywy dawcy i biorcy. Tekst obejmuje analizę warunków, jakie należy spełnić, zanim zostanie przeprowadzone zgodne z zasadami etyki pobranie krwiotwórczych komórek macierzystych od nieletnich, omawia kwestię minimalizowania potencjalnego ryzyka, na jakie naraża się dawcę, zasady uzyskiwania świadomej zgody na oddanie krwiotwórczych komórek macierzystych, rolę rzecznika dawcy (i innych mechanizmów ochrony dawcy) oraz inne kwestie etyczne. American Academy of Pediatrics (AAP) stoi na stanowisku, że nieletni mogą być dawcami komórek macierzystych, ale muszą zostać spełnione odpowiednie warunki.

Słowa kluczowe

Dawcy komórek macierzystych, przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych, zagrożenia psychospołeczne, dziecko, nastolatek, rodzeństwo, przeszczep komórek z krwi pępowinowej

Skróty

- AAP – American Academy of Pediatrics
- HSCT – przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych
- G-CSF – czynnik pobudzający wzrost kolonii granulocytów
- GVHD – przeszczep przeciwko gospodarzowi
- IVF – zapłodnienie *in vitro*
- FDA – Food and Drug Administration
- PGD – genetyczna diagnostyka przedimplantacyjna

Niniejszy dokument jest chroniony prawem autorskim i stanowi własność American Academy of Pediatrics i jej Rady Naczelnej. Wszyscy autorzy przedstawili American Academy of Pediatrics oświadczenia w sprawie konfliktu interesów. Wszelkie przypadki konfliktu interesów zostały rozwiązane za zgodą Rady Naczelnej AAP. American Academy of Pediatrics nie zwracała się ani nie wyrażała zgody na jakikolwiek udział podmiotów komercyjnych w tworzeniu treści niniejszej publikacji.

Wszystkie zalecenia American Academy of Pediatrics tracą ważność automatycznie po upływie 5 lat od publikacji, o ile nie zostaną ponownie potwierdzone, zweryfikowane lub wycofane w tym czasie lub przed jego upływem.

Wprowadzenie

W ciągu ostatnich pięćdziesięciu lat alogeniczne przeszczepy krwiotwórczych komórek macierzystych (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) weszły do standardu leczenia wielu chorób występujących u dzieci i dorosłych. Są wykorzystywane w leczeniu niektórych chorób rozrostowych układu krwiotwórczego, niedoborów immunologicznych, hemoglobinopatii, niewydolności szpiku i wrodzonych chorób metabolicznych. Źródłem krwiotwórczych komórek macierzystych są: szpik, krew obwodowa i krew pępowinowa.

Idealnym dawcą alogenicznych komórek krwiotwórczych jest osoba zgodna z biorcą pod względem głównych antygenów układu HLA – dawca i biorca są identyczni w zakresie głównych genów układu zgodności tkankowej. Ze względu na mniejsze zagrożenie chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (graft-versus-host disease, GVHD) i innych powikłań po przeszczepach jako dawców preferuje się zgodne w układzie HLA rodzeństwo biologiczne.¹⁻³

Jeśli chory nie ma rodzeństwa zgodnego w układzie HLA, często, mimo przeszukiwania rejestru ponad 7 milionów dorosłych zgłoszonych do National Marrow Donor Program i 6 milionów innych dawców, z uwzględnieniem jednostek krwi pępowinowej, zarejestrowanych na całym świecie, znalezienie dawcy jest niemożliwe.⁴ Dotyczy to zwłaszcza przedstawicieli mniejszości etnicznych.⁵⁻⁷

Jeśli potencjalnym biorcą jest dziecko, potencjalnym dawcą również może być dziecko. W wyjątkowych przypadkach dziecko może być brane pod uwagę jako potencjalny dawca dla dorosłego rodzeństwa, rodzica lub innego członka rodziny.

American Academy of Pediatrics (AAP) stoi na stanowisku, że nieletni mogą być dawcami krwiotwórczych komórek macierzystych i jest to zgodne z zasadami etyki. Poniższy dokument omawia etyczne aspekty pobierania krwiotwórczych komórek macierzystych od dzieci z uwzględnieniem tradycyjnej oceny korzyści i ryzyka zarówno z perspektywy dawcy, jak i biorcy. Przedstawiono również analizę okoliczności, w jakich nieletni może się stać dawcą krwiotwórczych komórek macierzystych, sposoby minimalizowania ryzyka takiego zabiegu, proces uzyskiwania świadomej zgody oraz inne zagadnienia etyczne.

Źródła krwiotwórczych komórek macierzystych

Pierwszy, zakończony sukcesem, przeszczep szpiku przeprowadzono w 1963 roku.⁸ Biorcą był 26-letni lekarz, u którego rozpoznano nawrót odpornej na chemioterapię ostrej białaczki limfoblastycznej. Przeszczepiono mu szpik od 6 spokrewnionych z nim dawców, ale wykazano, że jego szpik zasiedliły zasadniczo komórki pochodzące od jednego z braci i, w niewielkim stopniu, również komórki żeńskie. Pierwsze, zakończone sukcesem pediatryczne przeszczepy szpiku przeprowadzono 5 lat później, w 1968 roku, u dzieci

z ciężkim złożonym niedoborem odporności (severe combined immunodeficiency, SCID) oraz zespołem Wiskotta-Aldricha.^{9,10} W 1973 roku w Stanach Zjednoczonych przeprowadzono pierwszy udany przeszczep szpiku od dawcy niespokrewnionego u 5-letniego dziecka chorego na SCID, dla którego dawcą był dorosły Europejczyk.¹¹

W 1989 roku Gianni i wsp.¹² opisali metodę pozyskiwania obwodowych krwiotwórczych komórek macierzystych po stymulacji czynnikiem pobudzającym wzrost kolonii granulocytów (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF), zwiększającym uwalnianie macierzystych komórek szpiku do krwi obwodowej. Obwodowe komórki macierzyste uzyskane po mobilizacji G-CSF zastosowano początkowo do przeszczepu autologicznego, a następnie korzystanie z niego rozszerzono na przeszczepy alogeniczne.¹³ W kolejnych latach część dorosłych dawców szpiku zaczęła otrzymywać G-CSF, ponieważ po stymulacji szpik staje się bogatszy w komórki macierzyste i dzięki temu szybciej dochodzi do jego zagnieżdżenia w organizmie biorcy (engraftment).¹⁴⁻¹⁶ Doświadczenia z wykorzystywaniem szpiku mobilizowanego G-CSF u dzieci są ograniczone. Trwa obecnie 3 faza ukierunkowanego na to zagadnienie badania klinicznego.¹⁷

W 1988 roku po raz pierwszy przeszczepiono z powodzeniem alogeniczną krew pępowinową. Dawcą była zgodna w układzie HLA siostra chorego na niedokrwistość Fanconiego.¹⁸ W 1998 roku w Children's Hospital of Oakland opracowano, wspierany przez National Heart, Lung, and Blood Institute, program magazynowania krwi pępowinowej rodzeństwa chorych, obejmujący pobieranie, identyfikację, przechowywanie i wydawanie jednostek krwi pępowinowej pochodzącej od członków rodzin dzieci, które mogą wymagać HSCT.¹⁹ Ten program nadal jest realizowany we współpracy z Viacord.²⁰

Jeszcze przed wprowadzeniem programu dawstwa krwi pępowinowej od rodzeństwa rodzice chorych dzieci, które nie miały zgodnego w układzie HLA rodzeństwa mogącego stać się dawcą krwi pępowinowej do przeszczepu, starali się począć potomka zgodnego w układzie HLA z chorym dzieckiem. W 1990 roku małżeństwo Abe i Mary Ayala stali się pierwszą, nagłośnioną przez media rodziną, w której starano się o poczęcie dziecka (Marissa), które miało uratować życie innego dziecka (Anissa).²¹ Krew pępowinową Marissy przechowywano przez rok, do czasu, gdy z jej szpiku udało się pobrać dodatkową porcję komórek macierzystych i uzyskać odpowiednią ich ilość.²²

Ruch na rzecz poczęcia dzieci, które mogłyby się stać zgodnymi w układzie HLA dawcami komórek dla swego chorego rodzeństwa, jest wspierany przez rozwój technik zapłodnienia *in vitro* (*in vitro* fertilization, IVF) oraz przez postęp genetycznej diagnostyki przedimplantacyjnej (pre-implantation genetic diagnosis, PGD). Pierwszy opisany przypadek tego rodzaju dotyczył pobrania krwi pępowinowej od Adama Nasha, który został poczęty metodą IVF wspomaganą PGD z myślą o jego chorej na niedokrwistość Fanconiego siostrze, Molly Nash.²³

Znacznie częściej jednak krew pępowinowa wykorzystywana jest do przeszczepów nie w obrębie tej samej rodziny, ale u osób niespokrewnionych, które korzystają z niej dzięki publicznym bankom krwi pępowinowej. Publiczne banki krwi pępowinowej przechowują krew pępowinową pobraną od noworodków, która może być wykorzystana jako źródło komórek macierzystych dla niespokrewnionych chorych zarówno dorosłych, jak i dzieci.²⁴ Na liście National Marrow Donor Program znajduje się 90 000 jednostek krwi pępowinowej przekazanych przez rodziców po urodzeniu dziecka.⁴ Na całym świecie przechowywanych jest ponad 359 000 jednostek krwi pępowinowej²⁵ i nadal podejmuje się wysiłki na rzecz zwiększenia ich liczby oraz rozszerzenia zróżnicowania etnicznego.²⁶ Prywatne rejestry krwi pępowinowej, w odróżnieniu od publicznych banków krwi pępowinowej, korzystają z reklam kierowanych do ciężarnych i par spodziewających się dziecka, zachęcając do pobrania i przechowywania krwi pępowinowej ich własnego, nowo narodzonego dziecka, jako zabezpieczenia na wypadek choroby (dziecka lub jego rodzeństwa) wymagającej przeszczepu.²⁷ Do chwili obecnej co najmniej 1 dziecko skorzystało z tego rodzaju decyzji podjętej przez jego rodziców,²⁸ ale prawdopodobieństwo zaistnienia takiej sytuacji jest niewielkie. AAP, American Medical Association, American College of Obstetricians and Gynecologists i American Society for Blood and Marrow Transplantation nie zalecają rodzinom, w których ryzyko wystąpienia chorób wymagających przeszczepu jest małe, korzystania z prywatnych banków krwi pępowinowej.²⁹⁻³²

Zagadnienia etyczne

Większość transplantologów przeprowadzających przeszczepy u dzieci uważa, że narażanie nieletnich na ryzyko związane z pobraniem komórek macierzystych w sytuacji, gdy szanse, że członek najbliższej rodziny osiągnie dzięki temu znaczne korzyści, jest uzasadnione pod warunkiem, że uzyskano odpowiednią zgodę.³³ Jak opisano w dalszej części niniejszego opracowania, ryzyko, jakie ponosi nieletni dawca, uznaje się za więcej niż minimalne, chociaż na ogół jest niewielkie i tylko w kilku przypadkach wystąpiły poważne powikłania.^{17,34-40} Mimo że zastrzega się, aby zdrowych dzieci uczestniczących w badaniach naukowych nie narażać na ryzyko większe niż minimalne,⁴¹ rodzice często zgadzają się, aby ich dzieci uczestniczyły w zajęciach narażających je na znacznie większe ryzyko, zezwalając im na udział w niektórych zajęciach sportowych lub na ciężką pracę fizyczną.⁴²⁻⁴⁴ Ponadto członków rodziny często prosi się o wzajemną pomoc nawet wtedy, gdy wiąże się to z poniesieniem osobistej straty przez stronę pomagającą.⁴⁵⁻⁴⁷ Zgodnie z zasadami etyki decyzja, czy pobranie komórek macierzystych od nieletniego jest dopuszczalne, wymaga analizy ryzyka i korzyści zarówno z punktu widzenia dawcy, jak i biorcy oraz jego rodziny.^{45,48}

Ryzyko i korzyści związane z pobraniem krwiotwórczych komórek macierzystych

RYZIKO I KORZYŚCI MEDYCZNE

Dawca krwiotwórczych komórek macierzystych nie odnosi żadnych bezpośrednich korzyści medycznych. Korzyści dotyczą tylko sfery psychospołecznej i polegają na możliwości udzielenia pomocy rodzeństwu lub innej bliskiej osobie³⁶ (zagadnienie to omówiono w kolejnym podrozdziale).

Medyczne ryzyko związane z pobraniem krwiotwórczych komórek macierzystych zależy od ich źródła i sposobu pobrania. Ryzyko związane z pobraniem szpiku od osoby dorosłej i od dziecka jest podobne i dotyczy przede wszystkim powikłań znieczulenia, chociaż może dotyczyć uszkodzenia nerwów, kości i innych tkanek.³⁶ Na całym świecie opisano 9-11 przypadków zgonów związanych z pobraniem krwiotwórczych komórek macierzystych, co odpowiada 1 zgonowi na 10 000 pobrań.³⁷ W dwóch przypadkach do zgonu doszło przed pobraniem komórek macierzystych, na skutek nagłego zatrzymania krążenia. Zgony, które nastąpiły po procedurze pobrania komórek macierzystych obejmowały: incydenty sercowe, zatrzymanie oddechu, zator płucny, przełom w przebiegu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej i udar mózgu.³⁷ Ryzyko chorobowe dotyczy utraty krwi i potencjalnej konieczności przeprowadzenia transfuzji, zakażenia rany oraz bólu w miejscu pobrania szpiku.³⁵ Często występujące, przemijające objawy niepożądane związane z pobraniem szpiku to: uczucie zmęczenia, ból w miejscu pobrania, ból w obrębie lędźwiowego odcinka kręgosłupa, bóle głowy, nudności, trudności w chodzeniu, zaburzenia snu i, rzadziej, zaburzenia krzepnięcia.^{34,36} Dłużej utrzymujące się działania niepożądane występują rzadko, ale niektórzy dawcy skarżą się na przewlekły ból w miejscu pobrania szpiku.³⁴ Wielu dawców po oddaniu szpiku otrzymuje suplementację żelaza. Małe dzieci, od których pobrano szpik dla starszego biorcy, mogą wymagać przetoczenia krwi.³⁸

Przed oddaniem krwiotwórczych komórek macierzystych dawcy otrzymują G-CSF w celu zwiększenia liczby krążących komórek macierzystych. Przygotowanie do oddania szpiku rozpoczynają wstrzyknięcia G-CSF wykonywane raz na dobę, przez 4-5 dni, którym towarzyszą zwykle bóle kostne. Dorośli opisują bóle kostne jako najbardziej dokuczliwą dolegliwość, u dzieci występują one rzadziej. Komórki macierzyste są następnie pobierane od dawcy metodą aferezy, co wymaga założenia 2 dużych cewników naczyniowych. Większość dzieci poniżej 12 roku życia wymaga założenia cewnika do naczyń centralnych. Wprowadzenie cewnika naczyniowego może wymagać znieczulenia ogólnego lub sedacji.³⁹ Powikłania zdarzają się wprawdzie rzadko (1,1% przypadków łącznie u dorosłych i dzieci), ale w wielu przypadkach są one związane właśnie z założeniem cewnika naczyniowego.¹⁷

U dawców o masie ciała poniżej 20 kg aferezę rozpoczyna się zawsze od napełnienia urządzenia do aferezy

zawiesiną obcych krwinek czerwonych z uwagi na zbyt małą objętość krwi dziecka poddawanego aferezie.³⁹ Jest to związane z ryzykiem np. wystąpienia reakcji poprzeczeniowych oraz ekspozycją na patogeny i immunizację antygenami dawcy masy czerwonych krwinek. U dawców może się również rozwinąć małopłytkowość, chociaż liczba płytek krwi rzadko zmniejsza się do poziomu stwarzającego zagrożenie krwawieniem. Ponad 5% dzieci, od których pobierany jest szpik, wymaga przetoczenia koncentratu płytek krwi. Najczęstszym wskazaniem jest zmniejszenie liczby płytek krwi i planowane na kolejne dni dalsze pobrania komórek krwiotwórczych.³⁹

W celu zwiększenia liczby komórek macierzystych we krwi obwodowej dawcom podaje się G-CSF mobilizujący szpik. Wyniki części badań sugerują, że następstwa podania G-CSF osobom zdrowym mogą być bardziej złożone niż wcześniej sądzono. Chociaż większość następstw podania G-CSF ma charakter przemijający i samoograniczający, wyniki wstępnych obserwacji wskazują, że wpływa on nie tylko na komórki szpiku, ale również na integralność chromosomów i ekspresję genów.⁴⁹ Teoretycznie możliwe jest również zwiększenie ryzyka rozwoju białaczki w późniejszym życiu,^{36,49} ale nie opublikowano dotychczas badań, które potwierdziłyby te podejrzenia.⁵⁰ Dawcy komórek macierzystych pochodzących z krwi obwodowej skarżą się po zabiegu na uczucie zmęczenia, ból dolnego odcinka kręgosłupa, problemy ze snem, zawroty głowy i problemy z chodzeniem.³⁴ Dolegliwości ustępują jednak szybciej niż u dawców szpiku.³⁶ Po podaniu G-CSF opisywano poważne powikłania, między innymi pęknięcie śledziony,^{17,50} jednak dotychczas nie opisano pęknięcia śledziony jako powikłania u dziecka.¹⁷

W przeglądzie badań opublikowanym przez Pulsipher i wsp.,⁵¹ obejmującym 2408 dorosłych, od których pobrano komórki macierzyste z krwi obwodowej za pośrednictwem National Marrow Donor Program, wykazano, że poważne powikłania wystąpiły u 15 dawców (0,6%) i większość z nich wymagała hospitalizacji ze względu na poważne objawy podmiotowe (nudności, dreszcze, bóle kostne), silny ból w klatce piersiowej, krwawienie i małopłytkowość. Ponadto opisano 25 przypadków nowotworów niehematologicznych i jeden przypadek przewlekłej białaczki limfocytarnej. Porównując powyższe dane z częstością występowania nowotworów przewidywaną na podstawie rejestru National Cancer Institute Surveillance Epidemiology and End Results nie stwierdzono zwiększenia ryzyka rozwoju raka w kohorcie dawców.⁵¹ Chociaż G-CSF nie został zarejestrowany do stosowania u zdrowych dzieci, na podstawie danych pochodzących z Pediatric Blood and Marrow Consortium wykazano, że w około 23% przypadków rodzeństwo zgodne z biorcą przeszczepu przygotowywano do zabiegu, podając G-CSF.³⁶ Najczęstszym objawem niepożądanym opisywanym u dzieci były bóle stawów, których występowanie nasilało się z wiekiem.³⁶

Porównując nasilenie bólu po aspiracji szpiku z bólem związanym z pobraniem komórek macierzystych z krwi obwodowej, stwierdzono, że u dorosłych nasilenie bólu było podobne, ale jego charakter inny. Dawcy szpiku odczuwali ból w miejscu pobrania szpiku, natomiast w przypadku separacji komórek krwi obwodowej ból dotyczył kości i był przypisywany zwiększonemu wytwarzaniu szpiku po podaniu G-CSF.

Ostatecznie, źródłem komórek macierzystych może być krew pępowinowa. Pobranie krwi pępowinowej w celu wyizolowania z niej komórek macierzystych odbywa się na sali porodowej. W celu zwiększenia liczby uzyskiwanych komórek można modyfikować przebieg porodu,⁵² ale zarówno Institute of Medicine, jak i American College of Obstetricians and Gynecologists zdecydowanie odradzają tego rodzaju działania.^{52,53} Jeśli nie modyfikuje się przebiegu porodu, pobranie krwi pępowinowej nie stwarza żadnego zagrożenia dla noworodka.⁵³ Liczba komórek macierzystych uzyskanych z krwi pępowinowej może być niewystarczająca dla biorcy o dużej masie ciała i konieczne jest wtedy podjęcie w późniejszym terminie decyzji o dodatkowym pobraniu krwiotwórczych komórek macierzystych od dziecka będącego dawcą krwi pępowinowej.

Największą zaletą krwi pępowinowej jest to, że przy jej wykorzystaniu zgodność w układzie HLA ma mniejsze znaczenie, gdyż aktywność immunologiczna limfocytów krwi pępowinowej jest mniejsza niż pochodzących od starszych dawców. Zwiększa to możliwości wykorzystania krwi pępowinowej dla niespokrewnionych biorców, zwłaszcza mniejszości etnicznych, dla których trudno znaleźć w pełni zgodnych dawców niespokrewnionych.⁵⁴ Nawet wśród spokrewnionych par dawca-biorca przeszczep komórek krwi pępowinowej zmniejsza prawdopodobieństwo ostrej i opóźnionej GVHD w porównaniu z przeszczepem szpiku, jeśli nawet w obu przypadkach dawcy są idealnie zgodni w układzie HLA z rodzeństwem.⁵⁵ Wolniejsza odbudowa układu odporności i opóźnienie zagnieżdżenia przeszczepionych komórek w szpiku mogą stanowić przeciwwagę dla korzyści, jakie daje zmniejszenie ryzyka GVHD.

ZAGROŻENIA I KORZYŚCI PSYCHOSPOŁECZNE

Podstawową korzyścią, jaką odnosi dawca, jest udzielenie pomocy choremu rodzeństwu lub innemu członkowi najbliższej rodziny. Tę korzyść odnosi się nawet wtedy, gdy przeszczep się nie udaje, ponieważ dawca i rodzina mają świadomość, że podjęto próbę przeszczepu.

Pojawiają się pojedyncze, ale coraz liczniejsze, dane na temat psychospołecznego ryzyka i szkód związanych z pobraniem krwiotwórczych komórek macierzystych od dzieci. Wykazano, że wiele dzieci będących dawcami cierpi. Wielu dziecięcych dawców uważa, że nie miało wyboru w kwestii oddania szpiku, skarżą się, że byli źle przygotowani do zabiegu i czują się odpowiedzialni za stan zdrowia biorcy po przeszczepie.^{56,57}

Okres po pobraniu komórek macierzystych i ich podaniu biorcy jest kluczowy z punktu widzenia psychologicznego, ponieważ biorca musi przez tygodnie lub miesiące przebywać w izolacji, a jedno lub oboje rodzice przez dłuższy czas przebywają wraz z nim w szpitalu. Wyniki badań wskazują, że wielu dawców uważa, że nie byli odpowiednio przygotowani do tego, co ich czekało po przeszczepie.⁵⁸⁻⁶⁰ Do momentu zagnieżdżenia komórek w szpiku biorcy dawcy często czują się zaniedbani, przy czym dotyczy to również rodzeństwa, które nie było dawcami. Dalsze szczegółowe badania psychologiczne pozwolą oddzielić wpływ bycia dawcą od następstw posiadania rodzeństwa cierpiącego na śmiertelną chorobę.^{36,61-63} Cierpienie może być bowiem po części związane z samym faktem posiadania ciężko chorego rodzeństwa, na którym koncentruje się uwaga rodziców,^{62,63} i nie musi zależeć od bycia dawcą. Niezbędne są badania porównujące korzyści i szkody odnoszone przez rodzeństwo, które oddało własne komórki macierzyste, z rodzeństwem, od którego nie pobierano komórek. Dotychczasowe dane oparto na analizie małych grup. W małym badaniu porównującym dawców z rodzeństwem, które nie oddało komórek macierzystych, wykazano częstsze występowanie zaburzeń zachowania u dzieci-dawców w porównaniu z tymi, które nie były dawcami, co, jak sugeruje autor, może być spowodowane niezaspokojonymi potrzebami emocjonalnymi dawców.⁶⁴ Z kolei bracia i siostry, którzy nie oddali swoich komórek, zazdrościli dawcom, że mogli pomóc choremu rodzeństwu.⁵⁷ W 2 badaniach, w których porównano doświadczenia niedawców i dawców, dzięki którym przeprowadzono zakończony sukcesem przeszczep, wykazano, że jedna trzecia rodzeństwa z każdej z tych grup przeżyła umiarkowanie nasilony stres pourazowy.^{65,66} Ponadto dawcy doświadczyli niepokoju o większym nasileniu i mieli gorsze poczucie własnej wartości w porównaniu z rodzeństwem, które nie oddało swoich komórek, ale równocześnie lepiej radzili sobie w szkole, podczas gdy rodzeństwo niebędące dawcami miało więcej problemów w szkole.^{65,66} Zarówno dawcy, jak i niedawcy skarżyli się na osamotnienie i brak zainteresowania ze strony rodziców.^{65,66} Nie należy się dziwić, że rodzeństwo biorców, u których przeszczep się nie powiódł, zgłaszało więcej niekorzystnych następstw i silniejsze poczucie winy w porównaniu z dziećmi, u rodzeństwa których przeszczep się powiódł.^{56,58,62} Wszyscy dawcy zgadzali się jednak, że zarówno korzyści, jak i krzywdy psychiczne przeważały nad cierpieniem fizycznym.^{62,65,66}

RYZYKO I KORZYŚCI ODNOSZONE PRZEZ BIORCÓW KRWIOTWÓRCZYCH KOMÓREK MACIERZYSTYCH

Ryzyko i korzyści kliniczne uzależnione są od źródła komórek macierzystych. Do zagnieżdżenia dochodzi zwykle szybciej po przeszczepieniu komórek macierzystych uzyskanych po stymulacji z krwi obwodowej. Równocześnie jednak po przeszczepieniu komórek macierzystych krwi obwodowej chory otrzymuje większą liczbę limfocytów T,

co zwiększa ryzyko przewlekłej GVHD, nie poprawiając ich przeżycia.^{16,67} Przeszczep komórek macierzystych krwi pępowinowej zmniejsza ryzyko GVHD, prawdopodobnie ze względu na mniejszą liczbę limfocytów lub mniejszą ich aktywność immunologiczną.

Najnowsze dane wskazują, że dzieci chore na białaczkę mają lepsze rokowanie po przeszczepieniu szpiku niż komórek macierzystych krwi obwodowej, mimo że przeszczepione komórki szpiku zagnieżdżają się wolniej.^{36,68} Z tego powodu ponownie zaczęto kłaść nacisk na pobieranie szpiku. Prowadzono również badania nad wykorzystaniem G-CSF podczas pobierania szpiku w celu przyspieszenia zagnieżdżania komórek i zmniejszenia ryzyka ponoszonego przez biorcę, co zwróciło uwagę na możliwość pobierania szpiku po stymulacji. Może to zwiększyć ryzyko ponoszone przez dawcę zarówno krótkoterminowe (tzn. ból związany z podawaniem G-CSF przez 4-5 dni przed pobraniem szpiku), jak i odległe (tzn. nieprzewidywalne długoterminowe ryzyko związane z podaniem G-CSF).

WARUNKI, JAKIE TRZEBA SPEŁNIĆ, ABY NIELETNI MÓGŁ ZOSTAĆ DAWCĄ KRWIOTWÓRCZYCH KOMÓREK MACIERZYSTYCH

Nie ma wytycznych dotyczących pobierania krwiotwórczych komórek macierzystych od nieletnich. AAP stoi na stanowisku, że etycznie dopuszczalne jest, aby nieletni został dawcą, jeśli zostanie spełnionych 5 warunków: 1) nie znaleziono równoważnej pod względem medycznym, zgodnej w układzie HLA, spokrewnionej osoby dorosłej, która chce i może zostać dawcą, 2) między dawcą i biorcą istnieje silna pozytywna, osobista więź emocjonalna, 3) biorca odniesie prawdopodobnie korzyść z przeszczepu, 4) zminimalizowano zagrożenia kliniczne i psychospołeczne, którym będzie podlegał dawca, i te zagrożenia są uzasadnione wobec spodziewanych korzyści, jakie mają odnieść dawca i biorca oraz 5) uzyskano zgodę rodziców i, jeśli to było możliwe, przyzwolenie dziecka.

WARUNEK 1

Pierwszy warunek to brak równoważnego pod względem medycznym, zgodnego w układzie HLA dorosłego krewnego chcącego i mogącego zostać dawcą. Biorąc pod uwagę względnie niewielkie ryzyko zdrowotne związane z oddaniem krwiotwórczych komórek macierzystych oraz ogromne znaczenie zgodności w układzie HLA, AAP popiera decyzje rodzin przeprowadzających wstępne badania przesiewowe w kierunku możliwości zostania dawcą zarówno u dorosłych krewnych, jak i u dzieci. Jeśli stwierdza się zgodność kilku dawców z potencjalnym biorcą i charakterystyka kilku dawców jest równoważna, należy w pierwszej kolejności brać pod uwagę tego, który jest w wieku umożliwiającym podpisanie zgody lub który zbliża się do tego wieku, ponieważ taka osoba lepiej zrozumie zagrożenia, korzyści, cele i technikę zabiegu oddania własnych komórek. Należy również w pierwszej kolejności wybierać rodzeństwo

prawidłowo rozwinięte umysłowo, a nie dzieci upośledzone, ponieważ ci pierwsi mają większe szanse zrozumieć zagrożenia i korzyści związane z oddaniem własnych komórek. W pierwszych doniesieniach na temat pobierania szpiku od dzieci jedna z rodzin otwarcie życzyła sobie, aby dawcą było to z rodzeństwa, które było upośledzone umysłowo, mimo że pozostałe rodzeństwo potencjalnie również mogło zostać dawcą.⁶⁹ Chociaż wszystkie dzieci są wrażliwe, młodsze dzieci, które nie rozumieją, co się z nimi dzieje, oraz dzieci upośledzone umysłowo nie mogą aktywnie wyrazić swojego przyzwolenia i są uważane za wrażliwsze od dzieci bez zaburzeń umysłowych lub starszych.

Chociaż niektórzy twierdzą, że zanim zacznie się brać pod uwagę dziecko jako dawcę, należy w pierwszej kolejności poszukiwać dorosłego dawcy rodzinnego, a nawet dawcy z międzynarodowych rejestrów, to jednak istnieją powody, aby pozwolić nieletniemu rodzeństwu chorego na poddanie się badaniom przesiewowym wcześniej. Sekwencyjne badanie dorosłych krewnych oraz przeszukiwanie międzynarodowych rejestrów dawców trwa długo i często kończy się niepowodzeniem. Wymagając od rodziny, aby podjęła poszukiwania dawcy niespokrewnionego, lekceważy się fakt, że upoważnienie do pobrania komórek od nieletniego jest w gestii jego rodziców.^{45,48} Równocześnie ignoruje się fakt, że rokowanie po przeszczepie od rodzeństwa zgodnego w układzie HLA jest podobne lub lepsze niż po przeszczepie od zgodnego w układzie HLA dawcy niespokrewnionego. Chociaż część badań sugeruje brak różnic,^{1,70} względne ryzyko ostrej lub przewlekłej GVHD jest 1,5-3,5 razy większe po przeszczepie od dawcy niespokrewnionego niż od rodzeństwa.^{2,3,67,70-72} Ostatecznie poszukiwanie dawcy niespokrewnionego wymaga nakładów finansowych, które często musi pokryć rodzina. W związku z tym, chociaż niektórzy rodzice mogą zdecydować się chronić swoje małe dzieci przed procedurami medycznymi, równoczesne, a niesekwencyjne poszukiwanie komórek macierzystych z wszelkich możliwych źródeł jest etycznie usprawiedliwione.

WARUNEK 2

Drugi warunek to silna, pozytywna, osobista relacja między dawcą a biorcą lub, w przypadku pobrania krwi pępowinowej przeznaczonej dla konkretnego biorcy, przewidywanie, że taka silna, pozytywna, osobista relacja zostanie nawiązana. Jest to istotne także dlatego, że zwiększa prawdopodobieństwo odniesienia przez dawcę korzyści psychologicznej. Wyjaśniają to opisy kazuistyczne. Na przykład Marissa Ayala była dawcą krwi pępowinowej dla swojej starszej siostry, a następnie, w wieku 14 miesięcy, pobrano od niej w znieczuleniu dodatkową porcję krwiotwórczych komórek macierzystych. Gdy miała 2,5 roku sypała kwiaty na ślubie siostry,⁷³ a w wieku 18 lat pozytywnie opisywała swoje doświadczenia w wywiadzie udzielonym podczas wakacji spędzanych z siostrą na Hawajach.⁷⁴ Chociaż w większości przypadków nie można przewidywać ani oczekiwać równie silnych związków emocjonalnych między

rodzeństwem, to z moralnego punktu widzenia trudno prosić nieletniego, aby został dawcą dla osoby obcej, z którą nie jest emocjonalnie związany lub dla osoby, która go wykorzystywała emocjonalnie. W sprawie Cruzan *kontra* Bosze ojciec chciał, aby badaniom oceniającym możliwości zostania dawcą szpiku poddano bliźniaki będące przyrodнім rodzeństwem jego chorego syna.⁷⁵ Matka bliźniaków sprzeciwiła się, ponieważ dzieci nie знаły chorego chłopca. Sąd przyznał rację matce bliźniaków. W sprawie A.R. dziewczynkę poproszono o oddanie szpiku starszemu, nastoletniemu bratu, który wcześniej napastował ją seksualnie.⁷⁶ Po niedostatecznej ocenie psychologicznej zdecydowano, że od A.R. można pobrać komórki macierzyste. Komentatorzy argumentują, że dziewczynki nie należało nawet poddawać badaniom na zgodność w układzie HLA i powinno się zdecydowanie zakazać pobrania jej komórek.⁷⁷ Kolejna sytuacja dotyczyła adoptowanego dziecka, które zachorowało na ostrą białaczkę limfoblastyczną, a badania na zgodność w układzie HLA przeprowadzono u trójki jego biologicznego rodzeństwa, które nie było z nim w żaden sposób związane emocjonalnie.⁷⁸ Żadne z nich nie było zgodne w układzie HLA z potencjalnym biorcą, ale pojawiło się pytanie, dlaczego rodzeństwo poddano badaniom w pierwszej kolejności, mimo że dzieci te nie były związane emocjonalnie z chorym dzieckiem.⁷⁹ Powyższe przykłady ukazują, że rodzice potrafią być tak bardzo skoncentrowani na chorym dziecku, że nie potrafią właściwie ocenić potrzeb i korzyści nieletniego rodzeństwa – potencjalnych dawców. Nieletni mogą być dawcami krwiotwórczych komórek macierzystych dla innych członków rodziny zasadniczo tylko wtedy, gdy pozostają z nimi w silnym, osobistym, pozytywnym związku emocjonalnym. Jeśli ktoś chciałby od tej zasady odstąpić – rozstrzygać powinien sąd. Nieletni nie powinni być brani pod uwagę jako potencjalni dawcy dla osób, których nie znają. Nie należy ich również uwzględniać w międzynarodowych rejestrach dawców szpiku. Wyjątek stanowi pobranie krwi pępowinowej.

WARUNEK 3

Trzeci warunek to prawdopodobieństwo, że biorca odniesie korzyść z przeszczepu. Trudno określić, przy jakiej granicy prawdopodobieństwa powodzenia przeszczepu uzasadnione jest staranie się o pozyskanie komórek macierzystych od dawcy. Sytuację dodatkowo komplikuje brak możliwości dokładnego określenia rokowania biorcy. Fakt, że rodzeństwo jest zgodne w układzie HLA z chorym, nie oznacza, że przeszczep musi zostać przeprowadzony bez uwzględnienia prawdopodobieństwa jego powodzenia. Chociaż ryzyko medyczne dla dawcy krwiotwórczych komórek macierzystych nie zależy od wyników leczenia biorcy, to nie można niedoceniać następstw psychologicznych. Jest to szczególnie istotne w przypadku dawców, których rodzeństwo umiera.⁸⁰ Dlatego, mimo iż zespół transplantacyjny często dąży do przeprowadzenia przeszczepu niezależnie od rokowania, musi istnieć pewna granica minimalnego

prawdopodobieństwa osiągnięcia sukcesu, poza którą nie należy narażać potencjalnego nieletniego dawcy na ryzyko związane z pobraniem komórek macierzystych.^{33,81} Graniczny poziom prawdopodobieństwa powodzenia może być niższy dla zgodnych z biorcą dawców nastoletnich i pełnoletnich, którzy sami podpisują zgodę na zabieg. Osoba broniąca praw dawcy, czyli rzecznik dawcy (lub podobny mechanizm ochronny odpowiedni w konkretnej sytuacji – jak opisano w podrozdziale dotyczącym warunku 5) powinien gwarantować, że prawdopodobieństwo sukcesu przekracza pewną minimalną granicę i uzasadnia ryzyko, jakie ponosi nieletnie rodzeństwo, zostając dawcą.

WARUNEK 4

Czwarty warunek to zminimalizowanie ryzyka medycznego, emocjonalnego i psychospołecznego, jakie ponosi dawca. To ryzyko musi być równocześnie uzasadnione wobec przewidywanych korzyści, jakie może odnieść dawca i biorca. Zespół transplantacyjny powinien zagwarantować rodzicom bezstronną ocenę – z perspektywy biorcy i dawcy – ryzyka i korzyści, jakie zabieg może przynieść dawcy.

Jednym ze sposobów minimalizowania ryzyka jest wybór odpowiedniej metody pobrania komórek macierzystych. Każda metoda pozyskiwania komórek macierzystych ma wady i zalety. Dokonując wyboru, należy brać pod uwagę wiele czynników, między innymi preferencje nieletniego i rodziców oraz potencjalne korzyści, jakie może odnieść biorca. Można, na przykład, nie chcieć, aby dziecko oddało komórki macierzyste krwi obwodowej, aby uniknąć konieczności zakładania cewników do naczyń centralnych i nie narażać go na przetaczanie produktów krwiopochodnych. Powikłania związane z centralnymi cewnikami naczyniowymi występują u dzieci rzadko, ale jeśli się zdarzają, bywają ciężkie i są związane zarówno ze znieczuleniem ogólnym, jak i samym zakładaniem cewnika (np. odma, krwiak opłucnej).^{39,40} Ryzyko psychologiczne i emocjonalne można u dzieci zmniejszyć, przygotowując je za pomocą odpowiednich zabaw, pozwalając na zadawanie pytań oraz umożliwiając, w miarę ich percepcji, udział w podejmowaniu decyzji.⁵⁶⁻⁶⁰

W pewnych sytuacjach zespół transplantacyjny powinien wyjaśnić rodzinie chorego alternatywne możliwości leczenia, które dają szansę wyleczenia. Na przykład w przypadku nowotworów złośliwych alternatywę dla HSCT można stanowić chemioterapia. W przypadku niektórych genetycznie uwarunkowanych wad metabolicznych istnieją terapie zastępcze, w przypadku innych – trwają badania nad ich skutecznością. U dzieci z niewydolnością szpiku i hemoglobinopatiami alternatywą mogą być powtarzane transfuzje lub zastosowanie czynników wzrostu, a w przyszłości – terapie genowe.

WARUNEK 5

Piątym warunkiem jest uzyskanie zgody rodziców i przyzwolenia ze strony dziecka. Z prawnego punktu widzenia w pediatrii w kwestiach dotyczących leczenia wystarcza

zgoda rodziców (z pojedynczymi wyjątkami), natomiast w badaniach naukowych niezbędna jest zgoda rodziców i przyzwolenie dziecka.⁸² Oddanie komórek macierzystych przez nieletniego bratu lub siostrze jest jednak szczególnie procedurą kliniczną, ponieważ bezpośrednią korzyść odnosi raczej osoba trzecia (biorca), a nie dziecko będące dawcą. Nawet w badaniach naukowych dawca może, ale nie musi, odnieść korzyści z zabiegu (zagadnienie to omówiono w kolejnej części artykułu). Starając się uzyskać zgodę rodziców na zabieg, trzeba mieć świadomość, że rodzice chorego dziecka znajdują się pod silną presją, a w sytuacji, gdy konieczne jest wyrażenie zgody na oddanie krwiotwórczych komórek macierzystych przez jedno ze zdrowych dzieci, pojawia się konflikt interesów.

Konflikt interesów jest wpisany również w działalność zespołów transplantacyjnych, które odpowiadają przede wszystkim za potencjalnego biorcę. Ci sami lekarze często jednak doradzają, uczestniczą w rozmowach dotyczących wyrażenia zgody, a nawet pobierają komórki macierzyste. Advisory Committee on Organ Transplantation of the US Department of Health and Human Services zaleca, aby wszyscy żyjący dawcy narządów posiadali swoich rzeczników do spraw dawstwa organów⁸³ i zalecenie to uwzględniono w wytycznych AAP „Nieletni jako żyjący dawcy narządów do przeszczepów”.⁸⁴ AAP proponuje spełnianie podobnych wymogów wobec wszystkich nieletnich będących potencjalnymi dawcami krwiotwórczych komórek macierzystych – takie zasady wprowadzono po raz pierwszy w 1994 roku w M.D. Anderson Cancer Center.³⁶ Podstawowym zadaniem rzecznika dawcy (lub innego mechanizmu odpowiedniego w przypadku indywidualnego programu) jest pomoc jemu (i jego rodzicom) w zrozumieniu metody leczenia i związanych z nią procedur oraz dbanie o ochronę i dobre samopoczucie dawcy. Rzecznik dawcy nie powinien zatem bezpośrednio uczestniczyć w opiece medycznej nad potencjalnym biorcą (w dalszej części artykułu „rzecznik dawcy” będzie oznaczał osobę będącą rzecznikiem dawcy lub inny mechanizm mający chronić dawcę).⁸⁵ Rzecznik dawcy lub, jeśli to konieczne, zespół rzecznika dawcy powinien 1) posiadać wiedzę z zakresu rozwoju i psychologii dziecka, 2) umieć porozumiewać się z dziećmi i rozumieć ich komunikaty werbalne i niewerbalne oraz 3) mieć praktyczną wiedzę na temat procedur pobierania i przeszczepiania krwiotwórczych komórek macierzystych.⁸⁴ Rzecznik dawcy powinien dbać, aby ryzyko, na które naraża się dziecko, było uzasadnione i możliwie jak najmniejsze, aby rodzeństwo pozostawało w bliskich, pozytywnych kontaktach (tzn. aby utrzymać zdrowy związek emocjonalny między nimi), aby istniało realne prawdopodobieństwo powodzenia przeszczepu przy braku innego, dorosłego, zgodnego w zakresie antygenów tkanekowych dawcy, który chciałby oddać komórki macierzyste.

Rzecznik dawcy powinien pomóc rodzicom w przeanalizowaniu korzyści i ryzyka, jakie procedura niesie dla zdrowego dziecka, które miałyby zostać dawcą dla chore-

go członka rodziny, a nie tylko dostrzegać ryzyko i korzyści z perspektywy potencjalnego biorcy czy rodziny jako całości. Rzecznik dawcy powinien uczestniczyć w procedurze od samego początku, czyli od momentu podejmowania decyzji, czy dziecko należy poddać badaniom HLA. Dzieci starsze i nastolatki brane pod uwagę jako dawcy krwiotwórczych komórek macierzystych powinni, na tyle, na ile mogą, uczestniczyć we wszystkich etapach procesu decyzyjnego.^{82,86} Dyskusje, w których uczestniczy potencjalny małoletni dawca, muszą być dostosowane do jego rozwoju umysłowego.⁸⁶ Aspekty psychologiczne i medyczne pobrania komórek należy omawiać w sposób zrozumiały dla potencjalnego dawcy. Odpowiednio do swoich możliwości małoletni musi być świadomy, że oddane przez niego komórki mogą się nie zagnieździć lub zostać odrzucone, że u biorcy mogą wystąpić ciężkie, a nawet śmiertelne powikłania po przeszczepie (np. GVHD) oraz, że choroba może nawrócić. Małoletni musi być świadomy, że nie ma wpływu na wynik leczenia. Z piśmiennictwa wiadomo, że po oddaniu komórek wielu dawców czuje się zaniedbanych, ponieważ uwaga otoczenia skupia się przede wszystkim na chorym biorcy.^{58,62,87} Rodzicom i innym członkom rodziny trzeba przypominać, że powinni się troszczyć zarówno o dawcę, jak i biorcę.

Badania prowadzone wśród dzieci-dawców komórek macierzystych wskazują, że większość miała poczucie, że nie dano im wyboru w kwestii zostania dawcą, ale równocześnie stwierdzały, że zrobiłyby to ponownie.⁵⁶ W pewnych sytuacjach małoletni może nie zgodzić się zostać dawcą. Jeśli jednak prawo lub lokalne przepisy nie wymagają aktywnego przyzwolenia dziecka⁸⁸ i zgoda rodziców jest wystarczająca, to rzecznik dawcy powinien zbadać przyczyny odmowy i stwierdzić, czy przekazanie dodatkowych informacji i kolejne rozmowy mogą zmienić decyzję dziecka. Obawy dziecka może zmniejszyć psycholog lub konsultant do spraw bioetyki. Rzecznik dawcy, psycholog, konsultant do spraw bioetyki lub komitet bioetyki muszą mieć formalną możliwość wstrzymania lub zakazania pobrania komórek, jeśli zostanie ustalone, że oddanie komórek może wywołać poważne, długoterminowe działania niepożądane. Nie należy rozpoczynać mieloablacji przygotowującej biorcę do przeszczepu szpiku przed podjęciem jednoznacznej decyzji o oddaniu komórek przez dawcę. Po rozpoczęciu przygotowania biorcy nie należy dyskutować z nieletnim dawcą na temat możliwości wycofania się z oddania komórek, ponieważ może to doprowadzić do zgonu potencjalnego biorcy.

Badania nad HSCT

W celu poprawy skuteczności HSCT niezbędne jest prowadzenie badań zarówno z udziałem dawców, jak i biorców. W sytuacji, gdy uczestniczą w nich nieletni, badania muszą spełniać warunki wymienione w podrozdziale D amerykańskiego prawa federalnego regulującego zasady prowadzenia badań z udziałem dzieci.⁴¹

Podrozdział D rozróżnia badania dające i niedające bezpośrednich korzyści. Dzieci mogą uczestniczyć w badaniach, które mają szansę przynieść im bezpośrednią korzyść pod warunkiem, że „korzyści, jakie mogą odnieść uczestnicy uzasadniają podejmowane ryzyko”, a „stosunek przewidywanych korzyści do ryzyka jest co najmniej tak pomyślny dla uczestnika, jak w przypadku zastosowania dostępnych metod alternatywnych”.⁴¹ W przypadku większości badań nad HSCT badania dają uczestnikowi szansę osiągnięcia bezpośredniej korzyści, ale dawcą jest zdrowe dziecko. Badanie jako takie nie daje dziecku-dawcy szansy na osiągnięcie bezpośrednich korzyści. Chociaż niektórzy próbowali uzasadniać, że dawca i biorca powinni być postrzegani jako para, to jednak zdrowe dziecko podejmuje ryzyko większe niż na to pozwala większość formalnych przepisów.³⁶

Dzieci mogą wprawdzie uczestniczyć w badaniach niemających im przynieść bezpośrednich korzyści, ale tylko pod warunkiem, że ryzyko jest minimalne (np. badania nad odczuwaniem bólu). Trudno jednak określić, czym jest minimalne ryzyko.⁸⁹⁻⁹¹ Dzieci z zaburzeniem lub chorobą mogą uczestniczyć w badaniach, które niosą ryzyko tylko nieznacznie większe od minimalnego. U zdrowego rodzeństwa nie stwierdza się zaburzeń ani chorób. Wiąza się z tym 3 zastrzeżenia. Po pierwsze, nie jest jasne, czym jest „zaburzenie lub choroba”, tzn., czy u danej osoby musi zostać stwierdzone zaburzenie lub choroba, czy wystarczy ryzyko danego zaburzenia lub choroby.⁹²⁻⁹⁵ Niektórzy argumentują nawet, że „zaburzeniem” w sensie medycznym jest posiadanie chorego rodzeństwa.^{36,92} Drugie zastrzeżenie dotyczy restrykcyjnych przepisów, zgodnie z którymi podjęcie ryzyka nieznacznie przekraczającego minimalne wystarcza, aby odpowiednio chronić wszystkie dzieci.⁹¹ Trzecie zastrzeżenie zwraca uwagę na niesprawiedliwość przepisów, ponieważ chronią one w większym stopniu dzieci zdrowe niż chore.⁹⁶

Jeśli proponowane badanie dotyczy kontroli bólu i stosuje się w nim standardowe leczenie, można uznać, że badanie oceniające ilościowo nasilenie bólu stwarza minimalne ryzyko. Jeżeli natomiast w badaniu stosuje się lek (np. rozszerzenie wskazań dla zastosowania G-CSF z dawców dorosłych na dawców nieletnich), badanie zawsze kwalifikowane jest jako stwarzające ryzyko co najmniej nieznacznie większe od minimalnego. Tęgo rodzaju badania można prowadzić tylko pod warunkiem, że właściwa dla ośrodka klinicznego komisja rewizyjna stwierdzi, że udział dawcy daje szansę na osiągnięcie bezpośrednich korzyści przez niego/nią (zezwolenie 45 CFR 46.405) lub uzna, że fakt bycia dawcą jest „zaburzeniem” w sensie medycznym i stopniowane ryzyko związane z udziałem w badaniu nie przekracza ryzyka minimalnego w stopniu większym niż niewielki (zezwolenie 45 CFR 46.406). Każde z powyższych stwierdzeń komisji rewizyjnej może budzić kontrowersje. W przypadkach wątpliwych niezbędne jest zasięgnięcie opinii na poziomie krajowym, zgodnie z zezwoleniem 45 CFR 46.407.^{97,98} Chociaż rozszerza to

wymogi formalne, którym należy sprostać, prowadząc badania medyczne z udziałem osób zdrowych, to równocześnie zwiększa niezbędny nadzór nad badaniami narażającymi zdrowe dzieci na znaczne ryzyko przy braku perspektywy osiągnięcia przez nie bezpośredniej korzyści.^{36,97}

W grudniu 2008 roku Pediatric Advisory Committee's Pediatric Ethics Subcommittee Food and Drug Administration (FDA) zebrała się w celu przeanalizowania protokołu badania podlegającego zezwoleniu 45 CFR 46.407 i innym, z nim powiązanych, dotyczącym badań klinicznych podlegających przepisom FDA oznaczonym jako 21 CFR 50.54. Protokół dotyczył 3 fazy badań, w których dawcy byli randomizowani do otrzymania G-CSF w celu oceny wpływu takiego przygotowania na zagnieżdżenie przeszczepu i występowanie GVSH.⁹⁹ National Cancer Institute Central Institutional Review Board (CIRB) przyznała, że zdrowe rodzeństwo uczestniczące w badaniu podlegałoby presji, „której oddzielenie od nacisku na zostanie dawcą szpiku niezależnie od badania naukowego byłoby trudne lub niemożliwe”.¹⁰⁰ CIRB postanowiła: „CIRB sugeruje, ale nie wymaga, aby podczas uzyskiwania świadomej zgody korzystać z monitoringu niezależnej osoby trzeciej, która zmniejszy potencjalny wpływ [osób zainteresowanych – przyp. tłum.], oraz zaleca, aby biorcą i dawcą opiekowali się różni lekarze. Komisja stwierdza ponadto, że to ostatnie postępowanie stanowi powszechną praktykę w wielu programach alogenicznych przeszczepów komórek macierzystych”.¹⁰⁰ FDA zatwierdziła protokół badania na podstawie zezwolenia 45 CFR 46.407, ale aby uwzględnić zezwolenie 407 wprowadziła funkcję rzecznika dawcy. Rzecznik dawcy lub monitorujący uzyskanie przyzwolenia jest osobą analogiczną do rzecznika zaproponowanego przez nas w warunku 5 jako osoba niezbędna w przypadku HSCT, gdy dawca jest nieletni.

W podrozdziale D zwrócono szczególną uwagę na preferencje dziecka w kwestii udziału w badaniu. Przepisy mówią jasno, że jeśli dziecko „posiada umiejętność udzielenia przyzwolenia”, musi odpowiedzieć twierdząco na propozycję udziału w badaniu.⁴¹ Przepisy upoważniają również komisję rewizyjną do decydowania, od których dzieci należy uzyskać zgodę.⁴¹ Mimo że w przepisach nie podano wieku, w wielu badaniach pyta się o zgodę dzieci od 6-7 roku życia. Biorąc jednak pod uwagę złożoność procedury przeszczepu komórek macierzystych, wydaje się, że jest uzasadnione, aby właściwa komisja rewizyjna wymagała wyrażenia przyzwolenia przez dawców w wieku powyżej 9 roku życia.¹⁰¹ Jeśli komisja rewizyjna stwierdzi, że uzyskanie przyzwolenia jest konieczne, a dziecko nie wyraża zgody, zespół transplantacyjny, rodzina i rzecznik dawcy powinni starać się zrozumieć powody odmowy i spróbować przedyskutować zgłaszane przez dziecko zastrzeżenia. Zgodnie jednak z aktualnymi przepisami, jeśli stwierdzono, że dziecko jest w stanie wyrazić przyzwolenie, jego odmowę udziału w badaniu należy traktować jako definitywną.

Dzieci poczęte jako potencjalni dawcy

W niektórych rodzinach kolejne dziecko zostaje poczęte świadomie jako dawca komórek macierzystych krwi pępowinowej dla starszego rodzeństwa. Są to często dzieci poczęte metodą zapłodnienia pozaustrojowego (*in vitro* fertilization, IVF) z wykorzystaniem przedimplantacyjnej diagnostyki genetycznej (preimplantation genetic diagnosis, PGD), aby zapewnić zgodność w układzie HLA z chorym rodzeństwem.¹⁰² PGD może być wykorzystana albo w celu wybrania embrionu identycznego w układzie HLA i równocześnie bez ciężkiej choroby wrodzonej (np. niedokrwistości Fanconiego), albo w celu zapewnienia samej tylko zgodności w układzie HLA. Od 2005 roku 5 ośrodków w 4 krajach przeprowadziło genotypowanie HLA podczas 180 cykli IVF. W 122 cyklach celem było uniknięcie choroby genetycznej (najczęściej talasemii) oraz urodzenie dziecka zgodnego w układzie HLA ze starszym rodzeństwem. Podczas 58 cykli PGD zastosowano wyłącznie w celu genotypowania HLA.¹⁰²

Część osób ma moralne lub religijne wątpliwości związane z wykorzystaniem IVF i PGD, ponieważ procedury te mogą się wiązać z powstaniem nadmiernej liczby embrionów, z których znaczna część jest niszczone. Nawet osoby akceptujące wykorzystywanie IVF i PGD w celu uniknięcia urodzenia dziecka z ciężką chorobą wrodzoną i równocześnie zapewnienia zgodności w zakresie wybranych antygenów HLA mogą mieć obiekcje, jeśli jedynym celem jest osiągnięcie zgodności potomstwa w układzie HLA.¹⁰³⁻¹⁰⁷ Jeśli PGD stosuje się tylko w celu określenia zgodności w układzie HLA, wątpliwości budzi wykorzystanie dziecka wyłącznie jako dawcy dla rodzeństwa, gdyż wszystkie dzieci należy traktować jako cel sam w sobie.¹⁰⁸ Jest to niezrozumienie imperatywu etycznego Kanta. Nie istnieje żaden zakaz moralny dla wykorzystania osoby jako środka/sposobu, pod warunkiem jednak, że osoby nie używa się wyłącznie jako środka. Opublikowane tylko pojedyncze doniesienia na ten temat wskazują, że dzieci poczęte w celu ratowania rodzeństwa są kochane zarówno ze względu na rolę, jaką odegrały w ratowaniu rodzeństwa (jako środek), jak również jako kolejni członkowie rodziny (cel sam w sobie), co pozostaje w zgodzie z moralnym przyzwoleniem, aby dziecko było dawcą krwiotwórczych komórek macierzystych.¹⁰³⁻¹⁰⁷

Rodzice, którzy chcą podjąć próbę poczęcia dziecka zgodnego w układzie HLA z rodzeństwem, mogą pytać pediatrów o PGD. Pediatrzy powinni poinformować takich rodziców, jakie ryzyko i jakie korzyści wiążą się z poczęciem dziecka, które ma być dawcą krwiotwórczych komórek macierzystych i wspierać ich emocjonalnie podczas całego tego procesu lub skierować do bardziej kompetentnych i doświadczonych pod tym względem kolegów. Przed porodem trzeba uzyskać zapewnienie, że lekarz prowadzący poród będzie chciał pobrać krew pępowinową w celu pozyskania krwiotwórczych komórek macierzystych. Równocześnie rodzice muszą rozumieć,

że priorytetem jest zdrowie noworodka i ciężarnej, a powikłania okołoporodowe mogą uniemożliwić pobranie krwi.²⁹ Aby nie narażać noworodka na jakiegokolwiek ryzyko związane z oddaniem krwi, nie należy modyfikować przebiegu porodu w celu zmaksymalizowania liczby pobranych komórek. Jeśli nie wpływa się na przebieg porodu, procedura pobrania krwi pępowinowej nie stwarza żadnego zagrożenia dla noworodka i nie ma potrzeby powoływania rzecznika dawcy.

Opinia sądowa

W pionierskich przypadkach przeszczepu szpiku od nieletniego dawcy często o opinię zwracano się do sądu.¹⁰⁹ Ponieważ stworzono silny precedens sądowy dla procedury oddania komórek macierzystych, pobieranie komórek od nieletniego zasadniczo nie wymaga opinii ani zgody sądu. Historycznie ujmując, podstawowa wartość sądowego zaopiniowania danej procedury polegała na przydzieleniu niekompetentnemu wobec prawa potencjalnemu dawcy niezależnego adwokata.⁶⁹ W przypadku przeszczepów narządowych istnieje obowiązek zapewnienia żywym dawcom niezależnego rzecznika.⁸³ AAP wspiera instytucję rzecznika dawcy w przypadku każdego HSCT, w którym uczestniczy dawca w wieku poniżej 18 roku życia (nie dotyczy to pobrania krwi pępowinowej). Rzecznik dawcy powinien ocenić, czy biorca, któremu dawca ma oddać swoje komórki, jest odpowiednim kandydatem (np. czy jest to rodzeństwo dawcy, które ma uzasadnione szanse na odniesienie korzyści z procedury przeszczepienia), powinien móc zagwarantować, że dawca i biorca pozostają w silnym, osobistym, pozytywnym związku emocjonalnym oraz sprawdzić, czy żaden z dorosłych członków rodziny nie jest odpowiednim i chętnym do oddania swoich komórek kandydatem. Rzecznik dawcy powinien również pracować z dzieckiem, zapewnić odpowiednią do wieku edukację i wsparcie oraz zagwarantować, że rodzina zaspokoi potrzeby i zabezpieczy interesy dawcy. W przypadku, gdy istnieją wątpliwości dotyczące motywacji rodziców oraz dobra dawcy, należy zasięgnąć opinii wyższej instancji, czyli zwrócić się z prośbą o opinię do konsultanta ds. etyki lub komisji etyki.^{32,84} Zasięganie opinii sądowej należy traktować jako ostatnią instancję wtedy, gdy chce się ewentualnie zaakceptować odstępstwa od któregośkolwiek z przedstawionych powyżej warunków. Sąd może być na przykład proszony o opinię w sytuacji, gdy nie istnieje silny osobisty związek emocjonalny między nieletnim dawcą a potencjalnym biorcą.

Obserwacje odległe

Pojawia się coraz bardziej paląca potrzeba lepszego poznania medycznych i psychospołecznych następstw pobrania krwiotwórczych komórek macierzystych. Należałoby w tym celu stworzyć krajowe rejestry dawców,

w których będą zbierane krótko- i długoterminowe dane medyczne i psychologiczne. Pozwoliłoby to dokładniej ocenić ryzyko, korzyści i wyniki oddania własnych krwiotwórczych komórek macierzystych. Obecnie realizowany jest jeden tego rodzaju projekt, RDSafe (realized donor safety initiative), w ramach którego przez 5 lat ocenianych jest około 10 000 spokrewnionych i niespokrewnionych dawców. Protokół badania ma na celu przeprowadzenie rocznej oceny psychologicznej i medycznej. Jest to bardzo potrzebny projekt, jednak w przypadku nieletnich dawców niezbędny jest znacznie dłuższy okres obserwacji. W związku z tym AAP wspiera pracowników opieki zdrowotnej starających się o zgodę nieletnich dawców i ich rodziców na zbieranie i przechowywanie danych przez długi czas po przeszczepie. Zgodę na zarejestrowanie dziecka wyrażają jego rodzice, jednak po uzyskaniu przez dziecko wieku dojrzałości trzeba uzyskać jego osobistą zgodę.

Zalecenia

1. Dzieci, które spełniają wymagania medyczne, aby zostać dawcami, mogą, zgodnie z zasadami etyki, być dawcami krwiotwórczych komórek macierzystych, jeśli zostanie spełnionych 5 warunków: 1) nie ma innego, zgodnego w układzie HLA dorosłego dawcy spokrewnionego, który chce i może oddać swoje komórki, 2) istnieje silny, osobisty, pozytywny związek emocjonalny między dawcą a biorcą, 3) istnieje duże prawdopodobieństwo, że biorca odniesie korzyści z zabiegu, 4) medyczne, emocjonalne i psychologiczne ryzyko dla dawcy zostanie zminimalizowane i jest uzasadnione wobec korzyści, jakie prawdopodobnie odniosą dawca i biorca oraz 5) uzyskano zgodę rodziców, a jeśli to wskazane, również przyzwolenie dziecka (patrz zalecenie 3).
2. Każdy potencjalny dawca krwiotwórczych komórek macierzystych, który nie osiągnął wieku dojrzałości, powinien mieć przydzielonego rzecznika dawcy (ewentualnie zostać uruchomiony inny, odpowiedni w danym przypadku, mechanizm jego ochrony). Rzecznik dawcy powinien być specjalistą w zakresie rozwoju dzieci, osobą niezależną od zespołu zaangażowanego bezpośrednio w opiekę nad potencjalnym biorcą i uczestniczyć w procedurze od samego początku, czyli od momentu podejmowania decyzji, czy należy u dziecka (będącego potencjalnym dawcą) oznaczyć antygeny HLA. Rzecznik dawcy nie jest wymagany podczas procedury pobrania krwi pępowinowej. Powinien on zagwarantować spełnienie kryteriów wymienionych w zaleceniu 1.
3. Jeśli bierze się pod uwagę pobranie krwiotwórczych komórek macierzystych od dziecka lub nastolatka, musi on uczestniczyć, na ile to możliwe, we wszystkich etapach procesu decyzyjnego. Rzecznik dawcy powinien ułatwiać włączenie dziecka w procedurę. Rodzice

mogą wyrazić zgodę na oddanie przez dziecko jego krwiotwórczych komórek macierzystych. Jeśli dziecko sprzeciwia się temu, konieczna jest rozmowa i udział rzecznika dawcy, psychologa dziecięcego, konsultanta etycznego i, jeśli to konieczne, komisji ds. etyki. Rzecznik dawcy, współpracując z psychologiem dziecięcym, konsultantem ds. etyki i, jeśli to konieczne, z komisją ds. etyki, powinien mieć prawo nie zgodzić się lub odroczyć udział dziecka w procedurze oddania komórek macierzystych, jeśli to oddanie może mieć poważny i długotrwały wpływ na dawcę. Nie należy rozpoczynać przygotowania biorcy do procedury przeszczepowej przed podjęciem ostatecznej decyzji, że pobranie komórek od dawcy będzie możliwe. Po rozpoczęciu mieloablacji (kondycjonowania) przygotowującej biorcę do podania komórek szpiku dziecko będące dawcą nie może wycofać swojej zgody, ponieważ może to doprowadzić do zgonu potencjalnego biorcy.

4. Pediatri muszą być świadomi, że rodzice mogą pytać o IVF z PGD w celu poczęcia dziecka zgodnego w układzie HLA z chorym rodzeństwem i o pobranie od noworodka krwi pępowinowej. Pobranie krwi pępowinowej nie stanowi ryzyka dla noworodka pod warunkiem, że nie modyfikuje się przebiegu porodu. W niektórych przypadkach konieczne jest pobranie w późniejszym okresie dodatkowej porcji krwiotwórczych komórek macierzystych od tego samego dziecka. W takiej sytuacji muszą zostać spełnione kryteria dotyczące dziecka-dawcy wymienione w zaleceniu 1.
5. W celu poprawy skuteczności przeszczepów krwiotwórczych komórek macierzystych niezbędne są dalsze badania obejmujące dawców i biorców. Jeśli dawca jest dzieckiem, badania muszą spełniać warunki dotyczące prowadzenia badań medycznych z udziałem dzieci. Może to wymagać zasięgnięcia opinii na poziomie krajowym, jeśli udział w badaniu wiąże się z ryzykiem większym niż minimalne bez perspektywy uzyskania przez dziecko-dawcę bezpośredniej korzyści.
6. Należy zbierać dane pochodzące z długoterminowych obserwacji, aby ocenić rzeczywiste korzyści i ryzyko medyczne oraz psychologiczne z punktu widzenia dziecka będącego dawcą. Wyniki te należy w przyszłości wykorzystać w celu zmodyfikowania zaleceń dotyczących możliwości oddawania przez nieletnich krwiotwórczych komórek macierzystych.

KOMISJA DS. BIOETYKI, 2008-2009

Douglas S. Diekema, MD, MPH, przewodniczący
 Mary Fallat, MD, przewodnicząca-elekt
 Armand H. Matheny Antommara, MD, PhD
 Ian R. Holzman, MD
 Aviva L. Katz, MD
 Steven R. Leuthner, MD, MA
 *Laine Friedman Ross, MD, PhD
 Sally A. Webb, MD

WSPÓŁPRACA

Philip L. Baese, MD – American Academy of Child and Adolescent Psychiatry
 Marcia Levettown, MD – American Board of Pediatrics
 Anne D. Lysterly, MD, MA – American College of Obstetricians and Gynecologists
 Elen Tsai, MD, MHSc – Canadian Paediatric Society

KONSULTANT

Jessica W. Berg, JD

PRACOWNIK

Alison Baker, MS
 abaker@aap.org
 *Główny autor

Artykuł ukazał się oryginalnie w *Pediatrics*, Vol. 125, No. 2, February 2010, p. 382, Policy Statement – Children as Hematopoietic Stem Cell Donors, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez *Medical Tribune Polska*. AAP i *Medical Tribune Polska* nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i *Medical Tribune Polska* nie popierają stosowania ani nie ręcą (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

Piśmiennictwo

1. Hongeng S, Krance RA, Bowman LC, et al. Outcomes of transplantation with matched-sibling and unrelated-donor bone marrow in children with leukaemia. *Lancet*. 1997;350(9080):767–771
2. Gustafsson A, Remberger M, Winiarski J, Ringden O. Unrelated bone marrow transplantation in children: outcome and a comparison with sibling donor grafting. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25(10):1059–1065
3. Weisdorf DJ, Anasetti C, Antin JH, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia: comparative analysis of unrelated versus matched sibling donor transplantation. *Blood*. 2002;99(6):1971–1977
4. National Marrow Donor Program. Who we are: about the National Marrow Donor Program. Available at: www.marrow.org/ABOUT/WhoWeAre/index.html. Accessed November 20, 2009
5. Beatty PG, Mori M, Milford E. Impact of racial genetic polymorphism on the probability of finding an HLA-matched donor. *Transplantation*. 1995;60(8):778–783
6. Atlas LD. The National Marrow Donor Program in 2006: constants and challenges. *Transfusion*. 2006;46(7):1080–1084
7. Dew A, Collins D, Artz A, et al. Paucity of HLA-identical unrelated donors for African-Americans with hematologic malignancies: the need for new donor options. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(8):938–941
8. Mathe G, Amiel JL, Schwarzenberg L, Cattani A, Schneider M. Haematopoietic chimera in man after allogeneic (homologous) bone-marrow transplantation. (Control of the secondary syndrome: specific tolerance due to the chimerism). *BMJ*. 1963;2(5373):1633–1635
9. Buckley RH, Lucas ZJ, Hattler BG Jr, Zmijewski CM, Amos DB. Defective cellular immunity associated with chronic mucocutaneous moniliasis and recurrent staphylococcal botryomycosis: immunological reconstitution by allogeneic bone marrow. *Clin Exp Immunol*. 1968;3(2):153–169

10. Bach FH, Albertini RJ, Joo P, Anderson JL, Bortin MM. Bone-marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Lancet*. 1968;2(7583):1364–1366
11. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet*. 1968;2(7583):1366–1369
12. Gianni AM, Siena S, Bregni M, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to harvest circulating haemopoietic stem cells for autotransplantation. *Lancet*. 1989;2(8663):580–585
13. Spitzer TR. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *J Infus Chemother*. 1996;6(1):33–38
14. Serody JS, Sparks SD, Lin Y, et al. Comparison of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)-mobilized peripheral blood progenitor cells and G-CSF-stimulated bone marrow as a source of stem cells in HLA-matched sibling transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2000;6(4A):434–440
15. Isola LM, Scigliano E, Skerrett D, et al. A pilot study of allogeneic bone marrow transplantation using related donors stimulated with G-CSF. *Bone Marrow Transplant*. 1997;20(12):1033–1037
16. Elflein GJ. Granulocyte-colony stimulating factor primed bone marrow and granulocyte-colony stimulating factor mobilized peripheral blood stem cells are equivalent for engraftment: which to choose? *Pediatr Transplant*. 2005;9(suppl 7):37–47
17. Grupp SA, Frangoul H, Wall D, Pulsipher MA, Levine JE, Schultz KR. Use of G-CSF in matched sibling donor pediatric allogeneic transplantation: a consensus statement from the Children's Oncology Group (COG) Transplant Discipline Committee and Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium (PBMT) Executive Committee. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46(4):414–421
18. Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med*. 1989;321(17):1174–1178
19. Reed W, Walters M, Lubin BH. Collection of sibling donor cord blood for children with thalassemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2000;22(6):602–604
20. Children's Hospital Oakland Research Institute. Sibling donor cord blood program. Available at: www.chori.org/Services/SiblingDonorCordBloodProgram/indexcord.html. Accessed November 20, 2009
21. Associated Press. Baby is conceived to save daughter. *The New York Times*. February 17, 1990;1–10
22. Stewart SA. Toddler may be sister's lifesaver. *USA Today*. June 4, 1991;3A
23. Grewal SS, Kahn JB, MacMillan ML, Ramsay NK, Wagner JE. Successful hematopoietic stem cell transplantation for Fanconi anemia from an unaffected HLA-genotype-identical sibling selected using preimplantation genetic diagnosis. *Blood*. 2004;103(3):1147–1151
24. Kurtzberg J, Laughlin M, Graham ML, et al. Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients. *N Engl J Med*. 1996;335(3):157–166
25. Bone Marrow Donors Worldwide. Cord blood registries. Available at: www.bmdw.org/index.php?id=statisticscordblood. Accessed November 20, 2009
26. Kurtzberg J, Lyerly AD, Sugarman J. Untying the Gordian knot: policies, practices, and ethical issues related to banking of umbilical cord blood. *J Clin Invest*. 2005;115(10):2592–2597
27. Fisk NM, Roberts IA, Markwald R, Mironov V. Can routine commercial cord blood banking be scientifically and ethically justified? *PLoS Med*. 2005;2(2):e44
28. Hayani A, Lampeter E, Viswanatha D, Morgan D, Salvi SN. First report of autologous cord blood transplantation in the treatment of a child with leukemia. *Pediatrics*. 2007;119(1). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/119/1/e296
29. American Academy of Pediatrics, Section on Hematology/Oncology and Section on Allergy and Immunology. Cord blood banking for potential future transplantation. *Pediatrics*. 2007;119(1):165–170
30. American Medical Association, Council on Ethical and Judicial Affairs. Umbilical Cord Blood Banking. Chicago, IL: American Medical Association; 2007. CEJA report 9-I-07. Available at: www.ama-assn.org/ama1/pub/upload/mm/369/ceja9i07.pdf. Accessed November 20, 2009
31. American College of Obstetrics and Gynecology, Committee on Obstetric Practice and Committee on Genetics. Routine storage of umbilical cord blood for potential future transplantation: committee opinion No. 183. *Int J Gynaecol Obstet*. 1997;58(2):257–259
32. Ballen KK, Barker JN, Stewart SK, Greene MF, Lane TA. Collection and preservation of cord blood for personal use. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(3):356–363
33. Chan KW, Gajewski JL, Supkis D Jr, Pentz R, Champlin R, Bleyer WA. Use of minors as bone marrow donors: current attitude and management—a survey of 56 pediatric transplantation centers. *J Pediatr*. 1996;128(5 pt 1):644–648
34. Kennedy GA, Morton J, Western R, Butler J, Daly J, Durrant S. Impact of stem cell donation modality on normal donor quality of life: a prospective randomized study. *Bone Marrow Transplantation*. 2003;31(11):1033–1103
35. Bone marrow transplantation from unrelated volunteer donors: summary of a conference on scientific, ethical, legal, financial, and other practical issues. *Transfusion*. 1982;22(1):78–81
36. Pulsipher MA, Nagler A, Iannone R, Nelson RM. Weighing the risks of G-CSF administration, leukopheresis, and standard marrow harvest: ethical and safety considerations for normal pediatric hematopoietic cell donors. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46(4):422–433
37. Confer DL. Hematopoietic cell donors. In: Blume KG, Forman SJ, Appelbaum F, eds. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*. MA: Blackwell; 2004:538–549 Vol 1. Malden
38. Sanders J, Buckner CD, Bensinger WI, Levy W, Chard R, Thomas ED. Experience with marrow harvesting from donors less than two years of age. *Bone Marrow Transplant*. 1987;2(1):45–50
39. Pulsipher MA, Levine JE, Hayashi RJ, et al. Safety and efficacy of allogeneic PBSC collection in normal pediatric donors: the pediatric blood and marrow transplant consortium experience (PBMT) 1996–2003. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35(4):361–367
40. Anderlini P, Rizzo JD, Nugent ML, Schmitz N, Champlin RE, Horowitz MM. Peripheral blood stem cell donation: an analysis from the International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) and European Group for Blood and Marrow Transplant (EBMT) databases. *Bone Marrow Transplant*. 2001;27(7):689–692
41. Department of Health and Human Services. 45 CFR part 46, Subpart D. Protections for children involved as subjects in research. *Fed Regist*. 1983;48:9814–9820; revised Fed Regist. 1991;56(46):28032
42. Runyan CW, Zakocs RC. Epidemiology and prevention of injuries among adolescent workers in the United States. *Annu Rev Public Health*. 2000;21:247–269
43. Ross LF. *Children in Research: Access Versus Protection*. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 2006
44. Spinks AB, McClure RJ. Quantifying the risk of sports injury: a systematic review of activity-specific rates for children under 16 years of age. *Br J Sports Med*. 2007;41(9):548–557
45. Ross LF. *Children, Families and Health Care Decision Making*. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 1998
46. Nelson HL, Nelson JL. *The Patient in the Family: An Ethics of Medicine and Families*. New York, NY: Routledge; 1995
47. Hardwig J, ed. *Is There a Duty to Die? And Other Essays in Bioethics*. New York, NY: Routledge; 2000
48. Dwyer J, Vig E. Rethinking transplantation between siblings. *Hastings Cent Rep*. 1995;25(6):7–12
49. Anderlini P, Champlin RE. Biologic and molecular effects of granulocyte colony-stimulating factor in healthy individuals: recent findings and current challenges. *Blood*. 2008;111(4):1767–1772
50. Tigue CC, McKoy JM, Evens AM, Trifilio SM, Tallman MS, Bennett CL. Granulocyte colony stimulating factor administration to healthy individuals and persons with chronic neutropenia or cancer: an overview of safety considerations from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40(3):185–192

51. Pulsipher MA, Chitphakdithai P, Miller JP, et al. Adverse events among 2408 unrelated donors of peripheral blood stem cells: results of a prospective trial from the National Marrow Donor Program. *Blood*. 2009;113(15):3604–3611
52. Moise KJ Jr. Umbilical cord stem cells. *Obstet Gynecol*. 2005;106(6):1393–1407
53. Institute of Medicine. *Cord Blood: Establishing a National Hematopoietic Stem Cell Bank Program*. Washington, DC: National Academies Press; 2005. Available at: www.iom.edu/CMS/3740/20073/26386.aspx. Accessed November 20, 2009
54. Krishnamurti L, Abel S, Maiers M, Flesch S. Availability of unrelated donors for hematopoietic stem cell transplantation for hemoglobinopathies. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31(7):547–550
55. Rocha V, Wagner JE Jr, Sobocinski KA, et al. Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling. Eurocord and International Bone Marrow Transplant Registry Working Committee on Alternative Donor and Stem Cell Sources. *N Engl J Med*. 2000;342(25):1846–1854
56. MacLeod KD, Whitsett SF, Mash EJ, Pelletier W. Pediatric sibling donors of successful and unsuccessful hematopoietic stem cell transplants (HSCT): a qualitative study of their psychosocial experience. *J Pediatr Psychol*. 2003;28(4):223–231
57. Weisz V, Robbenolt JK. Risks and benefits of pediatric bone marrow donation: a critical need for research. *Behav Sci Law*. 1996;14(4):375–391
58. Shama WI. The experience and preparation of pediatric sibling bone marrow donors. *Soc Work Health Care*. 1998;27(1):89–99
59. Heiney SP, Bryant LH, Godder K, Michaels J. Preparing children to be bone marrow donors. *Oncol Nurs Forum*. 2002;29(10):1485–1499
60. Wiener LS, Steffen-Smith E, Battles HB, Wayne A, Love CB, Fry T. Sibling stem cell donor experiences at a single institution. *Psychooncology*. 2008;17(3):304–307
61. Carr-Gregg M, White L. Siblings of paediatric cancer patients: a population at risk. *Med Pediatr Oncol*. 1987;15(2):62–68
62. Wiener LS, Steffen-Smith E, Fry T, Wayne AS. Hematopoietic stem cell donation in children: a review of the sibling donor experience. *J Psychosoc Oncol*. 2007;25(1):45–66
63. Houtzager BA, Grootenhuys MA, Last BF. Adjustment of siblings to childhood cancer: a literature review. *Support Care Cancer*. 1999;7(5):302–320
64. Pot-Mees CC, Zeitlin H. Psychosocial consequences of bone marrow transplantation in children: a preliminary communication. *J Psychosoc Oncol*. 1987;5(2):73–81
65. Packman WL, Crittenden MR, Schaeffer E, Bongar B, Fischer JB, Cowan MJ. Psychosocial consequences of bone marrow transplantation in donor and nondonor siblings. *J Dev Behav Pediatr*. 1997;18(4):244–253
66. Packman WL, Crittenden MR, Rieger Fischer JB, Schaeffer E, Bongar B, Cowan MJ. Siblings' perceptions of the bone marrow transplant process. *J Psychosoc Oncol*. 1998;15(3&4):81–105
67. Eapen M, Logan BR, Confer DL, et al. Peripheral blood grafts from unrelated donors are associated with increased acute and chronic graft-versus-host disease without improved survival. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13(12):1461–1468
68. Eapen M, Horowitz MM, Klein JP, et al. Higher mortality after allogeneic peripheral-blood transplantation compared with bone marrow in children and adolescents: the Histocompatibility and Alternate Stem Cell Source Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol*. 2004;22(24):4872–4880
69. Levine MD, Camitta BM, Nathan D, Curran WJ. The medical ethics of bone marrow transplantation in childhood. *J Pediatr*. 1975;86(1):145–150
70. Moore J, Nivison-Smith I, Goh K, et al. Equivalent survival for sibling and unrelated donor allogeneic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13(5):601–607
71. Gassas A, Sung L, Saunders EF, Doyle J. Graft-versus-leukemia effect in hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute lymphoblastic leukemia: significantly lower relapse rate in unrelated transplantations. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40(10):951–955
72. Eisner MD, August CS. Impact of donor and recipient characteristics on the development of acute and chronic graft-versus-host disease following pediatric bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1995;15(5):663–668
73. A life-saving sibling helps out once more. *The New York Times*. June 7, 1992. Available at: www.nytimes.com/1992/06/07/us/a-life-saving-sibling-helps-out-oncemore.html. Accessed November 20, 2009
74. Hardesty G. The baby born to save her sister says she has no regrets. Available at: www.ocregister.com/articles/marissaanissa-ayala-2100465--marrow-story. Accessed November 20, 2009
75. *Curran v Bosze*, 566 NE 2d 1319 (Ill 1990)
76. Opel DJ, Diekema DS. The case of A.R.: the ethics of sibling donor bone marrow transplantation revisited. *J Clin Ethics*. 2006;17(3):207–219
77. Ross LF, Glannon W. A compounding of errors: the case of bone marrow donation between non-intimate siblings. *J Clin Ethics*. 2006;17(3):220–226
78. Kesselheim JC, Lehmann LE, Styron NF, Joffe S. Is blood thicker than water? Ethics of hematopoietic stem cell donation by biological siblings of adopted children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009;163(5):413–416
79. Ross LF. The ethics of hematopoietic stem cell donation by minors. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009;163(11):1065; author reply 1065–1066
80. Butterworth VA, Simmons RG, Schimmel M. When altruism fails: reactions of unrelated bone marrow donors when the recipient dies. *Omega*. 1993;26(3):161–173
81. Delany L, Month S, Savulescu J, Browett P, Palmer S. Altruism by proxy: volunteering children for bone marrow donation. *BMJ*. 1996;312(7025):240–243
82. American Academy of Pediatrics, Committee on Bioethics. Informed consent, parental permission, and assent in pediatric practice. *Pediatrics*. 1995;95(2):314–317
83. Department of Health and Human Services, Centers for Medicare and Medicaid Services. Medicare program; hospital conditions of participation: requirements for approval and re-approval of transplant centers to perform organ transplants. Final rule. *Fed Regist*. 2007;72(61):15197–15280
84. Ross LF, Thistlethwaite JR Jr; American Academy of Pediatrics, Committee on Bioethics. Minors as living solid-organ donors. *Pediatrics*. 2008;122(2):454–461
85. Pentz RD, Chan KW, Neumann JL, Champlin RE, Korbling M. Designing an ethical policy for bone marrow donation by minors and others lacking capacity. *Camb Q Healthc Ethics*. 2004;13(2):149–155
86. Zinner S. Cognitive development and pediatric consent to organ donation. *Camb Q Healthc Ethics*. 2004;13(2):125–132
87. Packman WL. Psychosocial impact of pediatric BMT on siblings. *Bone Marrow Transplant*. 1999;24(7):701–706
88. *Wis Stat S*. 146.34(4) (2005)
89. Wendler D, Belsky L, Thompson KM, Emanuel EJ. Quantifying the federal minimal risk standard: implications for pediatric research without a prospect of direct benefit. *JAMA*. 2005;294(7):826–832
90. Kopelman L. Moral problems in assessing research risk. *IRB*. 2000;22(5):3–6
91. Nelson RM, Ross LF. In defense of a single standard of research risk for all children. *J Pediatr*. 2005;147(5):565–566
92. Institute of Medicine, Committee on Clinical Research Involving Children. *The Ethical Conduct of Clinical Research Involving Children*. Field MJ, Behrman RE, eds. Washington, DC: National Academies Press; 2004
93. Kopelman LM. What conditions justify risky nontherapeutic or “no benefit” pediatric studies: a sliding scale analysis. *J Law Med Ethics*. 2004;32(4):749–758

94. Ross LF. The ethics of type 1 diabetes prediction and prevention research. *Theor Med Bioeth.* 2003;24(2):177-197
95. Fisher CB, Kornetsky SZ, Prentice ED. Determining risk in pediatric research with no prospect of direct benefit: time for a national consensus on the interpretation of federal regulations. *Am J Bioeth.* 2007; 7(3):5-10
96. Ross LF. Do healthy children deserve greater protection in medical research? *J Pediatr.* 2003;142(2):108-112
97. Pentz RD. Healthy sibling donation of G-CSF primed stem cells: a call for research. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;46(4):407-408
98. Peerzada JM, Wendler D. Hematopoietic stem cell transplant research with pediatric donors: when can institutional review boards approve it? *Transplantation.* 2006;81(12):1616-1620
99. Children's Oncology Group. Protocol ASCT0631: a phase III randomized trial of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) stimulated bone marrow vs. conventional bone marrow as a stem cell source in matched sibling donor transplantation. Available at: www.hhs.gov/ohrp/children/gcsf.html. Accessed November 20, 2009
100. Gordon B; National Cancer Institute, Pediatric Institutional Review Board. CIRB approval pending modification to initial review [letter]. Available at: [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4406b1-14%20\(ASCT0631%20Initial%20Review%20APM%20Letter\).pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4406b1-14%20(ASCT0631%20Initial%20Review%20APM%20Letter).pdf). Accessed November 20, 2009
101. Joffe S, Fernandez CV, Pentz RD, et al. Involving children with cancer in decisionmaking about research participation. *J Pediatr.* 2006;149(6): 862-868

Dokończenie piśmiennictwa na str. 39

Komentarz



Prof. dr hab. n. med. Zygmunt Pojda,
Zakład Hematologii Doświadczalnej, Centrum Onkologii – Instytut
w Warszawie

Intensywny rozwój transplantologii hematologicznej prowadzi do ustalenia coraz to nowszych wskazań do wykonania zabiegu przeszczepienia komórek krwiotwórczych w coraz to większej i różnorodniejszej grupie jednostek chorobowych. Nierozwiązanym do końca problemem jest dostępność dawców przeszczepów. Zabiegi alogeniczne wymagają doboru przeszczepu w zakresie antygenów układu HLA, oprócz tego istnieje szereg parametrów, których niespełnienie eliminuje przydatność przeszczepu dla konkretnego biorcy (np. zbyt mała liczba komórek krwiotwórczych w porcji krwi pępowinowej). W konsekwencji powszechnym problemem jest dobór dawcy dla potencjalnego biorcy i czas wyszukania dawcy, tj. średnio kilka miesięcy. Istotny jest również stopień możliwej do uzyskania zgodności w zakresie układu HLA (im większy, tym większe prawdopodobieństwo sukcesu leczenia) – pod tym względem najcenniejszymi dawcami są bliźnięta, a w drugiej kolejności rodzeństwo pochodzące od tych samych rodziców. W rezultacie często albo jedynymi, albo najodpowiedniejszymi kandydatami na dawców są dzieci będące najbliższymi krewnymi chorego.

W każdym przypadku (oprócz krwi pępowinowej, która jednak jako materiał przeszczepowy nie jest pobierana od dziecka, ale z niepotrzebnych już dziecku po urodzeniu pępowiny i łożyska) pobieranie komórek krwiotwórczych od dziecka obarczone jest większymi problemami niż pobieranie komórek od dawców dorosłych. W aspekcie medycznym – od dziecka można pobrać mniejszą liczbę komórek krwiotwórczych niż od dorosłego dawcy, a technika pobrania, niezależnie od wybranego wariantu, jest trudniejsza i obciążona nieco większym ryzykiem powikłań. Aspekt moralno-prawny

jest nawet poważniejszy, gdyż dziecko nie ma możliwości podejmowania samodzielnych decyzji i uzależnione jest od postanowień rodziców – opiekunów prawnych. Zbyt młody wiek dziecka nie zawsze pozwala na świadome pełnienie przez nie roli dawcy szpiku, stąd ryzyko silnego urazu psychicznego w wyniku zabiegów składających się na przygotowanie zabiegu pobrania komórek krwiotwórczych, sam zabieg oraz okoliczności towarzyszące (pobyt w szpitalu). Wszystkie wymienione okoliczności sprawiają, że wykorzystywanie dzieci jako dawców komórek krwiotwórczych obciążone jest znacznie większą dozą kontrowersji niż w sytuacjach, kiedy kandydatami na dawców są osoby dorosłe.

W pierwszych kilku latach stosowania przeszczepiania szpiku jako metody odtwarzania układu krwiotwórczego biorcy przeszczepem pochodzącym od innej osoby dawcami byli bez wyjątku dorośli. Podobnie było po odkryciu, że komórki krwiotwórcze są uwalniane ze szpiku do krwiobiegu na skutek podania pacjentowi cytokiny G-CSF, wówczas również metoda ta stosowana była początkowo wyłącznie u dorosłych dawców. Ostrożność we wprowadzaniu nowych metod pobierania komórek krwiotwórczych od dzieci wynikała z dwóch powodów: po pierwsze z nieznaności potencjalnych zagrożeń, jakie aspiracja większej objętości szpiku albo podanie G-CSF stwarzają dla dziecka-dawcy, po drugie – znacznie trudniejszej pod względem etycznym i prawnym sytuacji w przypadku, kiedy powikłania dotyczyłyby dziecka niemającego osobiście udzielić lub odmówić zgody na zabieg (który nie stwarza żadnych korzyści dla jego zdrowia) i często nawet niebędącego w stanie zrozumieć celu tego zabiegu. Nie bez znaczenia była również początkowa nieznanomość krytycznej minimalnej liczby komórek, których przeszczepienie gwarantuje skuteczność

tego zabiegu – od dorosłych dawców można pobrać więcej komórek, stąd ryzyko przeszczepienia zbyt małej ich liczby jest mniej prawdopodobne. Jedynym argumentem za wykorzystywaniem dzieci jako dawców szpiku było i jest zjawisko zgodności w zakresie układu HLA występującej między rodzeństwem – 50% rodzeństwa statystycznie jest połowicznie zgodne, a co czwarte dziecko w pełni zgodne w zakresie składu antygenów warunkujących niewystępowanie choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, w której komórki wytworzone przez przeszczepiony szpik rozpoznają jako przeciwnika organizm biorcy. Stwarza to duże prawdopodobieństwo sytuacji, w których jedynymi dostępnymi dawcami komórek krwiotwórczych są bracia lub siostry chorego niezależnie od ich wieku.

American Academy of Pediatrics posiada autorytet upoważniający ją do tworzenia zaleceń o randze wytycznych postępowania w zakresie wybranych aspektów terapii dzieci. Problem dzieci-dawców komórek krwiotwórczych z pewnością zasługuje na zdefiniowanie i regulację, gdyż dotyczy zdrowych dzieci jako obiektów stosowania inwazyjnych procedur medycznych, a z uwagi na szeroki zakres potencjalnych biorców nie jest zagadnieniem czysto pediatrycznym. Znamienne jest, że stanowisko w imieniu AAP zajmuje jej Komisja ds. Bioetyki – dyskutowana problematyka zawiera znacznie więcej kontrowersji natury etyczno-prawnej niż biologiczno-medycznej. Odrębności postępowania z dzieckiem-dawcą szpiku w porównaniu z procedurami stosowanymi u dorosłych dawców nie są duże, a statystyka powikłań towarzyszących pobraniu komórek zbliżona. Identyczny jest również wzmiankowany w artykule fakt braku jakichkolwiek korzyści natury biologicznej, jakie mógłby odnosić dawca komórek krwiotwórczych. W bilansie zdrowotnym fakt bycia zarówno dawcą dorosłym, jak dawcą-dzieckiem wiąże się jedynie albo z zachowaniem istniejącego stanu zdrowia, albo z wystąpieniem powikłań wynikających z zabiegu. Zasadniczym problemem w rozważaniach Komisji ds. Bioetyki jest fakt niedojrzałości psychicznej dzieci, która nie pozwala na podjęcie przez nie obiektywnej oceny i decyzji dotyczących pełnienia roli dawcy i jednocześnie może zwiększać traumę psychiczną z racji poddania dziecka wielu niezrozumiałym dla niego procedurom medycznym. Drugim istotnym czynnikiem jest odgrywanie przez dziecko roli przedmiotowej, a nie podmiotowej w decydowaniu o byciu dawcą; legalną decyzję podejmuje nie ono samo, ale jego opiekunowie prawni. Logicznym wnioskiem z wymienionych założeń jest konieczność ograniczenia wykorzystywania dzieci jako dawców komórek krwiotwórczych do sytuacji, w których nie istnieje inna alternatywa pozyskania przeszczepu krwiotwórczego oraz istnieje emocjonalna więź między dzieckiem-dawcą i chorym, którym prawie wy-

łącznie jest brat lub siostra dawcy. Wyklucza to rolę dzieci jako dawców ochotników dobieranych dla potencjalnego biorcy jedynie według kryterium zgodności układu HLA, bez więzi emocjonalnej.

Powyższe stanowisko zostało określone przez AAP jako konieczność spełnienia dla zakwalifikowania dziecka jako dawcy szpiku 5 szczegółowych warunków: 1) brak alternatywnego dorosłego dawcy albo porcji komórek krwi pępowinowej, 2) związek emocjonalny między dawcą i biorcą, 3) wystarczająco duże prawdopodobieństwo korzyści terapeutycznej w wyniku przeszczepienia, 4) przewaga łącznych korzyści ze strony dawcy i biorcy nad obciążeniami medycznymi i psychologicznymi biorcy oraz 5) zgoda rodziców i w miarę możliwości akceptacja pobrania przez dziecko. Historycznie rzecz biorąc, określone przez AAP warunki, pod jakimi dzieci mogą być angażowane jako biorcy, były przestrzegane od momentu pierwszych przeszczepów dziecięcych, niemniej ich usystematyzowanie w dokumencie mającym rangę oficjalnych wytycznych może zapobiegać problemom wynikającym z nietypowych sytuacji (np. dziecko-kandydat na dawcę alogenicznego nieposiadające opiekunów zaangażowanych emocjonalnie w jego komfort psychiczny i bezpieczeństwo). Istotnymi sugestiami AAP są: ograniczenie dodatkowych inwazyjnych badań dzieci-dawców do tych, które są niezbędne dla kontroli zdrowia dziecka i (z większą ostrożnością) oceny ryzyka i wypracowania standardów nowej metody pobrania komórek mogącej skutkować nieznanymi wcześniej działaniami niepożądanymi (np. mobilizacja komórek krwiotwórczych przez podawanie G-CSF u małych dzieci). Bardzo istotnym postulatem jest powołanie instytucji niezależnego doradcy dbającego o dobro dziecka-dawcy, co powinno stanowić przeciwwagę dla presji na leczenie chorego przeszczepem za wszelką cenę i postrzeganiu dziecka-dawcy przede wszystkim jako źródła komórek potrzebnych do leczenia.

W podsumowaniu – oficjalne stanowisko AAP nie zmienia praktykowanych zasad wykorzystywania dzieci jako dawców szpiku dla emocjonalnie związanych z nimi członków rodziny, potwierdzając wykazaną już empirycznie dopuszczalność takiego wykorzystywania praktycznie niezależnie od ich wieku (przy zachowaniu zarówno środków bezpieczeństwa natury medycznej, jak z równą mocą dbałości o zapewnienie dawcy ochrony psychologicznej i uwzględnianie zasad etycznych). Oprócz szerokiego i szczegółowego przedstawienia stanowiska Komisji ds. Etyki dokument zawiera krótki, ale aktualny i wyważony przegląd informacji dotyczących zakresu stosowania, wykorzystywanych metod, korzyści i powikłań klinicznych transplantologii hematologicznej z udziałem dzieci jako biorców lub dawców komórek krwiotwórczych.