Wskazania do transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci i młodzieży w 2024 roku — rekomendacje Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Transplantacji Komórek Krwiotwórczych

Indications for hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents in the year 2024 — recommendations of the Polish Pediatric Study Group for Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Jacek Wachowiak[1], Krzysztof Czyżewski[2], Katarzyna Drabko[3], Jolanta Goździk[4], Bernarda Kazanowska[5], Iwona Malinowska[6], Monika Mielcarek-Siedziuk[5], Anna Pieczonka[1], Agnieszka Sobkowiak-Sobierajska[1], Marek Ussowicz[5], Grażyna Wróbel[5], Krzysztof Kaławk[5], Jan Styczyński[2]

[1]Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
[2]Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy
[3]Klinika Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
[4]Katedra Immunologii Klinicznej i Transplantacji, Instytut Pediatrii, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Ośrodek Transplantacji, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Krakowie
[5]Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
[6]Katedra i Klinika Onkologii, Hematologii Dziecięcej, Transplantologii Klinicznej i Pediatrii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Adres do korespondencji:
Jacek Wachowiak
Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej UM
ul. Szpitalna 27/33
60–572 Poznań
e-mail: wachowiak.jacek@outlook.com

Hematologia — Edukacja
2024, tom 4, nr 1–2
Copyright © 2024 Via Medica
ISSN 2720–2240
e-ISSN 2720–4944

STRESZCZENIE

U dzieci i młodzieży transplantacja komórek krwiotwórczych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) znajduje zastosowanie w chorobach nowotworowych oraz we wrodzonych i nabytych chorobach nieonkologicznych. Wskazania do HSCT ustalane są w kontekście aktualnych wyników leczenia z zastosowaniem innych opcji terapeutycznych — HSCT jest wskazana tylko wtedy, gdy jest jedyną skuteczną metodą leczenia lub gdy znamiennie zwiększa szanse chorego na wyleczenie. Ze względu na postępy leczenia konwencjonalnego oraz immunoterapii, terapii ukierunkowanej molekularnie i terapii genowej, a także z uwagi na postępy w zakresie procedury HSCT, wskazania do transplantacji muszą być regularnie aktualizowane. Dlatego Polska Pediatryczna Grupa ds. Transplantacji Komórek Krwiotwórczych Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej (PTOHD) po raz kolejny nowelizuje rekomendacje dotyczące wskazań do HSCT w populacji pediatrycznej z uwzględnieniem bieżących zaleceń *European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation* (EBMT), w tym zaleceń EBMT *Pediatric Diseases Working Party* oraz EBMT *Inborn Errors Working Party*, a także wytycznych zawartych w protokołach terapeutycznych aktualnie obowiązujących w 18 ośrodkach onkologii i hematologii dziecięcej akredytowanych przez PTOHD. Przedstawione rekomendacje skierowane są w pierwszym rzędzie do ośrodków onkologii i hematologii dziecięcej oraz do ośrodków, w których prowadzona jest diagnostyka i leczenie pierwotnych niedoborów odporności i wrodzonych chorób metabolicznych, bowiem to na tych ośrodkach spoczywa obowiązek zidentyfikowania wskazań do HSCT i skierowania pacjenta w odpowiednim czasie do transplantacji w jednym z sześciu dziecięcych ośrodków przeszczepiania komórek krwiotwórczych w Polsce. Aktualnie ośrodki te posiadają ogółem 45 stanowisk transplantacyjnych, co gwarantuje przeprowadzenie HSCT w optymalnym punkcie czasowym terapii u każdego pacjenta pediatrycznego ze wskazaniami do transplantacji.

Słowa kluczowe: transplantacja komórek krwiotwórczych, wskazania, dzieci, młodzież

ABSTRACT

In pediatric population, hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) plays an important role in the treatment of hematological malignancies, solid tumors, and acquired and congenital non-malignant disorders. Indications for HSCT in children and adolescents are established in the context of recent results of other therapeutic options, i.e. transplantation is justifiable exclusively if this is the treatment of choice or treatment significantly improving patient chances to be cured. Due to the advances of non-transplant treatment strategies as well as progress in the field of HSCT the indications for HSCT require to be regularly up-dated. Therefore, the Polish Pediatric Group for Hematopoietic Stem Cell Transplantation presents the revised indications for HSCT in pediatric population, which take into account the current guidelines from the Pediatric Diseases Working Party and Inborn Errors Working Party of the European Society for B lood and Bone Marrow Transplantation (EBMT) as well as those included in the international treatment protocols currently applied in the 18 Polish centers of pediatric oncology and hematology accredited by the Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology. The recommendations are addressed first of all to pediatric centers involved in diagnostics and treatment of the hematological malignancies, solid tumours, acquired and congenital non-malignant disorders of hematopoietic system, primary immunodeficiences, and inborn errors of metabolism, because it is their responsibility to identify indication for HSCT in an individual patient and refer him at the appropriate time to one of 6 Polish pediatric HSCT centers. These centers possesses all-in 45 transplant beds, which ensures HSCT at optimal time point in every Polish child with indication for transplantation.

Keywords: hematopoietic stem cell transplantation, indications, children, adolescents

WPROWADZENIE

Transplantacja komórek krwiotwórczych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) jest procedurą, w ramach której komórki krwiotwórcze pochodzące od dawcy allogenicznego dobranego w zakresie układu ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigen*) lub komórki autologiczne są podawane dożylnie choremu biorcy w celu całkowitej lub częściowej wymiany układu krwiotwórczego lub jego odbudowy. U dzieci i młodzieży HSCT znajduje zastosowanie w leczeniu chorób rozrostowych układu krwiotwórczego, guzów litych oraz wielu nabytych i wrodzonych chorób nienowotworowych, w tym nabytych i wrodzonych niewydolności układu krwiotwórczego, wrodzonych zaburzeń odporności, wrodzonych chorób metabolicznych, hemoglobinopatii oraz chorób autoimmunologicznych. Wskazania do HSCT ustalane są w kontekście aktualnych wyników leczenia uzyskiwanych po zastosowaniu innych opcji terapeutycznych — HSCT jest wskazana tylko wtedy, gdy jest jedyną skuteczną metodą leczenia lub gdy znamiennie zwiększa szanse chorego na wyleczenie. Ze względu na postępy leczenia konwencjonalnego oraz coraz szerzej stosowanych immunoterapii, terapii ukierunkowanej molekularnie i terapii genowej, a także z uwagi na postępy w zakresie procedury HSCT, wskazania do transplantacji muszą być regularnie aktualizowane.

Dlatego też Polska Pediatryczna Grupa ds. Transplantacji Komórek Krwiotwórczych (PPGTKK) co kilka lat nowelizuje rekomendacje dotyczące wskazań do HSCT u dzieci i młodzieży z uwzględnieniem aktualnych rekomendacji *European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation* (EBMT), w tym zaleceń EBMT *Pediatric Diseases Working Party*, EBMT *Inborn Errors Working Party* oraz *European Working Group of Myelodysplastic Syndrome and Severe Aplastic Anenia* (EWOG-MDS/SAA), a także wskazań zawartych w protokołach terapeutycznych aktualnie przyjętych jako obowiązujące przez Polską Pediatryczną Grupę ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków (PPGdsLBiCh), Polską Pediatryczną Grupę ds. Guzów Litych (PPGdsGL) oraz Polską Pediatryczną Grupę ds. Niedokrwistości i Skaz Krwotocznych, które podobnie jak PPGTKK działają w ramach Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej (PTOHD).

Znajomość tych rekomendacji jest szczególnie ważna w 18 ośrodkach onkologii i hematologii dziecięcej akredytowanych przez PTOHD oraz w ośrodkach, w których są diagnozowane i leczone wrodzone zaburzenia odporności, wrodzone choroby metaboliczne i/lub choroby autoimmunologiczne, bowiem to na tych ośrodkach spoczywa odpowiedzialność za zidentyfikowanie wskazań do HSCT i skierowanie pacjenta odpowiednio wcześnie do jednego z 6 dziecięcych ośrodków przeszczepiania komórek krwiotwórczych (Bydgoszcz, Kraków, Lublin, Poznań, Warszawa, Wrocław). Aktualnie ośrodki te posiadają ogółem 45 stanowisk transplantacyjnych, co umożliwia przeprowadzenie optymalnego rodzaju HSCT w optymalnym punkcie czasowym terapii u każdego pacjenta pediatrycznego ze wskazaniem do transplantacji.

WSKAZANIA DO HSCT W CHOROBACH NOWOTWOROWYCH U DZIECI I MŁODZIEŻY

Allogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych (alloHSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) umożliwia zastosowanie poprzedzającego transplantację napromieniania całego ciała i/lub wysokodawkowanej chemioterapii, które w przypadku chorób rozrostowych

układu krwiotwórczego nie tylko generują mieloablację i głęboką immunosupresję niezbędne do trwałego przyjęcia allogenicznych komórek krwiotwórczych, ale także istotnie redukują masę przetrwałych komórek białaczkowych opornych na konwencjonalne dawki chemioterapii, przez co zwiększają szansę na trwałą potransplantacyjną remisję białaczki lub chłoniaka. Co więcej, allo-HSCT umożliwia wykorzystanie potencjału przeciwnowotworowego allogenicznych komórek immunokompetentnych (limfocyty T gamma-delta, komórki NK) w reakcji przeszczep przeciw rezydualnym komórkom białaczkowym lub komórkom chłoniaka (GvLR, *graft versus leukemia/lymphoma reaction*), a zatem jest formą immunoterapii adoptywnej.

Allo-HSCT, w zależności od wyników leczenia chorób rozrostowych układu krwiotwórczego uzyskiwanych z zastosowaniem chemioterapii konwencjonalnej, obecnie coraz częściej w połączeniu z leczeniem celowanym, pełni funkcję

- metody leczenia z wyboru w chorobach rozrostowych układu krwiotwórczego, w których allo-HSCT jest nadal jedyną skuteczną metodą terapii;
- konsolidacji pierwszej pełnej remisji (CR1, *1st complete remission*) choroby rozrostowej z wykładnikami wysokiego ryzyka nawrotu choroby;
- konsolidacji drugiej lub kolejnej CR (≥ CR2) po nawrocie choroby rozrostowej, gdy leczenie konwencjonalne niedostatecznie zabezpiecza chorego przed kolejną wznową białaczki.

Transplantacja autologicznych komórek krwiotwórczych (auto-HSC), w odróżnieniu od allo-HSCT, w populacji pediatrycznej ma zastosowanie nieomal wyłącznie w chorobach nowotworowych i umożliwia odbudowę własnego krwiotworzenia po zastosowaniu wysokodawkowanej chemioterapii (tzw. megachemioterapii), której zadaniem jest eradykacja rezydualnych komórek nowotworowych przetrwałych pomimo wcześniej stosowanej chemioterapii konwencjonalnej, a w przypadku guzów litych także leczenia operacyjnego. Obecnie coraz częściej auto-HSCT stanowi pomost do zastosowania potransplantacyjnej radioterapii, immunoterapii, leczenia celowanego molekularnie i/lub leczenia biologicznego, stosowanych w celu konsolidacji efektu przeciwnowotworowego megachemioterapii, co jest szczególnie ważne ze względu na to, że auto-HSCT w odróżnieniu od allo-HSCT nie wykazuje efektu immunoterapeutycznego.

WSKAZANIA DO HSCT W CHOROBACH ROZROSTOWYCH UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO U DZIECI I MŁODZIEŻY

Ostra białaczka limfoblastyczna

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) w CR1. Od 2021 roku dzieci z ALL powyżej 1 r.ż. są kwalifikowane do grup rokowniczych i leczone zgodnie z wytycznymi niekomercyjnego badania klinicznego AIEOP-BFM ALL 2017 POLAND [1], a dzieci z wykładnikami wysokiego ryzyka wznowy białaczki są kwalifikowane do alloHSCT w oparciu o kryteria zdefiniowane w wyżej wspomnianym programie. Kryteria te uwzględniają wybrane defekty genetyczne o niekorzystnym znaczeniu rokowniczym (*TCF3-HLF, KMT2A-AFF1*, hypodiploidia < 44 chromosomów lub indeks DNA < 0.8, IKZF1^{plus}), T-komórkowy immunofenotyp blastów, a także odpowiedź na leczenie uzyskaną w 8., 15. i 33. dobie oraz w 12. tygodniu terapii (tab. 1). W zależności od konstelacji tych kryteriów nie tylko weryfikowane są wskazania do allo-HSCT, ale także rekomendowany jest typ dawcy komórek krwiotwór-

Tabela 1. Wskazania do allo-HSCT i rekomendowany typ dawcy HSC według programu AIEOP-BFM ALL 2017 Poland u wszystkich pacjentów pediatrycznych z ALL w CR1 z wyjątkiem dzieci z pB-ALL poniżej 1 r.ż. o rearanżacji *KMT2A* [1]

	Wynik PCR-MRD				
	TP1 uj.	TP1 lub TP2 dodatnia i TP2 < 5 × 10–4	MRD-HR		Bez wyniku MRD
			MRD TP2 ≥ 5 × 10–4 – < 5 × 10–3	MRD TP2 ≥ 5 × 10–3	
TCF3-HLF	MD/MMD	MD/MMD	MD/MMD	MD/MMD	MD/MMD
Brak CR w 33. dobie leczenia	b.w.[b]	MD[b]	MD/MMD	MD/MMD	MD/MMD
KMT2A-AFF1	b.w.	MD	MD	MD/MMD	MD
Hipodiploidia < 44 chromosomów lub indeks DNA < 0.8[a]	b.w.	MD	MD	MD/MMD	MD
IKZF1^{plus} i FCM-MRD w dniu 15 ≥ 10%	b.w.	MD	MD	MD/MMD	MD
IKZF1^{plus} i FCM-MRD w dniu 15 < 10%	b.w.	b.w.	MD	MD/MMD	MD
T-ALL + PPR i/lub FCM-MRD d15 ≥ 10%	b.w.	b.w.	MD	MD/MMD	MD
Żadne z powyższych kryteriów	b.w.	b.w.	MD	MD/MMD	b.w.

[a]Obecność 44 chromosomów kwalifikuje do grupy wysokiego ryzyka, ale nie ma wpływu na wskazania do allo-HSCT; [b]Brak remisji wyłącznie w odniesieniu do pozaszpikowej lokalizacji choroby, wskazania do allo-HSCT należy ustalać indywidualnie w porozumieniu z koordynatorem krajowym; alloHSCT (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) — allogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych; b.w. — brak wskazań do allo-HSCT; FCM-MRD — poziom mierzalnej choroby resztkowej oznaczanej metodą wieloparametrycznej cytofluorymetrii; HLA (*human leukocyte antigen*) — ludzkie antygeny leukocytarne; MD (*matched donor*) — rodzeństwo zgodne w HLA lub inny niż rodzeństwo dawca zgodny w 10/10 alleli w *loci* A, B, Cw, DRB1 i DQB1 lub z jedną niezgodnością alleliczną w jednym z w/w *loci* za wyjątkiem niezgodności w *locus* DRB1; MMD (*mismatched donor*) — dawca rodzinny lub dawca niespokrewniony częściowo niezgodny w HLA; MRD (*measurable residual disease*) — poziom mierzalnej choroby resztkowej; MRD-HR (*minimal residual disease-high risk*) — poziom minimalnej choroby resztkowej wskazujący na bardzo wysokie ryzyko nawrotu; PCR-MRD (*polymerase chain reaction-minimal residual disease*) — poziom mierzalnej choroby resztkowej oznaczanej metodą RQ-PCR; PPR (*poor prednisone response*) — zła odpowiedź na prednizon w 8 dobie leczenia; TP1 (*time point 1*) — pierwszy punkt czasowy, tj. 33. doba leczenia indukującego remisję; TP2 (*time point 2*) — drugi punkt czasowy, tj. 12. tydzień leczenia

Tabela 2. Wskazania do allo-HSCT i rekomendowany typ dawcy HSC według programu AIEOP-BFM ALL 2017 Poland u dzieci w CR1 pB-ALL o rearanżacji *KMT2A* poniżej 1 r.ż. [1]

	Wynik PCR-MRD			
	MRD TP2 < 5×10^{-4}	MRD TP2 ≥ 5×10^{-4} - < 5×10^{-3}	MRD TP2 ≥ 5×10^{-3}	Bez wyniku MRD
Brak CR w 33. dobie leczenia	MD	MD/MMD	MD/MMD	MD
Wiek < 6 miesięcy i wstępna WBC > 300,000/μl	MD	MD	MD/MMD	MD
Wiek < 6 miesięcy i PPR	MD	MD	MD/MMD	MD
Żadne z powyższych kryteriów	b.w.	MD	MD/MMD	b.w.

alloHSCT (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) — allogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych; b.w. — brak wskazań do allo-HSCT; MD (*matched donor*) — rodzeństwo zgodne w HLA lub inny niż rodzeństwo dawca zgodny w 10/10 alelli w *loci* A, B, Cw, DRB1 i DQB1 lub z jedną niezgodnością alleliczną w jednym z w/w *loci* za wyjątkiem niezgodności w *locus* DRB1; HLA (*human leukocyte antigen*) — ludzkie antygeny leukocytarne; MMD (*mismatched donor*) — dawca rodzinny lub dawca niespokrewniony częściowo niezgodny w HLA; MRD (*measurable residual disease*) — poziom mierzalnej choroby resztkowej; PCR-MRD (*polymerase chain reaction-minimal residual disease*) — poziom mierzalnej choroby resztkowej oznaczanej metodą RQ-PCR; PPR (*poor prednisone response*) — zła odpowiedź na prednizon w 8. dobie leczenia; TP2 (*time point 2*) — drugi punkt czasowy, tj. 12. tydzień leczenia

czych, tj. wyłącznie dawca w pełni zgodny (MD, *matched donor*) lub w przypadku wykładników bardzo wysokiego ryzyka wznowy także dawca częściowo niezgodny (MMD, *mismatched donor*). Allo-HSCT przeprowadza się po trzech blokach terapii HR lub po trzech kursach blinatumomabu u dzieci z ALL z prekursora limfocytu B (pB-ALL, *precursor B cell ALL*) zrandomizowanych do eksperymentalnego ramienia terapeutycznego, jednak jeśli po trzecim bloku HR lub po trzecim kursie blinatumomabu poziom mierzalnej choroby resztkowej (MRD, *measurable residual disease*) wynosi ≥ 5×10^{-4}, wtedy transplantację poprzedza intensyfikacja leczenia w celu obniżenia poziomu MRD przed allo-HSCT.

Badania diagnostyczne biorcy komórek krwiotwórczych poprzedzające transplantację, dobór dawcy komórek krwiotwórczych, kondycjonowanie przed transplantacją, profilaktykę choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD, *graft versus host disease*) oraz leczenie wspomagające prowadzi się zgodnie z wytycznymi zawartymi w protokole niekomercyjnego badania klinicznego ALL SCTped 2012 FORUM (wersja 7.0. z dnia 29.10.2022 r.). W oparciu o wyniki tego badania obecnie u dzieci z ALL w wieku > 4 lat rekomendowane jest kondycjonowanie oparte na frakcjonowanym napromienianiu całego ciała (FTBI, *fractionated total body irradiation*) i etopozydzie, a u dzieci w wieku ≤ 4 lat kondycjonowanie farmakologiczne oparte na busulfanie lub treosulfanie w połączeniu z fludarabiną i tiotepą [2].

Niemowlęca ALL w CR1. Od 2021 r. niemowlęta z ALL są leczone, podobnie jak dzieci ≥1 r.ż., według protokołu badania klinicznego AIEOP-BFM ALL 2017 Poland [1].

U niemowląt z pB-ALL bez rearanżacji *KMT2A* lub z ALL z prekursora limfocytu T (precursor T cell ALL, T-ALL) kwalifikacja do grupy rokowniczej, stratyfikacja leczenia oraz kwalifikacja do allo-HSCT i dobór dawcy dokonywane są w oparciu o te same kryteria i zasady co u dzieci z ALL ≥ 1. r.ż. (tab. 1).

Niemowlęta z pB-ALL z rearanżacją *KMT2A* są kwalifikowane do grupy wczesnego wysokiego ryzyka (*early HR*) oraz do grupy wysokiego ryzyka (*final HR*), a wskazania do allo-HSCT u tych niemowląt ustalane są z uwzględnieniem wieku w chwili rozpoznania, liczby leukocytów we krwi obwodowej w chwili rozpoznania, a także odpowiedzi na leczenie w 8. i 33. dobie oraz w 12. tygodniu terapii (tab. 2). W zależności od konstelacji wspomnianych. kryteriów rekomendowany jest również typ dawcy komórek krwiotwórczych, tj. wyłącznie dawca w pełni zgodny (MD) lub także dawca częściowo niezgodny (MMD). Allo-HSCT przeprowadza się po trzech blokach HR, jednak jeśli po trzecim bloku HR poziom MRD wynosi ≥ 5×10^{-4}, wtedy transplantację poprzedza intensyfikacja leczenia w celu obniżenia poziomu MRD przed allo-HSCT.

Obecnie w Polsce wdrażane jest niekomercyjne badanie kliniczne o nazwie „Interfant-21: międzynarodowy wspólny protokół leczenia niemowląt poniżej 1 roku z ostrą białaczką limfoblastyczną o rearanżacji *KMT2A* lub z ostrą białaczką o mieszanym fenotypie", w którym zdefiniowane są następujące wskazania do allo-HSCT u niemowląt spełniających kryteria włączenia do wcześniej wymienionego badania, tj. grupa wysokiego ryzyka wznowy lub grupa pośredniego ryzyka z MRD ≥ 1% na zakończenie indukcji remisji lub grupa pośredniego ryzyka z MRD > 0.01% po pierwszym cyklu blinatumomabu lub grupa pośredniego ryzyka ze wzrostem poziomu MRD do > 0.01% po drugim cyklu blinatumomabu lub bloku MARMA.

Ph+ ALL w CR1. Dzieci z Ph+ ALL leczone są od 2021 roku zgodnie z wytycznymi międzynarodowego niekomercyjnego badania klinicznego EsPhALL2017/COGAALL1631 (wersja 3.1 z dn. 15.01.2021 r.) [3]. Zgodnie z tym programem allo-HSCT należy przeprowadzić w CR1 u każdego chorego z grupy wysokiego ryzyka, tj. u każdego chorego, u którego po zakończeniu Indukcji IB spostrzega się MRD ≥ 5×10^{-4} lub szpik M2 potwierdzony badaniem cytofluorymetrycznym lub badaniem *BCR::ABL1* metodą FISH lub szpik M3 lub obecność pozaszpikowych ognisk białaczki. Transplantację należy przeprowadzić po trzecim bloku chemioterapii konsolidującej (Consolidation 3#), możliwie najszybciej po jego zrealizowaniu. Od 56. do 365. doby po allo-HSCT należy stosować imatynib jako potransplantacyjne leczenie podtrzymujące. Dawcą komórek krwiotwórczych może być zgodny lub częściowo niezgodny dawca rodzinny lub niespokrewniony.

ALL w CR2. Dzieci, u których wystąpił nawrót ALL, leczone są obecnie według międzynarodowego niekomer-

Tabela 3. Wskazania do allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci i młodzieży z ostrą białaczką limfoblastyczną w drugiej lub kolejnej pełnej remisji oraz rekomendowany typ dawcy według programu IntReALL 2010 [4, 5]

Typ dawcy	SR								HR
	Późna izolowana lub mieszana wznowa szpikowa			Wczesna mieszana wznowa szpikowa			Izolowana wznowa pozaszpikowa		
	MRD GR	MRD PR	MRD ND	MRD GR	MRD PR	MRD ND	Późna	Wczesna	
MSD/MD	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak
MMD	Nie	Tak	Nie	Nie	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak

HLA (*human leukocyte antigen*) — ludzkie antygeny leukocytarne; HR (*high risk*) — wysokie ryzyko; MD (*matched donor*) — dawca rodzinny lub dawca niespokrewniony zgodny w 10/10 alelli w *loci* A, B, Cw, DRB1 i DQB1 lub z niezgodnością alleliczną w jednym z w/w *loci* za wyjątkiem niezgodności w *locus* DRB1; MMD (*mismatched donor*) — dawca rodzinny lub dawca niespokrewniony częściowo niezgodny w HLA; MRD (*measurable residual disease*) — mierzalna choroba resztkowa; MRD GR (*good response*) — dobra odpowiedź na leczenie indukujące remisję oceniana w oparciu o wynik MRD (w ramieniu A — MRD ≤ 10^{-3}; w ramieniu B – ≤ 10^{-4}); MRD ND (*not detected*) — brak wyniku MRD; MRD PR (*poor response*) — zła odpowiedź na leczenie indukujące remisję oceniana w oparciu wynik MRD (w ramieniu A — MRD ≥ 10^{-3}; w ramieniu B – ≥10^{-4}); MSD (*matched sibling donor*) — rodzeństwo zgodne w HLA; SR (*standard risk*) — standardowe ryzyko

cyjnego badania klinicznego IntReALL 2010 [4, 5]. Zalecenia dotyczące wskazań do allo-HSCT i doboru dawcy komórek krwiotwórczych u dzieci z ALL w CR2 definiuje wspomniany wcześniej program i protokół badania ALL SCTped FORUM 2012 [2]. Zostały one ustalone z uwzględnieniem grupy ryzyka oraz wyników oznaczeń poziomu MRD, w pierwszej kolejności metodą PCR (tab. 3).

W grupie ryzyka standardowego (SR) allo-HSCT należy przeprowadzić w 17.–18. tygodniu leczenia u wszystkich pacjentów z wyjątkiem: 1) pacjentów z późną mieszaną wznową i niskim poziomem MRD (w 28. dniu < 10^{-3} dla ramienia SR A lub w 35 dniu < 10^{-4} dla ramienia SR B) oraz 2) pacjentów z izolowaną późną wznową pozaszpikową. Jeżeli u pacjenta z grupy SR z późnym izolowanym lub mieszanym nawrotem szpikowo-pozaszpikowym nie ma możliwości oceny poziomu MRD, to dawcą komórek krwiotwórczych może być — w odpowiedniej kolejności — wyłącznie MSD lub MD. MRD bezpośrednio przed allo-HSCT powinna osiągnąć poziom < 10^{-4}.

W grupie ryzyka wysokiego (HR, *high risk*) wszyscy pacjenci, którzy osiągną remisję hematologiczną z poziomem MRD < 10^{-4} po 4 cyklach chemioterapii (cyklu indukcji remisji plus 3 cyklach konsolidujących) powinni zostać poddani allo-HSCT w 15.–17. tygodniu leczenia. Standardowy cykl HC3 u pacjentów z ALL z komórek B (B-ALL) powinien zostać zastąpiony 28-dniowym kursem leczenia blinatumomabem wobec osiągania znacznie wyższego pEFS i lepszego profilu bezpieczeństwa w randomizowanym badaniu klinicznym III fazy (Amgen Blina-215, NCT02393859) [6]. Dawcą komórek krwiotwórczych może być, w odpowiedniej kolejności, nie tylko MSD lub MD, ale także MMD. Natomiast jeśli w 11. tygodniu leczenia poziom MRD wynosi ≥ 10^{-4}, to należy podjąć dalszą terapię.

Celem każdej terapii przedprzeszczepowej jest redukcja MRD ≤ 10^{-4}. Jeżeli nie można tego osiągnąć za pomocą konwencjonalnej terapii, wskazane jest zastosowanie zindywidualizowanych lub eksperymentalnych strategii interwencyjnych opartych na poszukiwaniu celów terapeutycznych. Pacjenci z pierwotnie opornym nawrotem B-ALL, nawrotem po allo-HSCT lub ciężkimi toksycznościami dotychczasowej terapii odnoszą korzyść z zastosowania terapii biologicznych anty-CD19 (blinatumomab) i anty-CD22 (inotuzumab ozogamycyny), w tym również terapii CAR-T [7]. Pacjentów z nietypowym przebiegiem standardowej terapii, opornością na leczenie lub kolejnym nawrotem choroby należy wcześniej konsultować z krajowym koordynatorem ds. leczenia nawrotu ALL u dzieci, z uwagi na dostęp do badań klinicznych i możliwość zastosowania leków, które nie są jeszcze dopuszczone do obrotu, tj. w ramach dostępu *compassionate use*.

Aktualnie trwają prace nad protokołami IntReALL 2020 i FORUM 2, które przyniosą zmiany przede wszystkim w stratyfikacji do grup ryzyka i kwalifikacji do alloHSCT.

Ostra białaczka szpikowa

Ostra białaczka szpikowa (AML, *acute myeloblastic leukemia*) w CR1. Od 2024 roku dzieci z pierwszą manifestacją AML są diagnozowane i leczone z uwzględnieniem zaleceń zawartych w programie terapeutycznym *Recommendations AMLBFM Study Group 2023* [8], a stratyfikacja do grup rokowniczych i ramion terapeutycznych dokonywana jest w oparciu o odpowiedź na leczenie ocenianą w 28. (IND1) i 56. (IND2) dobie terapii oraz w oparciu o wyniki badań cytogenetycznych lub molekularnych. Zgodnie z rekomendacjami wyżej wspomnianego programu allo-HSCT wskazana jest u wszystkich dzieci z grupy wysokiego ryzyka wznowy (*high-risk AML*, HR-AML) (tab. 4), które uzyskały CR1. Jeśli spełnione zostaną kryteria kwalifikujące do allo-HSCT, to rekomendowanym dawcą komórek krwiotwórczych jest rodzeństwo zgodne w HLA, a w dalszej kolejności odpowiednio zgodny 10/10 lub 9/10 dawca niespokrewniony, częściowo niezgodny dawca niespokrewniony i dawca haploidentyczny.

Aktualnie w Polsce wdrażane jest międzynarodowe, wieloośrodkowe niekomercyjne badanie kliniczne AIE-OP-BFM-AML 2020 [9], w ramach którego stratyfikacja do grup ryzyka przeprowadzana będzie według takich samych kryteriów jak w programie terapeutycznym Treatment Recommendations AML-BFM 2023 (tab. 4) [8], a allo-HSCT jest wskazana u wszystkich dzieci zakwalifikowanych do grupy wysokiego ryzyka wznowy. Obecnie u dzieci z HR-AML

< 12 r.ż. rekomendowane jest kondycjonowanie oparte na busulfanie, cyklofosfamidzie i melfalanie, natomiast u dzieci w wieku ≥ 12 lat zalecane jest kondycjonowanie oparte na treosulfanie, fludarabinie i tiotepie. Skuteczność i bezpieczeństwo obu wymienionych sposobów kondycjonowania zostaną porównane w randomizowanym badaniu w ramach AIEOP-BFM-AML 2020 Clinical Trial [9].

AML oporna na pierwszą linię leczenia oraz AML w CR2. Według wytycznych zawartych w aktualnie stosowanym programie terapeutycznym AML-BFM 2023 [8], a także zgodnie z protokołem wdrażanego obecnie badania klinicznego AIEOP-BFM-AML 2020 [9], allo-HSCT należy przeprowadzić u każdego dziecka z AML, u którego stwierdzono oporność na pierwszą linię leczenia (≥ 20% blastów w szpiku po pierwszym bloku leczenia indukującego lub ≥ 5% blastów w szpiku po drugim bloku leczenia indukującego lub szpik aplastyczny przez co najmniej 6 tygodni od rozpoczęcia drugiego bloku leczenia indukującego remisję) oraz u każdego dziecka ze wznową AML pod warunkiem, że u dziecka z AML oporną na pierwszą linię leczenia dzięki zastosowaniu leczenia indukującego drugiej linii uzyskano CR1, a u dziecka, u którego wystąpiła wznowa, uzyskano CR2. Optymalnym dawcą komórek krwiotwórczych jest MSD, ale w przypadku braku zgodnego dawcy wśród rodzeństwa dawcą może być również MUD, MMUD lub dawca haploidentyczny. Aktualnie, podobnie jak u dzieci z HR-AML w CR1, także u dzieci z AML oporną na pierwszą linię leczenia oraz u dzieci w CR2 będących w wieku < 12 lat zalecane jest kondycjonowanie oparte na busulfanie, cyklofosfamidzie i melfalanie, natomiast u dzieci w wieku ≥ 12 lat rekomenduje się kondycjonowanie oparte na treosulfanie, fludarabinie i tiotepie. Skuteczność i bezpieczeństwo obu wymienionych sposobów kondycjonowania zostaną porównane w randomizowanym badaniu w ramach AIEOP-BFM-AML 2020 Clinical Trial [9].

Ostra białaczka promielocytowa (APL, *acute promyelocytic leukemia*). Według rekomendacji zaproponowanych przez międzynarodowy panel ekspertów w 2016 roku [10] oraz rekomendacji zawartych w programie terapeutycznym AML-BFM 2023 [8] allo-HSCT jest wskazana:

1. u pacjentów z APL oporną na leczenie pierwszej linii (brak remisji hematologicznej w 56. dobie leczenia lub brak remisji molekularnej w 112. dobie leczenia),
2. u pacjentów z rozpoznaną molekularną lub hematologiczną wznową APL, u których pomimo leczenia reindukującego remisję utrzymuje się dodatnia MRD,
3. u pacjentów z CR ≥ 3.

Ponadto przeprowadzenie allo-HSCT już w CR1 należy rozważyć u pacjentów z APL charakteryzującą się obecnością genu fuzyjnego *STAT5B::RARA* ze względu na spostrzeganą u tych pacjentów oporność na kwas all-trans-retinowy (ATRA) i trójtlenek arsenu (ATO) [8, 10]. Natomiast przeprowadzenie autologicznej HSCT (auto-HSCT) w celu konsolidacji remisji rekomendowane jest u tych pacjentów z opornością na pierwszą linię leczenia lub ze wznową APL, u których, odpowiednio, dzięki intensyfikacji leczenia lub leczenia reindukującego uzyskano remisję molekularną [10].

AML po leczeniu onkologicznym (t-rAML, *therapy-related AML*). Rokowanie u dzieci z t-rAML jest bardzo niekorzystne [11, 12]. Stąd stosowany obecnie program terapeutyczny AML-BFM 2023 [8] rekomenduje w tej grupie dzieci przeprowadzenie allo-HSCT u każdego pacjenta wkrótce po zrealizowaniu dwóch bloków leczenia indukującego (ICE + HAM lub FLA-GO + FLA lub IDA-FLA + FLA, jeżeli tej ostatniej opcji nie wyklucza kumulacyjna dawka stosowanych uprzednio antracyklin), pod warunkiem, że uzyskana została pełna remisja, remisja z częściową odbudową szpiku lub co najmniej szpik aplastyczny bez obecności blastów (< 5%). Dawcą komórek krwiotwórczych może być każdy typ dawcy (MSD, MD, MMD lub dawca haploidentyczny). U pacjentów z trAML nie zaleca się allo-HSCT, jeśli po dwóch blokach leczenia indukującego odsetek blastów w szpiku nadal wynosi ≥ 5%.

Ostre białaczki z niejednoznacznej linii (ALAL, *acute leukemia of ambigous lineage*). Do grupy ostrych białaczek o niejednoznacznej linii komórkowej zalicza się ostrą białaczkę o mieszanym immunofenotypie (MPAL, *mixed phenotype acute leukemia*), ostrą białaczkę niezróżnicowanokomórkową (AUL, *acute undifferentiated leukemia*) oraz ostrą białaczkę dwuliniową (ABL, *acute bilineal leukemia*). Jak wynika z dotychczasowych obserwacji, u pacjentów z ALAL najczęściej rokowanie jest niekorzystne [13, 14].

Jeżeli blasty białaczkowe charakteryzują się dominacją cech genetycznych, immunologicznych i cytochemicznych typowych dla mieloblastów białaczkowych lub doszło do konwersji ALL do AML (*lineage switch*), to zarówno zgodnie z rekomendacjami programu AML-BFM 2023 [8], jak i wytycznymi wdrażanego badania klinicznego AIEOP-BFM AML 2020 [9], pacjenci powinni być stratyfikowani i leczeni jak dzieci z AML, a allo-HSCT jest wskazana u wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do grupy wysokiego ryzyka wznowy.

Przewlekła białaczka szpikowa (chronic myeloid leukemia, CML)

Obecnie w fazie przewlekłej białaczki szpikowej (CML, *chronic myeloid leukemia*) leczenie zawsze rozpoczyna się od zastosowania imatynibu w dawce 300 mg/m^2 [15–17]. Wyjątek stanowią chorzy z mutacją T315I w obrębie domeny *BCR-ABL1*, u których stwierdza się pierwotną oporność na działanie imatynibu, a także na inhibitory kinazy tyrozynowej nowej generacji, takie jak dazatynib i nilotynib. Jeśli odpowiedź molekularna jest dobra [redukcja ilości transkryptu do poziomu < 0,1% w skali międzynarodowej (IS, *international scale*), tzw. MMR (*major molecular response*)], to leczenie imatynibem należy kontynuować bez limitu czasowego. U dzieci z CML rozpoznaną w pierwszej fazie przewlekłej (CP, *chronic phase*) i leczonych imatynibem allo-HSCT należy przeprowadzić tylko w przypadku, gdy:

1. stwierdza się niekorzystną odpowiedź na leczenie ocenianą za pomocą RQ-PCR dla genu *BCR-ABL1* w określonych programem terapeutycznym punktach czasowych,
2. dojdzie do utraty MMR (wzrost liczby kopii transkryptu do poziomu > 0,1%),

3. wystąpią istotne efekty uboczne związane z leczeniem imatynibem,
4. współpraca z pacjentem i jego rodziną w zakresie systematycznego przyjmowania leku jest niedostateczna.

U dzieci z *de novo* lub wtórną kryzą blastyczną (BC, *blastic crisis*) bez mutacji T315I zaleca się próbę leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR-ABL1 drugiej generacji w połączeniu z chemioterapią (w przypadku kryzy limfoblastycznej) lub pomiędzy blokami chemioterapii (w przypadku kryzy mieloidalnej) [18]. W przypadku dobrej odpowiedzi na leczenie należy jak najszybciej przeprowadzić allo-HSCT, w przeciągu 3 miesięcy od rozpoznania [18].

U chorych z CML i mutacją T315I, u których białaczkę rozpoznano w pierwszej CP, transplantację należy wykonać wkrótce po ustaleniu rozpoznania, zanim wystąpi faza zaostrzenia (AP) lub kryza blastyczna (BC). Natomiast u chorych z ww. mutacją, u których rozpoznanie postawiono w fazie zaostrzenia lub w kryzie blastycznej, postępowanie jest takie samo jak u chorych z *de novo* AP lub BC bez ww. mutacji, tj. stosuje się — w zależności od immunofenotypu blastów — leczenie indukujące jak dla ALL lub AML (równolegle z ponatynibem stosowanym pomiędzy blokami chemioterapii ze względu na toksyczności) i możliwie w najkrótszym czasie po jego zakończeniu należy przeprowadzić allo-HSCT [18].

U dzieci z CML dawcą allogenicznych HSC może być — w wymienionej kolejności — MSD, MD (10/10 lub 9/10) lub MMD. Obecnie rekomendowanym protokołem kondycjonowania w CML jest protokół o zredukowanej toksyczności oparty na fludarabinie, melfalanie i tiotepie, którego skuteczność potwierdzono w badaniu prospektywnym Grupy I-BFM CML [19].

Zespół mielodysplastyczny

Aktualne wytyczne *European Working Group on MDS in Childhood* (EWOG-MDS) z 2016 roku zalecają wykonanie allo-HSCT u dzieci z niżej wymienionymi formami zespołu mielodysplastycznego (MDS, *myelodysplastic syndrome*) wysokiego ryzyka:

1. RCC z monosomią/delecją długiego ramienia chromosomu 7 (–7/7q) lub ze złożonym kariotypem (≥ 2 aberracje) i/lub z neutropenią < 1000/μl i/lub z zależnością od transfuzji koncentratu erytrocytarnego i/lub płytek krwi,
2. w podtypie z nadmiarem blastów EB,
3. w AML powstającej na podłożu MDS (MDR-AML) [20, 21].

Ponadto zaleca się przeprowadzenie allo-HSCT u dzieci, u których stwierdzono MDS jako drugi nowotwór po wcześniej stosowanym leczeniu onkologicznym (*therapy-related MDS*, t-r MDS) oraz u dzieci z MDS, który rozwinął się po leczeniu immunoablacyjnym ciężkiej nabytej niedokrwistości aplastycznej (SAA, *severe aplastic anemia*). W przypadkach granicznych lub niejednoznacznych decyzję należy podejmować indywidualnie. We wszystkich wyżej wymienionych wskazaniach allo-HSCT należy wykonać jak najszybciej po ustaleniu rozpoznania, bez jakiejkolwiek uprzedniej chemioterapii za wyjątkiem MDR-AML, w której dopuszcza się zastosowanie chemioterapii cytoredukcyjnej bez konieczności uzyskania remisji.

Dawcą allogenicznych HSC dla dzieci z MDS może być — w odpowiedniej kolejności — zarówno MSD, jak i MD (10/10 lub 9/10) lub MMD. Szczegółowe zalecenia dotyczące metod kondycjonowania i immunosupresji są przedstawiane w okresowo aktualizowanych wytycznych EWOG [20]. Zalecane kondycjonowanie w RCC to treosulfan–fludarabina–tiotepa, a w przypadku hipoplastycznej postaci RCC bez niekorzystnego kariotypu — treosulfan–fludarabina [20]. W podtypach EB i MDR-AML zaleca się kondycjonowanie oparte na busulfanie, cyklofosfamidzie i melfalanie, a w przypadku kolejnych przeszczepień na treosulfanie, fludarabinie i tiotepie.

Uwaga: Występowanie wrodzonych defektów m.in. *GATA2*, *SAMD9/9L*, *RUNX1*, *ERCC6L2*, anemii Fanconiego oraz telomeropatii i innych zaburzeń hematopoezy na podłożu genetycznym może odpowiadać za występowanie rodzinnych postaci MDS. Przy przeszczepieniu od spokrewnionego dawcy HSC konieczne jest wykluczenie u niego zaburzeń genetycznych stwierdzonych u pacjenta. Pacjenci z MDS i konstytucjonalnym zespołem SAMD9/ /SAMD9L mogą wymagać indywidualnego postępowania w tym odroczenia allo-HSCT [22].

Młodzieńcza białaczka mielomonocytarna

Przed kwalifikacją do allo-HSCT u wszystkich pacjentów z rozpoznaniem młodzieńczej białaczki mielomonocytarnej (JMML, *juvenile myelomonocytic leukemia*) należy wykonać badania genetyczne w kierunku konstytucjonalnych mutacji PTPN11 lub CBL (w fibroblastach, cebulkach włosowych lub wymazach ze śluzówki policzka), ponieważ na ich podłożu mogą rozwinąć się przejściowe zespoły mieloproliferacyjne przypominające JMML, niewymagające allo-HSCT, które mogą dobrze odpowiedzieć na leczenie cytoredukujące za pomocą azacytydyny lub 6 merkaptopuryny (6-MP). U pacjentów z JMML z somatyczną mutacją PTPN11 lub wysoką leukocytozą i zaburzeniami funkcji płuc i/lub znaczną hepatomegalią i/lub splenomegalią przed allo-HSCT wskazane jest leczenie cytoredukujące z użyciem azacytydyny (z wyboru) lub 6-MP lub arabinozydu cytozyny [20, 21].

U chorych z JMML z somatycznymi mutacjami *KRAS*, *NRAS* i *PTPN11* lub z chorobą Recklinghausena typu 1 allo-HSCT należy przeprowadzić niezwłocznie lub po leczeniu cytoredukcyjnym. U pacjentów z JMML z mutacją somatyczną *NRAS* i prawidłowymi wartościami hemoglobiny płodowej (HbF) dopuszczalna jest obserwacja pacjenta bez przeszczepienia HSC lub wyłącznie leczenie cytoredukcyjne ze względu na przejściowy i samoograniczający się charakter tego podtypu JMML. Szczegółowe zalecenia dotyczące kondycjonowania i immunosupresji są przedstawiane w okresowo aktualizowanych wytycznych EWOG

[20]. Dawcą allogenicznych HSC dla dziecka z JMML może być w odpowiedniej kolejności — MSD, MD lub MMD.

W podtypach onkogenetycznych *PTPN11*, *NRAS* i w neurofibromatozie zaleca się kondycjonowanie oparte na busulfanie, cyklofosfamidzie i melfalanie, a w przypadku KRAS lub bez mutacji i w kolejnych przeszczepieniach na treosulfanie, fludarabinie i tiotepie [20].

Klasyczne nowotwory mieloproliferacyjne *BCR::ABL1*-ujemne (*BCR::ABL1*-negative myeloproliferative neoplasms, *BCR::ABL1*-neg MPN)

Klasyczne nowotwory mieloproliferacyjne *BCR::ABL1*--ujemne to czerwienica prawdziwa (PV, *polycythemia vera*), nadpłytkowość samoistna (ET, *essential thrombocythemia*) oraz pierwotna mielofibroza (PMF, *primary myelofibrosis*) [23]. Ph-uj MPNs są najrzadziej rozpoznawanymi chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego u dzieci i młodzieży [24].

Allo-HSCT jest metodą leczenia z wyboru chorych z PMF, a także chorych z PV lub ET, u których nastąpiła progresja do włóknienie retikulinowego i/lub kolagenowego szpiku w stopniu 2. lub 3. według Światowej Organizacji Zdrowia, oraz chorych, u których wystąpiła transformacja do AML [25]. Allo-HSCT umożliwia trwałe wyleczenie około dwóch trzecich chorych z pierwotną lub wtórną mielofibrozą [26], dotyczy to także pacjentów pediatrycznych [27], jednak podejmując decyzję o przeprowadzeniu transplantacji i dokonując wyboru procedury transplantacyjnej, należy wziąć pod uwagę wszystkie zidentyfikowane u pacjenta czynniki ryzyka toksyczności tej procedury oraz związanych z nią powikłań infekcyjnych i immunologicznych. Obecnie najkorzystniejsze wyniki allo-HSCT u chorych z mielofibrozą uzyskuje się po zastosowaniu kondycjonowania opartego na busulfanie i fludarabinie [28], a w odniesieniu do źródła komórek krwiotwórczych i pacjentów pediatrycznych, jeśli tym źródłem jest szpik kostny [27]. Korzystnie na odległy wynik allo-HSCT ma także wpływać leczenie pomostowe poprzedzające transplantację z zastosowaniem ruksolitynibu, tj. selektywnego inhibitora kinaz Janusowych (JAK, *Janus kinase inhibitors*) [29]. Ponadto, u pacjentów ze znacznego stopnia splenomegalią przed rozpoczęciem procedury transplantacyjnej należy rozważyć wykonanie splenektomii lub przeprowadzenie napromienienia śledziony [25, 30]. Dla chorych z mielofibrozą dawcą komórek krwiotwórczych może być dawca rodzinny, a w następnej kolejności dawca niespokrewniony zgodny lub częściowo niezgodny w HLA oraz dawca haploidentyczny.

Chłoniaki nieziarnicze

Aktualnie stosowane programy terapeutyczne pozwalają na osiągnięcie wysokiego odsetka przeżyć wolnych od niekorzystnych zdarzeń (EFS: 70–90%), nawet w stadiach zaawansowanych choroby [31]. W przypadku progresji w czasie pierwszej linii leczenia lub nawrotu chłoniaka nieziarniczego (NHL, *non-Hodgkin's lymphoma*), ogólne przeżycie (OS, *overall survival*) waha się od 14% do 57% i zależy od typu NHL [32]. Strategia leczenia reindukcyjnego w większości przypadków obejmuje megachemioterapię z przeszczepem szpiku kostnego (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*). Do chwili obecnej brak ścisłych rekomendacji dotyczących wskazań do HSCT u dzieci z opornymi lub nawrotowymi NHLs. Z tego powodu w przypadku niepowodzenia leczenia pacjenci są konsultowani przez krajowego koordynatora i indywidualnie podejmowana jest decyzja o zastosowaniu HSCT, w zależności od podtypu NHL, rodzaju nawrotu (wznowa izolowana lub wieloogniskowa), zajęcia ośrodkowego układu neerwowego (OUN) czasu wystąpienia wznowy oraz odpowiedzi na chemioterapię drugiej lub kolejnej linii.

B-NHL (NHL z dojrzałych komórek B). U pacjentów z Burkitt NHL wskazania do auto-HSCT lub allo-HSCT są ustalane indywidualnie zależnie od rodzaju wznowy (BM/ /CNS) i czasu wznowy. Pacjenci z DLBCL z późną wznową mogą nie wymagać przeszczepu. U pacjentów z *B-mature ALL* (B-ALL) prowadzi się badania nad włączeniem terapii CAR-T we wznowie w miejsce allo-HSCT. Nie jest to jeszcze standard [33].

LBL (chłoniaki limfoblastyczne) z komórek T (T-LBL) lub B (pB-LBL). W przypadku chorych z progresją T-LBL w trakcie chemioterapii pierwszej linii lub wczesnego nawrotu do 12 miesięcy od diagnozy rekomenduje się zastosowanie w drugiej linii leczenia chemioterapii jak dla HR-ALL lub protokołu dla wznowy ALL z allo-HSCT [34]. Stosowanie auto-HSCT może być uzasadnione w późnych oraz izolowanych nawrotach T-LBL oraz pB-LBL.

ALCL ALK(+) (anaplastyczny chłoniak wielkokomórkowy ALK(+). Obecnie brak rekomendacji do zastosowania allo-HSCT u dzieci, które osiągnęły CR lub remisję częściową po pierwszej linii leczenia. W przypadku białaczkowej prezentacji ALCL i w zależności od odpowiedzi na leczenie I linii można rozważyć konsolidację z allo-HSCT, ale brak w tym zakresie ścisłych rekomendacji.

Aktualne wskazania do HSCT u dzieci z ALCL według protokołu ALCL-Relapse 2012 [35, 36] przedstawiono poniżej:

Progresja ALCL CD3(+) lub CD3(–) w trakcie CHT (chemioterapii) pierwszej linii według protokołu ALCL99 (→ CHT drugiej linii według ALCL-Relapse 2012 + allo-HSCT, od każdego rodzaju dawcy);

Wznowa ALCL CD3(+) po zakończeniu CHT pierwszej linii według ALCL99 i w ciągu 12 miesięcy od początku leczenia: (→ CHT drugiej linii według ALCL-Relapse 2012 + allo-HSCT od zgodnego dawcy rodzinnego [MSD] lub niespokrewnionego [MD; ≥ 9/10]);

Wznowa ALCL CD3(–) po zakończeniu leczenia i w ciągu 12 miesięcy od rozpoznania — brak konsensusu dotyczącego allo-HSCT vs auto-HSCT — do decyzji przez koordynatora krajowego.

NHL u dzieci i młodzieży z zespołem NBS (*Nijmegen breakage syndrome*) i innymi zespołami zaburzeń naprawy DNA. U dzieci z NBS i innymi zespołami zaburzeń

naprawy DNA, u których doszło do rozwoju NHL lub ALL i uzyskano całkowitą remisję, wskazane jest wykonanie allo-HSCT, która powinna być przeprowadzona po zakończeniu intensywnej fazy leczenia.

Chłoniak Hodgkina

W ostatnim latach badania kliniczne u dzieci i młodzieży z chłoniakiem Hodgkina (HL, *Hodgkin's lymphoma*) koncentrowały się głównie na opracowaniu postępowania o zredukowanej toksyczności przy zachowaniu jego dotychczasowej skuteczności. Pomimo pozytywnego rokowania (5–10-letnie całkowite przeżycie ok. 90%), nadal około 15% pacjentów młodocianych prezentuje oporność lub ma nawrót choroby. W roku 2020 EPHLG (*European Pediatric Hodgkin Lymphoma Group*) opublikowała zalecenia dotyczące terapii ratunkowej u dzieci i młodzieży [37]. W ramach tych zaleceń w oparciu o czynniki niekorzystnego rokowania (czas wystąpienia wznowy, oporność na terapię pierwszej linii i na leczenie ratunkowe oraz krótki czas trwania remisji) wyodrębniono 3 grupy rokownicze: niskiego (późna wznowa), wysokiego (oporność na leczenie) oraz pośredniego ryzyka (pozostali pacjenci). Według tych zaleceń zastosowanie wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej auto-HSCT powinno być zarezerwowane dla dzieci z grupy pośredniego ryzyka, u których po dwóch kursach chemioterapii ratunkowej nadal utrzymuje się dodatni wynik pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) oraz dla pacjentów niskiego lub pośredniego ryzyka z pełną odpowiedzią metaboliczną dopiero po czterech kursach chemioterapii ratunkowej [37, 38]. W przypadku dzieci z grupy wysokiego ryzyka brakuje jednoznacznych rekomendacji dotyczących leczenia ratunkowego i może ono obejmować zarówno wysokodawkowaną chemioterapię wspomaganą auto-HSCT lub allo-HSCT, jak i zastosowanie nowych celowanej immunoterapii z użyciem takich leków jak brentuksymab vedotin czy pembrolizumab [39, 40]. Brentuksymab vedotin został już zatwierdzony jako pierwsza część leczenia ratunkowego, a także jako terapia konsolidacyjna po auto-HSCT mająca na celu ograniczenie dalszej progresji choroby. W odniesieniu do pembrolizumabu, który jest inhibitorem punktu kontrolnego, obecnie oceniana jest jego przydatność w leczeniu podtrzymującym po auto-HSCT u dzieci i młodzieży z HL.

Zespoły histiocytarne

Histiocytoza komórek Langerhansa (LCH, *Langerhans cell histiocytosis*). U pacjentów z wielonarządową LCH, w szczególności z zajęciem narządów ryzyka (*risk organs*) czyli szpiku, wątroby lub śledziony, w przypadku braku reakcji na standardowe leczenie jedną z alternatyw leczenia „ratującego" może być allogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych [41, 42].

Według aktualnego piśmiennictwa w opornej lub nawrotowej LCH rekomendowane są terapie celowane po wcześniejszej identyfikacji nieprawidłowego wariantu genetycznego genów szlaku sygnałowego MAPK. Obecnie są już dostępne, najczęściej w ramach kontrolowanych badań klinicznych, selektywne inhibitory genów tego szlaku: *BRAF*, *MEK* oraz *ERK* i ta metoda według publikacji ekspertów *Histiocytic Society* ma największe szanse na poprawę wyników leczenia pacjentów z oporną i nawrotową LCH [43].

Limfohistiocytoza hemofagocytarna (HLH, *hemophagocytic lymphohistiocytosis*). Allogeniczna HSCT jest jedyną metodą wyleczenia pierwotnych HLH (pHLH) wywołanych homozygotycznymi lub złożonymi heterozygotycznymi mutacjami genów związanych z HLH [44].

Jednakże nie wszystkie mutacje wiążą się z ciężkim przebiegiem HLH. Szczególnie dotyczy to mutacji genu perforyny (*PRF1*). Bialleliczne mutacje nonsensowne PRF1 niezmiennie skutkują wczesnym wystąpieniem HLH typu 2 (FHL2). Natomiast bialleliczne podstawienia aminokwasów w PRF1 mogą powodować chorobę o późniejszym początku, ze zróżnicowanym nasileniem objawów, która nie jest jednoznacznym wskazaniem do HSCT. Allo-HSCT u pacjentów z heterozygotycznymi mutacjami genów HLH nie jest wskazana. Nie ma też wskazań do wykonania transplantacji w przypadku braku jednoznacznych przyczyn genetycznych HLH, obciążonego wywiadu rodzinnego i braku nawrotu lub oporności na leczenie [44]. Natomiast należy rozważyć wykonanie wczesnej allo-HSCT u bezobjawowych nosicieli biallelicznych defektów, jeśli HLH wystąpiła u członka rodziny w okresie niemowlęcym [44, 45].

Przygotowanie do allo-HSCT należy rozpocząć w momencie postawienia diagnozy HLH i powinno obejmować typowanie HLA i poszukiwanie odpowiedniego dawcy. W procesie selekcji dawcy należy uwzględnić możliwość niezdiagnozowanego HLH u rodzeństwa. Rodzeństwo i inni krewni powinni zostać przebadani na obecność mutacji powiązanych z HLH, zanim zostaną uznani za dawców. Potencjalnymi dawcami mogą być heterozygotyczni nosiciele mutacji [44].

W leczeniu HLH przed allo-HSCT stosuje się protokół HLH 2004. Zastosowanie alemtuzumabu może poprawić stan pacjentów przed transplantacją. Badania prospektywne wykazały też skuteczność inhibitorów JAK jako pomostu do HSCT u dzieci z pHLH [44, 46].

Nie przeprowadzono randomizowanych badań mających na celu bezpośrednie porównanie wyników różnych protokołów kondycjonowania stosowanych u pacjentów z HLH. Protokoły kondycjonowania poprzedzającego allo-HSCT u pacjentów z HLH ewoluowały od tradycyjnego protokołu opartego na busulfanie i cyklofofamidzie, który związany był z wyższą toksycznością i śmiertelnością związaną z procedurą transplantacyjną, a protokołem o zmniejszonej intensywności opartym na fludarabinie i melfalanie, który jednak często powikłany jest niewydolnością przeszczepu [45, 47].

Obecnie rekomendowane są mieloablacyjne protokoły kondycjonowania o zredukowanej toksyczności (RT-MAC, *reduced toxicity-myeloablative conditioning*) oparte na busulfanie lub treosulfanie lub melfalanie.

Nowotworowe guzy lite

Zwojak zarodkowy współczulny (NBL, *neuroblastoma*). Wskazaniem do wysokodawkowanej chemioterapii w połączeniu z auto-HSCT w pierwszej linii leczenia jest NBL z grupy wysokiego ryzyka (HR-NBL), do której kwalifikowane są dzieci > 1 r.ż. w 4. stopniu zaawansowania klinicznego oraz dzieci z amplifikacją onkogenu *MYCN* w 2., 3., 4. i 4s stopniu zaawansowania niezależnie od wieku dziecka [48, 49]. Pacjenci z guzem w 4 stadium zaawansowania bez amplifikacji genu *MYCN* i bez segmentalnych nieprawidłowości chromosomalnych rozpoznanym między 12. i 18. miesiącem życia nie mają wskazań do megachemioterapii. Auto-HSCT przeprowadza się nie później niż w 210. dniu leczenia według programu HR-NBL-1.5/SIOPEN [50]. Wskazaniem do wysokodawkowanej chemioterapii z auto-HSCT jest także wznowa NBL z przerzutami oraz każda wznowa NBL z amplifikacją *MYCN* u dziecka, u którego wcześniej nie przeprowadzono auto-HSCT. Ponadto, u dzieci progresją lub ze wznową NBL, która wystąpiła pomimo wcześniej przeprowadzonej auto-HSCT, opcją kliniczną niebędącą standardem jest allo-HSCT z następową immunoterapią, pod warunkiem, że przy użyciu chemioterapii drugiej linii uzyskano co najmniej dobrą odpowiedź na leczenie.

Mięsak Ewinga (ES, *Ewing's sarcoma*). Wysokodawkowana chemioterapia z następową auto-HSCT u dzieci z ES jest wskazana u następujących pacjentów [48, 49]:

1. W wieku poniżej 14 lat i rozsianym ES, za wyjątkiem ES z izolowanymi przerzutami do płuc lub opłucnej; w przypadku pierwotnego nacieczenia — po uzyskaniu udokumentowanej remisji w szpiku;
2. W wieku poniżej 14 lat i zlokalizowanym ES i objętością guza ≥ 200 ml w chwili rozpoznania;
3. Z niekorzystną odpowiedzią na chemioterapię indukującą (≥ 10% żywych komórek w utkaniu resekowanego guza); afereza powinna być wykonana jak najszybciej po uzyskaniu wyniku badania histopatologicznego;
4. Z guzem nieoperacyjnym o objętości < 200 ml z niekorzystną odpowiedzią na chemioterapię indukującą (< 50% regresji masy guza);
5. Ze wznową ES niezależnie od wieku, po 2 cyklach chemioterapii, jeżeli jest co najmniej częściowa remisja (PR, *partial remission*) lub stabilna choroba (SD, *stable disease*).
6. Innych w wieku powyżej 14 lat i po uzyskaniu pozytywnej opinii konsylium o indywidualnych wskazaniach do auto-HSCT;

natomiast pacjenci ze wznową po auto-HSCT lub wznową oporną na leczenie są kandydatami do terapii eksperymentalnych, w tym do allo-HSCT.

Inne guzy lite. Chociaż aktualne dane nie wykazują jednoznacznej korzyści dla stosowania konsolidacji z auto-HSCT u dzieci i młodzieży z guzami litymi, to jednak według EBMT [48, 49] w ramach badań klinicznych możliwe jest rozważenie tej terapii u dzieci z niektórymi guzami mózgu, tj. z *medulloblastoma* i *high-grade glioma*, które odpowiadają na chemioterapię — w celu odroczenia lub rezygnacji z radioterapii. Takie samo podejście można zastosować w przypadku siatkówczaka we wznowie, mięsaków tkanek miękkich w IV stopniu lub we wznowie; w guzach germinalnych w postaci progresywnej lub we wznowie oraz we wznowie guza Wilmsa (tab. 5) [48, 49].

WSKAZANIA DO TRANSPLANTACJI KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH W NABYTYCH I WRODZONYCH CHOROBACH NIEONKOLOGICZNYCH

Allo-HSCT w chorobach nieonkologicznych, w tym we wrodzonych niewydolnościach szpiku oraz ciężkiej nabytej niedokrwistości aplastycznej, wrodzonych zaburzeniach odporności, niektórych wrodzonych zaburzeniach metabolizmu oraz w hemoglobinopatiach, pełni — za wyjątkiem wrodzonych chorób, w których już obecnie możliwa jest

Tabela 5. Wskazania do HSCT nowotworowych guzach litych u dzieci i młodzieży [48]

Rozpoznanie	Status choroby i grupa rokownicza	MSD	MUD	MMAD	Auto HSC
Guzy germinalne		CO/II	CO/II	CO/II	CO/II
Mięsaki	Mięsak Ewinga (HR lub > CR1)	D/II	D/III	D/III	S/II
	Mięsaki tkanek miękkich (HR lub > CR1)	D/III	D/III	D/IIII	CO/II
	Osteosarcoma	GNR/III	GNR/III	GNR/III	D/II
Neuroblastoma	HR lub > CR1	CO/II	CO/II	D/III	S/II
Guzy mózgu i siatkówczak		GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/II
Nerczak zarodkowy	> CR1	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/II

I — jakość dowodów potwierdzona wynikami co najmniej jednego kontrolowanego randomizowanego badania klinicznego;

II — jakość dowodów potwierdzona wynikami co najmniej jednego prawidłowo przeprowadzonego badania klinicznego bez randomizacji, badania kohortowego lub kliniczno-kontrolnego najlepiej z więcej niż jednego ośrodka; licznych badań seryjnych lub z istotnych wyników z badań niekontrolowanych;

III — jakość dowodów wynika z opinii ekspertów z wysokim autorytetem, doświadczenia klinicznego, badań opisowych lub raportów zespołów ekspertów.

Auto HSC (*autologous hematopoietic stem cells*) — autologiczne komórki krwiotwórcze; CO (*clinical option*) — opcja kliniczna; CR (*complete remission*) — pełna remisja; D — w trakcie badań; GNR (*guideline not recommended*) — procedura nierekomendowana; HLA (*human leukocyte antigen*) — ludzkie antygeny leukocytarne; HR (*high risk*) — wysokie ryzyko; MMAD (mismatched alternative donor) — alternatywny dawca częściowo niezgodny; MSD (*matched sibling donor*) — rodzeństwo zgodne w HLA; MUD (*matched unrelated donor*) — dawca niespokrewniony zgodny w HLA; S — standard postępowania

terapia genowa — funkcję metody leczenia z wyboru. Dzięki allo-HSCT macierzysta komórka krwiotwórcza, obciążona wrodzonym defektem genetycznym lub uszkodzona w życiu osobniczym w następstwie działania czynników chemicznych, fizycznych, immunologicznych lub infekcyjnych, zostaje zastąpiona zdrową allogeniczną komórką krwiotwórczą. W wyniku allo-HSCT, odpowiednio do rozpoznania, zostaje trwale odbudowany zdrowy układ krwiotwórczy, sprawny układ immunologiczny lub skorygowana zostaje aktywność deficytowego enzymu.

W przypadku chorób autoimmunologicznych auto-HSCT umożliwia reset i restart układu immunologicznego u chorych, u których zawiodło leczenie immunosupresyjne i/lub lekami biologicznymi, natomiast allo-HSCT umożliwia odbudowę sprawnego układu immunologicznego u pacjentów z chorobą oporną na inne dostępne obecnie linie leczenia i jest szczególnie uzasadniona zwłaszcza u tych pacjentów, u których udokumentowano genetyczną predyspozycję do chorób autoimmunologicznych.

Nabyta niewydolność krwiotworzenia

Ciężka nabyta niedokrwistość aplastyczna. U dzieci i młodzieży z SAA metodą leczenia z wyboru jest transplantacja allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa zgodnego w HLA [58]. Transplantację należy przeprowadzić możliwie jak najszybciej od rozpoznania, ponieważ opóźnienie wiąże się z wyższym ryzykiem powikłań i niekorzystnie wpływa na wynik transplantacji [59]. Z tego względu, po wysunięciu podejrzenia SAA należy niezwłocznie wykonać badania HLA u chorego oraz jego rodziców i rodzeństwa, aby w razie braku rodzeństwa zgodnego w HLA bez opóźnień rozpocząć poszukiwanie odpowiedniego, najlepiej zgodnego w 10/10 alleli, dawcy niespokrewnionego [60]. W trakcie diagnostyki szczególnie ważne jest wykonanie badań genetycznych, których wyniki są nieodzowne do przeprowadzenia odpowiedniej diagnostyki różnicowej w celu wykluczenia wrodzonych chorób prowadzących do niewydolności krwiotworzenia, w tym między innymi niedokrwistości Fanconiego i telomeropatii. Jako źródło komórek krwiotwórczych rekomenduje się szpik kostny [61]. W kondycjonowaniu przed allo-HSCT, zarówno od dawcy spokrewnionego, jak i niespokrewnionego rekomenduje się ten sam protokół oparty na fludarabinie w dawce sumarycznej 120 mg/m^2, cyklofosfamidzie w dawce sumarycznej 100 mg/kg oraz globulinie antytymocytarnej (ATG) w dawce zależnej od rodzaju globuliny. Jeśli żaden z powyższych dawców nie jest dostępny, należy niezwłocznie rozpocząć leczenie immunoablacyjne (IST, *immunosuppressive therapy*) z zastosowaniem końskiej globuliny antytymocytarnej (ATGAM© Pfizer), a w razie jej niedostępności — z zastosowaniem króliczej ATG. Brak zadowalającej odpowiedzi na IST (granulocyty < 200/μl w dobie +90 lub brak odpowiedzi na leczenie w dobie +180), a także wznowa SAA w trakcie lub po zakończeniu IST stanowi wskazanie do allo-HSCT od zgodnego (9/10 lub 10/10 antygenów HLA) dawcy niespokrewnionego [62]. W razie braku zgodnego dawcy należy w takiej sytuacji wykonać haplo-HSCT.

Zespoły wrodzonej niewydolności krwiotworzenia

Wrodzona niedokrwistość aplastyczna typu Fanconiego (FA, *Fanconi anemia*). Wskazania do allo-HSCT u dzieci z FA zakładają przeprowadzenie transplantacji w przypadku wystąpienia umiarkowanej do ciężkiej cytopenii, to znaczy jeśli Hb < 8 g/dl; PLT < 20 × 10^9/l i/lub ANC < 0,5 × 10^9/l, która uzależnia chorego od przetoczeń krwinek czerwonych i/lub płytek krwi i/lub manifestuje się zwiększoną skłonnością do zakażeń [62]. Wskazaniem do transplantacji jest też pojawienie się zmian genetycznych, takich jak: złożony kariotyp, monosomia 7/del(7q) lub +3q czy też mutacje genu *RUNX1* oraz klonalna ewolucja do MDS i AML. Należy zwrócić uwagę na pacjentów z wariantem genetycznym BRCA2, u których ryzyko rozwoju nowotworów jest szczególnie wysokie, tj. skumulowana częstość występowania (*cumulative incidence*) dla AML wynosi 80%, natomiast dla guzów litych 97% w ciągu pierwszych 10 lat życia. W tej grupie należy rozważyć przeprowadzenie transplantacji wyprzedzająco [63, 64]. U pacjentów z FA preferowanym źródłem komórek krwiotwórczych jest szpik kostny. W przypadku, kiedy dawcą komórek krwiotwórczych ma zostać rodzeństwo, należy wykonać test łamliwości chromosomów u dawcy. Pacjenci z FA bez wskazań do transplantacji oraz pacjenci z mozaicyzmem powinni pozostawać pod wnikliwą obserwacją wielospecjalistyczną (w tym hematologa dziecięcego), zgodnie z rekomendacjami *Fanconi Anemia Research Found* [65].

Wrodzona niedokrwistość hipoplastyczna Diamonda-Blackfana (D-BA, *Diamond-Blackfan anemia*). Allo-HSCT jest wskazana u tych dzieci z D-BA, u których spostrzega się oporność na kortykosteroidoterapię (dwukrotnie stwierdzony brak wzrostu liczby retikulocytów po zastosowaniu prednizonu w dawce 1mg/kg/dzień; pierwsze zastosowanie prednizonu po ukończeniu 1. roku życia, druga próba po 12–18 miesiącach od pierwszej) oraz w przypadku zależności od kortykosteroidów, tj. odpowiedź na leczenie uzyskuje się dopiero przy dawce prednizonu powyżej 0,3 mg/kg/dzień. Należy wykonać transplantację u pacjentów, u których stwierdza się upośledzenie wzrastania lub inne nieakceptowalne objawy toksyczne stosowanej kortykosteroidoterapii, takie jak: otyłość, bezsenność, nadciśnienie, hipertriglicerydemia, osteoporoza czy zmiany skórne. Wskazaniami do transplantacji są też zależność od transfuzji erytrocytów, wystąpienie klonalnej ewolucji, mielodysplazji lub aplazji szpiku [66, 67]. Jeśli jest dostępny dawca, to transplantacja powinna zostać przeprowadzona < 10. r.ż. Preferowanym źródłem komórek krwiotwórczych jest szpik kostny. Potencjalni dawcy rodzinni powinni zostać zbadani pod kątem asymptomatycznego nosicielstwa D-BA. Jeśli badanie genetyczne nie jest dostępne, należy starannie

przeprowadzić analizę hematologiczną oraz oznaczyć deaminazę erytrocytów, nawet jeśli potencjalny dawca nie prezentuje objawów klinicznych D-BA [67].

Ciężka wrodzona neutropenia (SCN, *severe congenital neutropenia*). Określenie SCN odnosi się do grupy genetycznie uwarunkowanych schorzeń, dla których charakterystyczna jest niska liczba neutrofili, tj. ANC < 0,5 × 10^9/l skojarzona z występowaniem infekcji. Najczęstszą przyczyną SCN są nieprawidłowości w genie *ELANE*. Zastosowanie ludzkiego rekombinowanego czynnika wzrostu kolonii granulocytarnych (G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factor*) znacząco poprawiło rokowanie tej grupy pacjentów. Celem leczenia jest utrzymanie liczby granulocytów obojętnochłonnych ANC > 1 × 10^9/l, co zwykle udaje się osiągnąć przy zastosowaniu dawki 3–5 μg/kg/dzień. U dzieci z SCN allo-HSCT jest wskazana, jeśli spostrzega się oporność na G-CSF, tj. zastosowanie > 20 μg/kg/dzień przez więcej niż 1 miesiąc bez normalizacji liczby neutrofili. Wskazaniem jest też stosowanie przewlekle wysokich dawek G-CSF, tj. co najmniej 10–15 μg/kg/dzień przez co najmniej 3 miesiące w ciągu roku. Transplantację należy rozważyć, jeśli w badaniach szpiku kostnego pojawią się zmiany genetyczne w genach *CSF3R* lub *RUNX1* [66, 68].

Wrodzona amegakariocytoza (CAMT, *congenital amegakariocytic thrombocytopenia*). Wskazaniem do allo-HSCT u dzieci z CAMT jest ciężka izolowana małopłytkowość wymagająca transfuzji płytek lub pancytopenia (Hb < 8 g/dl; ANC < 0,5 × 10^9/l i/lub PLT < 20 × 10^9/l) oraz ewolucja klonalna w kierunku MDS lub AML [66].

Zespół Shwachman-Diamonda (SDS, *Shwachman-Diamond syndrome*) Wskazania do allo-HSCT u dzieci z SDS to ciężka cytopenia wymagająca transfuzji płytek krwi i/lub erytrocytów oraz utrzymująca się neutropenia z towarzyszącymi nawracającymi infekcjami [69].

Wrodzona dyskeratoza (DC, *dyskeratosis congenita*). U dzieci z DC allo-HSCT jest wskazana, jeśli spostrzega się cytopenię (Hb < 8 g/dl; ANC < 0,5 × 10^9/l i/lub PLT < 20 × 10^9/l) lub ewolucję klonalną w kierunku MDS lub AML, natomiast jest przeciwskazana u pacjentów z marskością płuc i/lub wątroby i/lub zaburzeniami funkcji tych narządów [70]. Potencjalni dawcy rodzinni powinni zostać przebadani pod kątem długości telomerów lub obecności typowych dla DC zmian genetycznych.

Jeżeli w zespołach FA, D-BA i DC nie wystąpi zależność od transfuzji, istotna neutropenia lub ewolucja klonalna w kierunku MDS/AML, to można prowadzić postępowanie oparte na dokładnej obserwacji, ze względu na zaawansowane badania we wspomnianych zespołach dotyczące terapii genowej i przeszczepień komórek krwiotwórczych z minimalną chemioterapią, które mogą zostać wdrożone do praktyki klinicznej w nieodległej przyszłości.

Wrodzone zaburzenia odporności

Ciężkie złożone niedobory odporności (SCID, *severe combined immunodeficiences*) to heterogenna grupa chorób dziedzicznych charakteryzujących się upośledzeniem różnicowania się limfocytów T [51]. Typowe przypadki charakteryzują się brakiem autologicznych limfocytów T (< 300/μl) oraz upośledzoną proliferacją limfocytów T, podczas gdy limfopoeza limfocytów B i NK może być zmiennie zaburzona. SCID są fenotypowo podzielone na SCID B+/B– i NK+/NK–:

T–B–NK–: ADA, PNP, AK2

T–B+NK–: JAK3, IL2RG

T–B–NK+: RAG 1/2, DCLRE1C, LIG4, PRKDC, NHEJ1 (cernunnos/XLF)

T-B+NK+: IL7RA, CD3 (D, E, Z), CD45, CORO1A.

Hipomorficzne mutacje (z pozostałą śladową ekspresją białka) we wskazanych genach, typowo odpowiedzialnych za SCID, mogą prowadzić do zespołu Omenna lub mniej ciężkiego fenotypu immunologicznego z większą liczbą autologicznych limfocytów.

Jeśli niedobór odporności nie zostanie wykryty w programie badań przesiewowych noworodków lub nie ma odpowiedniej historii rodzinnej, pacjenci z SCID prezentują poważne, nawracające i potencjalnie zagrażające życiu infekcje w pierwszym roku życia. Infekcje są spowodowane szerokim spektrum wirusów, grzybów, bakterii i innych oportunistycznych czynników zakaźnych. Pacjenci muszą być izolowani podczas przygotowywania do HSCT z regularnym badaniem przesiewowym w kierunku zakażeń, aby umożliwić szybkie leczenie w przypadku infekcji. Należy unikać karmienia piersią przez CMV-seropozytywną matkę, a żywe szczepionki są zabronione. Jeśli pacjent otrzymał szczepienie przeciw gruźlicy (BCG, *Bacillus Calmette-Guérin*) przed postawieniem rozpoznania, zaleca się profilaktyczne leczenie dwoma lekami przeciwprątkowymi w przypadku braku objawów, a w przypadku wystąpienia BCGitis zaleca się terapeutyczne podawanie czterech leków [52]. Produkty krwi muszą być napromieniowane przed transfuzją w celu zapobieżenia potransfuzyjnej GvHD.

W przypadku rozpoznania SCID konieczny jest pilny dobór odpowiedniego dawcy. Allo-HSCT od geno-identycznego rodzeństwa pozostaje złotym standardem (MSD, *matched sibling donor*); inni zgodni w HLA dawcy rodzinni (MFD, *matched family donors*) mogą być również brani pod uwagę. W przypadku braku zgodnych dawców rodzinnych, wybór będzie zależał od dostępności dawcy niespokrewnionego. Jeśli opóźnienie w rekrutacji dawcy jest znaczne, konieczne jest szybkie przeprowadzenie przeszczepienia od dawcy haploidentycznego (z deplecją limfocytów CD3(+)TCR-alfa/beta) lub z wykorzystaniem niespokrewnionej krwi pępowinowej z maksymalnie jedną niezgodnością antygenową.

Oprócz SCID wskazania do HSCT mają dzieci z następującymi wrodzonymi zaburzeniami odporności:

7) Złożone zaburzenia odporności (CID, *combined immunodeficiences*) reprezentują kategorię pierwotnych niedoborów odporności (IEI, *inborn errors of immunity*), która w porównaniu z ciężkim złożonym niedoborem odporności (SCID) charakteryzuje się mniej znaczącym

Tabela 6. Wskazania do HSCT w chorobach autoimmunologicznych u dzieci i młodzieży [48]

Rozpoznanie	Status choroby i podtypy	MSD	MUD	MMAD	Auto HSC
Choroby autoimmunologiczne	W tym postacie monogenowe chorób autoimmunologicznych	CO/II	CO/II	CO/II	CO/II

II — jakość dowodów potwierdzona wynikami co najmniej jednego prawidłowo przeprowadzonego badania klinicznego bez randomizacji; badania kohortowego lub kliniczno-kontrolnego najlepiej z więcej niż jednego ośrodka; licznych badań seryjnych lub z istonych wyników z badań niekontrolowanych

Auto HSC (*autologous hematopoietic stem cells*) — autologiczne komórki krwiotwórcze; CO (*clinical option*) — opcja kliniczna; MMAD (mismatched alternative donor) — alternatywny dawca częściowo niezgodny; MSD (*matched sibling donor*) — rodzeństwo zgodne w HLA; MUD (*matched unrelated donor*) — dawca niespokrewniony zgodny w HLA

ilościowym lub funkcjonalnym defektem komórek T, któremu często towarzyszy defekt komórek B. CID może występować jako izolowane zaburzenie odporności (np. niedobór ligandu CD40, zespół nagiego limfocytu, niedobór CD27-CD70, niedobór DOCK 8) lub jako zaburzenia odporności z cechami towarzyszącymi lub syndromicznymi (np. zespół Wiskotta-Aldricha [WAS, *Wiskott-Aldrich syndrome*]). Pacjenci z CID mają osłabioną, ale rezydualną aktywność komórek T i często zachowaną mielopoezę. Aby osiągnąć trwałe przeszczepienie, zazwyczaj preferowane jest zastosowanie protokołu mielo- lub submieloablacyjnego. Wpływ chorób współistniejących na wynik przeszczepienia odzwierciedla również obserwacja, że w różnych badaniach młodszy wiek w chwili przeszczepienia, jak również krótszy czas od rozpoznania do przeszczepienia, są skorelowane z lepszym ogólnym przeżyciem i przeżyciem wolnym od zdarzeń [53].

8) Przewlekła choroba ziarniniakowa i inne zaburzenia fagocytarne. Allogeniczna HSCT jest jedyną dobrze ugruntowaną metodą leczenia zaburzeń neutrofilowych, takich jak przewlekła choroba ziarniniakowa (CGD, *chronic granulomatous disease*) i niedobór adhezji leukocytów (LAD, *leukocyte adhesion deficiency*). Wyniki allo-HSCT dla CGD są lepsze niż leczenie zachowawcze [53]. Ostatnie badanie IEWP potwierdziło doskonałe ogólne przeżycie i przeżycie wolne od zdarzeń w CGD, szczególnie, gdy przeszczepienia wykonywano od zgodnych w HLA dawców będących w młodszym wieku [54]. W przypadku CGD procesy zapalne niedostatecznie kontrolowane przed przeszczepieniem mogą mieć niekorzystny wpływ na ryzyko niepowodzenia przeszczepu i wystąpienia GvHD. Terapia genowa z wykorzystaniem autologicznych komórek macierzystych jako możliwa alternatywa dla HSCT jest obecnie oceniana w badaniach klinicznych [53, 55].

9) Zespół ataksja-teleangiektazja (A–T) charakteryzuje się postępującą ataksją móżdżkową, teleangiektazjami, niedoborem odporności (szczególnie dotyczącymi subpopulacji limfocytów T) oraz zwiększonym ryzykiem nowotworów. Choroba jest spowodowana mutacjami w genie *ATM*, który odgrywa kluczową rolę w naprawie DNA i kontroli cyklu komórkowego. Z powodu wrodzonego defektu naprawy DNA pacjenci z A–T są nadwrażliwi na promieniowanie jonizujące i niektóre chemioterapeutyki, zwłaszcza te, które powodują pęknięcia DNA. Przeszczepienia w A–T nie są łatwe, aczkolwiek ośrodek we Wrocławiu ma znakomite, choć skromne doświadczenia u dzieci z A–T i towarzyszącym defektem odporności i/lub chorobą nowotworową układu krwiotwórczego [56].

10) Pierwotne zespoły dysregulacji odporności (PIRDs, *primary immune dysregulation disorders*). Identyfikowanych jest coraz więcej wrodzonych zespołów dysregulacji immunologicznej, które mogą być poddane leczeniu za pomocą HSCT. Obejmują one wady komórek regulatorowych T, takie jak zespół IPEX i niedobór CTLA4, oraz dysregulację odporności z towarzyszącym zapaleniem jelit [53, 57].

11) Aktualne wskazania do allo-HSCT, a także zasady doboru optymalnego dawcy komórek krwiotwórczych oraz rekomendacje dotyczące procedury transplantacyjnej u dzieci z wrodzonymi niedoborami odporności zostały podsumowane oraz szczegółowo opisane w 2021 roku w EBMT/ESID *Inborn Errors Working Part Guidelines for Haematopoietic Stem Cell Transplantation for Inborn Errors of Immunity* [53], a w 2024 roku w najnowszym wydaniu EBMT *Handbook* w rozdziale *Inborn Errors of Immunity* [51]. Warto dodać, że w ośrodku wrocławskim dzieci z RAG1+SCID nieposiadające dawcy zgodnego w 10/10 allelach HLA mogą zostać poddane autologicznej terapii genowej z wykorzystaniem zmodyfikowanych genetycznie komórek CD34+ w ramach współpracy w projekcie RECOMB (www.recomb.eu) [55].

WSKAZANIA DO PRZESZCZEPIENIA KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH WE WRODZONYCH CHOROBACH METABOLICZNYCH

Aktualnie allogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych we wrodzonych chorobach metabolicznych jest rekomendowana jako leczenie standardowe lub opcja kliniczna. Według najnowszej publikacji EBMT standardowym wskazaniem do allo-HSCT są [71]:

1. Mukopolisacharydoza typu I (zespół Hurler), w której wykazano lepsze wyniki transplantacji, zwłaszcza przeprowadzonej do 30. miesiąca życia w porównaniu z enzymatyczną terapią zastępczą. Według opublikowanych danych rekomendowanym źródłem komórek do przeszczepienia jest krew pępowinowa lub szpik kostny [72]. Obserwacje długoletnie pokazują jednak, że transplantacja nie u wszystkich pacjentów zapobiega postępowi choroby [73].

2. Lekodystrofia metachromatyczna (MLD, *metachromatic leukodystrophy*) z wyłączeniem postaci wczesnoniemowlęcej. Efekty HSCT według aktualnych danych literaturowych u części pacjentów nie są trwałe w dłuższej obserwacji [74].
3. Adrenolekodystrofia sprzężona z chromosomem X (X-ALD, *X-linked adrenoleukodystrophy*), postać mózgowa, w której allo-HSCT należy wykonać wcześnie, przed wystąpieniem zmian demielinizacyjnych w OUN ocenianych w skali Loes poniżej lub na poziomie 9 punktów u pacjentów nieprezentujących objawów neurologicznych lub prezentujących objawy nieprzekraczające 1 pkt według *Neurologic Function Score* [75]. W związku z tym u pacjentów z rozpoznaną postacią mózgową X-ALD należy wykonywać kontrolny rezonans magnetyczny co 6 lub 12 miesięcy. Wprowadzenie badania przesiewowego noworodków wykrywającego X-ALD powinno przyczynić się do wcześniejszego diagnozowania choroby u pacjentów bez pozytywnego wywiadu rodzinnego [76].
4. Osteopetroza, postać niemowlęca i wczesnodziecięca. Allo-HSCT jest terapią z wyboru dla pacjentów z osteopetrozą niemowlęcą, ale może być również rozważana u (starszych) pacjentów z formami pośrednimi [45, 71]. Przed kwalifikacją do transplantacji konieczne jest przeprowadzenie badań genetycznych, ponieważ allo-HSCT jest przeciwwskazana u pacjentów z osteopetrozą z mutacjami RANKL oraz u pacjentów z formami neurodegeneracyjnymi związanymi z obecnością nieprawidłowego wariantu genu OSTM1 lub CLCN7 [45]. Problemem, który nierzadko spostrzega się po przeszczepieniu u niemowląt z osteopetrozą, jest choroba zakrzepowo-zatorowa wątroby (VOD, *veno-occlusibe disease*) i nadciśnienie płucne.

Allogeniczna transplantacja może być też opcją kliniczną u dzieci z rozpoznaniem mukopolisacharydozy typ II (choroba Hunter), typ VII oraz choroby Wolmana. W tych wskazaniach, ze względu na ich rzadkość i ograniczone doświadczenia z leczeniem transplantacją, w każdym przypadku wskazana jest indywidualna ocena sytuacji chorego dziecka [48].

Terapie genowe polegające na genetycznej modyfikacji autologicznych komórek krwiotwórczych są prowadzone w kilku ośrodkach europejskich. Według sprawozdania z ostatniego spotkania *Inborn Errors Working Party* EBMT, terapia genowa w leukodystrofii metachromatycznej jest zarejestrowana w Wielkiej Brytanii u chorych bezobjawowych lub z bardzo wczesnymi objawami. Przedstawiano również badania kliniczne oferujące terapie genowe w MPS t. 1, II i III, chorobie Gauchera t. III oraz chorobie Krabbego.

Dzięki międzynarodowej współpracy i standaryzacji procedur transplantacyjnych stają się one bezpieczniejsze dla pacjentów. Warto podkreślić, że doświadczenia krajów, w których wprowadzono badania przesiewowe noworodków w kierunku wrodzonych wad metabolizmu potwierdzają, że wczesne wykrycie może istotnie poprawić wyniki transplantacji w tych chorobach [77].

Polskie doświadczenia pokazują, że wyniki transplantacji dzieci z wrodzonymi wadami metabolizmu w standardowych wskazaniach nie odbiegają od publikowanych danych EBMT, jednak transplantacje w tych wskazaniach stanowią niższy odsetek zabiegów w porównaniu z innymi krajami Europy [78].

Choroby autoimmunologiczne

Obecnie auto- i allo-HSCT stanowi opcję terapeutyczną dla wybranej grupy dzieci i młodzieży z chorobą autoimmunologiczną [45, 79–81]. Jednak biorąc pod uwagę nakładanie się chorób autoimmunologicznych, autozapalnych i wrodzonych błędów odporności w pediatrycznej grupie wiekowej, przy decyzji o kwalifikacji do HSCT konieczna jest odpowiednia wiedza specjalistyczna w zakresie diagnostyki (obejmującej NGS, WGS/sekwencjonowanie egzomu) i oceny alternatywnych metod terapeutycznych. Szczególne miejsce dla HSCT może wystąpić w sytuacji, gdy choroba jest oporna na kilka linii leczenia konwencjonalnego i modyfikującego przebieg choroby, w przypadku których allo-HSCT może być odpowiednie jako ostateczna szansa na kontrolę i wyleczenie choroby (tab. 6) [79, 80, 82].

Auto-HSCT można rozważyć u starannie wybranych pacjentów z młodzieńczym zapaleniem stawów (*juvenile inflammatory arthritis*), w tym z wielostawowym przebiegiem lub początkiem, nietolerancją lub niewystarczającą odpowiedzią na prednizon lub leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (brak odpowiedzi lub niezadawalająca odpowiedź na leczenie prednizonem w dawce 2 mg/kg/dzień, maksymalnie 60 mg/dobę, przez 8 tygodni i/lub nietolerancja przynajmniej dwóch leków przeciwreumatycznych, w tym czynników biologicznych i/lub jeśli wystąpiła nieakceptowalna toksyczność glikokortykosteroidów lub leków przeciwreumatycznych), jak też z innymi chorobami autoimmunologicznymi, w tym z twardziną układową (*systemic sclerosis*), toczniem rumieniowatym układowym (*systemic lupus erythematosus*), zapaleniem naczyń (*vasculitis*), zapaleniem wielomięśniowym lub zapaleniem skórno-mięśniowym (*polymyositis-dermatomyositis*) [45]. Stwardnienie rozsiane u dzieci (*pediatric multiple sclerosis*) jest wprawdzie rzadkim wskazaniem do auto-HSCT, jednak daje ona długotrwałą odpowiedź [83].

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest potencjalnym wskazaniem do auto-HSCT. Należy jednak zwrócić szczególną uwagę na monogenowe postacie nieswoistego zapalenia jelit, w tym defekty sygnalizacji IL-10, deregulację układu odpornościowego, poliendokrynopatię, enteropatię sprzężoną z chromosomem X (zespół IPEX; *immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked*) [84], zespół Wiskotta-Aldricha oraz zespół sprzężonego z chromosomem X niedoboru inhibitora apoptozy XIAP, które należą do IEI i dla których właściwą opcją terapeutyczną jest allo-HSCT [85].

Auto-HSCT oraz allo-HSCT przeprowadzane w ciężkich cytopeniach autoimmunologicznych dają podobne wyniki

[86]. Allo-HSCT może również powodować długotrwałe odpowiedzi w ciężkim młodzieńczym zapaleniu stawów (*severe juvenile inflammatory arthritis*) [87]. Wyniki przeszczepień u dzieci i młodzieży z chorobami autoimmunologicznymi są korzystniejsze niż u pacjentów dorosłych z tymi chorobami [82].

Informacje o artykule i deklaracje

Finansowanie: Brak.

Podziękowania: Nie dotyczy.

Konflikt interesów: Nie występuje.

Wkład autorski: JW — autor koncepcji i ostatecznej redakcji pracy, HR-ALL w CR1, niemowlęca ALL, Ph+ALL, AML, APL, t-r AML, ALAL, *BCR::ABL1*-MPNs; KC — zespoły wrodzonej niewydolności krwiotworzenia; KD — LCH, wrodzone choroby metaboliczne; JG — HL; BK— NHL; IM — HLH; MM-S — ALL w CR2; AP — zespoły wrodzonej niewydolności krwiotworzenia; AS-S — SAA; MU — MDS, JMML, SAA; GW — NHL; KK — ALL w CR2; CML, wrodzone zaburzenia odporności; JS — guzy lite, choroby autoimmunologiczne.

PIŚMIENNICTWO

1. AIEOP-BFM ALL 2017 POLAND — Wspólny protokół leczenia dzieci i młodzieży z ostrą białaczką limfoblastyczną. Randomizowane badanie III fazy prowadzone w porozumieniu z grupą badawczą AIEOP-BFM, wersja 2.0 z dn. 3.12.2020 r.
2. Peters C, Dalle JH, Locatelli F, et al. Total body irradiation or chemotherapy conditioning in childhood ALL: a multinational, randomized, noninferiority phase III study. J Clin Oncol. 2021; 39(4): 295–307, doi: 10.1200/jco.20.02529, indexed in Pubmed: 33332189.
3. International phase 3 trial in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) testing imatinib in combination with two different cytotoxic chemotherapy backbones — EsPhALL2017/COGAALL1631,EsPhALL network I-BFM Study Group Children's Oncology Group. Version 3.1 z dnia 15.01.2021 r.
4. IntReALL 2010 HR — high risk group — international study for treatment of childhood relapsed ALL 2010. Protocol Version 2. 2, Date. ; 21: July.
5. IntReALL 2010 SR — standard risk — international study for treatment of standard risk childhood relapsed ALL 2010. Protocol Version 1.91, Date 12.08.2016.
6. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, et al. Effect of blinatumomab vs chemotherapy on event-free survival among children with high-risk first-relapse B-cell acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial. JAMA. 2021; 325(9): 843–854, doi: 10.1001/jama.2021.0987, indexed in Pubmed: 33651091.
7. Program lekowy B.65 Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną.
8. Recommendations for diagnostics, therapy, and follow-up care of children and adolescents with acute myeloid leukemia — AML-BFM Study Group version 12/2023.
9. International multicenter, open-label clinical trial for the treatment of acute myeloid leukemia in children and adolescents (AIEOP-BFM-AML 2020).
10. Abla O, Kutny MA, Testi AM, et al. Management of relapsed and refractory childhood acute promyelocytic leukemia: recommendations from internationl expert panel. Br J Haematol. 2016; 175(4): 588–601, doi: 10.1111/bjh.14313, indexed in Pubmed: 27651168.
11. Waack K, Röllecke K, Rasche M, et al. Treatment-Related acute myeloid leukemia in children. Blood. 2019; 134(Suppl_1): 1322–1322, doi: 10.1182/blood-2019-131911.
12. Czogała M, Czogała W, Pawińska-Wąsikowska K, et al. Pediatric acute myeloid leukemia post cytotoxic therapy-retrospective analysis of the patients treated in Poland from 2005 to 2022. Cancers (Basel). 2023; 15(3), doi: 10.3390/cancers15030734, indexed in Pubmed: 36765692.
13. Hrusak O, de Haas V, Stancikova J, et al. International cooperative study identifies treatment strategy in childhood ambiguous lineage leukemia. Blood. 2018; 132(3): 264–276, doi: 10.1182/blood-2017-12-821363, indexed in Pubmed: 29720486.
14. Lee HG, Baek HJo, Kim HoS, et al. Biphenotypic acute leukemia or acute leukemia of ambiguous lineage in childhood: clinical characteristics and outcome. Blood Res. 2019; 54(1): 63–73, doi: 10.5045/br.2019.54.1.63, indexed in Pubmed: 30956966.
15. CML-paed-II — protocol for standarized diagnostic procedures, registration, and treatment recommendations in children and adolescents with Philadelphia chromosome-positive chronić myeloid leukemia (CML). Version: November 2006.
16. De la Fuente J, Baruchel A, Biondi A, et al. Managing children with chronic myeloid leukaemia (CML) Recommendations for the management of CML in children and young people up to the age of 18 years. Br J Haematol. 2014; 167(1): 33–47, doi: 10.1111/bjh.12977, indexed in Pubmed: 24976289.
17. Hijiya N, Schultz KR, Metzler M, et al. Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. Blood. 2016; 127(4): 392–399, doi: 10.1182/blood-2015-06-648667, indexed in Pubmed: 26511135.
18. Sembill S, Ampatzidou M, Chaudhury S, et al. Management of children and adolescents with chronic myeloid leukemia in blast phase: International pediatric CML expert panel recommendations. Leukemia. 2023; 37(3): 505–517, doi: 10.1038/s41375-023-01822-2, indexed in Pubmed: 36707619.
19. Pichler H, Sedlacek P, Meisel R, et al. Haematopoietic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in children and adolescents with chronic myeloid leukaemia: A prospective multicentre trial of the I-BFM Study Group. Br J Haematol. 2024; 205(1): 268–279, doi: 10.1111/bjh.19535, indexed in Pubmed: 38803040.
20. Guidelines for Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) in Childhood MDS and JMML for Patients enrolled in EWOG-MDS Studies. https://ewog-mds.de/fileadmin/mediapool/10_andere/ewog-mds/pdf/protocoldocs/other/ConsensusGuidelinesHSCTinMDSandJMML_v1.34.pdf (23.03.2024).
21. EWOG-MDS 2006. Prospective non–randomized multi-center study for epidemiology and characterization of Myelodysplastic Syndromes (MDS) and Juvenile Myelomonocytic Leukemia (JMML) in childhood. https://ewog-mds.de/fileadmin/mediapool/10_andere/ewog-mds/pdf/protocoldocs/mds_2006/masterprotocol20061130international.pdf (23.03.2024).
22. Sahoo SS, Pastor VB, Goodings C, et al. European Working Group of MDS in Children (EWOG-MDS), European Working Group of MDS in Children (EWOG-MDS). Clinical evolution, genetic landscape and trajectories of clonal hematopoiesis in SAMD9/SAMD9L syndromes. Nat Med. 2021; 27(10): 1806–1817, doi: 10.1038/s41591-021-01511-6, indexed in Pubmed: 34621053.
23. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood. 2022; 140(11): 1200–1228, doi: 10.1182/blood.2022015850, indexed in Pubmed: 35767897.
24. Kucine N. Myeloproliferative neoplasms in children, adolescents, and young adults. Curr Hematol Malig Rep. 2020; 15(2): 141–148, doi: 10.1007/s11899-020-00571-8, indexed in Pubmed: 32172359.
25. Kröger N, McLornan DP, Chalandon Y. Myeloproliferative neoplasms. In: Sureda A, Corbacioglu S, Greco R. et al. ed. EBMT handbook – hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies. Springer, Cham 2024: 695–705.
26. McLornan D, Eikema DJ, Czerw T, et al. Trends in allogeneic haematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in Europe between 1995 and 2018: a CMWP of EBMT retrospective analysis. Bone Marrow Transplant. 2021; 56(9): 2160–2172, doi: 10.1038/s41409-021-01305-x, indexed in Pubmed: 33911203.
27. Wachowiak J, Galimard JE, Dalissier A, et al. Outcomes of allogeneic haematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in children and adolescents: the retrospective study of the EBMT Paediatric Diseases WP. Bone Marrow Transplant. 2024; 59(8): 1057–1069, doi: 10.1038/s41409-024-02286-3, indexed in Pubmed: 38627449.
28. Murthy GS, Kim S, Estrada-Merly N, et al. Association between the choice of the conditioning regimen and outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis. Haematologica. 2023; 108(7): 1900–1908, doi: 10.3324/haematol.2022.281958, indexed in Pubmed: 36779595.

29. Kröger N, Sbianchi G, Sirait T, et al. Impact of prior JAK-inhibitor therapy with ruxolitinib on outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis: a study of the CMWP of EBMT. Leukemia. 2021; 35(12): 3551–3560, doi: 10.1038/s41375-021-01276-4, indexed in Pubmed: 34023851.
30. Malato A, Rossi E, Tiribelli M, et al. Splenectomy in Myelofibrosis: Indications, Efficacy, and Complications. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2020; 20(9): 588–595, doi: 10.1016/j.clml.2020.04.015, indexed in Pubmed: 32482540.
31. Beishuizen A, Mellgren K, Andrés M, et al. European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma. Improving outcomes of childhood and young adult non-Hodgkin lymphoma: 25 years of research and collaboration within the framework of the European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma. Lancet Haematol. 2023; 10(3): e213–e224, doi: 10.1016/S2352-3026(22)00374-X, indexed in Pubmed: 36858678.
32. Burkhardt B, Taj M, Garnier N, et al. Treatment and Outcome Analysis of 639 Relapsed Non-Hodgkin Lymphomas in Children and Adolescents and Resulting Treatment Recommendations. Cancers (Basel). 2021; 13(9), doi: 10.3390/cancers13092075, indexed in Pubmed: 33923026.
33. Ji Qi, Wu X, Zhang Y, et al. Adverse events and efficacy of second-round CAR-T cell therapy in relapsed pediatric B-ALL. Eur J Haematol. 2024; 112(1): 75–82, doi: 10.1111/ejh.14092, indexed in Pubmed: 37649264.
34. Temple WC, Mueller S, Hermiston ML, et al. Diagnosis and management of lymphoblastic lymphoma in children, adolescents and young adults. Best Pract Res Clin Haematol. 2023; 36(1): 101449, doi: 10.1016/j.beha.2023.101449, indexed in Pubmed: 36907639.
35. ALCL-Relapse 2012 – EICNHL treatment protocol for relapsed anaplastic large cell lymphoma of childhood and adolescence. Version 2.0 Last modification 17.09.2012.
36. Knörr F, Brugières L, Pillon M, et al. European Inter-Group for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma. Stem cell transplantation and vinblastine monotherapy for relapsed pediatric anaplastic large cell lymphoma: results of the international, prospective alcl-relapse trial. J Clin Oncol. 2020; 38(34): 3999–4009, doi: 10.1200/JCO.20.00157, indexed in Pubmed: 32730187.
37. Daw S, Hasenclever D, Mascarin M, et al. Risk and Response Adapted Treatment Guidelines for Managing First Relapsed and Refractory Classical Hodgkin Lymphoma in Children and Young People. Recommendations from the EuroNet Pediatric Hodgkin Lymphoma Group. Hemasphere. 2020; 4(1): e329, doi: 10.1097/HS9.0000000000000329, indexed in Pubmed: 32072145.
38. Testi AM, Moleti ML, Angi A, et al. Pediatric autologous hematopoietic stem cell transplantation: safety, efficacy, and patient outcomes. Literature review. Pediatric Health Med Ther. 2023; 14: 197–215, doi: 10.2147/PHMT.S366636, indexed in Pubmed: 37284518.
39. Massano D, Carraro E, Mussolin L, et al. Brentuximab vedotin in the treatment of paediatric patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: results of a real-life study. Pediatr Blood Cancer. 2022; 69(10): e29801, doi: 10.1002/pbc.29801, indexed in Pubmed: 35656841.
40. Pezeshki PS, Eskian M, Hamblin MR, et al. Immune checkpoint inhibition in classical hodgkin lymphoma. Expert Rev Anticancer Ther. 2021; 21(9): 1003–1016, doi: 10.1080/14737140.2021.1918548, indexed in Pubmed: 33857395.
41. Veys PA, Nanduri V, Baker KS, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for refractory Langerhans cell histiocytosis: outcome by intensity of conditioning. Br J Haematol. 2015; 169(5): 711–718, doi: 10.1111/bjh.13347, indexed in Pubmed: 25817915.
42. Rodriguez-Galindo C. Clinical features and treatment of Langerhans cell histiocytosis. Acta Paediatr. 2021; 110(11): 2892–2902, doi: 10.1111/apa.16014, indexed in Pubmed: 34192374.
43. Rodriguez-Galindo C, Allen CE. Langerhans cell histiocytosis. Blood. 2020; 135(16): 1319–1331, doi: 10.1182/blood.2019000934, indexed in Pubmed: 32106306.
44. Ehl S, Astigarraga I, von Bahr Greenwood T, et al. Recommendations for the use of etoposide-based therapy and bone marrow transplantation for the treatment of HLH: consensus statements by the HLH steering committee of the histiocyte society. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018; 6(5): 1508–1517, doi: 10.1016/j.jaip.2018.05.031, indexed in Pubmed: 30201097.
45. Lankester AC, Albert MH, Booth C, et al. Inborn Errors Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the European Society for Immune Deficiencies, and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency Autoinflammatory Autoimmune diseases (RITA). EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. Bone Marrow Transplant. 2021; 56(9): 2052–2062, doi: 10.1038/s41409-021-01378-8, indexed in Pubmed: 34226669.
46. Ge J, Zhang Q, Ma H, et al. Ruxolitinib-based regimen in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. Haematologica. 2024; 109(2): 458–465, doi: 10.3324/haematol.2023.283478, indexed in Pubmed: 37470145.
47. Marsh RA, Hebert K, Kim S, et al. Comparison of hematopoietic cell transplant conditioning regimens for hemophagocytic lymphohistiocytosis disorders. J Allergy Clin Immunol. 2022; 149(3): 1097–1104.e2, doi: 10.1016/j.jaci.2021.07.031, indexed in Pubmed: 34375618.
48. Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, et al. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. Bone Marrow Transplant. 2022; 57(8): 1217–1239, doi: 10.1038/s41409-022-01691-w, indexed in Pubmed: 35589997.
49. Ladenstein R, Pedrazzoli P, Rosti G. Solid tumours. In: Sureda A, Corbacioglu S, Greco R. et al. ed. EBMT Handbook – Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. Springer, Cham 2024: 849–862.
50. SIOP Europe. High-risk neuroblastoma standard clinical practice recommendations. https://siope.eu/media/documents/escp-high-risk-neuroblastoma-standard-clinical-practice-recommendations.pdf (20.03.2024).
51. Albert MH, Lankester A, Genery A. et al. Inborn errors of immunity. In: Sureda A, Corbacioglu S, Greco R. et al. ed. EBMT Handbook – Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. Springer, Cham 2024: 809–817.
52. Bernatowska EA, Wolska-Kusnierz B, Pac M, et al. Disseminated bacillus Calmette-Guérin infection and immunodeficiency. Emerg Infect Dis. 2007; 13(5): 799–801, doi: 10.3201/eid1305.060865, indexed in Pubmed: 18044052.
53. Lankester AC, Albert MH, Booth C, et al. Inborn Errors Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the European Society for Immune Deficiencies, and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency Autoinflammatory Autoimmune diseases (RITA). EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. Bone Marrow Transplant. 2021; 56(9): 2052–2062, doi: 10.1038/s41409-021-01378-8, indexed in Pubmed: 34226669.
54. Chiesa R, Wang J, Blok HJ, et al. Hematopoietic cell transplantation in chronic granulomatous disease: a study of 712 children and adults. Blood. 2020; 136(10): 1201–1211, doi: 10.1182/blood.2020005590, indexed in Pubmed: 32614953.
55. Kohn LA, Kohn D. Gene therapies for primary immune deficiencies. Front Immunol. 2021; 12: 648951, doi: 10.3389/fimmu.2021.648951, indexed in Pubmed: 33717203.
56. Ussowicz M, Wawrzyniak-Dzierżek E, Mielcarek-Siedziuk M, et al. Allogeneic stem cell transplantation after fanconi anemia conditioning in children with ataxia-telangiectasia results in stable t cell engraftment and lack of infections despite mixed chimerism. Biol Blood Marrow Transplant. 2018; 24(11): 2245–2249, doi: 10.1016/j.bbmt.2018.07.001, indexed in Pubmed: 30454873.
57. Bakhtiar S, Fekadu J, Seidel MG, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for congenital immune dysregulatory disorders. Front Pediatr. 2019; 7: 461, doi: 10.3389/fped.2019.00461, indexed in Pubmed: 31799221.
58. Pefault de Latour R, Risitano A, Kulasekarrraj A. et al. Acquire bone marrow failure: severeaplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. In: Sureda A, Corbacioglu S, Greco R. et al. ed. EBMT Handbook – Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. Springer, Cham 2024: 707–715.
59. Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo A, et al. Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Blood and Marrow Transplant Group. Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Haematologica. 2007; 92(1): 11–18, doi: 10.3324/haematol.10075, indexed in Pubmed: 17229630.

60. Dufour C, Veys P, Carraro E, et al. Similar outcome of upfront-unrelated and matched sibling stem cell transplantation in idiopathic paediatric aplastic anaemia. A study on behalf of the UK Paediatric BMT Working Party, Paediatric Diseases Working Party and Severe Aplastic Anaemia Working Party of EBMT. Br J Haematol. 2015; 171(4): 585–594, doi: 10.1111/bjh.13614, indexed in Pubmed: 26223288.
61. EWOG-SAA. Consensus for the treatment of Severe aplastic anaemia in children and adolescents. https://ewog-mds-saa.org/fileadmin/mediapool/10_andere/ewog-mds/pdf/protocoldocs/Concensus_for_treatment_of_SAA_v1.7.pdf (21.03.2024).
62. MacMillan ML, Wagner JE. Haematopoeitic cell transplantation for Fanconi anaemia — when and how? Br J Haematol. 2010; 149(1): 14–21, doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08078.x, indexed in Pubmed: 20136826.
63. Dufour C. How I manage patients with Fanconi anaemia. Br J Haematol. 2017; 178(1): 32–47, doi: 10.1111/bjh.14615, indexed in Pubmed: 28474441.
64. Dufour C, Pierri F. Modern management of Fanconi anemia. Hematol Am Soc Hematol Educ Program. 2022; 2022(1): 649–657, doi: 10.1182/hematology.2022000393, indexed in Pubmed: 36485157.
65. Frohnmayer L, Van Ravenhorst S, Wirkkula L. Fanconi Anemia Clinical Care Guidelines, 5th ed. Fanconi Anemia Research Fund, Eugene 2020.
66. Peffault de Latour R, Peters C, Gibson B, et al. Pediatric Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Recommendations on hematopoietic stem cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes. Bone Marrow Transplant. 2015; 50(9): 1168–1172, doi: 10.1038/bmt.2015.117, indexed in Pubmed: 26052913.
67. Diaz-de-Heredia C, Bresters D, Faulkner L, et al. Recommendations on hematopoietic stem cell transplantation for patients with Diamond-Blackfan anemia. On behalf of the Pediatric Diseases and Severe Aplastic Anemia Working Parties of the EBMT. Bone Marrow Transplant. 2021; 56(12): 2956–2963, doi: 10.1038/s41409-021-01449-w, indexed in Pubmed: 34462566.
68. Rotulo GA, Beaupain B, Rialland F, et al. HSCT may lower leukemia risk in ELANE neutropenia: a before-after study from the French Severe Congenital Neutropenia Registry. Bone Marrow Transplant. 2020; 55(8): 1614–1622, doi: 10.1038/s41409-020-0800-1, indexed in Pubmed: 31992846.
69. Cesaro S, Donadieu J, Cipolli M, et al. Stem cell transplantation in patients affected by shwachman-diamond syndrome: expert consensus and recommendations from the EBMT severe aplastic anaemia working party. Transplant Cell Ther. 2022; 28(10): 637–649, doi: 10.1016/j.jtct.2022.07.010, indexed in Pubmed: 35870777.
70. Fioredda F, Iacobelli S, Korthof ET, et al. Outcome of haematopoietic stem cell transplantation in dyskeratosis congenita. Br J Haematol. 2018; 183(1): 110–118, doi: 10.1111/bjh.15495, indexed in Pubmed: 29984823.
71. Wynn R, Schulz A. Inborn errors of metabolism and osteopetrosis. In: Sureda A, Corbacioglu S, Greco R. et al. ed. EBMT Handbook – Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. Springer, Cham 2024: 819–824.
72. Boelens JJ, Aldenhoven M, Purtill D, et al. Eurocord, Inborn Errors Working Party of European Blood and Marrow Transplant group, Duke University Blood and Marrow Transplantation Program, Centre for International Blood and Marrow Research. Outcomes of transplantation using various hematopoietic cell sources in children with Hurler syndrome after myeloablative conditioning. Blood. 2013; 121(19): 3981–3987, doi: 10.1182/blood-2012-09-455238, indexed in Pubmed: 23493783.
73. Guffon N, Pettazzoni M, Pangaud N, et al. Long term disease burden post-transplantation: three decades of observations in 25 Hurler patients successfully treated with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Orphanet J Rare Dis. 2021; 16(1): 60, doi: 10.1186/s13023-020-01644-w, indexed in Pubmed: 33517895.
74. Armstrong N, Olaye A, Noake C, et al. A systematic review of clinical effectiveness and safety for historical and current treatment options for metachromatic leukodystrophy in children, including atidarsagene autotemcel. Orphanet J Rare Dis. 2023; 18(1): 248, doi: 10.1186/s13023-023-02814-2, indexed in Pubmed: 37644601.
75. Engelen M, van Ballegoij WJC, Mallack EJ, et al. International recommendations for the diagnosis and management of patients with adrenoleukodystrophy: a consensus-based approach. Neurology. 2022; 99(21): 940–951, doi: 10.1212/WNL.0000000000201374, indexed in Pubmed: 36175155.
76. Moser AB, Jones RO, Hubbard WC, et al. Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy. Int J Neonatal Screen. 2016; 2(4), doi: 10.3390/ijns2040015, indexed in Pubmed: 31467997.
77. https://www.ebmt.org/ebmt/news/report-inborn-errors-working-party-annual-conference-22-24-september-2023-graz-austria..
78. Falkowska A, Bachnacka A, Mielcarek-Siedziuk M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in inborn errors of metabolism — Polish experience. Bone Marrow Transplant. 2013; 58(Suppl. 1): 578–630.
79. Alexander T, Greco R, Snowden JA. Hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune disease. Annu Rev Med. 2021; 72: 215–228, doi: 10.1146/annurev-med-070119-115617, indexed in Pubmed: 33106103.
80. Achini-Gutzwiller FR, Snowden JA, Corbacioglu S, et al. EBMT Autoimmune Diseases (ADWP) and Paediatric Diseases (PDWP) Working Parties. Haematopoietic stem cell transplantation for severe autoimmune diseases in children: A review of current literature, registry activity and future directions on behalf of the autoimmune diseases and paediatric diseases working parties of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Br J Haematol. 2022; 198(1): 24–45, doi: 10.1111/bjh.18176, indexed in Pubmed: 37655707.
81. Greco R, Alexander T, Burman J, et al. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Autoimmune Diseases Working Party (ADWP), Infectious Diseases Working Party (IDWP), Pediatric Working Party (PWP), Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy (ISCT) and EBMT (JACIE), EBMT Nurses Group and Patient Advocacy Committee. Hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases in the time of COVID-19: EBMT guidelines and recommendations. Bone Marrow Transplant. 2021; 56(7): 1493–1508, doi: 10.1038/s41409-021-01326-6, indexed in Pubmed: 34031556.
82. Greco R, Labopin M, Badoglio M, et al. Allogeneic HSCT for Autoimmune Diseases: A Retrospective Study From the EBMT ADWP, IEWP, and PDWP Working Parties. Front Immunol. 2019; 10: 1570, doi: 10.3389/fimmu.2019.01570, indexed in Pubmed: 31333680.
83. Burman J, Kirgizov K, Carlson K, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for pediatric multiple sclerosis: a registry-based study of the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and Pediatric Diseases Working Party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Bone Marrow Transplant. 2017; 52(8): 1133–1137, doi: 10.1038/bmt.2017.40, indexed in Pubmed: 28319075.
84. Barzaghi F, Amaya Hernandez LC, Neven B, et al. Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) and the Inborn Errors Working Party (IEWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Long-term follow-up of IPEX syndrome patients after different therapeutic strategies: An international multicenter retrospective study. J Allergy Clin Immunol. 2018; 141(3): 1036–1049.e5, doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.041, indexed in Pubmed: 29241729.
85. Snowden JA, Panés J, Alexander T, et al. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), Autoimmune Diseases Working Party (ADWP), Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy (ISCT) and EBMT (JACIE). Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation (AHSCT) in Severe Crohn's Disease: A Review on Behalf of ECCO and EBMT. J Crohns Colitis. 2018; 12(4): 476–488, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx184, indexed in Pubmed: 29325112.
86. Rabusin M, Snowden JA, Veys P, et al. European Group for Blood and Marrow Transplantation Autoimmune Diseases and Paediatric Disease Working Parties. Long-term outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for severe treatment-resistant autoimmune cytopenia in children. Biol Blood Marrow Transplant. 2013; 19(4): 666–669, doi: 10.1016/j.bbmt.2012.12.008, indexed in Pubmed: 23253561.
87. Silva JMF Ladomenou F, Carpenter B, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe, refractory juvenile idiopathic arthritis. Blood Adv. 2018; 2(7): 777–786, doi: 10.1182/bloodadvances.2017014449, indexed in Pubmed: 29618462.