

INDIKACIJE ZA TRANSPLANTACIJU KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA U DJECE

LJUBICA RAJIĆ, RANKA FEMENIĆ, ERNEST BILIĆ, JOSIP KONJA*

Transplantacija krvotvornih matičnih stanica (TKMS) rutinski je postupak u liječenju djece s hematološkim, onkološkim i imunološkim bolestima. Alogeničnom TKMS zamjenjuje se hematopoetsko tkivo domaćina onim od davatelja, dok je glavni cilj autologne TKMS skratiti period aplazije nakon primjene kemoterapije visokim dozama i radioterapije u svrhu intenzifikacije liječenja. TKMS je uvijek indicirana u bolesnika u kojih bi nastavak liječenja konvencionalnom (radio) kemoterapijom doveo do značajno kraćeg preživljenja bez znakova bolesti. Autori u ovom radu iznose indikacije za TKMS u djece sa hematološkim, onkološkim i imunološkim bolestima.

Deskriptori: TRANSPLANTACIJA KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA, DJECA, INDIKACIJE

Prije tri desetljeća, transplantacija krvotvornih matičnih stanica (TKMS) bila je eksperimentalni postupak i zadnji terapijski pokušaj u bolesnika u terminalnoj fazi zloćudnih bolesti. Danas je, međutim, TKMS rutinski postupak za liječenje djece s različitim hematološkim, onkološkim i imunološkim bolestima. Alogeničnom TKMS zamjenjuje se hematopoetsko tkivo domaćina onim od davatelja, dok je glavni cilj autologne TKMS skratiti period aplazije nakon primjene velikih doza kemo i radioterapije u cilju intenzifikacije liječenja.

Općenito, TKMS je indicirana u bolesnika u kojih bi nastavak liječenja konvencionalnom (radio) kemoterapijom doveo do značajno kraćeg preživljenja bez znakova bolesti. To, međutim, ne podrazumijeva da će svaki bolesnik biti liječen transplantacijom KMS. Europska udru-

ga za transplantaciju krvotvornih matičnih stanica (EBMT) donijela je 2004. godine nove, izmijenjene smjernice za TKMS u djece u skladu s praksom većine europskih centara (1). Na taj je način transplantacija razvrstana u odnosu na dob bolesnika, dijagnozu i stadij bolesti, te izvor krvotvornih matičnih stanica.

Prvi ograničavajući faktor za primjenu alogenične TKMS (alo-TKMS) u djece jest pitanje davatelja KMS. Naime, samo 25%-30% djece s indikacijom za alo-TKMS imaju HLA-podudarnog srodnog davatelja. U nedostatku HLA-podudarnog srodnika primjenjuje se alo-TKMS podrijetlom od nesrodnog HLA-podudarnog davatelja registriranog u jednom od europskih ili američkih registara dobrovoljnih davatelja KMS (1-2). U odnosu na vrst (izvor) KMS, danas se primjenjuje transplantacija koštane srži, perifernih matičnih stanica i krvi pupkovine (2-4).

Koštana srž bila je jedini izvor KMS sve do otkrića da citostatici i citokini primijenjeni in vivo mogu "mobilizirati" KMS iz koštane srži u perifernu krv, odnosno da krv pupkovine sadrži biološki vrijedne KMS u dostatnom broju za uspješno prihvaćanje presatka u djece. To je snažno potaknulo razvoj tehnika za

prikupljanje perifernih matičnih stanica, odnosno osnivanje banaka krvi pupkovine (2). Napredak tehnologije (posebice u imunologiji) doveo je do otkrića specifičnih biljega (kao što su CD34 i CD133) koji su izraženi na nezrelim (matičnim i prethodničkim) krvotvornim stanicama, što je omogućilo razvoj metoda izdvajanja CD34+ stanica iz transplantata. Nova područja intenzivnog istraživanja u okviru TKMS u djece jest nemijeloablativna transplantacija (tzv. mini-TKMS) u kojoj se primjenjuje imunosupresija primatelja uz naknadnu transplantaciju KMS (3).

Hrvatska Nacionalna skupina za hematologiju (NASH) usvojila je indikacije za liječenje alogeničnom transplantacijom KMS u djece. Pri tome je važno napomenuti da evaluaciju svih nalaza i konačno mišljenje, odnosno suglasnost, daje Transplantacijski tim pri Zavodu za hematologiju Interne klinike KBC Zagreb. Općenito priznate indikacije za TKMS u djece prema preporukama EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) za TKMS na (Tablici 1) (1-5).

*Klinički bolnički centar Zagreb
Klinika za pedijatriju
Medicinskog fakulteta u Zagrebu
Zavod za hematologiju i onkologiju

Adresa za dopisivanje:
Doc. dr. sci. Ljubica Rajić
Klinički bolnički centar Zagreb
Klinika za pedijatriju Šalata
Zavod za hematologiju i onkologiju
10000 Zagreb, Šalata 3
E-mail: ljubica.rajic@yahoo.com

Tablica 1.

Preporuke EBMT za transplantaciju krvotvornih matičnih stanica u djece (1)

Table 1

EBMT guidelines for hematopoietic stem cell transplantation in children (1)

Bolest	Stadij bolesti	Srodna alo-TKMS	Nesrodna alo-TKMS	Autologna TKMS
Akutna mijeloična leukemija	CR1 (niskog rizika)	NP	NP	NP
	CR1 (visokog rizika)	R	NP	R
	CR2	R	KZP	R
Akutna limfatična leukemija	CR1 (niskog rizika)	NP	NP	NP
	CR1 (visokog rizika)	KZP	KZP	NR
	CR2	R	R	KZP
	>CR2	R	R	KZP
Kronična mijeloična leukemija	Kronična faza	R	R	KZP
	Uznepredovala bolest	R	KZP	NP
Non-Hodgkinovi limfomi	CR1 (niskog rizika)	NP	NP	NP
	CR1 (visokog rizika)	KZP	KZP	KZP
	CR2	R	KZP	KZP
Hodgkinova bolest	CR1	NP	NP	NP
	1. relaps, CR2	KZP	PS	R
Mijelodisplazija		R	KZP	NP
Solidni tumori	Zametnih stanica	NP	NP	KZP
	Ewingov sarkom	NP	NP	KZP
	Sarkom mekih tkiva	NP	NP	KZP
	Neuroblastom	NP	NP	KZP
	Wilmsov tumor	NP	NP	KZP
	Osteogeni sarkom	NP	NP	PZS
	Tumori mozga	NP	NP	KZP
Imunodeficijencije		R	R	--
Talasemija		R	NP	--
Aplastična anemija		R	KZP	--
Anemija srpastih stanica		R	NP	--
Urodene greške metabolizma		KZP	KZP	--
Autoimunost		NP	NP	PS

CR kompletne remisija; R rutinski (ili standardni) postupak u centrima koji imaju odgovaraju u infrastrukturu prema kriterijima EBMT; NP nije općenito preporučeno; KZP u odobrenim kliničkim znanstvenim protokolima; R/PS moguće odobrenje razvojnih ili pilot-studija u specijalnim transplantacijskim centrima

Indikacije za transplantaciju krvotvornih matičnih stanica u djece

Kongenitalne imunodeficijencije

Primarne imunodeficijencije, uključujući sindrom teške složene imunodeficijencije (SCID), Wiskott-Aldrichov sindrom, T-staničnu imunodeficijenciju i Chediak-Higashijev sindrom, mogu se uspješno liječiti transplantacijom KMS. Djeca s *teškom složenom imunodeficijencijom* (SCID) obavezno se liječe transplantacijom matičnih stanica od srodnih HLA-podudarnih davatelja. Imunosupresivna terapija prije transplantacije nije potrebna, a preživljenje bez znakova

bolesti iznosi 60%-80% (2, 5). Ako bolesnik nema HLA-podudarnog davatelja, tada i roditelj može biti davatelj (*haploidentična transplantacija*), ali uz prethodno odstranjenje limfocita T iz presatka čime se smanjuje rizik od GVHD. Uspjeh transplantacije u tom slučaju iznosi 50%-75% (5).

Genetski uvjetovane bolesti

TKMS se primjenjuje i u liječenju bolesnika s Fanconijevom anemijom, te u bolesnika s mukopolisaharidozom (npr. Hurlerovim sindromom), mukopolidozom (adrenoleukodistrofijom), Gaucherovom bolesti i osteopetrozom (2,

5). U djece s Fanconijevom anemijom primjenjuje se transplantacija KMS od zdravog HLA-podudarnog srodnika ili (ukoliko ga nema) od nesrodnog HLA-podudarnog davatelja.

Hematološke nemaligne bolesti

Hematološke bolesti u kojih je indicirana TKMS uključuju tešku stečenu aplastičnu anemiju (TSAA), β -talasemiju i anemiju srpastih stanica. Terapija izbora za *tešku stečenu aplastičnu anemiju* jest alogenična TKMS u djece koja imaju srodnog HLA-podudarnog davatelja. Dugotrajno preživljenje (80%-85%) rezultira u djece koja nisu prethodno po-

litransfundirana, dok je u politransfundirane djece taj postotak manji (50%-55%) (2, 5). Djeca koja nemaju srodnog HLA-podudarnog davatelja liječe se imunosupresivnom terapijom, a tek u slučaju neuspješnog liječenja postoji indikacija za nesrodnu HLA-podudarnu TKMS. *Beta-talasemija* je prirođena bolest koja se potencijalno može izliječiti transplantacijom KMS. U slučaju HLA-podudarnog srodnog davatelja, jednogodišnje preživljenje bez znakova bolesti iznosi oko 75%. Pacijenti koji nisu imali hepatomegaliiju ili portalnu hipertenziju imaju bolji ishod liječenja nego li pacijenti s jednim ili oba rizična faktora (preživljenje 94% vs. 77% vs. 53%) (2, 5).

Hematološke maligne bolesti

Akutna limfoblastična leukemija (ALL)

Suvremeni kemoterapijski protokoli za liječenje ALL u djece izuzetno su učinkoviti, a to rezultira dugotrajnim preživljenjem bez znakova bolesti u oko 75% bolesnika (2, 4, 5). Međutim, djeca u kojih dođe do relapsa bolesti imaju lošu prognozu. Karakteristike bolesnika s visokom rizikom za relaps bolesti uključuju dob (<12 mj.), citogenetske aberacije t(9; 22), t(4; 11) i hipodiploidiju, nepostizanje remisije 33. dana od početka indukcijske kemoterapije, kao i veliku tumorsku masu ($L > 100 \times 10^9/L$). Zbog uspjeha kemoterapije, TKMS u djece s ALL najčešće se provodi nakon prvog relapsa, tj. u drugoj remisiji bolesti (2, 4, 5).

U djece u kojih relaps nastupi tijekom kemoterapije, preživljenje bez znakova bolesti iznosi <10%, a u one s relapsom nakon godine dana od završetka kemoterapije preživljenje iznosi oko 30%. Srodna i nesrodna HLA-podudarna TKMS u drugoj remisiji ALL rezultira preživljenjem u 40%-60% djece, što govori da se taj način liječenja treba omogućiti svojoj djeci s ALL u drugoj remisiji ALL, pod uvjetom da imaju HLA-podudarnog davatelja. Ukoliko nemaju srodnog davatelja, kreće se u pretraživanje europskih registra nesrodnih-HLA podudarnih dobrovoljnih davatelja, ali samo nakon što to razmotri i odobri Tim za transplantaciju krvotvornih matičnih stanica pri Zavodu za hematologiju Interne klinike

KBC Zagreb. U prvoj remisiji ALL transplantiraju se samo bolesnici visokog rizika za relaps bolesti, tj. Ph+ALL, dok jenačka ALL i bolesnici koji ne postignu remisiju nakon indukcijskog protokola. Primjenjuje se srodna i nesrodna TKMS od HLA-podudarnog davatelja (2).

Akutna mijeloična leukemija (AML)

Za razliku od ALL, preživljenje bez znakova bolesti u djece s AML liječene standardnom kemoterapijom iznosi svega 40%-45% (2, 4, 5). Stoga i ne čudi preporuka EBMT da se bolesnici s AML visokog rizika rutinski transplantiraju već u 1. kompletnoj remisiji bolesti. Primjenjuje se srodna alogenična ili autologna TKMS. To se temelji na opažanjima boljeg preživljenja u djece transplantirane HLA-podudarnim KMS (ili s razlikom u jednom lokusu) u odnosu na kemoterapiju (4, 5). U djece s AML visokog rizika, koja nemaju HLA-podudarnog davatelja (a u tu skupinu spada čak 75% djece s AL), predviđena je autotransplantacija KMS. Dosadašnji rezultati s nesrodnom HLA-podudarnom TKMS ograničeni su primjenom ovog oblika liječenja uglavnom na djecu s AML u relapsu, odnosno u drugoj remisiji bolesti (4).

Kronična mijeloična leukemija

Alogenična TKMS učinkovita je metoda liječenja djece s kroničnom mijeloičnom leukemijom (KML) (2, 4, 5). Preživljenje bez znakova bolesti nakon TKMS ovisi o stadiju bolesti u vrijeme transplantacije: u kroničnoj fazi ono iznosi 50%-80%, u uznapredovanoj fazi, tj. akceleraciji 35%-40%, dok u blastičnoj krizi svega 10%-20% (4, 5). U bolesnika u kroničnoj fazi najbolji prognostički pokazatelj jest vrijeme od postavljanja dijagnoze do transplantacije: preživljenje bolesnika iznosi 80%-85% ako se transplantiraju unutar jedne godine od dijagnoze, a pada na 50%-60% ako od dijagnoze do TKMS proteknu više od dvije godine. Za bolesnike u kroničnoj fazi koji nemaju srodnog HLA-podudarnog davatelja (ili davatelja s jednim različitim lokusom) preporučuje se nesrodna HLA-podudarna TKMS. Rezultati su usporedivi s onim za srodnu HLA-podudarnu TKMS.

Juvenilna KLM

To je rijetka mijeloproliferativna bolest koja se javlja u djece mlađe od 5 godina i koja ne pokazuje dobar odgovor na uobičajeno liječenje. Alogenična TKMS rezultirala je preživljenjem bez znakova bolesti u 25%-31% bolesnika (4). Osnovni razlog neuspjeha transplantacije jest relaps bolesti, što se pokušava liječiti primjenom trans-retinoične kiseline (ATRA).

Maligni limfomi

Prognoza Hodgkinove bolesti u djece je vrlo dobra, a relapsi su rijetki. U tim slučajevima preporučuje se autologna transplantacija krvotvornih matičnih stanica (2-5). U bolesnika s ne-Hodgkinovim limfomom (NHL) preporučene smjernice za TKMS odgovaraju onima za ALL.

Solidni tumori u djece

U djece sa solidnim tumorima, transplantacija KMS indicirana je samo u slučaju relapsa osnovne bolesti, kada se obično primjenjuje autologna TKMS (6, 8, 9). Auto-TKMS uključuje primjenu kemoterapije visokim dozama, nakon čega se reinfundiraju prethodno zamrznute autologne krvotvorne matične stanice koštane srži ili periferne krvi uz primjenu hematopoetskih faktora rasta. Glavne indikacije za auto-TKMS u djece su prognostičko nepovoljni solidni tumori, uključujući rezistentne tumore ili relaps, nalaz metastaza pri dijagnozi, nepotpunu kiruršku resekciju, kao i nepovoljne histološke i biološke značajke tumora. Dok je uloga auto-TKMS dobro etablirana u liječenju metastatskog (diseminiranog) neuroblastoma u djece u dobi >1 godine, korist od auto-TKMS u drugih solidnih tumora treba se utvrditi.

Neuroblastom

Djeca u dobi iznad godine dana sa zahvaćenim kostima ili koštanom srži pri dijagnozi neuroblastoma imaju izuzetno lošu prognozu kada se liječe konvencionalnom terapijom (preživljenje <10% unutar 3 godine) (6-8). Primjena auto-TKMS početkom 80-ih godina dovela

je do produženja preživljenja bolesnika s neuroblastomom. Taj povoljni učinak auto-TKMS jasno su pokazali rezultati istraživanja Children's Cancer Group na skupini djece s neuroblastomom pretežito (85%) stadija IV (10). Trogodišnje preživljenje bez znakova bolesti za skupinu djece s neuroblastomom nakon auto-TKM iznosilo je 34%, a u skupini djece liječene konvencionalnom kemoterapijom svega 18%. Međutim, valja napomenuti da je sveukupno preživljenje bilo podjednako u obje grupe, razlog tome jest činjenica da je auto-TKMS bila primijenjena kao zadnji (engl. salvage) pokušaj liječenja u oko 15% djece s progresijom bolesti nakon neuspjeha konvencionalne terapije. To ujedno znači da je status bolesti prije auto-TKMS jedan od ključnih prognostičkih faktora u djece s neuroblastomom (6, 8). Ostali prognostički faktori uključuju perzistentne lezije kostiju i zahvaćenost koštane srži.

Pitanje čišćenja transplantata u metastatskom neuroblastomu i dalje je predmet rasprava (10-11). Naime, budući da rezultati nakon alogenične TKMS nisu bolji od autologne TKMS, ta činjenica govori protiv potrebe za čišćenjem transplantata od rezidualnih tumorskih stanica (11-12). I način na koji dolazi do relapsa bolesti ukazuje da je rezidualna bolest, a ne tumorske stanice u transplantatu izvor relapsa. Nasuprot tome, postoje izvješća da su *in vitro* genetski modificirane tumorske stanice u transplantatu kasnije nađene na mjestu relapsa (12). To ukazuje na potrebu daljnjih kontroliranih kliničkih studija kako bi se riješilo pitanje čišćenja autolognog transplantata u liječenju neuroblastoma.

Suvremeni pristup liječenja neuroblastoma autolognom TKMS uključuje razvoj strategija za eliminaciju minimalne ostatne bolesti nakon transplantacije. U tu svrhu primijenjeni su lijekovi koji potiču diferencijaciju stanica, kao npr. 13-cis-retinoična kiselina, pasivna imunoterapija s pomoću protutijela na biljeg neuroblastoma (npr. anti-gangliozidna GD2 protutijela) ili aktivna nespecifična imunoterapija s pomoću interleukina 2 (13-15). Nove nade se polažu u tzv. staničnu vakcinaciju modificiranim autolognim tumorskim stanicama (8).

Ewingovi tumori

To su drugi po učestalosti koštani tumor dječje dobi i adolescencije. U tu skupinu ubrajaju se Ewingov sarcom, periferni primitivni neuroektodermalni tumori (pPNET) i atipični Ewingov sarkom (8). Konvencionalno kliničko stupnjevanje bolesti otkriva metastatski oblik u 20%-25% bolesnika pri dijagnozi. Ti bolesnici imaju vrlo lošu prognozu. Premda je intenzifikacija liječenja lokalizirane bolesti povećala sveukupno preživljenje bolesnika, metastatski oblik bolesti uz konvencionalnu kemoterapiju i dalje je imao vrlo lošu prognozu (<30%) (11). Slično vrijedi i za bolesnike sa lokaliziranom bolesti koji su slabo odgovorili na uvodnu terapiju. Te dvije skupine bolesnika kandidati su za liječenje autolognom transplantacijom KMS.

Prema podacima Europskog udruženja za transplantaciju koštane srži (EBMT), 5-godišnje preživljenje bolesnika s metastatskim Ewingovim tumorom iznosila je 41% nakon auto-TKMS uz primjenu busulfana, za razliku od svega 14% ako je prije transplantacije primijenjeno zračenje cijelog tijela (16). Međutim, rezultati većine studija ipak pokazuju da je sveukupno preživljenje bolesnika nakon auto-TKMS još uvijek nisko i kreće se oko 30% unutar 5 godina. To ukazuje da se točna uloga auto-TKMS u te bolesti još uvijek treba utvrditi. Pri tome se sve više pažnje posvećuje otkrivanju minimalne ostatne bolesti (procjeni rizika), kontaminaciji transplantata tumorskim stanicama kao izvoru relapsa bolesti, kao i ispitivanju novih lijekova u kombinaciji s postojećim kemoterapeutima (8).

Wilmsov tumor

Većina bolesnika s Wilmsovim tumorom uspješno se liječi primjenom umjerenih doza kemoterapije i kirurškim zahvatom, čak i u slučaju stadija IV. Međutim, još uvijek nema standardizirane terapije za bolesnike u relapsu ili one s refrakternom bolesti (oko 15%) (8). Preživljenje tih bolesnika iznosi oko 30% nakon ponovne primjene konvencionalne kemoterapije. S obzirom na kemosenzitivnost tumora, mnoge grupe primijenile su autolognu TKMS u bolesnika s

nepovoljnim prognostičkim faktorima. Prema izvještaju Francuske pedijatrijske onkološke grupe, u tih je bolesnika trogodišnje preživljenje bez znakova bolesti nakon autologne TKMS iznosilo 50% ± 17% (17). Zanimljivo je da je bolje preživljenje uočeno u skupini bolesnika liječenih u drugoj remisiji ili u parcijalnoj remisiji.

Tumori mozga

Tumori središnjeg živčanog sustava su najčešći solidni tumori dječje dobi. Uobičajeni način liječenja uključuje kombinaciju kirurškog zahvata i radioterapije, izuzev u slučaju meduloblastoma u kojem adjuvantna kemoterapija omogućuje odgađanje profilaktične radioterapije u male djece (18). Nažalost, krvno-moždana barijera ograničava broj lijekova koji se mogu primijeniti u konvencionalnom liječenju ili za auto-TKMS. Kao i slučaju drugih tumora dječje dobi, auto-TKMS primijenjena je u djece s nepovoljnom prognozom, tj. u bolesnika s progresivnom bolesti, diseminiranom bolesti ili nakon relapsa. Dosadašnji rezultati primjene auto-TKMS u djece s tumorima mozga pokazuju da se relativno dobar učinak postiže u djece bez prethodnog zračenog tumora. Prema Children's Cancer Group, dvogodišnje preživljenje bez znakova bolesti iznosilo je 38%, ali terapija nije bila učinkovita ako je primijenjena nakon neuspjeha konvencionalne kemoterapije (8).

Osteosarkom

U malobrojnih bolesnika s osteosarkomom koji su liječeni autolognom TKMS dugotrajni učinak opažen je u oko 30%-40% bolesnika s nepovoljnom prognozom (diseminirani oblik) (6-8). Za prosudbu uloge auto-TKM u liječenju osteosarkoma potrebne su randomizirane kliničke studije sa znatno većim brojem bolesnika.

LITERATURA

1. Link H, Semitz N, Gratwohl A, Goldman JM. Standards for specialist units undertaking blood and marrow stem cell transplants-recommendations from the Accreditation Subcommittee of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Bone Marrow Transpl 1995; 16: 733-63.

2. Apperley JF, Gluckman E, Gratwohl A, Craddock C (ur.). The EBMT Handbook. Blood and Marrow Transplantation. 2000 Revised Edition. EBMT & European School of Haematology, Paris, France, 2000.
3. Gross TG, Egeler RM, Smith FO. Pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Oncol* 2001; 15 (5): 795-808.
4. Sanders JE. Bone marrow transplantation for pediatric malignancies. *Ped Clin North Am* 1997; 44 (4): 1005-20.
5. Rajić Lj, Labar B. Transplantacija koštane srži u djece s malignim bolestima. *Pedijatrija danas* 1998; 53-60.
6. Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. II edition. New York: Churchill Livingstone, 1995.
7. Trigg ME. Milestones in the development of pediatric hematopoietic stem cell transplantation-50 years of progress. *Pediatr Transplant* 2002; 6 (6): 465-74.
8. Michon J, Schleiermacher G. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for paediatric solid tumours. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 1999; 12 (1-2): 247-59.
9. Rajić Lj. Transplantacija krvotvornih matičnih stanica u djece sa solidnim tumorima. *Paediatr Croat* 2003; 47 (Supl 3): 103-6.
10. Matthay KK, Harris R, Reynolds CP et al. Improved event-free survival for autologous bone marrow transplantation vs chemotherapy in neuroblastoma: a phase III randomized Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol*, (abstract) 1998; 17: 525.
11. Matthay KK, Seeger RC, Reynolds CP, Stram DO, O'Leary MC, Harris RE, Selch M, Atkinson JB, Haase GM, Ramsay NK. Allogeneic versus autologous purged bone marrow transplantation for neuroblastoma: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1994; 12 (11): 2382-9.
12. Rill DR, Santana VM, Roberts WM, Nilson T, Bowman LC, Krance RA, Heslop HE, Moen RC, Ihle JN, Brenner MK. Direct demonstration that autologous bone marrow transplantation for solid tumors can return a multiplicity of tumorigenic cells. *Blood* 1994; 84 (2): 380-3.
13. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, Stram DO, Harris RE, Ramsay NK, Swift P, Shimada H, Black CT, Brodeur GM, Gerbing RB, Reynolds CP. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. *Children's Cancer Group. Engl J Med* 1999; 341 (16): 1165-73.
14. Cheung NK, Kushner BH, Cheung IY, Kramer K, Canete A, Gerald W, Bonilla MA, Finn R, Yeh SJ, Larson SM. Anti-G(D2) antibody treatment of minimal residual stage 4 neuroblastoma diagnosed at more than 1 year of age. *J Clin Oncol* 1998; 16 (9): 3053-60.
15. Michon J, Negrier S, Coze C, Mathiot C, Frappaz D, Oskam R, Pacquement H, Quintana E, Bouffet E, Bernard JL. Administration of high-dose recombinant interleukin 2 after autologous bone marrow transplantation in patients with neuroblastoma: toxicity, efficacy and survival. A Lyon-Marseille-Curie-east of France Group Study. *Prog Clin Biol Res* 1994; 385: 293-300.
16. Craft A, Cotterill S, Malcolm A, Spooner D, Grimer R, Souhami R, Imeson J, Lewis I. Ifosfamide-containing chemotherapy in Ewing's sarcoma: The Second United Kingdom Children's Cancer Study Group and the Medical Research Council Ewing's Tumor Study. *J Clin Oncol* 1998; 16 (11): 3628-33.
17. Pein F, Michon J, Valteau-Couanet D, Quintana E, Frappaz D, Vannier JP, Philip T, Bergeron C, Baranzelli MC, Thyss A, Stephan JL, Boutard P, Gentet JC, Zucker JM, Tournade MF, Hartmann O. High-dose melphalan, etoposide, and carboplatin followed by autologous stem-cell rescue in pediatric high-risk recurrent Wilms' tumor: a French Society of Pediatric Oncology study. *J Clin Oncol* 1998; 16 (10): 3295-301.
18. Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP, Friedman HS, Burger PC, Cohen ME, Sanford RA, Mulhern RK, James HE, Freeman CR et al. Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. *N Engl J Med* 1993; 328 (24): 1725-31.

Summary

INDICATIONS FOR HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN CHILDREN

Lj. Rajić, R. Femenić, E. Bilić, J. Konja

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is nowadays a routine procedure for the treatment of children with hematological, oncological and immunological diseases. In allogeneic HSCT, recipient's haematopoietic tissue is replaced by that of the donor, whereas the goal of autologous HSCT is to shorten the period of aplasia after high-dose chemotherapy/radiation intensification treatment. HSCT is indicated in patients in whom the continuation of conventional radio-chemotherapy will result in significant shorter disease-free survival. In this paper, the authors present the most recent viewpoints on the indications for HSCT in children with hematological, oncological and immunological diseases.

Descriptors: HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION, CHILDREN, INDICATION