

## BEYİN TÜMÖRLERİNDE HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLI

Deniz KOÇAK GÖL<sup>1</sup>Alper ÖZCAN<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Hematopoietik kök hücre nakli; hematolojik malignite, hemoglobino patiler, kemik iliği yetersizlikleri, immün yetersizlikler, doğuştan metabolik bozukluklar gibi çocukluk çağındaki pek çok hastalığın tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. Bazılarında tedavi protokollerinin bir parçası iken, bazılarında ise en baş tedavi seçeneğidir. 1957'de Thomas ve ark. tarafından ilk allojenik kök hücre nakli gerçekleştirilmiştir.<sup>1</sup> İnsan lökosit antijenlerinin (HLA) tanımlanması; hasta ve donör arasındaki doku uyumunu mümkün kılarak nakil başarısındaki en önemli adımı sağlamıştır. İlk kök hücre nakli başarısı 1968 yılında Wiskott-Aldrich ve ağır kombine immün yetersizlik (SCID) tanıli olgularla olmuştur.<sup>2,3</sup> Çocuklarda ise; 1973'de beş yaşında SCID tanıli bir olguda ilk başarılı akraba dışı vericiden nakil yapılmış olup; günümüzde yılda 20. 000, toplamda 200.000'i geçen nakil yapılmaktadır. Yakın dönemde kordon kanı, periferik kan kök hücre (PKKH) gibi diğer kök hücre kaynaklarının da kullanılması ile 'kemik iliği nakli' yerine 'hematopoietik kök hücre nakli' terimi tercih edilmektedir.<sup>4</sup> Birçok hastalık grubunda ilk sırada yer alan kök hücre nakli, çocukluk çağı

solid tümörlerinde de sağ kalımda etkili olabileceği bildirilmiştir. Solid tümörler içerisinde beyin tümörlerinin yanı sıra nöroblastom, ewing sarkom, germ hücreli tümör, wilms tümörü, retinoblastom da yer almaktadır. Bu alanda yapılan birçok araştırmaya rağmen, tek bir solid tümör, çocuklarda HKHN, standart bir endikasyon olarak kabul edilemez. Bunun tek istisnası nöroblastom olabilir (1 yaşından büyük, evre 4 veya n-myc pozitif / kromozom 1p delesyonlu düşük evreler), ancak nakil protokollere uygun olarak yapılmalıdır. Bu tedavi rejiminde sağ kalım oranı da yüksek olarak belirtilmektedir.<sup>5</sup>

Solid tümürlü çocuklar, aşağıdaki durumlarda yüksek doz kemoterapiyi takiben HKHN den yararlanabilir:<sup>5</sup>

- » Germ hücreli tümörler: Progresif hastalık veya relaps sonrası
- » Yumuşak doku sarkomu: Evre IV veya rezeke edilemeyen relaps sonrası
- » Ewing sarkomu: Evre IV ve lokalize relaps sonrası
- » Nöroblastom: 1 yaşından büyük bir çocukta evre 4, kromozom 1p delesyonu ve/veya n-myc amplifikasyonu olan daha düşük evreler

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji BD., deniz\_3858@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-1853-3780

<sup>2</sup> Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji BD., dralperozcan@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6100-1205

Gelişmekte olan beyin üzerindeki önemli olumsuz etkileri nedeniyle küçük çocuklarda radyoterapiden kaçınmaya çalışılırken; radyasyon tedavisi almayan çocukların prognozunun son derece kötü olduğu görülmüştür. Sonuç olarak, birçok protokol artık radyoterapiyi tedavi rejimine dahil ediyor, küçük çocuklara fokal radyasyon ve yaşlı hastalarda tümör yatağını arttıran kraniyospinal radyoterapi uygulamaktadır. Bildirilen en başarılı kemoterapi rejimleri, alkile edici ajanlar, yüksek doz metotreksat veya yüksek doz kemoterapi ile HKHN tedaviyi içermektedir.<sup>21</sup>

## EPENDİMOM

Ependimom, tüm olguların %8-10'unu oluşturan üçüncü en yaygın pediatrik SSS tümörüdür. İnfratentoryal veya supratentoryal yerleşimli olarak ortaya çıkabilir. Dördüncü ventrikül en yaygın yerleşim yeridir.<sup>6</sup> Tek başına cerrahi ile nüks oranı yüksek olduğundan tedavi temelinin maksimum cerrahi rezeksiyon ve ardından radyoterapiden oluşmaktadır. Konvansiyonel dozda kemoterapiye zayıf olan yanıt durumu göz önüne alınarak yüksek doz kemoterapi ve olog HKHN kurtarma tedavisi olarak araştırılmıştır. Günümüzde beyin sapı gliomu ve yüksek dereceli gliomlarda HKHN tedavisinin yararlı olduğunu gösteren kanıtlar bulunmamaktadır.<sup>22</sup>

Sonuç olarak; SSS tümörlerinin tedavi planı multimodaldır ve HKHN de bu tedavi modelleri arasında yer almaktadır. Bu tedavi seçeneğinin bazı olgularda radyoterapinin tedaviden tamamen çıkarılması ya da ertelenmesinde katkıda bulunduğu unutulmamalıdır. Nakil deneyimlerinin de artması ile gelecekte umut verici sonuçlar ortaya çıkabilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Thomas ED, Lochte HL, Jr., Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med* 1957;257:491-496.
2. Buckley RH, Lucas ZJ, Hattler BG, Jr., Zmijewski CM, Amos DB. Defective cellular immunity associated with chronic mucocutaneous moniliasis and recurrent staphylococcal botryomycosis: immunological reconstitution by allogeneic bone marrow. *Clin Exp Immunol* 1968;3:153-169.
3. Bach FH, Albertini RJ, Joo P, Anderson JL, Bortin MM. Bone-marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Lancet* 1968;2:1364-1366.
4. Foeken LM, Green A, Hurley CK, Marry E, Wiegand T, Oudshoorn M. Monitoring the international use of unrelated donors for transplantation: the WMDA annual reports. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:811-818.
5. Ljungman P, Bregni M, Brune M, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:219-234.
6. Hanson D, Atlas, Mark P. Central nervous system tumors. London: Elsevier, 2022.
7. Barrett D, Fish JD, Grupp SA. Autologous and allogeneic cellular therapies for high-risk pediatric solid tumors. *Pediatr Clin North Am* 2010;57:47-66.
8. Duarte RF, Labopin M, Bader P, et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplant* 2019;54:1525-1552.
9. Kanate AS, Majhail NS, Savani BN, et al. Indications for Hematopoietic Cell Transplantation and Immune Effector Cell Therapy: Guidelines from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;26:1247-1256.
10. Azim, H.A., Pulsipher, M.A. (2022). Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapy. In: Fish, J.D., Lipton, J.M., Lanzkowsky, P. (eds) *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. London: Elsevier.
11. Cohen BH, Geyer JR, Miller DC, et al. Pilot Study of Intensive Chemotherapy With Peripheral Hematopoietic Cell Support for Children Less Than 3 Years of Age With Malignant Brain Tumors, the CCG-99703 Phase I/II Study. A Report From the Children's Oncology Group. *Pediatr Neurol* 2015;53:31-46.

12. Lee JW, Lim DH, Sung KW, et al. Promising survival rate but high incidence of treatment-related mortality after reduced-dose craniospinal radiotherapy and tandem high-dose chemotherapy in patients with high-risk medulloblastoma. *Cancer Med* 2020;9:5807-5818.
13. Gajjar A, Robinson GW, Smith KS, et al. Outcomes by Clinical and Molecular Features in Children With Medulloblastoma Treated With Risk-Adapted Therapy: Results of an International Phase III Trial (SJMB03). *J Clin Oncol* 2021;39:822-835.
14. Dhall G, Grodman H, Ji L, et al. Outcome of children less than three years old at diagnosis with non-metastatic medulloblastoma treated with chemotherapy on the "Head Start" I and II protocols. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:1169-1175.
15. Chi SN, Gardner SL, Levy AS, et al. Feasibility and response to induction chemotherapy intensified with high-dose methotrexate for young children with newly diagnosed high-risk disseminated medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2004;22:4881-4887.
16. Bode U, Zimmermann M, Moser O, et al. Treatment of recurrent primitive neuroectodermal tumors (PNET) in children and adolescents with high-dose chemotherapy (HDC) and stem cell support: results of the HITREZ 97 multicentre trial. *J Neurooncol* 2014;120:635-642.
17. Dupuis-Girod S, Hartmann O, Benhamou E, et al. Will high dose chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation supplant cranio-spinal irradiation in young children treated for medulloblastoma? *J Neurooncol* 1996;27:87-98.
18. Fries C, Girvin AR, Korones DN, Weintraub L, Fitzpatrick L, Andolina JR. Myeloablative Carboplatin and Thiotepa With Autologous Stem Cell Rescue for Nonmedulloblastoma High-risk CNS Tumors in Young Children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2021;43:e1223-e1227.
19. Ostrom QT, de Blank PM, Kruchko C, et al. Alex's Lemonade Stand Foundation Infant and Childhood Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro Oncol* 2015;16 Suppl 10:x1-x36.
20. Ma XJ, Li D, Wang L, et al. Overall Survival of Primary Intracranial Atypical Teratoid Rhabdoid Tumor Following Multimodal Treatment: A Pooled Analysis of Individual Patient Data. *Neurosurg Rev* 2020;43:281-292.
21. Richardson EA, Ho B, Huang A. Atypical Teratoid Rhabdoid Tumour : From Tumours to Therapies. *J Korean Neurosurg Soc* 2018;61:302-311.
22. Erbey F. Solid tümörlerde hematopoietik kök hücre nakli. *Türkiye Klinikleri* 2020;99-104.