



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI

**ELEKTRİK KAPASİTİF TEDAVİNİN U87 VE T98-G
GLİOBLASTOM HÜCRE HATLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Eray ABAT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ – 2023



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI

**ELEKTRİK KAPASİTİF TEDAVİNİN U87 VE T98-G
GLİOBLASTOM HÜCRE HATLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Eray ABAT

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Halil ULUTABANCA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ – 2023

TEŞEKKÜR

Bu tezin planlamasında, uzmanlık tezi olarak çalışılmasında ve tüm bu süreçte her an yanımda olan tez danışmanım ve değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Halil Ulutabanca'ya,

Tez çalışması boyunca tüm bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren ve yanımda olan Prof. Dr. Betül Aycan, Dr. Öğr. Üyesi Hatice Bekçi ve Ayşegül Altıparmak'a ve tüm ilaç araştırma merkezi ekibine;

Büyük bir heves ve heyecan ile geldiğim nöroşirürji kliniğinde yol gösteren ve her türlü emeği sakınmayan değerli hocalarım Prof. Dr. Ahmet Selçuklu, Prof. Dr. İ.Suat Öktem, Prof. Dr. R.Kemal Koç, Prof. Dr. Ahmet Küçük, Doç. Dr. Şükrü Oral, Dr. Öğr. Üyesi Ali Şahin ve Dr. Öğr. Gör. N. Alper Durmuş'a;

Tüm asistanlık sürecimde çok güzel anılar biriktirdiğim ve her zorlukta destek olan asistan hekim, hemşire, teknisyen, hasta bakıcı ve tüm yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma,

Asistanlık sürecindeki yoğun nöbet ve çalışma temposunda her an yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen ve bana güç veren eşim Ezgi Gizem Abat'a ve varlığı beni her zaman dünyanın en mutlu insanı yapan biricik kızım Bilge Abat'a;

Arkamda her zaman varlıklarını hissettiğim Annem ve Babam'a;

Teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Eray ABAT

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	ix
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Santral Sinir Sistemi Tümörleri	3
2.1.1. Piloitik Astrositomlar	4
2.1.2. Pleomorfik Ksantroastrositom	4
2.1.3. Diffüz Düşük Dereceli Astrositomlar	4
2.1.4. Anaplastik Astrositom	4
2.1.5. Oligodendrogliom	5
2.1.6. Ependimomlar.....	5
2.1.7. Medulloblastom	5
2.1.8. Glioblastoma (GBM)	6
2.2. Epidemiyoloji.....	7
2.3. Moleküler Patogenez ve Genom.....	8
2.4.Patoloji	9
2.5. Yerleşim yeri.....	11
2.6.Görüntüleme özellikleri	11
2.7. SSS tümör sınıflandırması	13
2.8.Glioblastoma’da Klinik Bulgular.....	18
2.9.Glioblastoma Tedavisi	18

2.9.1.Cerrahi Tedavi	19
2.9.2.Medikal Tedavi (Kemoterapi).....	19
2.9.3.Radyoterapi	21
2.9.4.Elektrik Alan Tedavisi	21
2.9.4.1 Tumor treatment fields (TTFields)	23
2.9.4.2 Elektro-kapasitif kanser tedavisi.....	25
3. YÖNTEM VE GEREÇLER	29
3.1.Gereçler.....	29
3.1.1. Kullanılan kimyasallar	29
3.2.Yöntem.....	29
3.2.1. Kullanılan Hücre Hatları.....	29
3.2.2. Hücre Kültürü	30
3.2.3. MTT Testi	30
3.2.4. ECCT Sistemi	31
3.2.5. ECCT Uygulaması için Yöntem Doğrulama	32
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇLAR.....	41
KAYNAKLAR	42
ONAY.....	52

SİMGELER VE KISALTMALAR

%	: Yüzde
ECCT	: Elektro-kapasitif kanser tedavisi
GBM	: Glioblastoma multiforme
MR	: Manyetik rezonans
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CNS (MSS)	: Central Nervous System (Merkezi Sinir Sistemi)
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
EGFR	: Epidermal Growth Factor Reseptörü
IDH	: İzositrat dehidrogenaz enzim
PARP1	: Poli (ADP-riboz) polimeraz
TERT	: Telomerase Reverse Transcriptase
PTEN	: Phosphatase and tensin homolog
ISN	: Uluslararası Nöropatoloji Topluluğu
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
TMZ	: Temozolomid
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
SRS	: Stereotaktik radyocerrahi
SRT	: Stereotaktik radyoterapi
EDTA	: Etilen diamin tetra asetik asit
°C	: Santigrad derece
FBS	: Fetal Bovine Serum
FDA	: Food and Drug Administration
DMSO	: Dimetilsülfoksit
Gy	: Gray
MTT	: 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromid testi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	GBM gross olarak patolojik görüntüsü.....	10
Şekil 2.	GBM in histopatolojik görüntüsü	10
Şekil 3.	Glioblastoma nın MR görüntüsü.....	12
Şekil 4.	A,C ve E de Glioblastoma nın MR görüntüsü, B,D ve F de BT görüntüsü. 12	
Şekil 5.	Elektrik alanı. (A) Zıt yükler birbirini çeker. (B) Sabit, düzgün bir elektrik alanı. (C) Zamanla değişen (salınımlı), düzgün bir elektrik alanındaki yükler ve dipoller. (D) Zamanla değişen, tekdüze olmayan bir elektrik alanında (dielektroforez) dipol hareketi (73).	22
Şekil 6.	TTFIELDS tedavisinde hastanın skalp dokusu üzerine yapıştırılan elektrotların şematik gösterimi	24
Şekil 7.	(a)TTFIELDS tedavisinde alternatif akım ile elektrik alan oluşturan hastanın yanında taşıdığı cihaz, (b) Hastanın skalp dokusuna yapıştırılacak olan dönüştürücü dizin.....	24
Şekil 8.	ECCT' nin mitoz üzerine etkisinin şematik gösterimi.....	26
Şekil 9.	ECCT uygulamasının cilt teması olmadan hava boşluğu ile etki düzeneğini gösteren şematik görüntü	26
Şekil 10.	ECCT sisteminde kullanılan kask, kablo bağlantısı ve osilatör görülmekte	27
Şekil 11.	ECCT tekniğinde alternatif akım üreten cihaz.....	27
Şekil 12.	Osilatörler, güç kaynakları, manyetik alan kutuları ve içlerindeki plakalar etüv içerisinde görülmekte	31
Şekil 13.	Manyetik alan kutusu	31
Şekil 14.	Solda T98-G hücre hattının ECCT uygulanmadan MTT testi sonrası mikroskopik görüntüsü, sağda ise 2500 hücre sayısı ve 100Hz frekansta uygulanan ECCT ile MTT testi sonrası T98-G hücre hattının mikroskopik görüntüsü. ECCT sonrası hücre kümelenmeleri görülmekte.	33
Şekil 15.	Solda U87 hücre hattının ECCT uygulanmadan MTT testi sonrası mikroskopik görüntüsü, sağda ise 2500 hücre sayısı ve 100Hz frekansta uygulanan ECCT ile MTT testi sonrası U87 hücre hattının mikroskopik	

	görüntüsü. ECCT sonrası hücre morfolojisindeki bozulmalar görülmekte.	34
Şekil 16.	100kHz'in 2500 hücre ile farklı sürelerde T98-G hücre hattına etkisi *= p<0,05	34
Şekil 17.	100kHz'in farklı sürelerde U87 hücre hattına etkisi *= p<0,05	35
Şekil 18.	100kHz'in farklı sürelerde sağlıklı hücre hatları üzerine etkisi	35



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	2016 DSÖ SSS Glial Tümörler Sınıflaması.....	14
Tablo 2.	2021 Santral Sinir Sistemi Tümörleri Sınıflaması.....	15
Tablo 3.	2021 Santral Sinir Sistemi Tümörleri Sınıflaması-II.....	16
Tablo 4.	2021 Santral Sinir Sistemi Tümörleri Sınıflaması-III.....	17



ELEKTRİK KAPASİTİF TEDAVİNİN U87 VE T98-G GLİOBLASTOM HÜCRE HATLARI ÜZERİNE ETKİSİ

ÖZET

Santral sinir sisteminin en kötü prognoza sahip olan ve en sık görülen tümörü Glioblastom dur. 21.yüzyılda halen etkili bir tedavisinin olmaması bu tümörün önemini artırmaktadır. Görünüş olarak karmaşık olan bu tümörün tedavisinde, kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi yöntemleri kullanılmasına karşın, sağkalım süresi oldukça kısadır. Bu nedenle tümör etyolojisini ortaya çıkarılması ve buna yönelik tedavilerin düzenlenmesi önem arz etmektedir.

Elektro-Kapasitif Kanseri Tedavisi (ECCT), kapasitans tekniğini kullanan elektrik polarizasyon prensibine dayanmaktadır. Temassız elektrotlardan gelen ve vücuda akan elektrik akımı, kapasitif elektrotlar yardımıyla tümör hücrelerine yönlendirilir. Bu akım tümör hücrelerin bölünmesini durdurur ve kanser hücrelerinin çoğalmasını engeller (1).

Elektrik alan tedavisi ile ilgili literatürde birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların çok büyük bir kısmı impedans teknik ile uygulanan Tumor Treatment Fields (TTFields) ile yapılmıştır. Bizim çalışmamızda yine bir elektrik alan tedavisi olan fakat kapasitif teknik ile çalışan ve cilt teması olmadan uygulanabilen ECCT ile GBM hücre hatları olan T98-G ve U87 hücre hatları üzerinde çalışma yapılmıştır.

Yapılan çalışmada hücre kültürleri hazırlanarak T98-G ve U87 hücre hatları çoğaltıldı ve MTT testi uygulanarak ECCT sonrası hücre canlılıkları ölçüldü. ECCT sonrası GBM hücre hatları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı hücre çoğalmasında baskılanma görüldü. Bu sonuçlar baz alınarak yapılacak ileri çalışmalar ile ECCT nin GBM tedavisinde önemli bir yerinin olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Glioblastom, GBM, Elektrik alan tedavisi, ECCT, U87, T98-G, MTT

EFFECT OF ELECTRIC CAPACITIVE THERAPY ON U87 AND T98-G GLIOBLASTOMA CELL LINES

ABSTRACT

Glioblastoma is the most common tumor of the central nervous system with the worst prognosis. The lack of an effective treatment in the 21st century increases the importance of this tumor. Although chemotherapy, radiotherapy and surgical methods are used in the treatment of this seemingly complex tumor, the survival time is quite short. For this reason, it is important to reveal the etiology of the tumor and to regulate the treatments for it.

Electro-Capacitive Cancer Therapy (ECCT) is based on the principle of electric polarization using the capacitance technique. The electric current coming from the non-contact electrodes and flowing into the body is directed to the tumor cells with the help of capacitive electrodes. This current stops tumor cells from dividing and prevents cancer cells from multiplying (1).

There are many studies in the literature on electric field therapy. Most of these studies have been done with Tumor Treatment Fields applied with impedance technique. In our study, ECCT, which is an electric field therapy but works with capacitive technique and can be applied without skin contact, was studied on T98-G and U87 cell lines, which are GBM cell lines.

In the study, cell cultures were prepared and T98-G and U87 cell lines were multiplied, and cell viability was measured after ECCT by applying the MTT test. Statistically significant suppression of cell proliferation was seen on GBM cell lines after ECCT. Based on these results, it was concluded that ECCT may have an important place in the treatment of GBM with further studies to be conducted.

Keywords: Glioblastoma, GBM, Electric field therapy, ECCT, U87, T98-G, MTT

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Kanser bütün dünyada insan hayatını baştan aşağı etkileyen halk sağlığı problemidir. Kanserler yerleşim yerine ve tipine göre değişmekle birlikte klinik bulgu vermeden ilerleyebilir. Bu sebepten dolayı kanserlerin birçok tipinde tanı konulduğunda ileri evrelere ulaşmış olabilir. Kanser gelişiminde altta yatan etkenlerin tam izah edilememesi ve tanı ve tedavisindeki güçlükler nedeni ile üzerinde en fazla çalışma yapılan başlıklar arasında yer alır. Tüm bu çabalara rağmen kanser tanı ve tedavisinde istenilen başarı elde edilememiştir.

Santral sinir sistemi tümörleri tüm malignitelerin yaklaşık %1-2'sini oluşturur (2). Santral sinir sisteminin en kötü prognoza sahip olan ve en sık görülen primer malign tümörü Glioblastom (GBM) dur. Günümüzde halen etkili bir tedavisinin olmaması bu tümörün önemini artırmaktadır. Gelişim mekanizması karmaşık olan bu tümörün tedavisinde, kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi yöntemleri kullanılmasına karşın, sağkalım süresi bi hayli kısadır. Bu nedenle tümör etyolojisinin ortaya çıkarılması ve buna yönelik tedavilerin düzenlenmesi konusunda zorluklar yaşanmaktadır. Günümüze kadar GBM alanında 40.000 den fazla makale yayınlamış olmasına rağmen tedavisinde önemli bir başarı ortaya konulamamıştır.

Elektrik alan tedavisi GBM tedavisinde alternatif yöntem olarak bilim dünyasında yerini almış bir yöntemdir. Literatürde elektrik alan tedavisinin tümör hücreleri üzerindeki etkinliğini gösteren birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların ise çok büyük bir kısmı skalp dokusuna yapıştırılan elektrotlar aracılığı ile ve impedans teknik ile uygulanan

Tumor Treatment Fields (TTFields) yöntemidir. Bu çalışmada kullanılan elektro-kapasitif kanser tedavisi (ECCT) yöntemi de yine bir elektrik alan tedavisi yöntemidir. TTFields ten farklı olarak kapasitif teknik ile uygulanır ve cilt teması olmayan elektrotlar kullanılır.

Tez çalışmamızda in vitro ortamda U87 ve T98-G hücre hatları kullanılarak GBM üzerinde ECCT tedavisinin etkinliği araştırılmıştır. ECCT, cerrahiye ve diğer kemoterapi ve radyoterapi gibi tümör tedavilerine rağmen başarı elde edilemeyen tümörler için alternatif tedavi olabilme potansiyeli taşımaktadır. Literatürde impedans teknik ile yapılan elektirik alan tedavisi hakkında bir çok çalışma var iken kapasitif teknik ile yapılan tedavi için çalışmalar son derece kısıtlıdır. Yine literatürde ECCT ile GBM üzerine yapılmış bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Çalışmamızın, ECCT'nin önümüzdeki yıllarda GBM tedavisinde kullanılabilme imkanı olması açısından önemli katkılar yapacağını düşünüyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

Kanser, hem yaşam süresini kısaltması hem de yaşam kalitesini bozması nedeniyle halk sağlığını tehdit etmektedir. Bu sebepten dolayı dünyada kansere yönelik yeni tanı ve tedavi şekilleri arayışı artarak devam etmektedir. Tanı koyma ve tedavideki güçlük ise araştırmacıları farklı çalışmalara itmiştir. Hastalığın takip ve tedavi sürecindeki maddi ve manevi zorluklar, mortalite ve morbiditesinin yüksek olması gibi durumlar işgücü kaybını gündeme getirmektedir. Bu nedenle sağlık sistemlerinin tedavi açısından öncelikleri arasında yer almaktadır.

Santral sinir sistemi tümörleri yüksek oranda mortalite ve morbiteye sebep olabilmesi nedeniyle ciddi öneme sahiptir.

2.1. Santral Sinir Sistemi Tümörleri

Primer beyin tümörlerinin yıllık insidansı yaklaşık 10 binde 1 olarak görülmektedir (3,4). Bu tümörler içinde en fazla görülen ise glial tümörlerdir. Gliomlar 2016'da WHO tarafından kendi içerisinde; diffüz astrositik-oligodendrogial tümörler, diğer astrositik tümörler ve ependimal tümörler olarak üç temel başlık altına alınmıştır (5). 2021 de ise WHO Santral Sinir Sistemi sınıflaması güncellenmiş olup ilerleyen bölümde buna yer verilecektir. Klinik pratikte alışlageldik üzere glial tümörler düşük ve yüksek dereceli olmak üzere iki ana grupta incelenebilir. WHO, grade I-II'yi düşük dereceli gliomlar olarak adlandırırken, grade III-IV'ü ise yüksek dereceli gliomlar olarak adlandırmaktadır (6).

2.1.1. Pilositik Astrositomlar

Astrositik hücre kökenli tümörlerin içindeki en iyi huylu lezyon olup; tüm gliomların yaklaşık %10'unu kapsar. Bu tümör WHO sınıflamasına göre grade I olarak belirtilmektedir. Pilositik astrositomlar düzgün sınırlıdır ve çevre dokuya invazyon oranları oldukça düşüktür. Çocuklarda görülen serebellar astrositomların büyük bir kısmı pilositik astrositomdur (7,8).

2.1.2. Pleomorfik Ksantroastrositom

Genellikle geçirilen bir nöbet sonrası tanı alan ve fokal yerleşim gösteren astrositomlardır. Çoğunlukla supratentorial yerleşime sahip olmakla beraber en sık frontal ve temporal loba yerleşirler. Kortikal yerleşimli düzgün sınırlı kitle olarak görülürler ve duramateri invazyon çok nadirdir. Solid ve kistik komponentleri içerebilir. Genç erişkin ve çocuklarda daha sık karşılaşılmaktadır. Genellikle benign seyreden bu tümörler WHO sınıflamasına göre grade 2 olup, anaplasti gösteren tipi olan anaplastik pleomorfik ksantroastrositom ise grade 3 olarak WHO sınıflamasında yerini almıştır (5).

2.1.3. Diffüz Düşük Dereceli Astrositomlar

Gliom sınıflamasına göre WHO grade II olarak tanımlanan bu tümörler diffüz infiltrasyon yaparlar. İyi seyirli olarak değerlendirilse de malign transformasyon gösterebilmektedirler. Uzun süre asemptom olarak büyüyebilirler. Yaklaşık 3 te biri infratentorial yerleşim gösterir. Frontal ve temporal yerleşimli olanları genelde nöbet ile kendini gösterir. 40-50 yaşlarında görülürler ve ortalama sağ kalım süresi 10 yıldır. IDH mutasyonunun pozitif olduğu ve ek mutasyonun olmadığı durumlarda daha iyi seyirli olmaktadır (9).

2.1.4. Anaplastik Astrositom

Anaplastik astrositomlar tüm santral sinir sistemi tümörlerinin %4 ünü oluştururlar ve 5 yıllık ortalama sağkalım oranı yaklaşık olarak %28 dir (10). Gliom sınıflamasına göre WHO grade III olarak tanımlar. Yüksek dereceli olarak nitelendirilir. Progrese olarak glioblastoma dönüşme ihtimali vardır. Sıklıkla frontal ve temporal lob yerleşim gösterirler. Proliferasyon indeksi yüksek düzeyde görülmesine karşın nekroz ve

mikrovasküler proliferasyon görülmez (8,11)

2.1.5. Oligodendrogliom

Myelin yapımında görevli olan oligodendroglial hücrelerden köken alan, astrositik olmayan glial tümörlerdir ve derin beyaz cevherde yerleşim gösterirler. İyi diferansiye (WHO grade II) ve anaplastik (WHO grade III) olmak üzere iki başlık altında incelenir. Oligodendrogliomların yarısı anaplastik grupta iken diğer yarısı ise iyi diferansiye olarak görülür (5).

Glial tümörlerin yaklaşık olarak %10 unu oluştururlar (10). Ortalama sağkalım süresi yaklaşık olarak 12-14 yıldır (12). 1p19q delesyonu ve IDH mutasyon pozitifliği yüksek oranda görülür. Hem 1p19q delesyonunun hem de IDH mutasyon pozitifliğinin olmasının ortalama yaşam süresini uzattığı belirtilmiştir (12).

Çoğunlukla 50. yaşlarda görülür, daha çok supratentorial yerleşim gösterip, frontal lobu tutar. Erişkinlerde spinal kord ve serebellar bölge tutulumu çok nadir iken pediatrik yaş grubunda spinal kord ve serebellar tutulum görülebilmektedir. Kistik dejenerasyon, kalsifikasyon tipik olmakla birlikte bazen de hemoraji görülebilir. Oligodendroglial tümörlerde %70-90 oranında epilepsi geliştiği bildirilmiştir (13)

2.1.6. Ependimomlar

Omurilik ile ventriküler sistem de yer alan santral kanalı çevreleyen, BOS üretimi için rezervuar işlevi gören ependim hücrelerinden köken alır. Supratentorial, posterior fossa ve spinal kord yerleşimi gösterir. Yerleşim yerine ve tipine göre sınıflandırmalar izlenmiş olup WHO 2016 sınıflamasına göre de "Subependimom, mikropapiller ependimom, RELA füzyon (+) ependimom, klasik ependimom ve anaplastik ependimom" olmak üzere 5 alt tipi belirtilmiştir (5)

2.1.7. Medulloblastom

Dünya sağlık örgütü medulloblastomu nöronal farklılaşma ve beyin omurilik sıvısı (BOS) yolları yoluyla metastaz yapma eğilimi olan, serebellumun habis, invaziv bir embriyonal tümörü olarak tanımlar. WHO tarafından grade 4 olarak sınıflandırılmıştır (14). Medulloblastom çocukluk çağında en sık görülen beyin tümörüdür (15). Medulloblastom,

pediatrik beyin tümörlerinin %30'unu ve tüm beyin tümörlerinin %7 ila %8'ini oluşturur (16).

Medulloblastomun prezentasyonu, tümörün konumuna ve çocuğun başvuru sırasındaki yaşına bağlıdır. Bu tümörlerin çoğu dördüncü ventrikül bölgesinde ortaya çıkar ve buna bağlı olarak sıklıkla hidrosefali gelişir. Bu yüzden semptomlar genellikle artmış intrakranial basınca bağlıdır (17).

Medulloblastomlu çocuklar için genel sağkalım oranları %50 ila %60 olarak bildirilmiştir. Ortalama riskli hastalarda bu oranlar %70 ila %80 iken; yüksek riskli hastalar için bu oranlar %30 ila %40'tır (18).

2.1.8. Glioblastoma (GBM)

İnsanda görülen en malign ve en ölümcül seyirli santral sinir sistemi tümörü GBM'dir (19). Glial tümörler içinde de en malign seyir gösteren tipi olup, WHO grade IV olarak sınıflandırılır. De novo olarak yahut düşük dereceli glial tümörlerden sekonder olarak gelişebilir (20). Tüm GBM'lerin %95'i primer olarak gelişmektedir.

Birkaç ay gibi kısa sürede oluşup belirti gösterebilirler. Beyaz cevher traktusları üzerinden yayıldığı için yaklaşık %20 oranında multifokal yerleşimlidir. Karşı hemisfere korpus kallozum yoluyla yayılım yaparak kelebek tarzı tutulum gösterebilir. Histopatolojik özellikleri olarak belirgin nükleer atipi ve mitotik aktivite ile birlikte mikrovasküler endotelial proliferasyon ve nekrotik aktivite mevcuttur. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) santral sinir sistemi tümörleri sınıflandırmasında son evre olarak değerlendirilen evre 4 olarak sınıflandırılmıştır (21). Tipik mikroskopik özelliği mikrovasküler nekroz ve proliferasyondur. Patolojik preparatlarda ise pleomorfik fibriller astrositom, çift çekirdekli hücreler, büyük çok çekirdekli dev hücreler ve mikrogliya görülebilir. Bu sebeple "glioblastoma multiforme" olarak da adlandırılırlar (8,11)

Her yaşta görülebilmesine karşın en sık 40-75 yaşları arasında rastlanır. Primer GBM'ler çoğunlukla 60 yaş üzerinde görülürken, sekonder GBM'ler ise 50-60'lı yaşlarda daha sıktır. Yaşam beklentisi 1 yılın altında olup GBM oldukça malign seyirlidir. Sekonder GBM'lerde ortalama yaşam süresi primerden daha uzundur (8,11).

Sosyoekonomik düzeyi yüksek olan yaşlılarda ve erkek cinsiyette daha sık görülen GBM'in rutin tedavisinde cerrahi rezeksiyon, kemoterapi ve radyoterapi kendi içinde kombinasyonlar ile uygulanmaktadır. Genetik tedavi ve elektrik alan tedavisi çalışmaları ise henüz deneme aşamasında olup rutin tedavi şemasına girmiş değildir (22).

2.2. Epidemiyoloji

Bütün dünyada en sık görülen primer malign beyin tümörü GBM'dir. Görülme sıklığı ülkeye ve ülkedeki tanı konulabilme imkanına göre değişim göstermektedir. Avrupa'da Amerika'dan daha fazla görülmekle beraber beyaz ırkta da diğer ırklardan daha sık görülür (23,24). İnsidans yaşa bağlı olarak artar. Yaşlılarda daha sıktır (25). Ortalama görülme yaşı 64'tür, erkek cinsiyette daha fazla görülür. Yine yaş ve cinsiyete göre değişmekle birlikte ortalama 5 yıllık yaşam beklentisi sadece %6.8'dir (2).

GBM için bilinen tek risk faktörü boyun ve baş bölgesinde iyonize radyasyona maruziyettir. GBM'den koruyuculuk için saptanan tek faktör ise atopik (allerji, astım, egzema, alerjik rinit) yapıya sahip olmaktır (26,27).

Radyasyona maruziyet düşük dozda dahi olsa GBM riskini artırmaktadır (28). Inskip ve ark yaptıkları çalışmada 5 yaşından önce 50 Gy kranial radyoterapi alanlarda GBM riskinin 30 kat arttığını göstermiştir. Yani radyasyona maruz kalma ne kadar erken dönemde olursa, glial tümör gelişme riski o kadar yüksektir (29).

Beyin tümörlerinde risk faktörü olarak ele alınan cep telefonu kullanımı konusunda ise (radyasyon maruziyeti), birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen bu çalışmalar sonucunda belirgin bir kanıt elde edilememiştir (30,31).

Gliomların yalnızca %5'i aileseldir. Bu nedenle GBM hastalarının çok büyük çoğunluğunda aile öyküsü yoktur (32). Bir çok insan da sadece glioma gibi tek bir organ sistemi tutulumu da olabilirken birçok organ sistemini de etkileyebilir, buna Mendelian kalıtsal sendrom denir (32).

2.3. Moleküler Patogenez ve Genom

Merkezi sinir sistemi hücreleri, farklı türlerdeki gliomalara transformasyon gösteren öncü hücrelerdir ve bu hücrelerin, glioma tipini oluşturacağı "kanser programına" nasıl ve hangi sıra ile dönüştüğü açık değildir. 2004 yılında varlığı iddaa edilen kanser kök hücresi kavramı bu alandaki en önemli gelişmelerden biridir (33). Bu kavrama göre kanser kök hücresi, kanserin devamlılığında sorumlu tutulmuştur. Bilindiği üzere kök hücreler, doku devamlılığı ve tamirinden sorumlu hücre grubudur. Tüm yaşam sürelerince çok az bölünme geçirirler ve genetik hatalardan arınarak saf kalabilirler. Ek olarak bu hücreler yapıları gereği çevresel ve zararlı faktörlere karşı korunma mekanizmalarına sahiptirler. GBM' de de bu hücreler gösterilmiştir ve sayıları çok azalsa dahi GBM'i tekrardan tüm özellikleri ile yeniden oluşturabilecek potansiyele sahiptirler (33). Bu teori GBM'in sık rekürrensini, kemoterapi ve radyoterapiye karşı gelişen direncini ve GBM'lerdeki hipervaskülerizasyonu açıklayabilmektedir.

Zaman içerisinde değişen ve gelişen bu teori; tek bir kök hücresinden bahsetmekten ziyade farklı yaş gurplarında farklı glial/nöral progenitörler ile izah edilebilecek bir kanserleşme modeline evrilmiştir (34). Fakat GBM'in hangi hücre kökenli olduğunu ve bunun klinik, terapötik olarak nasıl etkisinin olacağını gösterebilecek bir yöntem henüz bulunmamıştır (34).

GBM'lerin klinik olarak farklı prezentasyonları mevcuttur. Bu durum genetik özellikleri için de geçerlidir. Genetik özelliklerinde geniş bir heterojenite mevcuttur. Yine de birçok GBM'de ortak belirteçler tespit edilebilmektedir. GBM'in en yaygın moleküler özellikleri PTEN delesyonu, EGFR amplifikasyonu ve TERT promoter mutasyonlarıdır. Bu değişiklikler GBM hastalarının %70 ila %80'inde görülmektedir (35).

GBM'lerde IDH mutasyonu özellikle patolojik sınıflamalarda kullanılan bir belirteçtir. IDH mutasyonlarının glioblastom oluşumunda rol aldığına dair kanıtlar vardır. Retrovirüsler kullanılarak yapılan çalışmada insan astrositer seri hücrelerinde IDH1 R132H mutasyonu gösterilmiş ve bu mutasyonun olduğu hücrelerin bölünme hızında artış olduğu, koloni oluşturma yeteneği kazandığını gösterilmiştir (36). GBM, WHO tarafından 2016 da yapılan sınıflandırmada IDH mutant ve IDH mutant olmayan GBM olarak sınıflandırılırken 2021 yılında yapılan yeni sınıflandırmada "IDH mutant GBM"

değiştirilerek “Astrositom-IDH mutant” ifadesi kullanılmıştır (14).

GBM’ de genetik olarak birden fazla hedef bulunmaktadır. Bu genetik hedefler; Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), İzositrat Dehidrogenaz (IDH), Poli-ADP-riboz polimeraz 1 (PARP1), TERT-promoter mutasyonları, ATRX mutasyonları, Notch sinyal iletim yolağı, PTEN, AXL ve Retinoblastoma gen yolağı’ dır.

2.4.Patoloji

Artan teknolojik ilerlemeyle birlikte diğer tümörler de olduğu gibi santral sinir sistem tümörleri de histolojik özelliklerine göre sınıflandırılmıştır. Tümörlerde, köken aldığı düşünülen hücreler ile benzerlik ve farklılaşma derecesine göre sınıflama yapılır. Bu histolojik benzerliği karakterize etmek için ışık mikroskobu altındaki bulgular, immünohistokimyasal ekspresyon profili ve elektron mikroskobu altındaki bulgular kullanılmıştır (37).

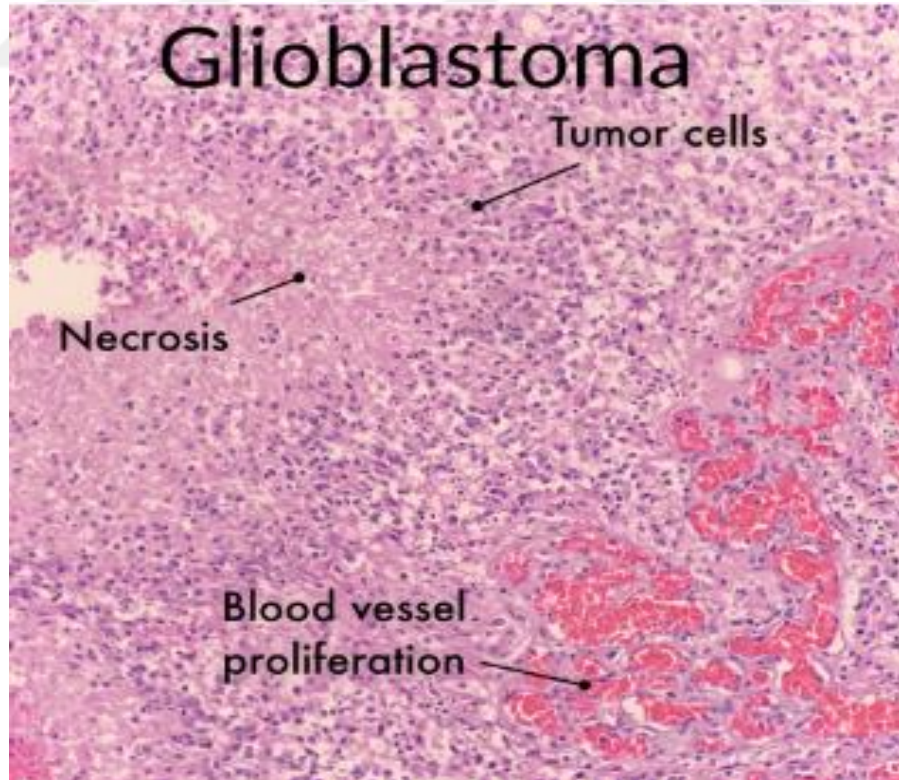
Belirli aralıklarla toplanan Uluslararası Nöropatoloji Derneği tarafından 2014’te düzenlenen bir toplantıda, beyin tümörlerinin teşhisine moleküler bulguların nasıl dahil edileceğine dair kılavuzlar geliştirilmiştir (38). Mevcut 2016 WHO CNS sınıflandırmasında, tamamen mikroskopik bakıya dayanan eski tanı ilkesi kırılarak moleküler parametreler de sınıflandırmaya dahil edilmiştir. Ayrıca 2021 de WHO CNS de revizyonlar yapılmıştır (5,14).

Moleküler değişiklikler, derece ve histolojik tip birlikte değerlendirilerek kapsamlı tanı için standart bir format kullanılmalıdır (38). Tanısal olarak histolojik ve moleküler değişiklikler kullanılırken bazen tutarsız sonuçlar elde edilebilir. Böyle tutarsızlık durumunda moleküler özellikler ön plandadır. Tümörler moleküler özelliklerine göre klasifiye edilirler (37).

St Anne/Mayo sistemi, glial tümörlerin mikroskopik olarak derecelendirmesinde kullanılmaktadır. Bu sisteme göre tümörler hücresel atipi (derece II), mitoz varlığı (derece III), endotel proliferasyonu ve/veya nekroz görülmesine (derece IV) göre derecelendirilir (39). Bu derecelendirme hastanın prognozu ve lezyonun biyolojik davranışı hakkında bilgi sağlar. Tedavi seçiminde tümörün derecesi en önemli unsurdur. GBM derece IV tümördür (5).



Şekil 1.GBM gross olarak patolojik görüntüsü



Şekil 2.GBM in histopatolojik görüntüsü

2.5. Yerleşim yeri

GBM'ler en sık subkortikal beyaz cevherde ve serebral hemisferlerin daha derin gri cevherinde yerleşim gösterirler. 987 olgunun ele alındığı glioblastom serisinde en sık etkilenen bölgeler sırasıyla; temporal lob (%31), parietal lob (%24), frontal lob (%23) ve oksipital lob (%16) olarak gösterilmiştir. Bazal ganglion ve talamusun glioblastomu, özellikle çocuklarda yaygın olup, beyin sapının glioblastomu nadirde olsa çocukları etkilemektedir. Beyincik ve omurilik glioblastomların nadir görülen lokalizasyonlarıdır (40)

Semptomlar büyük ölçüde tümörün yerleşim yerine bağlı olup motor sahayı etkileyen tümörlerde hemiparezi, konuşma alanını etkileyen tümörlerde ise afazi gibi fokal nörolojik defisitler ortaya çıkar. Tüm hastaların yaklaşık yarısı bir başlangıç nöbetinden sonra teşhis edilir. Diğer yaygın semptomlar ise davranışsal ve nörobilişsel değişiklikler, mide bulantısı, kusma ve bazen şiddetli pulsatil baş ağrılarıdır.

2.6. Görüntüleme özellikleri

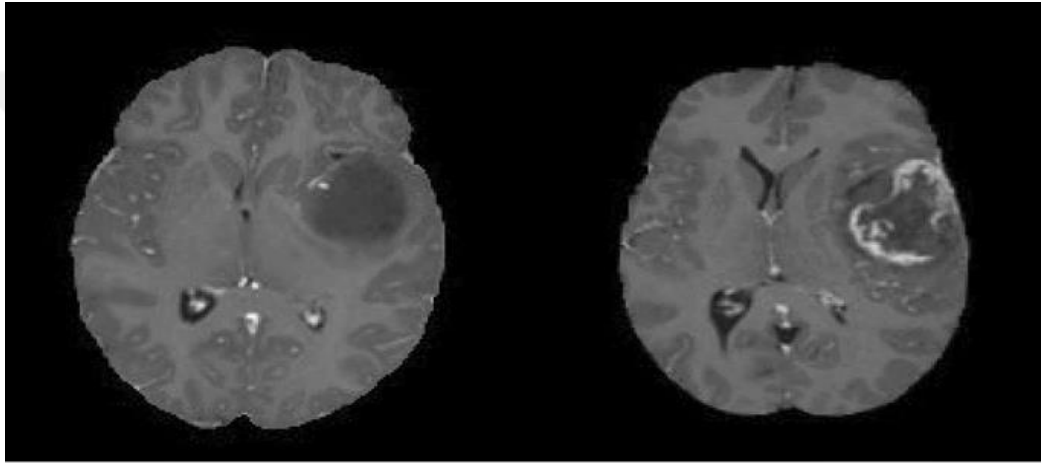
Manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve bilgisayarlı tomografi (BT) beyin ve omurilik lezyonlarının teşhisinde standart görüntüleme yöntemleri olarak kullanılmaktadır. Non-invaziv olarak intrakranial tümörler hakkında veri sahibi olmak için MR ve BT kullanılır. Ayrıca tedavi ve takipte önemli bir rol oynar. Bununla birlikte tümör biyolojisi ve etkinliği hakkında da bilgi verirler (41).

MR, normal serebral anatomi ve parenkimal patolojiyi BT'den daha iyi gösterir. Heterojen bir görünüme sahip GBM'de; T1 ağırlıklı MR görüntülemesinde, tümörün orta kısmındaki kistik veya nekrotik alan hipodens olarak izlenirken, düzensiz sınırları olan distal kısım izodens veya hiperdens olarak izlenir. T2 ağırlıklı MR görüntülerinde, genellikle merkez hipodens izlenirken, çevredeki heterojen yapılar hiperdens olarak görünür. T2 ağırlıklı görüntülemelerde tümör çevresinde oluşan ödemli doku da hiperdens görünür. Kontrast verilerek elde edilen görüntülerde kan-beyin bariyerinin tahrip olması nedeniyle, tümörün solid alanlarında da kontrast artışı gözlemlenecektir (42–45).

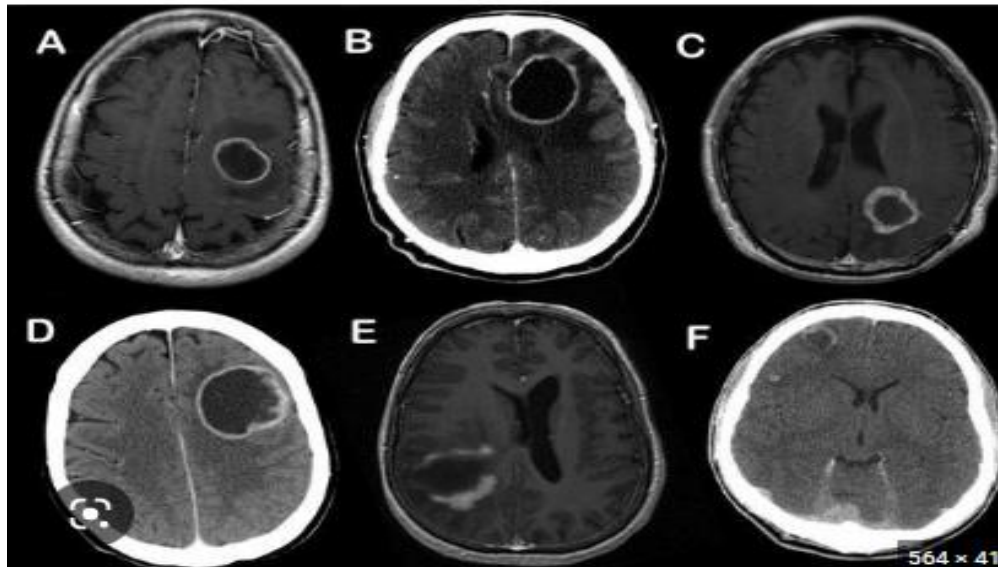
Yine manyetik rezonans görüntülemesinde T1 ağırlıklı görüntülerde karışık sinyal

yoğunluğuna sahip, düzensiz sınırlı bir kitle şeklinde görülür. Subakut kanama sık görülür. T2/FLAIR görüntülemeye ise, belirsiz tümör sınırları ve geniş vazojenik ödem ile heterojen hiperintensite görülür. Nekroz, kistler, kanama, sıvı/debris seviyeleri ile yaygın neovaskülariteden kaynaklanan "akış boşlukları" görülebilir (44).

Bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları: Çoğu GBM, bir izo-orta derecede hiperdens kenar ile çevrili hipodens bir merkezi kitle şeklindedir. Kanama yaygın görülürken kalsifikasyon çok az görülür. Belirgin kitle etkisi ve hipodens peritümöral ödem tipik yardımcı bulgulardır (43).



Şekil 3. Glioblastoma'nın MR görüntüsü



Şekil 4. A, C ve E de Glioblastoma'nın MR görüntüsü, B, D ve F de BT görüntüsü

Glioblastoma'nın MR görüntüsü Şekil 3 de, MR ve BT görüntüsü Şekil 4 de gösterilmiştir.

2.7. SSS tümör sınıflandırması

Santral sinir sistemi tümörleri için 2007 yılına kadar 1979, 1993, 2000 ve 2007 olmak üzere 4 defa sınıflama kitabı WHO tarafından yayınlanmıştır (40,46–48).

Tümörlerin moleküler özelliklerindeki çalışma sayısının giderek artması ile birlikte sınıflamanın gereklilikleri karşılayamaması üzerine 2014 yılında Uluslararası Nöropatoloji Topluluğu (ISN-International Society of Neuropathology) yeni kitap yayınlamıştır (46). Ele alınan bu kitapta morfolojik bulgulara ilave olarak moleküler bileşenler de değerlendirilme içine alınmış ve entegre bir tanı sisteminden bahsedilmiştir (38).

2007'deki sınıflamada sadece patolojik özelliklere göre tümör sınıflaması yapılırken, WHO 2016 sınıflandırmasında IDH mutasyonları, 1p/19q kodelesyonu, H3K27M mutasyonları ve RELA füzyonları gibi moleküler/genetik özellikler doğrudan yeni sınıflandırmaya dahil edilmişti.

2016 yılında güncellenen WHO Santral Sinir Sistemi tümör sınıflandırmasında 16 kategori bulunmaktadır (Tablo 1). Daha önceki sınıflandırmalarda olduğu gibi, tümör hücrelerinin histolojik kökenine ve bunların gözlendiği belirli alanları ele almaktadır. Hücre kökenine göre ana gruplar nöronal, mikst nöronal-glial, glial, mezenkimal, melanositik, meningeal, lenfositik, embriyonel, germ hücreli ve histiyositik tümörlerdir. (Tablo 2,3,4).

2021 yılında yapılan güncelleme de ise Gliomalar, Nöronal tümörler ve Glionöral tümörler anabашlıkları altında sınıflandırma yapılmıştır. GBM, 2016 WHO sınıflamasında IDH mutant ve IDH mutant olmayan şeklinde sınıflandırılırken 2021 de güncellenen sınıflamada “Glioblastoma, IDH Mutant” yerine “Astrositom IDH mutant” şeklinde adlandırma yapılmıştır (14). Böylelikle grade 4 astrositom kavramı ortaya çıkmıştır.

Tablo 1. 2016 DSÖ SSS Glial Tümörler Sınıflaması

1. DİFFÜZ ASTROSİTİK VE OLGİODENDROGLİAL TÜMÖRLER
✓ Diffüz Astrositom, IDH-Mutant -Gemistositik Astrositom, IDH-Mutant ✓ Diffüz Astrositom, IDH-Wild Tip ✓ Diffüz Astrositom, NOS ✓ Oligodendrogliom, IDH-Mutant ve 1p/19q Kodelesyonu ✓ Oligodendrogliom, NOS ✓ Oligoastrositom, NOS ✓ Anaplastik Astrositom, IDH Mutant ✓ Anaplastik Astrositom, IDH-Wild Tip ✓ Anaplastik Astrositom, NOS ✓ Anaplastik Oligodendrogliom, IDH-Mutant ve 1p/19q Kodelesyonu ✓ Anaplastik Oligodendrogliom, NOS ✓ Anaplastik Oligoastrositom, NOS ✓ Glioblastom, IDH-wild tip • Dev hücreli glioblastom • Gliosarkom • Epiteloid glioblastom ✓ Glioblastom, IDH-mutant ✓ Glioblastom, NOS ✓ Diffüz Orta Hat Gliomu, H3 K27M-mutant
2. DİĞER ASTROSİTİK TÜMÖRLER
✓ Pilositik Astrositom -Pilomiksoid Astrositoma ✓ Subependimal Dev Hücreli Astrositom ✓ Pleomorfik Ksantoastrositom ✓ Anaplastik Pleomorfik Ksantoastrositom
3. EPENDİMAL TÜMÖRLER
✓ Subependimom ✓ Miksopapiller Ependimom ✓ Ependimom • Papiller Ependimom • Clear Cell Ependimom • Tanisitik Ependimom ✓ Ependimom, RELA Füzyon Pozitif ✓ Anaplastik Ependimom
4. DİĞER GLİOMLAR
✓ Üçüncü Ventrikül Kordoid Gliomu ✓ Angiosentrik Gliom ✓ Astroblastom

Tablo 2. 2021 Santral Sinir Sistemi Tümörleri Sınıflaması

Gliomalar, Nöronal tümörler ve Glionöral tümörler
Yetişkin tip Diffüz Gliomlar ✓ Astrositoma, IDH-mutant ✓ Oligodendroglioma, IDH-mutant, ve 1p/19q-codeleted ✓ Glioblastoma, IDH-wildtype
Pediatric-tip Diffüz düşük-grade Gliomlar ✓ Diffüz astrositom, MYB- veya MYBL1-altered ✓ Angiosentrik gliom ✓ Polimorfik düşük -grade nöroepitalyal tumor ✓ Diffüz düşük-grade gliom, MAPK yolaklı
Pediatric-tip diffüz yüksek-grade Gliomlar ✓ Diffüz midline gliom, H3 K27-altered ✓ Diffüz hemisferik gliom, H3 G34-mutant ✓ Diffüz pediatric-tip yüksek -grade glioma, H3-wildtype ve IDH-wildtype ✓ Infant-tip hemisferik gliom
Sınırlı Astrositik Gliomlar ✓ Pilositik astrositom ✓ Piloid özellikli Yüksek -grade astrositom ✓ Pleomorfik ksantoastrositoma ✓ Subependimal dev hücreli astrositom ✓ Koroid Gliom ✓ Astroblastom, MN1-altered
Glionöral ve Nöral Tümörler ✓ Gangliogliom ✓ Desmoplastik infantil gangliogliom / desmoplastik infantil astrositom ✓ Disembryoplastik nöroepitalyal tümör ✓ Oligodendrogliom ile birlikte diffüz glionöral tümör ✓ Papiller glionöral tümör ✓ Rozet formatlı glionöral tümör ✓ Mixoid glionöral tümör ✓ Diffüz leptomeningeal glionöral tümör ✓ Multinoduler ve multisentrik nöronal tumor ✓ Displastik serebellar gangliositom ✓ Santal nörositoma ✓ Serebellar liponörositom

Tablo 3. 2021 Santral Sinir Sistemi Tümörleri Sınıflaması-II

Gliomalar, Nöronal tümörler ve Glionöral tümörler
Ependimal Tümörler ✓ Supratentorial ependimoma ✓ Supratentorial ependymoma, ZFTA fuzyon-pozitif ✓ Supratentorial ependimoma, YAP1 fuzyon-pozitif ✓ Posterior fossa ependimoma ✓ Posterior fossa ependimoma, grup PFA ✓ Posterior fossa ependimoma, grup PFB ✓ Spinal ependimoma ✓ Spinal ependimoma, MYCN-amplified ✓ Miksopapiller ependimoma ✓ Subependimoma Koroid Pleksus Tümörler ✓ Koroid Pleksus papilloma ✓ Atipik Koroid Pleksus papilloma ✓ Koroid Pleksus karsinoma Embrional Tümörler ✓ Medulloblastoma ✓ Medulloblastoma, moleküler tanımlanan ✓ Medulloblastoma, WNT- aktive ✓ Medulloblastoma, SHH- aktive ve TP53-wildtype ✓ Medulloblastoma, SHH- aktive ve TP53-mutant ✓ Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH ✓ Medulloblastoma, histolojik tanımlanan Diğer Santral Sinir Sistem(CNS) Embrional Tümörler ✓ Atipik teratoid/rhabdoid tümör ✓ Cribriform nöroepitalyal tümör ✓ Çok katmanlı rozet formosyonlu Embryonal tümör ✓ CNS nöroblastom, FOXR2-aktive ✓ CNS embryonal tümör Pineal Tümörler ✓ Pineositoma ✓ Pineal aralıktan farklılaşan parankimal tümör ✓ Pineoblastoma ✓ Pineal bölgenin papiller tümörü ✓ Pineal bölgenin desmoplastik miksoid tümörü, SMARCB1-mutant

Tablo 4. 2021 Santral Sinir Sistemi Tümörleri Sınıflaması-III

Gliomalar, Nöronal Tümörler ve Glionöral Tümörler
Kranial ve paraspinal Sinir Tümörleri ✓ Schwannoma ✓ Neurofibroma ✓ Perineurioma ✓ Hibrit Sinir kılıf Tümör ✓ Malign melanotik sinir kılıf Tümör ✓ Malign periferik sinir kılıf Tümör ✓ Paraganglioma
Meningiomalar ✓ Meningioma
Vasküler Tümörler ✓ Hemanjiom ve vasküler malformasyonlar ✓ Hemanjioblastom
İskelet Kas Tümörleri ✓ Rhabdomyosarkom ✓ Primer intrakranial sarkoma, DICER1-mutant ✓ Ewing sarkom
Kıkırdak Kemik Tümörleri ✓ Kondrojenik Tümör ✓ Mesenkimal Kondrosarkom ✓ Kondrosarkom
Santral Sinir Sistemi(CNS) Metastazları ✓ Beyin ve spinal kord parankime metastazlar ✓ Meningeal metastazlar

Pineal bölge, sellar bölge ve koroid pleksusta görülen tümörler özel alan olarak değerlendirilir. Tümörün kökeni, yerleşim yeri sağkalım, prognoz ve tedavi yöntemleri açısından oldukça önem arzettiği için Dünya Sağlık Örgütü bu tümörler üzerinde özellikle durmaktadır (49).

2.8.Glioblastoma'da Klinik Bulgular

GBM, beyindeki yerleşim yerine ve anatomisine bağlı olarak beyin ödemi, kafa içi basınç artışı yapabilir. Bu sebeple artan beyin ödemi beyin omurilik sıvısının (BOS) drenajını bozabilir ve hidrosefaliye neden olarak hayatı tehdit edebilir (50).

En sık olarak baş ağrısı görülmekle birlikte nöbetlere, konuşma anlama bozuklukları, bilişsel değişiklikler, sinir fonksiyon kaybı, bulantı ve kusmalara da sebep olabilir. Ayrıca GBM de invazyon alanına göre fokal bulgularda görülebilir (51).

En sık görülen baş ağrısı sıklıkla tek taraflı olsa da çift taraflı görülenlerde vardır. Baş ağrısı hastaların yaklaşık yarısında 4 saatten uzun sürebilmektedir. Uzun süreli baş ağrısı olan hastalarda bulantı ve kusma daha sık görülmektedir (52). Baş ağrısının iki taraflı olanlarının etyolojisi olarak kitlenin yer kaplayıcı olması düşünülürken, tek taraflı baş ağrısı ise lezyonun lokalizasyonuna ve meninks irritasyonuna bağlanmaktadır (53).

Nöbet; en sık frontal ve temporal lob yerleşimli tümörlerde ortaya çıkar (51). Nörolojik belirtiler tümörün yerleşim yeri hakkında bilgi verir. Yerleşim yeri parietal lob olanlarda konuşma bozuklukları, yazma bozuklukları, motor kayıp, agnozi; temporal lob ta olanlarda ise; auralı nöbetler, amnezi ve halüsinasyonlar görülür. Frontal lob yerleşimlerinde kişilik değişiklikleri, koku duyusu değişimleri, anosmi görülürken oksipital lob yerleşimlerinde ise ipsilateral homonim hemianopsi şeklinde görme alanı kayıpları görülebilir. Teşhis sırasında ortaya çıkan belirtiler; hastalığın ilerlemesine ve tedaviye göre; zamanla ilerleyebilir, zamanla sabit kalabilir veya gerileyebilir (54).

2.9.Glioblastoma Tedavisi

Güncel GBM tedavisinde cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi ve bunların kombinasyonundan oluşan multidisipliner bir tedavi yaklaşımı uygulanır. Hedefe yönelik tedaviler ise henüz deneme aşamasında olup, rutin tedavi şeması bulunmamıştır. Lakin

farklı kanser türleri üzerinde yapılan gen tedavisi, elektrik alan tedavisi çalışmaları, GBM'in tedavisi için de umut vaatetmektedir.

2.9.1.Cerrahi Tedavi

GBM de yapılan cerrahide 4 temel hedef vardır. Bunlar ;

1. Histopatolojik tanı,
2. Yaşam kalitesini iyileştirmek
3. Artan kafa içi basınç ve kompresyon bulgularını ortadan kaldırmak ve
4. Sağkalım süresini artırmak.

Histolojik tanı; stereotaktik biyopsi, açık biyopsi veya cerrahi rezeksiyon ile yapılabilir. Ancak cerrahi kararlar verilirken multidisipliner yaklaşım gerekir. Cerrahın temel amacı genişlemiş tümör hacminin tam bir cerrahi rezeksiyonunu yapmaktır. Bununla birlikte, GBM'in fonksiyonel dokulara sızma eğilimini olduğundan, çevredeki dokuların fonksiyonel durumu cerrahi rezeksiyondan önce ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Bazen gereklilik halinde, kitle etkisini ortadan kaldırmak için planlı bir şekilde subtotal cerrahi gerçekleştirilebilir.

Ancak subtotal yapılan bir rezeksiyon da geride kalan tümörde ödem ve sistemik koagulopati gelişebilir. Gelişen bu tablo "glioma yaralanma sendromu" olarak tanımlanır (34). Günümüzde birinci düzey kanıt olmamakla birlikte gros-total rezeksiyonun sağkalıma pozitif yönde katkısı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Dahası, nispeten "sessiz", dominant olmayan taraftaki temporal veya frontal loblarda lobektominin sağkalımı daha da iyileştirebileceğine dair artan kanıtlar vardır (55). Günümüzde dünyada GBM cerrahisine yönelik genel tutum, olası tüm teknolojik sistemi kullanarak kitleyi en güvenli şekilde çıkarmaktır (56).

2.9.2.Medikal Tedavi (Kemoterapi)

GBM'lerde kemoterapi olarak alkileyici ajanlar (temozolomid, prokarbazin, karmustin, lomustin, fotemustin, nimustin) kullanılmaktadır (57). Temozolomid (TMZ) ve prokarbazin temel olarak DNA bazlarına metil grupları bağlayarak etki eder. Buna karşın,

daha toksik özelliklere sahip olan lomustin ve karmustin gibi ajanlar ise DNA sarmalları arasında çapraz bağlar da oluşturur (58).

Küçük (194 Da) bir lipofilik molekül olan TMZ, imidazotetrazin sınıfında oral kullanılan tek işlevli bir DNA alkilleyici ajandır (59). TMZ, asidik pH değerlerinde stabil bir ön ilaç görevi görür (60). Ancak, pH 7'in üzerinde labil hale geçer, 7.4 üzerindeki pH'da ise yarılanma ömrü yaklaşık 1.8 saattir (61). Beyin tümörleri, tümör etrafındaki sağlıklı dokuya kıyasla daha alkalidir; bu durum tümör dokusu içinde ön ilaç aktivasyonunu desteklemektedir (62). Bu nedenle TMZ, beyin tümörlerini tedavi etmek için kullanılır (ancak GBM'e mahsus değildir) ve GBM hastalarına önemli terapötik fayda sağlar (63).

Alkilleyici bir ajan olarak fonksiyon gösteren TMZ, DNA'da guanin'in O6 pozisyonuna metil grubu eklemek yoluyla sitotoksik etkisini gösterir. Bu sitotoksik etki, tümör hücrelerinde, hücre siklusunun G2/M fazında durmasını sağlayarak, hücrenin apoptozis'a gitmesine neden olur (64).

Yapılan bir çalışmada standart cerrahi ve radyoterapi sonrası verilen temozolomidin yaşam süresine katkısı 4 ay olarak belirtilmiştir (65).

Bevacizumab vasküler endotelial büyüme faktörüne (VEGF) bağlanan bir monoklonal antikordur ve yeni teşhis edilmiş glioblastoma hastalarında rutin kullanım için önerilmemektedir. Bevacizumab'ın klinik fonksiyonları geliştirdiği ve bazı hastalarda antiödem etki gösterdiği bilinmektedir. Bu sebeple glukokortikoid gereksinimini azalttığı bilinmesine rağmen, başlangıç tedavisinde verildiği takdirde sağkalım üzerine belirgin bir katkı sağlamadığı gösterilmiştir ve hatta yüksek toksisiteye neden olabilir (66).

Bunun yanı sıra rekürren GBM hastalarında bevacizumab için randomize faz II çalışmaları yapılmış ve klinik faydası görüldüğünden dolayı 2009 yılında FDA onayı alınmıştır. Lakin faz III verileri geniş çaplı olmadığı için akif olarak kullanılmamaktadır (67).

Şimdiye kadar yapılan araştırmalarda glioblastomun ana tedavisinde alkilleyici ajanlar dışında etkinliği gösterilmiş başka herhangi bir kemoteröpotik, hedefli ilaç, biyolojik ajan (immünoteröpotik, gen tedavisi, onkolitik virüs vs) olmamıştır (68).

2.9.3.Radyoterapi

Radyoterapi 1950'li yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. Gliomların tedavisinde sağ kalıma önemli ölçüde katkı sağladığı gösterilmiştir. Çok farklı teknik ve teknolojik yöntemler denenmiş olmasına rağmen günümüzde standart tedavi eksternal bamlıdır (69).

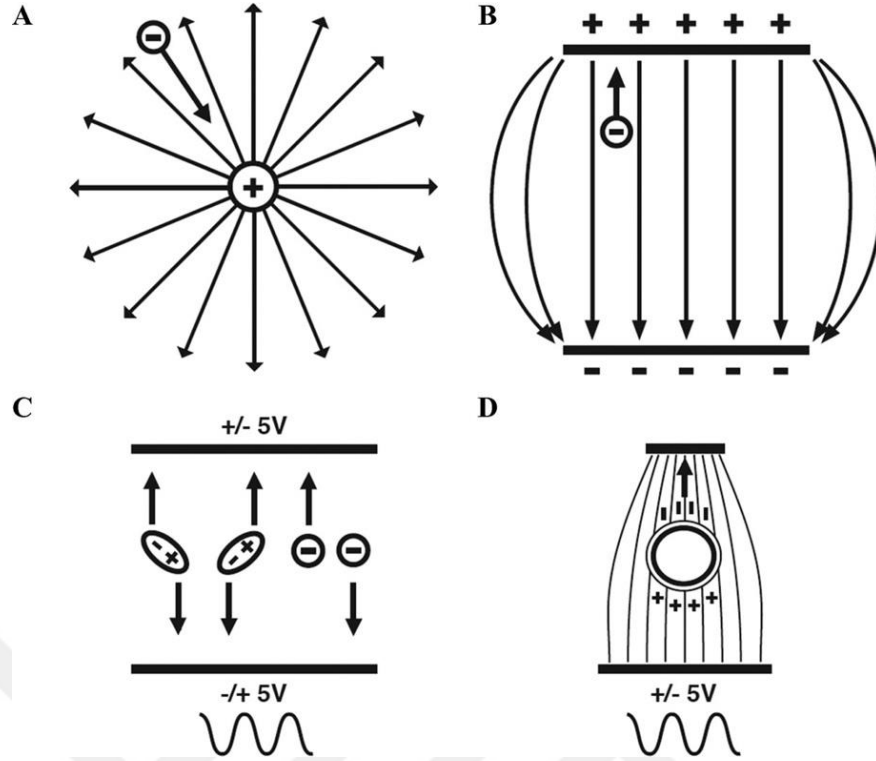
GBM'de radyoterapi ekseriya 6 haftalık bir sürece yayılacak şekilde toplam 60 Gy olarak uygulanır. Yaşlı popülasyonda ise yan etkileri azaltmak amaçlı 40 Gy/20 gün şeklinde de uygulanımı vardır. Rekürren tümörlerde kullanılan en önemli tedavi yöntemlerindendir. Farklı uygulamalar olmakla birlikte rekürrens durumunda en sık olarak uygulanan tedavi, ikinci seri fraksiyon radyoterapi ve radyocerrahidir (69).

Konvansiyonel radyoterapiye ek olarak verilen stereotaktik radyocerrahinin, GBM li seçilmiş bir hasta popülasyonu için survey açısından tek başına verilen konvansiyonel radyoterapiden daha etkili olduğu belirtilmiştir (70).

Rekürren GBM tedavisinde tekrardan radyoterapi verilmesinin yani reiradyasyonun etkili ve güvenli bir tedavi yöntemi olduğu belirtmiştir. Uygun şekilde seçilmiş hastalar için, hem stereotaktik radyocerrahi (SRS) hem de stereotaktik radyoterapi (SRT), hipofraksiyone veya konvansiyonel fraksiyone rejimler, ortalama genel sağkalıma 6 ile 12 aralığında etkisi olan ve nispeten düşük toksisitesi olan uygun terapötik seçeneklerdir (71).

2.9.4.Elektrik Alan Tedavisi

Elektrik alanı bir boşluktaki voltaj (potansiyel) farkını temsil etmektedir. Bir elektrik alanı içinde, fizik yasaları ile desteklendiği üzere belirli bir şekilde yanıt veren yükler ve dipoller üzerine kuvvetler uygulanır. Normal bir alternatif elektrik alanında, dipoller alan yönünde hizalanır ve yükler bu kuvvet çizgileri üzerinde ileri geri hareket eder. Diğer yandan, değişken ve tekdüze olmayan bir elektrik alanında, hem kutupsal elementler (dipoller ve indüklenmiş dipoller) hem de yüklü cisimler daha yüksek alan yoğunluğu olan yöne doğru hareketlenecektir (dielektroforez) (72).



Şekil 5. Elektrik alanı. (A) Zıt yükler birbirini çeker. (B) Sabit, düzgün bir elektrik alanı. (C) Zamanla değişen (salınımlı), düzgün bir elektrik alanındaki yükler ve dipoller. (D) Zamanla değişen, tekdüze olmayan bir elektrik alanında (dielektroforez) dipol hareketi (73).

Çok düşük frekanslarda (1 kHz'in altında), değişken veya pulsatil elektrik alanları, membran depolarizasyonu aracılığı ile uyarılabilecek hücreleri uyarır (74–78). Bu tür etkinin en iyi örnekleri, alternatif elektrik alanları veya direk akım ile sinir, kas ve kalp uyarımıdır (74,75).

Çok yüksek frekanslarda uyarılabilir dokularda uyarı görülmez, tamamen farklı bir biyolojik etki gözlenir. Yüksek frekanslarda, dielektrik kayıplardan dolayı doku ısınması baskın hale gelir. Bu kayıplar “moleküler sürtünmeyi” temsil eder (79,80).

Canlı hücreler, hücre işleviyle ilişkili elektrik alanları uygular (81). Bir hücre içindeki elektrik alanlarının yoğunluğunun 10 V/cm den az olduğu belirtilmiştir (82). Ancak bu yoğunluğun hücre zarı içinde 105 V/cm'ye ulaşabileceği ve kanser hücrelerinin normal hücrelerden daha yüksek hücre potansiyeliyle sahip olduğu gösterilmiştir (83).

Elektrik alanlarının polar moleküller üzerine uyguladığı kuvvet, dipol alanların yönünde yönlendirildiğinde maksimumdur (84). Bu bağlamda, mitoz sırasındaki kanser hücreleri,

oldukça polar, uzamsal olarak yönlendirilmiş mikrotübüller içerir (85) ve mitotik süreç, alanların kuvvet çizgileri boyunca yönlendirildiğinde maksimum kuvvetle etkileneceklerdir (86).

Uzamsal olarak yönlendirilmiş mikrotübüller, büyük elektrik dipol momentlerine sahip α ve β tübülün heterodimerlerinden oluşur (85), dolayısıyla elektrik alanlarının kuvvetleri tarafından yönü bozulabilir (87).

Elektrik alan tedavisi mitozun orta ve geç aşamalarında iç düzeneğine etki ederek tümör hücrelerinin hızlı bölünmesine müdahale eder. Ayrıca mitotik tümör hücrelerinde oluşan düzensiz elektrik alanları, bölünme döneminde hücrelerdeki organelleri ve makromolekülleri etkileyerek anormal kromozom ayrışmasına, çok çekirdekli hücrelere ve apoptoza neden olur (88).

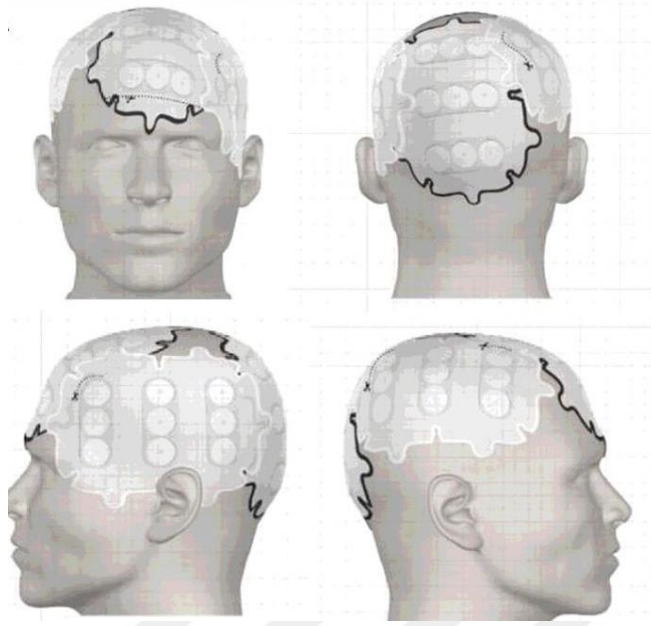
Günümüzde elektrik alan tedavisi uygulamak için kullanılan iki ayrı yöntem vardır. Bunlar; Tumor Treatment Fields (TTFields) ve Elektro-Kapasitif Kanser Tedavisi (ECCT)'dir. TTFields ile ilgili birçok çalışma mevcut iken ECCT ile ilgili literatürde çok daha az sayıda çalışma vardır.

2.9.4.1 Tumor treatment fields (TTFields)

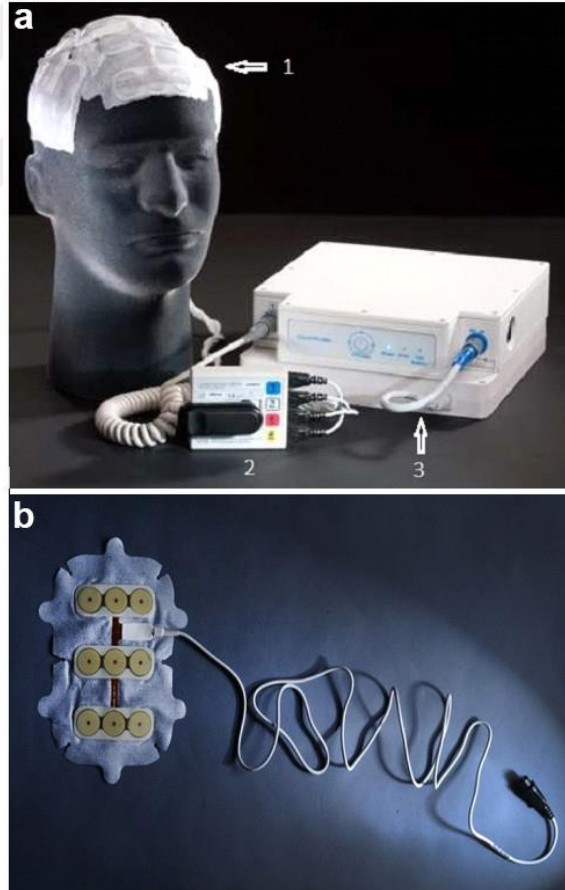
Tumor treatment fields (TTFields) düşük yoğunluklu (1-3 V/cm), orta frekanslı (100-300 kHz) alternatif akım ile etki gösteren elektrik alan tedavisi yöntemidir (72). TTFields yönteminde elektrik alan tedavisi impedans tenkik ile verilmektedir.

TTFields klinik uygulananında seramik yalıtkanlar, yapışkan hidrojel tabakası ve bir hipoalerjenik tıbbi bant tabakası içeren dönüştürücü ekipman hastanın tıraşlı skalp dokusuna yapıştırılır. Optimum bağlantıyı sağlayabilmek adına hastanın birkaç günde bir saç tıraşı olması ve dönüştürücü ekipmanların değişmesi gerekmektedir. Hastanın yanında taşıdığı düşük yoğunluklu, orta frekanslı alternatif akım üreten cihaz kullanılarak bu dönüştürücü ekipman aracılığı ile elektrik alan tedavisi verilir (72).

TTFields uygulanan hayvan tümör modellerinde veya elektrik alan bazlı kanser tedavisine maruz kalan hastalarda cilt toksisitesi veya düşük şiddetli dermatit dışında hiçbir toksik yan etki veya olumsuz olay bulunmadığı belirtilmiştir (89,90).



Şekil 6. TTFIELDS tedavisinde hastanın skalp dokusu üzerine yapıştırılan elektrotların şematik gösterimi



Şekil 7. (a)TTFIELDS tedavisinde alternatif akım ile elektrik alan oluşturan hastanın yanında taşıdığı cihaz, (b) Hastanın skalp dokusuna yapıştırılacak olan dönüştürücü dizin

TTFields ile 20 GBM hastasında yapılan çalışmada 4 haftalık kürlerle günde en az 18 saat uygulanacak şekilde elektrik alan tedavisi uygulanmış ve hafif ile orta dereceli kontakt dermatit en çok görülen yan etki olarak bildirilmiştir (72).

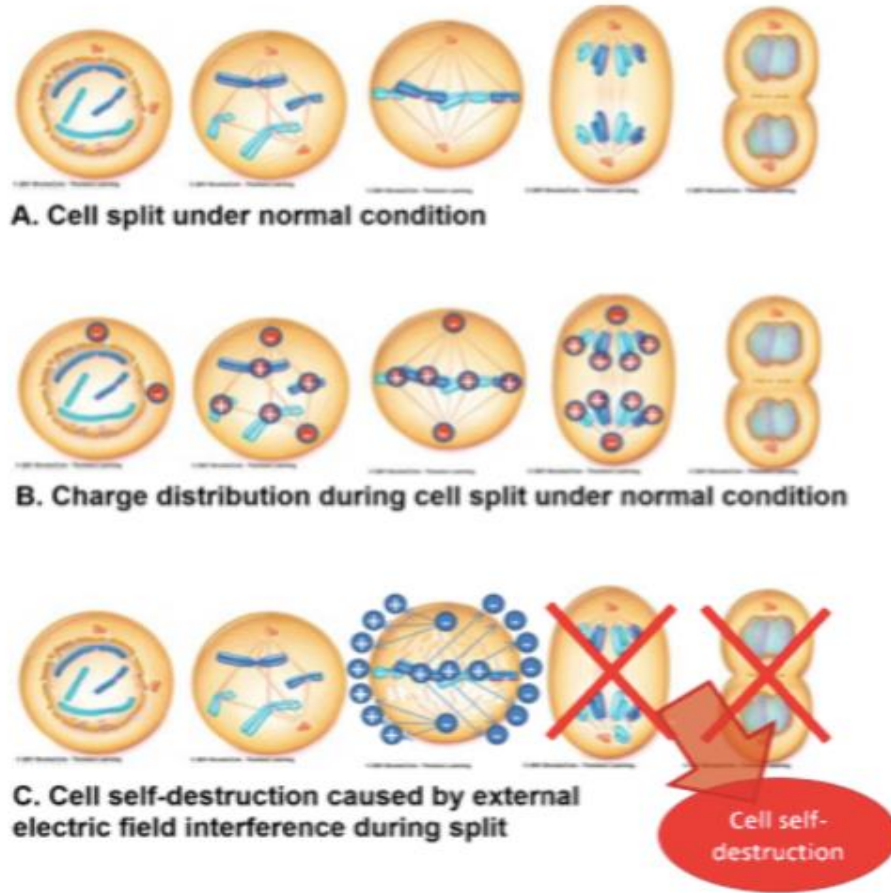
2.9.4.2 Elektro-kapasitif kanser tedavisi

Bu çalışmada kullanılan Elektro Kapasitif Kanser Tedavisi (ECCT) temassız, alternatif akım elektrik alanı tabanlı bir kanser tedavisi yöntemidir. ECCT vücuda doğrudan bir temas ve akım enjeksiyonu olmadan kapasitif elektrotlar yardımıyla saf elektrostatik sistemle hava akımı kullanılarak uygulanır. ECCT orta frekanslı (100 kHz), düşük yoğunluklu (18 Vpp) bir elektrik akımı üretir. Sonunda, elektrik alanı vücut hücrelerini ve dokularını etkileyecektir (1).

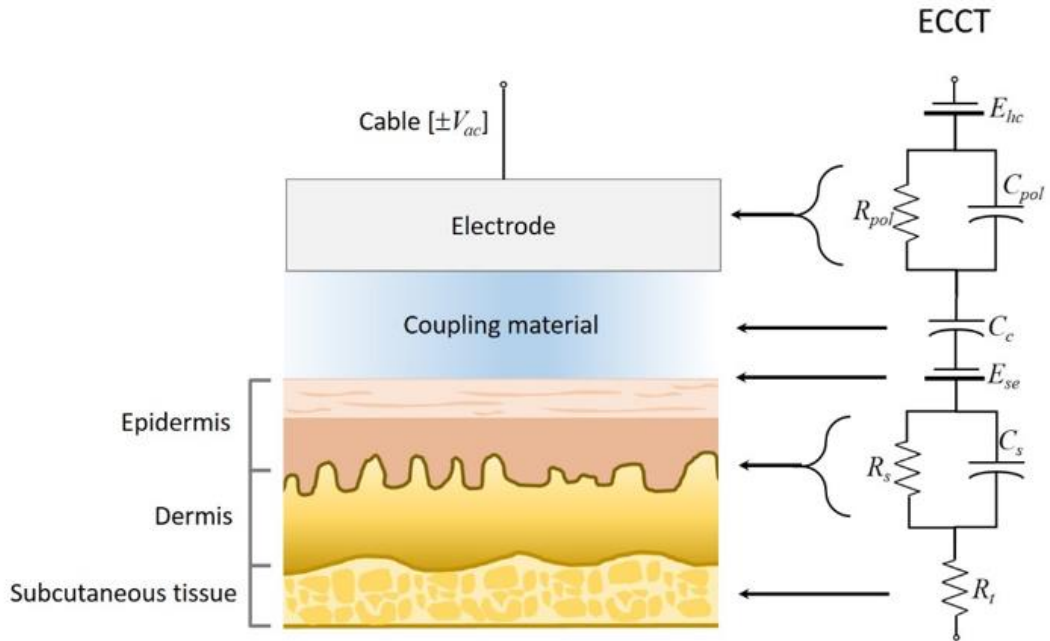
p53'ün ECCT tarafından elektrik alanlarına maruz kalma için bir biyobelirteç görevi görebileceği ve p53'ün kanser hücreleri üzerindeki yüksek ilişkiliğin, ECCT'ye maruz kalmanın neden olduğu hücre ölüm mekanizması ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (91).

Artmış Tubulin A, Cyclin B1 ve Ki-67 ekspresyonunun, ECCT tarafından mikrotübül polimerizasyonunun bozulması ve mitotik arrest veya tamamlanmamış mitoz yoluyla olan hücre ölüm mekanizması ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (1).

Elektro-kapatisif tedavi nispeten yüksek dielektrik özellik oranına sahip tümörlerin tedavisine uygulanabilir ve yüksek yüzey alanına etki eder. Bu nedenle, metastatik lezyonlar, farklı organları tutmuş tümörler, kan dolaşımına veya lenfatik sisteme metastaz yapmış tümörlere uygulanabilir.

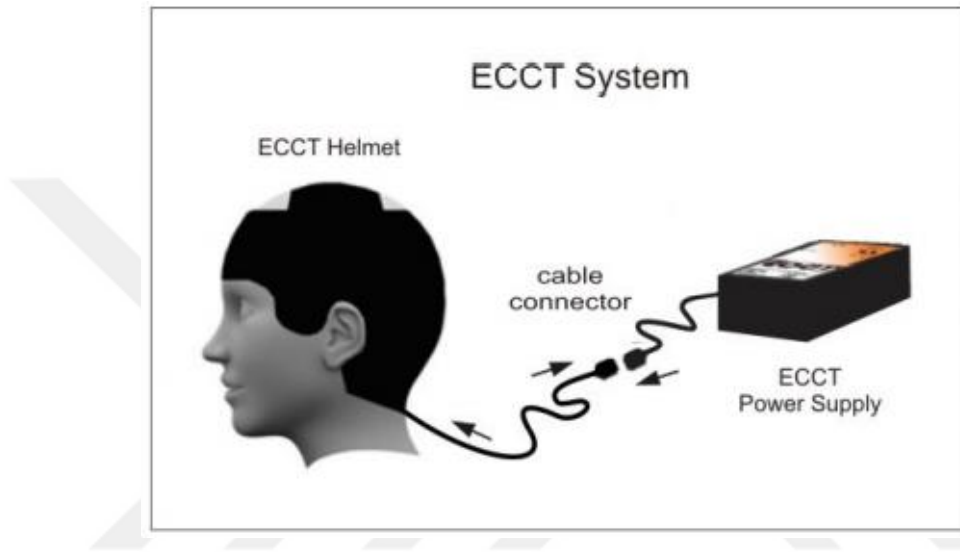


Şekil 8. ECCT' nin mitoz üzerine etkisinin şematik gösterimi

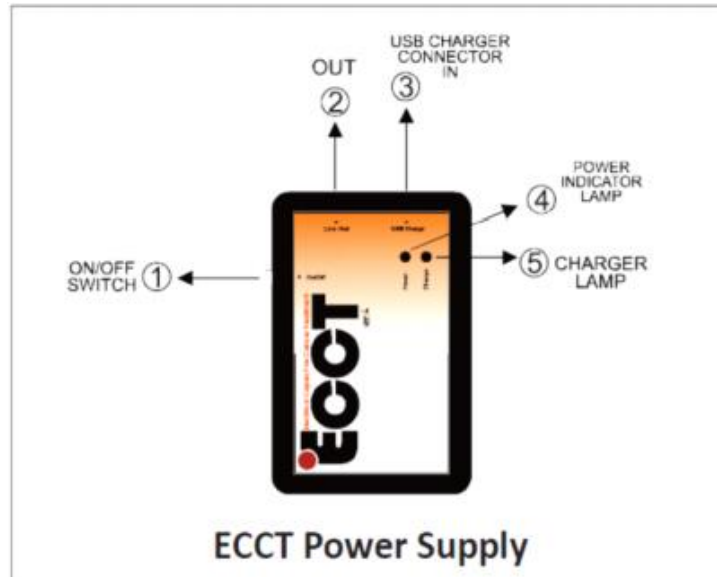


Şekil 9. ECCT uygulamasının cilt teması olmadan hava boşluğu ile etki düzeneğini gösteren şematik görüntü

ECCT'nin klinik kullanımında ise kapasitif teknik kullanıldığından dolayı alternatif akımlı elektrik alan cilt teması gerekmeden, hava boşluğu aracılığı ile etkisini göstermektedir. Hasta kafasına geçireceği bir kaskı kullanarak ve yine teknik farklılığından dolayı kullanacağı pil ile çalışan, alternatif akım üreten küçük bir güç kaynağını yanında taşıyarak elektrik alan tedavisini alabilmektedir.



Şekil 10. ECCT sisteminde kullanılan kask, kablo bağlantısı ve osilatör görülmekte



Şekil 11. ECCT tekniğinde alternatif akım üreten cihaz

TTFields ile uygulanan elektrik alan tedavisinde hastanın cildine yapıştırılan dönüştürücü dizinin birkaç güne bir değişmesi gerekliliği ve bu dizinin olası dermatolojik yan etkileri mevcuttur. ECCT temassız bir yöntem olduğundan dolayı bu dezavantajları yoktur. ECCT’de sadece bir kask ile kullanılabildiği için kullanım kolaylığının tedavi uyumuna artışı sağlayabilecek olması ve hastanın yanında taşınması gereken cihazın kapasitif teknikten dolayı çok daha küçük ve hafif olması gibi avantajlar mevcuttur.



3. YÖNTEM VE GEREÇLER

3.1.Gereçler

3.1.1. Kullanılan kimyasallar

- ✓ DMEM F-12 besiyeri (Thermoscientific 12634010)
- ✓ Dimetilsülfoksit (DMSO, Applichem A1584)
- ✓ Fetal sığır serumu (FBS, Sigma F2442)
- ✓ Penisilin/Streptomisin (Sigma P4333)
- ✓ Tripsin EDTA, (Merck T4049)
- ✓ L-glutamin (Sigma G7513)
- ✓ MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromid)) (Sigma M2128)

3.2.Yöntem

3.2.1. Kullanılan Hücre Hatları

Çalışmamızda in vitro deneyler, iki farklı glioblastoma hücre hattı üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bunlar T98-G (ATCC-CRL-1690) ve U87 MG (ATCC-HTB-14) hücre hatlarıdır. Hücre hatları ticari olarak ATCC (American Type Culture Collection) firmasından satın alınmıştır.

3.2.2. Hücre Kültürü

Çalışmamızda kullanılan hücreler, tamamlanmış DMEM F12'de 37 °C sıcaklık ve %5 CO₂ ile büyütüldü. 50 ml tam besiyeri hazırlamak için;

- ✓ 5ml FBS (%10)
- ✓ 0,5 ml Penisilin/streptomisin (%1)
- ✓ 44 ml DMEM F-12
- ✓ 0,5 ml L-glutamin (%1)

kullanıldı ve +4 °C'de saklandı. Daha sonra hücreler sayılarak %80 doluluk sağlandığında 96 oyuklu plakaya eklendi.

3.2.3. MTT Testi

Sitotoksiteyi belirlemek için MTT testi kullanıldı. Bu yöntem; arasında çözünür (sarı) MTT molekülünün doğrudan formazan tuzuna (mor renkli) dönüştürülmesi esasına dayanır. Hücre canlılığı ile orantılı olarak, formazan kristallerinin uygun şekilde çözülmesinden sonra çözücü (0,1 M HCl içinde %10 SDS) eklenir. Hücrelerin canlılığı ise absorbans yoluyla 570 nm yoğunlukta ölçüldü.

100 µl hücre DMEM tam ortamı, kuyucuk başına 2.500 hücre, hücrelerin kuyucuklarda homojen dağılımı sağlanmıştır. Daha sonra bu hücreler, 24 saat boyunca %5 CO₂ ile 37 °C'de etüvde tutuldu.

Gerçekleştirilen hücre kültürü deneylerinde kontrol gruplarına elektrik alan uygulanmamış olup, bu gruptaki hücrelerin büyüme eğrilerinin lineer olduğu alanda standart MTT prosedürlerine göre hücre canlılığı değerlendirilmiştir. Bu lineer çoğalma eğrisine göre hücre canlılığı kontrol grubunda yüzde cinsinden ifade edilerek, elektrik alan uygulanan gruplarda ise MTT testi farklı saatlerde gerçekleştirilerek, yüzde cinsinden kontrol grubuna göre rölatif değerlendirme yapılmıştır.

3.2.4. ECCT Sistemi

Hazırlanan plakalar manyetik alan kutuları içerisine konuldu. Daha sonra osilatör yardımı ile elektrik alanın bu manyetik alan kutusuna aktarımı sağlandı. Yine osilatörler yüksek depolamalı güç kaynakları ile desteklendi. Kurulan bu sistem etüve konularak hücre hatlarına elektrik alan uygulaması sağlandı.



Şekil 12. Osilatörler, güç kaynakları, manyetik alan kutuları ve içlerindeki plakalar etüv içerisinde görülmekte



Şekil 13. Manyetik alan kutusu

3.2.5. ECCT Uygulaması için Yöntem Doğrulama

Yöntem validasyonu farklı elektrik alan uygulamaları kullanılarak gerçekleştirildi. 100 kHz ve 200 kHz lik elektrik uygulaması ilk önce kısa vadeli ve uzun vadeli etkileri açısından analiz edildi. Daha sonra hücreler ekildi ve 6 saat kuyucukların dibine yapışması beklendi.

Yapışan hücreler 37 °C'de %5 CO₂ şartlarında ECCT sistemine yerleştirildi. Her hücre hattı için optimum hücre sayısını, uygulanacak optimum elektrik alanı frekansı ve optimum uygulama süresini bulmak için yöntem doğrulamaları yapıldı.

Öncelikle optimum hücre sayısını belirlemek için deneyler yapıldı. Her hücre hattı 2500, 5000, 10.000, 20.000 ve 40.000 hücre hattı/kuyu test edildi. Hem T98 hem de U87 hücre hatlarında hücre çoğalmasının 2500 hücre sayısında en verimli olduğu görüldü. Optimum hücre sayısı 2500 hücre hattı/kuyu olarak belirlendi.

Optimum frekans belirlenmesi açısından 100kHz ve 200kHz frekanslarda testler yapıldı. Sonuçlarda anlamlı farklılık olmamasından dolayı optimum frekans 100kHz olarak belirlendi.

Daha sonra hücre canlılığı 6, 12 ve 24 saat uygulamalar ile farklı sürelerde değerlendirildi.

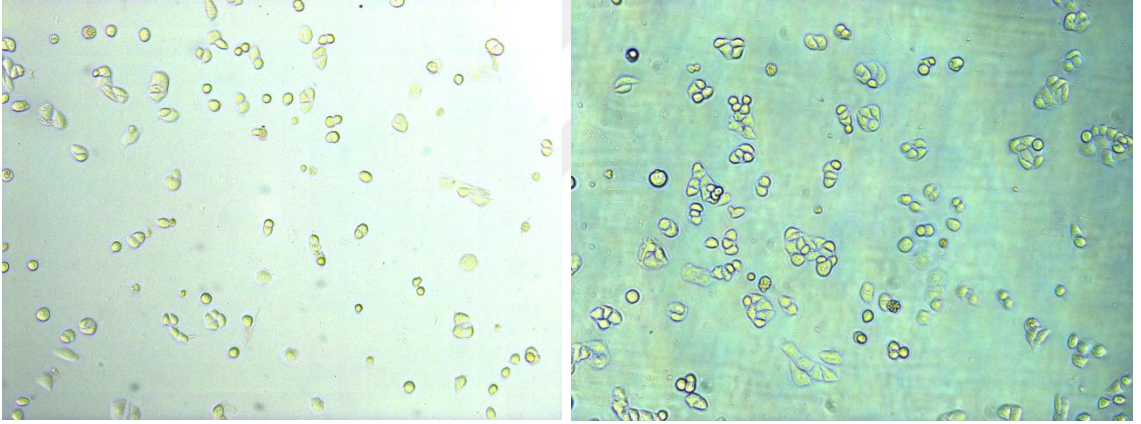
Kontrol grubu ve sağlıklı hücre hattı olarak Beas-2b akciğer epitel hücre hattı kullanıldı.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

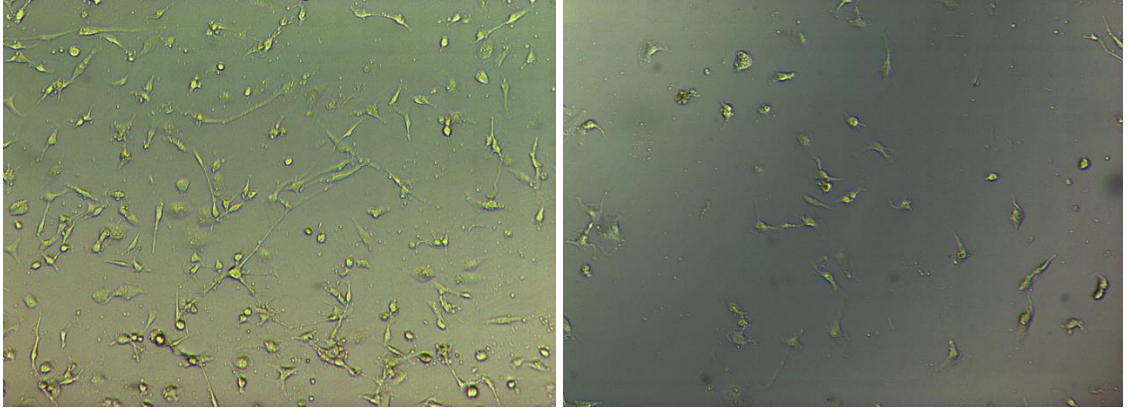
Gruplar arası ve grup içi değerlendirme yapıldı ve sonuçlar standart sapmalarla ortalama değerler olarak özetlendi. İstatistiksel anlamlılık *Tek yönlü Anova* ve *Student-t* testi kullanılarak değerlendirildi ve P değerinin 0.05'ten küçük olduğu veriler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (n=12).

4. BULGULAR

U87 ve T98-G hücre hatlarına ECCT uygulandıktan sonra mikroskopik görüntüler alındı ve hücre canlılıkları ölçüldü.



Şekil 14. Solda T98-G hücre hattının ECCT uygulanmadan MTT testi sonrası mikroskopik görüntüsü, sağda ise 2500 hücre sayısı ve 100Hz frekansta uygulanan ECCT ile MTT testi sonrası T98-G hücre hattının mikroskopik görüntüsü. ECCT sonrası hücre kümelenmeleri görülmekte.



Şekil 15. Solda U87 hücre hattının ECCT uygulanmadan MTT testi sonrası mikroskopik görüntüsü, sağda ise 2500 hücre sayısı ve 100Hz frekansta uygulanan ECCT ile MTT testi sonrası U87 hücre hattının mikroskopik görüntüsü. ECCT sonrası hücre morfolojisindeki bozulmalar görülmekte.

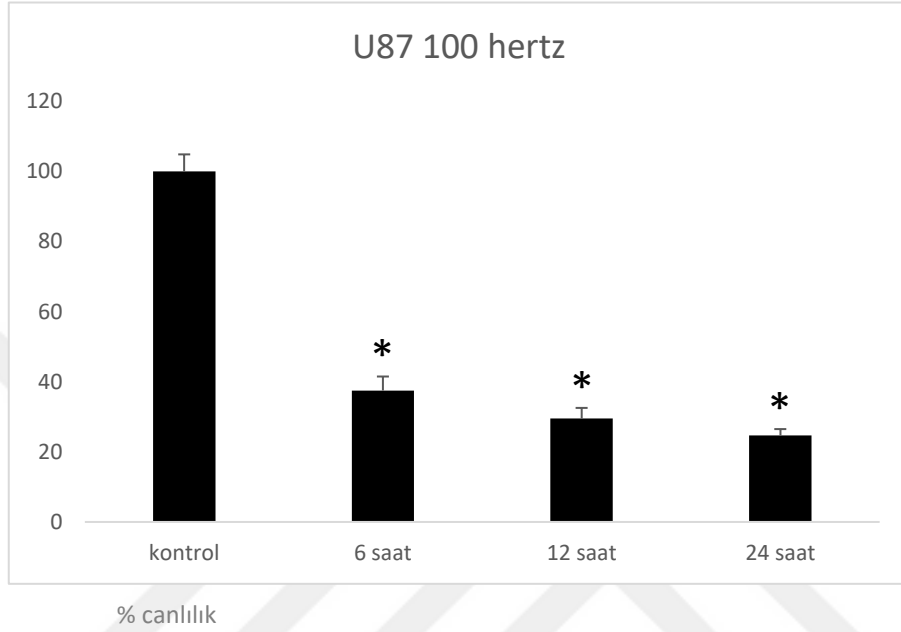
Farklı sürelerde 100 kHertz ECCT uygulamasının sonuçları T98-G hücre hattında test edildi.



Şekil 16. 100kHertz'in 2500 hücre ile farklı sürelerde T98-G hücre hattına etkisi *= p<0,05

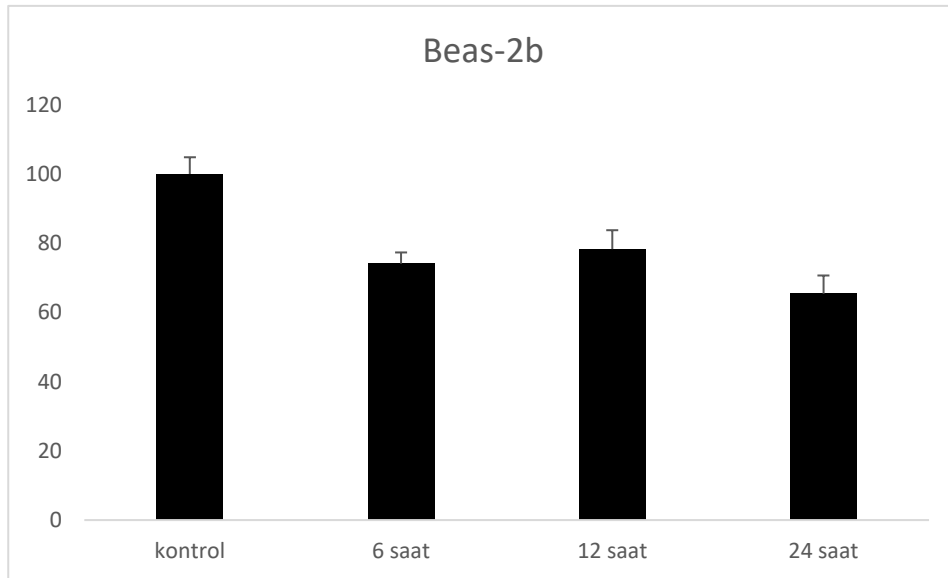
Şekil 16'da 100 k Hertz in farklı sürelerde T98-G hücre hattına etkisi gösterilmiştir. Bu şekile göre kontrol grubuna kıyasla hücre canlılığında anlamlı derecede farklılıklar izlenmektedir. (p<0,05)

100 kHz ECCT uygulamasının farklı sürelerdeki sonuçları U87 hücre hattında test edilmiş ve test edilen tüm zaman çizelgelerinde hücre canlılığını yaklaşık %80 oranında azaltmıştır. 24. saatten sonra etkili olmadığı için test edilmemiştir.



Şekil 17. 100kHertz'in farklı sürelerde U87 hücre hattına etkisi *= $p < 0,05$

Bu şekile göre kontrol grubuna kıyasla belirtilen sürelerde anlamlı derecede farklılıklar izlenmektedir. ($p < 0,05$)



Şekil 18. 100kHertz'in farklı sürelerde sağlıklı hücre hatları üzerine etkisi

Beas-2b için ECCT, sağlıklı hücre hatları üzerinde anlamlı bir sitotoksik etki göstermedi.

ECCT'nin T98-G ve U87 hücre hatları üzerindeki etkisini ortaya koyan in vitro çalışmaya göre ECCT, 24 saatlik uygulamadan sonra her iki hücre hattında hücre canlılığını sırasıyla ortalama olarak %65 ve %75 civarında azaltmıştır.



5. TARTIŞMA

GBM primer beyin tümörleri içinde en ölümcül seyreden, kötü prognoza sahip ve yüksek nüks oranı ile karakterize agresif beyin tümörüdür. GBM hastalarında tedaviyi güçleştiren sebepler; yüksek proliferasyon oranları, heterojen özellik göstermeleri ve agresif davranış göstermeleridir. Her ne kadar GBM tedavisinde ilerleme kaydedilse de hastaların yaşam süreleri oldukça düşüktür (92,93). GBM hastaları için uygulanan geleneksel tedavi stratejileri, tümörün cerrahi rezeksiyonu, kemoterapi, radyoterapi veya bu seçeneklerin birbiri ile kombinasyonuna dayanmaktadır (92,94). Ancak hastalar konvansiyonel kemoterapi ve radyasyona zayıf şekilde yanıt verirler. Henüz deneysel model olarak uygulanan ECCT ise hastalara gelecek vadetmektedir.

Glioblastoma natürü gereği kolonizasyon ve migrasyon gösteren bir kanser türüdür. Çevre dokulara yayılımını da büyük oranda yine bu migrasyon ve koloni oluşturma özelliği üzerinden sağlamaktadır (95).

Hao Wu ve arkadaşlarının glioblastoma da elektrik alan tedavisinin etkisini hem in vitro hemde in vivo olarak değerlendirmişlerdir. İn vitro olarak 20 GBM hastasından alınan hücrelere farklı sürelerde ve farklı frekanslarda tedavi verilmiş. İn vivo çalışmalar için, glioblastoma nakledilmiş sıçanlarda rastgele sıralı elektrik alan tedavisinin terapötik etkisi ve güvenlik profilleri, sırasıyla tümör boyutu ve hayatta kalma süresi hesaplanarak ve periferik immünobiyolojik ve kan parametreleri gözden geçirilerek değerlendirme yapılmıştır. 2021 yılında yapılan bu çalışmada in vitro verilen elektrik alan tedavisinde tümör hücrelerinin çoğalmasında anlamlı baskılanma olmuştur. Bu çalışmada FDA onayı

da olan TTFields yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntem de elektrik alan tedavisi impedans teknik ile uygulanmaktadır. Bizim çalışmamızda kapasitif teknik kullanılarak elektrik alan tedavisi uygulanmıştır. Çalışmamızda da in vitro olarak hücre hatları üzerinde çalışma yapıldı ve verilen ECCT tedavisi ile Hao Wu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer sonuçlar elde edildi. Çalışmamızda kullanılan ECCT tedavisinin diğer elektrik alan tedavisinden farkı, doku temasının olmaması, kozmetik ve dermatolojik yan etkilerinin olmaması, uygulama da kolaylık olmasıdır. Bu nedenle hastanın tedavisin daha kolay uygulanması ve hasta uyumunda artış olmasının tedavi başarısını artıracığı düşüncesindeyiz (88).

Rarastoeti Pratiwi ve arkadaşlarının 2019 yılında yapmış olduğu bir çalışmada sıçan meme dokusu üzerine ECCT tedavisi verilmiştir ve bu tedaviyle birlikte kemokin düzeyindeki değişim olup olmaması karşılaştırılmıştır. Meme tümör dokusuna verilen ECCT ile proliferasyon önlendiğinden dolayı kemokin düzeyinde azalma olduğu gösterilmiştir (96). Yapılan çalışmada ise GBM dokusunda ECCT nin hücre çoğalmasını baskıladığı gösterildi.

Wei Wu ve arkadaşlarının yapmış olduğu GBM tedavilerindeki güncel yaklaşımı değerlendirdiği bir çalışmada GBM in kötü prognozlu bir tümör olduğu ve yaşam kalitesini artırmak için çeşitli tedavi yaklaşımının olduğunu ve multidisipliner olması gerektiğini vurgulamışlardır. Yapılan bu derleme çalışmasıyla birlikte elektirik alan çalışmasında tedavinin bir parçası olabileceği vurgulanmıştır. TTfields olarak bilinen impedans teknik ile uygulanan elektrik alan tedavisi ile ilgili literatürde çok sayıda çalışma olsa da yaptığımız çalışmada kullandığımız kapasitif teknikli elektrik alan tedavisi ile ilgili GBM üzerine yapılmış çalışmaya rastlanılmamıştır. Henüz yeni bir uygulama olmasının yanında elektrik alan tedavisini uygulama kolaylığı ve yan etki profilinin düşük olması nedeni ile daha ileri çalışmalar ile ileride GBM tedavisinde kullanılabileceğini düşünüyoruz (39).

Ferman Alamsyah ve arkadaşlarının meme dokusu üzerinde in vitro olarak ECCT tedavisinin başarısını değerlendirildiği bir çalışma da meme kanseri hücre hattı olan MCF-7 hücre hattına uygulanan ECCT tedavisinin sürelerle olan ilişkisi ve sağlam hücrelere olan etkisi değerlendirilmiştir. Yapılan bu çalışmayla MCF- 7 hücre hattına uygulanan ECCT ile proliferasyon etkisini inhibe ettiği gösterilmiştir. Sunulan

çalışmamızda da hücre hatları farklı olmasına rağmen benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu sonuçla birlikte bütün tümör hücrelerine etkinliğinin olabileceği akla gelmektedir (97).

Bokstein ve ark. ile Kirson ve ark. yaptığı iki ayrı çalışmada TTFields uygulanan hayvan tümör modellerinde veya elektrik alan bazlı kanser tedavisine maruz kalan hastalarda cilt toksisitesi veya düşük-orta şiddetli dermatit dışında hiçbir toksik yan etki veya olumsuz olay bulunmadığı belirtilmiştir (89,90). Bu çalışmada kullanılan ECCT’de cilt teması olmadığından dolayı bu yan etkilerinde görülmesi beklenmemektedir.

Mujib ve ark. 2017 yılında oral kanser, HeLa hücre hattı ve kemik iliği mezenkim hücreleri üzerinde yaptığı çalışmada ise p53 geninin ECCT ye bağlı hücre ölüm mekanizması ile ilişkili olabileceği ve ECCT uygulaması sonrası bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliği belirtilmiştir (91). Bu çalışma sonucunda ECCT ile ilgili olarak ileri genetik çalışmaların da yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Giladi ve ark. yaptığı çalışmada in vivo çalışmalardan, in vitro çalışmalardan ve ilerlemiş küçük hücreli olmayan akciğer kanserli hastalarda erken faz I/II çalışmalarından elde edilen kanıtlarla kemoterapi ile TTFields birlikteliğinin etkinliğine bakılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilerek, elektrik alan tedavisini sistemik kemoterapi ile birleştirmenin daha fazla etkinlik sunabilecek bir yaklaşım olduğunu belirtmişlerdir (98). Bu da ECCT ile diğer tedavi yöntemlerinin kombinasyonları ile ilgili ileri çalışmalar yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

Stupp ve ark. 2017 yılında yaptığı çalışmada standart radyoterapi ve kemoterapi alan glioblastomalı hastaların yer aldığı çalışmada, tek başına idame temozolomid tedavisi ile temozolomid ve TTFields birlikteliği kıyaslanmıştır. Bu karşılaştırma sonucunda progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı iyileşme olduğu sonucuna varılmıştır (65). Daha önce de belirtildiği gibi elektrik alan tedavilerinin kemoterapi ile kombinasyonlarıyla ilgili literatürde birçok çalışma mevcut olup, yine elektrik alan tedavisi modeli olan ECCT ile de ileri kombine çalışmaların yapılması önerilmektedir.

Yunhui Jo ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı çalışmada TTFields ile radyoterapi kombinasyonunun pankreas kanseri üzerine etkisi in vitro olarak araştırılmıştır. Yapılan

Çalışmanın sonucunda TTFields ve radyoterapi birlikteliğinin sinerjik etkisinin olduğu gösterilmiş ve in vivo çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmadan yola çıkarak elektrik alan tedavisi ve radyoterapi kombinasyonunun GBM üzerinde de çalışılması gerektiği düşünülmektedir (99).

Erciyes Üniversitesi İlaç Araştırma Merkezinde yaptığımız bu çalışmada, GBM U87 ve T98-G hücre hatlarında ECCT ile tedavi belirli sürelerde, düşük-orta frekansta verilmiş ve etkinliği karşılaştırılmıştır. Hem GBM hücre hattında hem de sağlam doku hücre hattında 100 kHz frekansta verilen elektro-kapasitif kanser tedavisi ile tümör hücrelerinin çoğalmasında anlamlı baskılanma görülürken, sağlam doku hücre hattında herhangi bir anlamlı baskılanma görülmemiştir. Ayrıca süre bazlı değerlendirmede ise ECCT nin 24. saate kadar anlamlı etkileri görülürken maximum etki 24. saatte elde edilmiştir. Bu çalışmayla birlikte düşük-orta frekans ve 24 saat uygulama sonrası GBM hücrelerinin çoğalmasını anlamlı ölçüde baskıladığı gösterilerek ECCT nin tedavi etkinliği ortaya konulmuştur.

6. SONUÇLAR

GBM beyin tümörleri içerisinde en kötü prognoza sahip, yaşam kalitesini bozan ve tanı konulduktan sonra beklenen yaşam süresi en kısa olan beyin tümörüdür. Teknolojinin gelişmesiyle tanı konulma süresi kısalmış olmasına rağmen tedavide henüz tam bir başarı elde edilememiştir. Bu sebepten dolayı cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi ana tedavi şemasını oluşturmakla birlikte elektrik alan tedavisi gibi alternatif yöntemlerin de yapılan ve yapılacak olan çalışmalarla birlikte ana tedavi algoritmasına eklenmesi ilerleyen dönemlerde olasıdır.

Yapmış olduğumuz elektro-kapasitif tedavinin FDA onayı olan TTFields elektrik alan tedavisine göre cilt temasının olmaması, uygulamanının sadece bir kask ile yapılabilmesi ve hastaların yanında taşıyacakları cihazın küçük ve hafif olması gibi avantajları mevcuttur. Ayrıca ECCT'nin dermatolojik yan etkilerinin olmamasının, tedaviye uyumu artırabilecek bir faktör olması önemli bir avantaj olarak görülmektedir.

Yine ECCT'nin; cerrahi olarak alınamayacak veya kitle rezeksiyonunun yüksek komplikasyon riski taşıdığı durumlarda alternatif yöntem olabilecek olması önemlidir.

Güncel veriler ECCT'nin GBM hastaları için bir tedavi seçeneği olarak kullanılmasını destekler niteliktedir. Bu tedavi yönteminin etkinliğini göstermek, hasta seçimini geliştirmek, maliyet etkililiğini belirlemek gibi amaçlarla yeni çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Yine bu yöntemin kemoterapi ve radyoterapi ile kombinasyonları ile ilgili olarak da çalışmalara ihtiyaç vardır. GBM hücre hatları üzerinde ECCT uygulanan bu çalışma, literatürdeki ilk çalışma olup bu konuda çok daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Mujib SA. Increased Expression of Tubulin A, Cyclin B1, and Ki67 May Associate with Cell Death Mechanism Caused by Noncontact Electro Capacitive Cancer Exposure in vitro. Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology. 2021;15(2):3367–78.
2. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012–2016. Neuro Oncol. 2019 Nov 1;21(Supplement_5):v1–100.
3. de Robles P, Fiest KM, Frolkis AD, Pringsheim T, Atta C, St. Germaine-Smith C, et al. The worldwide incidence and prevalence of primary brain tumors: a systematic review and meta-analysis. Neuro Oncol. 2015 Jun;17(6):776–83.
4. Leece R, Xu J, Ostrom QT, Chen Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. Global incidence of malignant brain and other central nervous system tumors by histology, 2003-2007. Neuro Oncol. 2017;19(11).
5. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. Acta Neuropathol. 2016;131:803–20.
6. Wesseling P, Capper D. WHO 2016 Classification of gliomas. Neuropathol Appl Neurobiol. 2018;44(2):139–50.
7. Alkonyi B, Nowak J, Gnekow AK, Pietsch T, Warmuth-Metz M. Differential imaging characteristics and dissemination potential of pilomyxoid astrocytomas versus pilocytic astrocytomas. Neuroradiology. 2015;57:625–38.
8. TUFAN K. Glial Tümörlerde Ayırıcı Tanı. Türk Nöroşirürji Dergisi. 2019;29(3):244–50.
9. Jooma R, Waqas M, Khan I. Diffuse low-grade glioma—changing concepts in diagnosis and management: a review. Asian J Neurosurg. 2019;14(02):356–63.
10. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Rouse C, Chen Y, Dowling J, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed

- in the United States in 2007-2011. *Neuro Oncol*. 2014 Oct 1;16(suppl 4):iv1–63.
11. Sathornsumetee S, Rich JN, Reardon DA. Diagnosis and treatment of high-grade astrocytoma. *Neurol Clin*. 2007;25(4):1111–39.
 12. Wesseling P, van den Bent M, Perry A. Oligodendroglioma: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol*. 2015 Jun 6;129(6):809–27.
 13. Kerkhof M, Benit C, Duran-Pena A, Vecht CJ. Seizures in oligodendroglial tumors. *CNS Oncol*. 2015 Oct;4(5):347–56.
 14. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Neuro Oncol*. 2021;23(8).
 15. Quinlan A, Rizzolo D. Understanding medulloblastoma. *J Am Acad Physician Assist*. 2017 Oct;30(10):30–6.
 16. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol*. 2007 Aug 6;114(2):97–109.
 17. Board PDQPT. Childhood Central Nervous System Embryonal Tumors Treatment (PDQ®). In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. National Cancer Institute (US); 2008.
 18. Rutkowski S, Von Hoff K, Emser A, Zwiener I, Pietsch T, Figarella-Branger D, et al. Survival and prognostic factors of early childhood medulloblastoma: an international meta-analysis. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(33):4961–8.
 19. Lee CH, Jung KW, Yoo H, Park S, Lee SH. Epidemiology of primary brain and central nervous system tumors in Korea. *J Korean Neurosurg Soc*. 2010;48(2):145.
 20. Banan R, Hartmann C. The new WHO 2016 classification of brain tumors—what neurosurgeons need to know. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017;159:403–18.
 21. Kang H, Song SW, Ha J, Won YJ, Park CK, Yoo H, et al. A nationwide, population-based epidemiology study of primary central nervous system tumors in Korea, 2007-2016: a comparison with United States data. *Cancer Res Treat*. 2021;53(2):355–66.

22. 'Gökçek ÖC. IDH MUTANT OLMAYAN GLİOBLASTOMA'DA LC3 GENİN INTEGRİN β 1/FAK/SRC YOLAĞI ÜZERİNDEN OTOFAJİYE VE U87 GBM HÜCRE HATTINDA HÜCRE DAVRANIŞI ÜZERİNE ETKİSİ. [Kayseri, Turkey]: Erciyes Üniversitesi; 2020.
23. Porter AB, Lachance DH, Johnson DR. Socioeconomic status and glioblastoma risk: a population-based analysis. *Cancer Causes & Control*. 2015;26:179–85.
24. Thakkar JP, Villano JL, McCarthy BJ. Age-specific cancer incidence rates increase through the oldest age groups. *Am J Med Sci*. 2014;348(1):65–70.
25. Truitt G, Gittleman H, Leece R, Ostrom QT, Kruchko C, Armstrong TS, et al. Partnership for defining the impact of 12 selected rare CNS tumors: a report from the CBTRUS and the NCI-CONNECT. *J Neurooncol*. 2019;144:53–63.
26. Philips A, Henshaw DL, Lamburn G, O'Carroll MJ. Brain tumours: rise in glioblastoma multiforme incidence in England 1995–2015 suggests an adverse environmental or lifestyle factor. *J Environ Public Health*. 2018;2018.
27. Wen PY, Weller M, Lee EQ, Alexander BM, Barnholtz-Sloan JS, Barthel FP, et al. Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. *Neuro Oncol*. 2020;22(8):1073–113.
28. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, et al. The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review. *Neuro Oncol*. 2014;16(7):896–913.
29. Inskip PD, Sigurdson AJ, Veiga L, Bhatti P, Ronckers C, Rajaraman P, et al. Radiation-related new primary solid cancers in the childhood cancer survivor study: comparative radiation dose response and modification of treatment effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;94(4):800–7.
30. Ostrom QT, Adel Fahmideh M, Cote DJ, Muskens IS, Schraw JM, Scheurer ME, et al. Risk factors for childhood and adult primary brain tumors. *Neuro Oncol*. 2019;21(11):1357–75.
31. Ostrom QT, Gittleman H, Stetson L, Virk S, Barnholtz-Sloan JS. Epidemiology of intracranial gliomas. *Intracranial Gliomas Part I-Surgery*. 2018;30:1–11.

32. Ranger AM, Patel YK, Chaudhary N, Anantha R V. Familial syndromes associated with intracranial tumours: a review. *Child's Nervous System*. 2014;30:47–64.
33. Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, Squire JA, Bayani J, Hide T, et al. Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature*. 2004;432(7015):396–401.
34. Brat DJ, Aldape K, Colman H, Holland EC, Louis DN, Jenkins RB, et al. cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for “Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV.” *Acta Neuropathol*. 2018;136:805–10.
35. Lopez-Gines C, Gil-Benso R, Ferrer-Luna R, Benito R, Serna E, Gonzalez-Darder J, et al. New pattern of EGFR amplification in glioblastoma and the relationship of gene copy number with gene expression profile. *Modern Pathology*. 2010;23(6):856–65.
36. Koivunen P, Lee S, Duncan CG, Lopez G, Lu G, Ramkissoon S, et al. Transformation by the (R)-enantiomer of 2-hydroxyglutarate linked to EGLN activation. *Nature*. 2012;483(7390):484–8.
37. Chhabda S, Carney O, D'Arco F, Jacques TS, Mankad K. The 2016 World Health Organization Classification of tumours of the Central Nervous System: what the paediatric neuroradiologist needs to know. *Quant Imaging Med Surg*. 2016;6(5):486.
38. Louis DN, Perry A, Burger P, Ellison DW, Reifenberger G, von Deimling A, et al. International Society of Neuropathology-Haarlem Consensus Guidelines for Nervous System Tumor Classification and Grading. *Brain pathology*. 2014;24(5):429–35.
39. Wu W, Klockow JL, Zhang M, Lafortune F, Chang E, Jin L, et al. Glioblastoma multiforme (GBM): An overview of current therapies and mechanisms of resistance. *Pharmacol Res*. 2021;171:105780.
40. Louis DN. WHO classification of tumours of the central nervous system. WHO; 2007.
41. la Fougere C, Suchorska B, Bartenstein P, Kreth FW, Tonn JC. Molecular imaging of gliomas with PET: opportunities and limitations. *Neuro Oncol*. 2011;13(8):806–

19.

42. Kanoto M, Kirii K, Toyoguchi Y, Nishihara M, Sakurai K, Murayama K, et al. Radiological imaging features of glioblastoma with oligodendroglioma component: a comparison with conventional glioblastoma. *Acta Radiol Open*. 2016;5(11):2058460116675191.
43. Jia ZZ, Shi W, Shi JL, Shen DD, Gu HM, Zhou XJ. Comparison between perfusion computed tomography and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in assessing glioblastoma microvasculature. *Eur J Radiol*. 2017;87:120–4.
44. Shukla G, Alexander GS, Bakas S, Nikam R, Talekar K, Palmer JD, et al. Advanced magnetic resonance imaging in glioblastoma: a review. *Chin Clin Oncol*. 2017;6(4):40.
45. Kinon MD, Scoco A, Farinhas JM, Kobets A, Weidenheim KM, Yassari R, et al. Glioblastoma multiforme presenting with an open ring pattern of enhancement on MR imaging. *Surg Neurol Int*. 2017;8.
46. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. Histological typing of tumours of the central nervous system. Springer Science & Business Media; 2012.
47. Jaffe ES. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 2001;
48. Zulch KJ. Histological typing of tumours of the central nervous system. International histological classification of tumours No 21. 1979;19–24.
49. Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2005;64(6):479–89.
50. Rosenberg JH, Werner JH, Moulton MJ, Agrawal DK. Current modalities and mechanisms underlying cardioprotection by ischemic conditioning. *J Cardiovasc Transl Res*. 2018;11:292–307.
51. Flanigan PM, Jahangiri A, Kuang R, Truong A, Choi S, Chou A, et al. Improved survival with decreased wait time to surgery in glioblastoma patients presenting

with seizure. *Neurosurgery*. 2017;81(5):824–33.

52. Schankin CJ, Ferrari U, Reinisch VM, Birnbaum T, Goldbrunner R, Straube A. Characteristics of brain tumour-associated headache. *Cephalalgia*. 2007;27(8):904–11.
53. DAĞISTAN Y, DAĞISTAN E, Güney MS. Sebepsiz kişilik değişiklikleri ile başlayan glioblastome multiforme: Bir olgu sunumu. *Abant Tıp Dergisi*. 2012;1(1):23–5.
54. Molassiotis A, Wilson B, Brunton L, Chaudhary H, Gattamaneni R, McBain C. Symptom experience in patients with primary brain tumours: a longitudinal exploratory study. *European Journal of Oncology Nursing*. 2010;14(5):410–6.
55. Roh TH, Kang SG, Moon JH, Sung KS, Park HH, Kim SH, et al. Survival benefit of lobectomy over gross-total resection without lobectomy in cases of glioblastoma in the noneloquent area: a retrospective study. *J Neurosurg*. 2019;132(3):895–901.
56. Nam JY, De Groot JF. Treatment of glioblastoma. *J Oncol Pract*. 2017;13(10):629–38.
57. Fu D, Calvo JA, Samson LD. Balancing repair and tolerance of DNA damage caused by alkylating agents. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(2):104–20.
58. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. 2005 Mar 10;352(10):987–96.
59. Zhang J, FG Stevens M, D Bradshaw T. Temozolomide: mechanisms of action, repair and resistance. *Curr Mol Pharmacol*. 2012;5(1):102–14.
60. Newlands ES, Blackledge GRP, Slack JA, Rustin GJ, Smith DB, Stuart NS, et al. Phase i trial of temozolomide (CCRG 81045: M&B 39831: NSC 362856). *Br J Cancer*. 1992;65(2):287–91.
61. Tsang LLH, Farmer PB, Gescher A, Slack JA. Characterisation of urinary metabolites of temozolomide in humans and mice and evaluation of their cytotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1990;26:429–36.
62. Rottenberg DA, Ginos JZ, Kearfott KJ, Junck L, Bigner DD. In vivo measurement

- of regional brain tissue pH using positron emission tomography. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1984;15(S1):98–102.
63. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, Van Den Bent MJ, Taphoorn MJB, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(5):459–66.
 64. Brennand J, Margison GP. Reduction of the toxicity and mutagenicity of alkylating agents in mammalian cells harboring the *Escherichia coli* alkyltransferase gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1986;83(17):6292–6.
 65. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg DM, Lhermitte B, et al. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318(23):2306–16.
 66. Khasraw M, Ameratunga MS, Grant R, Wheeler H, Pavlakis N. Antiangiogenic therapy for high-grade glioma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;(9).
 67. Wong ET, Gautam S, Malchow C, Lun M, Pan E, Brem S. Bevacizumab for recurrent glioblastoma multiforme: a meta-analysis. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2011;9(4):403–7.
 68. Touat M, Idhahbi A, Sanson M, Ligon KL. Glioblastoma targeted therapy: updated approaches from recent biological insights. *Annals of Oncology*. 2017;28(7):1457–72.
 69. Weller M, Le Rhun E, Preusser M, Tonn JC, Roth P. How we treat glioblastoma. *ESMO Open* 4: e000520. 2019.
 70. De Crevoisier R, Pierga JY, Dendale R, Feuvret L, Noel G, Simon JM, et al. Radiothérapie des glioblastomes. *Cancer/Radiothérapie*. 1997;1(3):194–207.
 71. Minniti G, Niyazi M, Alongi F, Navarria P, Belka C. Current status and recent advances in reirradiation of glioblastoma. *Radiation Oncology*. 2021;16(1):1–14.

72. Davies AM, Weinberg U, Palti Y. Tumor treating fields: a new frontier in cancer therapy. *Ann N Y Acad Sci.* 2013;1291(1):86–95.
73. Gutin PH, Wong ET. Noninvasive application of alternating electric fields in glioblastoma: a fourth cancer treatment modality. *American Society of Clinical Oncology Educational Book.* 2012;32(1):126–31.
74. Palti Y. Stimulation of muscles and nerves by means of externally applied electrodes. *Bull Res Counc Isr Sect E Exp Med.* 1962;10:54–6.
75. Palti Y. Stimulation of internal organs by means of externally applied electrodes. *J Appl Physiol.* 1966;21(5):1619–23.
76. Rotshenker S, Palti Y. Changes in fraction of current penetrating an axon as a function of duration of stimulating pulse. *J Theor Biol.* 1973;41(3):401–7.
77. Bostock H. The strength-duration relationship for excitation of myelinated nerve: computed dependence on membrane parameters. *J Physiol.* 1983;341(1):59–74.
78. Ehrenberg B, Farkas DL, Fluhler EN, Lojewski Z, Loew LM. Membrane potential induced by external electric field pulses can be followed with a potentiometric dye. *Biophys J.* 1987;51(5):833–7.
79. Siems LL, Kosman AJ, Osborne SL. A comparative study of short wave and microwave diathermy on blood flow; the role of the somatic and sympathetic nerves in the vascular response to deep tissue heating. *Arch Phys Med Rehabil.* 1948;29(12):759–64.
80. Yang WJ, Wang JH. Shortwave and microwave diathermy for deep-tissue heating. *Med Biol Eng Comput.* 1979;17:518–24.
81. Qiao G, Duan W, Chatwin C, Sinclair A, Wang W. Electrical properties of breast cancer cells from impedance measurement of cell suspensions. In: *Journal of Physics: conference series.* IOP Publishing; 2010. p. 12081.
82. Kirson ED, Dbalý V, Tovaryš F, Vymazal J, Soustiel JF, Itzhaki A, et al. Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2007;104(24):10152–7.

83. Binggeli R, Cameron IL. Cellular potentials of normal and cancerous fibroblasts and hepatocytes. *Cancer Res.* 1980;40(6):1830–5.
84. Bethlem HL. Deceleration and trapping of polar molecules using time-varying electric fields. [Sl: sn]; 2002.
85. Pasquier E, Kavallaris M. Microtubules: a dynamic target in cancer therapy. *IUBMB Life.* 2008;60(3):165–70.
86. Kirson ED, Gurvich Z, Schneiderman R, Dekel E, Itzhaki A, Wasserman Y, et al. Disruption of cancer cell replication by alternating electric fields. *Cancer Res.* 2004;64(9):3288–95.
87. Dujovne I, van den Heuvel M, Shen Y, de Graaff M, Dekker C. Velocity modulation of microtubules in electric fields. *Nano Lett.* 2008;8(12):4217–20.
88. Wu H, Yang L, Liu H, Zhou D, Chen D, Zheng X, et al. Exploring the efficacy of tumor electric field therapy against glioblastoma: an in vivo and in vitro study. *CNS Neurosci Ther.* 2021;27(12):1587–604.
89. Bokstein F, Blumenthal D, Limon D, Harosh C Ben, Ram Z, Grossman R. Concurrent tumor treating fields (TTFields) and radiation therapy for newly diagnosed glioblastoma: a prospective safety and feasibility study. *Front Oncol.* 2020;10:411.
90. Kirson ED, Schneiderman RS, Dbalý V, Tovaryš F, Vymazal J, Itzhaki A, et al. Chemotherapeutic treatment efficacy and sensitivity are increased by adjuvant alternating electric fields (TTFields). *BMC Med Phys.* 2009;9(1):1–13.
91. Mujib SA, Alamsyah F, Taruno WP. Cell death and induced p53 expression in oral cancer, heLa, and bone marrow mesenchyme cells under the exposure to noncontact electric fields. *Integr Med Int.* 2019;4(3–4):161–70.
92. Davis ME. Glioblastoma: overview of disease and treatment. *Clin J Oncol Nurs.* 2016;20(5):S2.
93. Maruyama T, Noda NN. Autophagy-regulating protease Atg4: structure, function, regulation and inhibition. *J Antibiot (Tokyo).* 2018;71(1):72–8.
94. Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, Ostrom QT, Lightner DD, Barnholtz-Sloan

- JS, et al. Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastomaGBM epidemiology and biomarkers. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. 2014;23(10):1985–96.
95. Catalano M, D'Alessandro G, Lepore F, Corazzari M, Caldarola S, Valacca C, et al. Autophagy induction impairs migration and invasion by reversing EMT in glioblastoma cells. *Mol Oncol*. 2015;9(8):1612–25.
96. Pratiwi R, Antara NY, Fadliansyah LG, Ardiansyah SA, Nurhidayat L, Sholikhah EN, et al. CCL2 and IL18 expressions may associate with the anti-proliferative effect of noncontact electro capacitive cancer therapy in vivo. *F1000Res*. 2019;8.
97. Alamsyah F, Ajrina IN, Dewi FNA, Iskandriati D, Prabandari SA, Taruno WP. Antiproliferative effect of electric fields on breast tumor cells in vitro and in vivo. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention*. 2015;6(3):71–7.
98. Giladi M, Weinberg U, Schneiderman RS, Porat Y, Munster M, Voloshin T, et al. Alternating electric fields (tumor-treating fields therapy) can improve chemotherapy treatment efficacy in non-small cell lung cancer both in vitro and in vivo. In: *Seminars in oncology*. Elsevier; 2014. p. S35–41.
99. Jo Y, Oh G, Gi Y, Sung H, Joo E Bin, Lee S, et al. Tumor treating fields (TTF) treatment enhances radiation-induced apoptosis in pancreatic cancer cells. *Int J Radiat Biol*. 2020 Dec 1;96(12):1528–33.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Eray ABAT’a ait “Elektrik Kapasitif Tedavinin U87 ve T98-G Glioblastom Hücre Hatları Üzerine Etkisi” adlı çalışma jürimiz tarafından Nöroşirürji Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:

İmza

Başkan :

Üye :

Üye :