

Glioblastoma multiform tedavisinde alternatif elektrik tümör tedavi alanları: Gerekçe, prelinik ve klinik çalışmalar

Alternative electric tumor treatment areas in glioblastoma multiforme treatment: Rationale, preclinical and clinical studies

Ayşe Uyanık¹, Yusuf Bahap¹, Alpcan Ateş¹, Elif Özge Doğan¹, Oytun Erbaş²

¹*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye*

²*İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

ÖZ

Çeşitli pilot çalışmalar, klinik denemeler ve 2011 yılında rekürren glioblastoma multiform (GBM), 2015 yılında yeni tanı almış GBM tedavisinde kullanımının FDA tarafından onaylanması tümör tedavi alanları tedavisinin GBM tedavisinde verimli olabileceğini göstermiştir. Güncel kanıtlar, tümör tedavi alanlarının etkili antimitotik ve minimal toksik etkisinin GBM tedavisinde kullanılmasını desteklemiştir. Uygun hasta seçimi, fiyat verimini saptamak ve yaşam kalitesi üzerine etkilerinin değerlendirmek için daha fazla çalışma gerekmektedir.

Anahtar sözcükler: Alternatif elektrik akımı; yeni tanı almış glioblastoma; NovoTTF-100A; onkoloji; optune; rekürren glioblastoma; tümör tedavi alanları.

ABSTRACT

Various pilot trials, clinical trials, and recurrent glioblastoma multiforme (GBM) in 2011 have shown that FDA-approved treatment of tumor treatment sites for use in newly diagnosed GBM treatment in 2015 may be effective in GBM treatment. Current evidence supports the use of effective antimitotic and minimally toxic effects of tumor treatment sites in GBM treatment. More studies are needed to further optimize patient selection, to determine cost-effectiveness, and to assess the effects on quality of life.

Keywords: Alternating electric fields; newly diagnosed glioblastoma; NovoTTF-100A; oncology; optune; recurrent glioblastoma; tumor treating fields.

Glioblastoma multiform (GBM) en sık ve agresif malign primer merkezi sinir sistemi (MSS) tümörüdür. Tedavisinin zor olmasının nedenleri arasında; tümör hücrelerinin bilinen terapilere çok dirençli olması, beyinin hassaslığı nedeniyle bilinen tedavilerden zarar görmesi, kendini yenileme kapasitesinin az olması ve kan beyin bariyerinin çoğu ajana engel teşkil etmesi gösterilebilir. Cerrahi, radyasyon, temozolomide (TMZ) ve bevacizumab (recombinant VEGF-A antibody) gibi kombine tedaviye rağmen medyan sağkalım 14-16 aydır.^[1-3] Şu anki güncel standart GBM tedavisinde, kemoterapi kurtarma tedavisi olarak kullanılmaktadır. Bazı hastalarda yaşam

süresini artırmış olsa da yan etkileri dolayısıyla yaşam kalitesini azaltmaktadır.^[4]

Tümör tedavi alanları (Tumor Treating Fields; TTF) düşük yoğunlukta, orta frekanslarda, *in vitro* ve *in vivo* olarak gösterilebilir. Tümör tedavi alanları, antiproliferatif etkileri olan alternatif elektrik alanlarıdır.^[5,6] Bu derlememizde alternatif elektrik alanlarının işleyiş mekanizmasını ve bu konu hakkında yapılan prelinik ve klinik literatür çalışmalarını araştırdık.

Tümör tedavi alanları, çeşitli pilot çalışmalar ve klinik denemelerde teşvik edilerek Nisan 2011'de kurtarıcı GBM monoterapisi olarak Amerikan

Gıda ve İlaç Dairesi'nin (The Food and Drug Administration; FDA) onayını almıştır. Ekim 2015'te ise Optune® (Novocure Ltd., Haifa, Israel) 22 yaş ve üstü, supratentorial bölge GBM maksimal tümör küçültücü cerrahi ve radyoterapi ile birlikte eşlik eden TMZ ile kombine edilmek üzere FDA onayını almıştır (Tablo 1).^[4,6-9]

Glioblastoma, beyinde diffüz bir yayılım gösterdiğinden^[3] ve neredeyse hiç metastaz yapmadığından^[4] TTF tedavisine uygundur. Tümör tedavi alanları etkisini biyolojik veya kimyasal yolla göstermekten çok fiziksel yolla gösterdiğinden terapötik etkisi hücrenin spesifik özelliklerinden (yüzey reseptörleri, mutasyon bağılıklıkları^[6] vs.) bağımsızdır. Bu nedenle TTF'nin birçok tümör tedavisinde etkili bir yöntem olması beklenmektedir. Hücrenin bu özelliklerinden bağımsız olması radyoterapiye benziyor olsa da radyoterapiden daha az toksik riski vardır. Monoterapi olarak kullanılan TTF, kemoterapi kadar etkindir ve kemoterapi yan etkisi göstermemiştir. Doğası gereği TTF kan-beyin bariyerinin tedaviye engel olma problemini ortadan kaldırmış bulunmaktadır.

TÜMÖR TEDAVİ ALANLARININ İŞLEYİŞ MEKANİZMASI

Hücreler iyon ve polar molekülleri barındırdığı için elektrik alanlarından etkilenir ve elektrik alan yaratabilir.^[6] İyon ve moleküller ise elektrik alanlarda farklı davranırlar. Uniform elektrik alanlarında iyonlar, alan içerisinde akmaya meyilli iken moleküller elektrik alan çizgilerinde toplanırlar.^[6,10] Nonuniform alanlarda ise dielektroforez (Şekil 1b) olarak bildiğimiz, polar moleküller daha yüksek yoğunluklu alanlara gitmeye başlarlar.^[6,11]

Orta frekanstaki (100kHz-1MHz) alternatif elektrik alanlarının, bölünen hücreleri apoptoza yönlendirirken; bölünmeyen hücrelere majör bir etkisi olmamaktadır.^[12] Bu etki TTF'nin kanser tedavisindeki temelini oluşturmaktadır. Hızlandırılmış mikrofotografalarda (time-lapse microphotography) TTF'ye maruz kalan hücrelerin mitozları uzamış olarak gözlemlenmiştir.^[12] Ek olarak bölünme sırasında TTF'ye maruz kalan hücrelerin ise çatlama izleri gösterip hücre membranı yırtılmış olabilir. İki mekanizmanın TTF'nin hücre ölüm etkisini açıklayabileceği düşünülüyor: mikrotübül alt ünitelerinin yanlış hizalanması ve dielektroforetik hareket nedeniyle organel ve makromoleküllerin hareketi.^[4,6,12] Sitokinetik çiz-

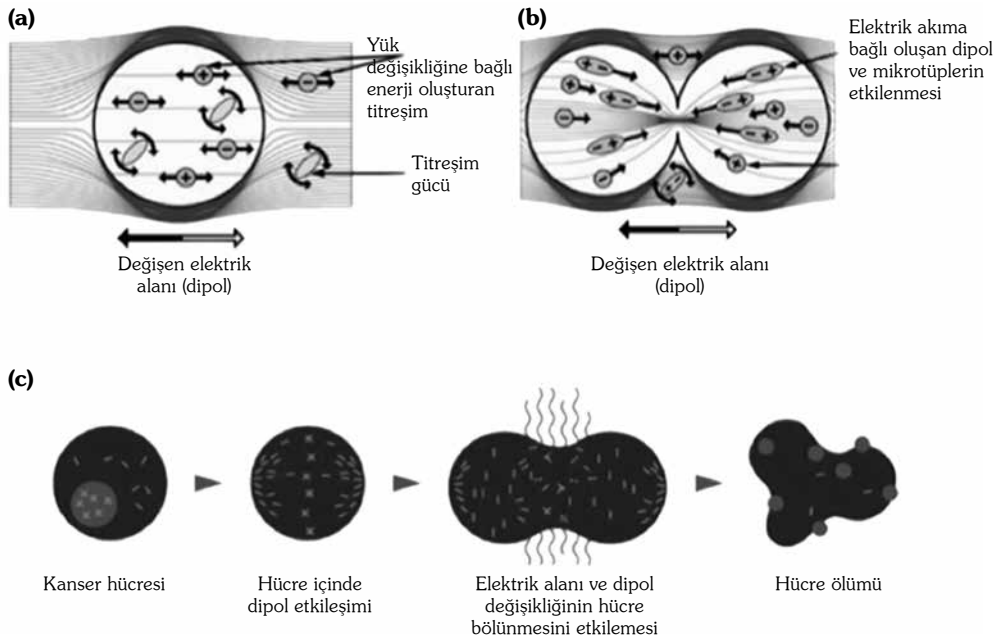
gilenme oluşumunun başarısız olması, kromozomların düzgün ayrılmasına ve sonuç olarak da hücre ölümüne sebebiyet verebilir.^[5] Sitokinez esnasında, çizgilenme oluşumunun uygulanan elektrik alanında heterojen olabilmesi için bozulmalar yapması beklenir (Şekil 1b). Bu olay tek yönlü kuvvetlerin, tübülün içciklerine müdahale etmesine neden olur.^[6,13] Bu etkiler mikrotübül polimerizasyonunu engelleyen ajanların (paclitaxel, vinka alkaloidleri vs.) etkilerine benzer.^[9,14] Bu uyarılmış kuvvetler, bölünme aksı ve elektrik alan açısına bağımlıdır. O nedenle alan çizgileri hizasında dizilen hücreler diğerlerine göre daha fazla etkilenirler. Sırayla farklı yönlerden uygulanan elektrik alanları bu engelli aşmış olur ve böylece TTF antiproliferatif özelliği *in vitro* ve *in vivo* artırmış olur.^[6] antiproliferatif etkinin, mitoz içiçğinin alan içerisindeki uyumuna bağımlı olduğu gösterilmiştir.^[9]

Optune® cihazı; orta frekanslarda (100-200 kHz), düşük yoğunlukta (1-2 V/cm) alternatif elektrik alanlarını, hastanın scalp dokusuna konulan tek kullanımlık seramik dönüştürücü dizileri aracılığıyla iletebilmektedir.^[9] Bu cihaz pil ile çalışan mobil bir cihazdır ve içerisinde hastanın kontrolünü gerektirmeyen ayarlamalar vardır (Şekil 2). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi, 13 temmuz 2016'da 2. kuşak Optune® onayı vermiştir.

Tablo 1. Güncel Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi onaylı Optune® cihazı

Rekürren GBM (8 Nisan 2011 FDA onaylı)
Endikasyonlar
<ul style="list-style-type: none"> • 22 yaş ve üstü • Kemoterapi sonrası nüks GBM • Supratentorial bölgede GBM • Monoterapi olarak kullanım • Radyoterapi ve cerrahi standart tedavisinin yetersizliğinde alternatif seçenek
Kontrendikasyonlar
<ul style="list-style-type: none"> • Aktif tıbbi cihaz implantasyonu olan hastalar* • Kafatası defekti • İletken jellere hassasiyet
Yeni tanı almış GBM (5 Kasım 2015 FDA onaylı)
Endikasyonlar
<ul style="list-style-type: none"> • 22 yaş ve üstü, supratentorial bölge GBM • Yeni tanı almış GBM'nin maksimal tümör küçültücü cerrahi ve radyoterapi ile birlikte eşlik eden kemoterapi • Temozolomide kullanmış olmak
Kontrendikasyonlar
<ul style="list-style-type: none"> • Aktif tıbbi cihaz implantasyonu olan hastalar* • Kafatası defekti • İletken jellere hassasiyet

GBM: Glioblastoma Multiform; FDA: Food and Drug Administration; * Derin beyin simülatörleri, spinal kord simülatörleri, Vagus simülatörleri, Pacemakerlar, defibrilatörler, programlanabilir şantlar.



Şekil 1. C Novocure™ sitesinden alınmıştır.

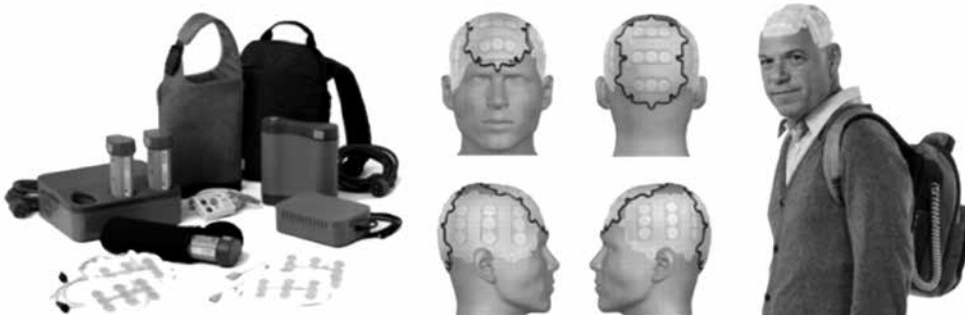
PREKLİNİK ÇALIŞMALAR

Farklı tümör hücreleri ile *in vitro* ve *in vivo* başlangıç çalışmaları:

Düşük yoğunlukta ve orta frekansta (100-300 kHz) alternatif elektrik alanlarının insan ve kemirgen hayvan tümör hücrelerinin bölünmesini yok ettiği ilk olarak 2004'te yayınlanan çalışmada gösterilmiştir.^[12] Elektrik alanlarının hızlı hücre bölünmesi geçiren dokuları etkilediği bilinmektedir. *In vivo* tedavide, C57BL/6 farelerindeki melanoma ve BALB/c farelerindeki kolon karsinoma tümörlerinin 3-6 gün içinde büyük ölçüde tahrip olduğu ve büyümelerinin önemli ölçüde yavaşladığı gösterilmiştir.

Kirson ve ark.^[6] optimal TTF frekansının hücre boyutuyla ters orantılı olduğunu ve farklı tümör hücre tiplerinin maksimum inhibisyonu için optimal bir frekans olduğunu göstermişlerdir. Farklı yönlerde ardışık olarak birden fazla TTF uygulandığında, muamele edilmiş tümörün çapı, muamele edilmemiş kontrolün yaklaşık yarısı boyutunda bulunmuştur. Giladi ve ark.^[5] tarafından yapılan bir çalışmada anormal mitotik şekillerin varlığı, TTF uygulamasını takiben sıçan gliom modelinde gösterilmiştir.

Tümör tedavi alanlarının insan hücrelerine olan potansiyel toksisiteyi düşük elektrik alan yoğunluğundan dolayı önemsenmemektedir.



Şekil 2. Tümör tedavi alanları (Tumor Treating Fields; TTF) cihazı. Bu cihaz elektrik alanı oluşturarak mikrotübülerin yükünü değiştirmekte ve tümör bölünmesini engellemektedir.

Tümör tedavi alanları ve konvansiyonel kemo-terapi kombinasyonları (paclitaxel, doksorubisin, siklofosamid) test edilmiş ve doz yanıt eğrileri oluşturulmuştur.^[7] İlaç konsantrasyonu arttıkça hücre çoğalması azalmış, TTF'leri kemoterapi ile birleştirmek, doz yanıt eğrilerini sola kaydırmıştır; düşük dozlarda kemoterapi ajanlarının, TTF'lerin varlığında aynı büyüme inhibisyonunu sağladığı gösterilmiştir.

Tümörlü tavşanlarda paklitaksel tek başına %15, TTF tek başına %53 ve TTF'nin paklitaksel ile kombinasyonu %69 tümör büyüme inhibisyonu sağlamıştır. Yapılan istatistiksel ölçümlerde kemoterapiye verilen TTF aracılı gelişmiş duyarlılık *in vivo* olarak anlamlı bulunmuştur.^[7]

2016 yılında yapılan *in vitro* çalışmada TTF'lerin çoklu ilaca dirençli tümör hücrelerinde remisyonu artırdığı gözlemlenmiştir.^[15] Çoklu ilaca dirençli tümör hücreleri, kemoterapötik ajanlar olsun olmasın, 72 saat süreyle TTF'ye tabi tutuldu. Hücreler tek başına TTF'lerle tedavi edildiğinde, canlı tümör hücrelerinde bir azalma gözlemlendi. Tümör tedavi alanları kemoterapi ile kombine edildiğinde tek başına kemoterapi ve TTF tedavisine kıyasla hücre sayılarında anlamlı olarak azalma gözlemlendi.

GLIOBLASTOMA MULTIFORMDA KLİNİK ÇALIŞMALAR

İnsanlardaki TTF'lerin etkinliği altı GBM hastası üzerinde küçük bir pilot çalışma ile örnek bir model olarak gösterilmiştir.^[9] Çeşitli primer tümörleri bulunan ve medyan yaşı 66 yıl olan hastaların standart bakım tedavileri bitirilmiştir. Çalışma için seçim kriterleri en az bir ölçülebilir lezyonu, TTF'lerin erişebileceği bir tümörü ve eşlik etmeyen antitümör tedaviyi içermekteydi. Çalışmada %80'den fazla uygunluk tespit edilmiş, TTF'ler iyi tolere edilmiş ve ciddi yan etkiler gözlenmemiştir. Hafif derecede cilt irritasyonu topikal steroidler ve elektrotların yeniden konumlandırılmasıyla önlenmiştir. Çalışmada altı hastanın üçünde tümör büyümesi durdurulmuş ve birinde parsiyel tedavi yanıtı saptanmıştır.

Tümör tedavi alanları tedavisinin etkinliğinin ilk gösterimi hastalığı nükseden 10 GBM hastasında belgelenmiştir.^[6] 280 haftalık TTF tedavisi herhangi bir hastada serum biyokimyasında ve kan sayımında ciddi olumsuz bir sonuç vermemiştir.

Hastaların çoğunda tedavi alanında topikal steroidlere ve elektrot yeniden konumlandırılmasına yanıt veren hafif ila orta derecede kontakt dermatit gözlemlenmiştir. Bu reaksiyonların muhtemelen kronik nem, ısı veya kimyasal tahrişten dolayı oluştuğu düşünülmüştür. Bu çalışmada, hastalığın ilerleyişine ilişkin medyan zaman (TTP) 26.1 hafta ve altı ayda ilerlemesiz sağkalım (progression-free survival) %50 bulunmuştur. Nükseden GBM hastalarının medyan sağkalım süresi 62.2 hafta olarak belirtilmiştir. Tümör tedavi alanları ile elde edilen sağkalım süresi ve TTP değerleri, bilinen klasik kontrol değerlerine kıyasla iki katından fazla bulunmuştur.^[6]

Stupp ve ark.nın^[4] yaptıkları bir çalışmada tekrarlayan GBM tedavisinin uluslararası, çok kurumlu faz III çalışması başlatılmıştır. Optune, monoterapi olarak test edilmiş ve aktif kemoterapi kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın birincil son noktasında sağkalım süresinde bir artış olmuştur. Hasta nüfusu (n=237) (medyan yaş 54 yıl), monoterapi (n=120) ve kontrol (n=117) olmak üzere iki gruba ayrılmış. Hastaların %80'inden fazlası kemoterapi tedavisinde en az iki defa başarısız bulunmuş ancak TTF'ye uyumu %86 olarak tespit edilmiştir. TTF grubunda medyan sağkalım 6.6 ay iken kontrol grubunda altı ay olarak bulunmuştur. TTF grubunda iki ve üç yıllık sağkalım oranları sırasıyla %8 ve %4 iken, kontrol grubunda %5 ve %1 olarak belirtilmiştir. Hastaların %16'sında yan etki olarak kontak dermatit hariç herhangi bir yan etki belirtilmemiştir. Ayrıca kemoterapinin iştah kaybı, diyare, konstipasyon, bulantı, kusma, ağrı ve halsizlik gibi yan etkileri bulunmaktadır.

Yeni tanı almış glioblastoma multiform hastalarında elektrik alan tedavisi

Tek merkezden yapılan bir pilot çalışma 10 yeni tanı almış GBM hastası üzerinde yapıldı.^[7] Bu deneyde TTF cihazıyla tedavi gören hastaların medyan ilerlemesiz sağkalımı 14.4 ay olarak, eski kontrol gruplarındaki ilerlemesiz sağkalımdan (7.1 ay) daha iyi bulundu.^[7] Bu çalışma sonucunda üç hastanın hastalığı ilerlemedi, beş hasta öldü, iki hastanın da takibi sağlanamadı. Eskiyle karşılaştırılınca 14.7 ay olan tanı anından itibaren medyan tüm sağkalım 40 ayı aşırıyordu. Güç aktarımı yapan dizilerinin temas ettiği yerlerde hafif ya da orta cilt irritasyonu TTF cihazına bağlanan tek yan etki olabilir. Önceki EF11 çalışmasının sonuçlarıyla beraber bu pilot

çalışmanın bulguları, yeni tanı almış glioblastomalı hastalarda TTF cihazının temozolomid ile kombine kullanıldığındaki etkisinin ve güvenliğinin yalnızca temozolomid tedavisinin etkisiyle ve güvenilirliğiyle karşılaştırıldığı prospektif, randomize, açık uçlu kontrollü bir çalışmayı teşvik etti.

EF-14 VERİLER

Yeni tanı almış GBM tedavisine güncel standart tedavinin yanına TTF tedavisini de eklemenin daha iyi olduğunu daha kesin belirlemek için bir klinik çalışma yapılmıştır.^[16,17] Bu çalışma TTF'nin temozolomidle kullanılıncaya ilerlemesiz sağkalım ve tüm sağkalımın anlamlı bir artışıyla erken sonlandırılmıştır. Optune ve temozolomid ile tedavi edilen hastalarda (n=210) medyan ilerlemesiz sağkalımda (4 aydan 7.1 aya, p=0.001) ve tüm sağkalımda (16.6 aydan 19.6 aya, p=0.034) sadece temozolomid ile tedavi edilen hastalara kıyasla (n=105) istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir.^[17] Bu veri de yeni tanı almış GBM tedavisinde TTF'nin temozolomid ile kombine kullanılmasını desteklemektedir.^[16]

Bu eksensel EF-14 deneyinde, kemoradyasyonu takip eden temozolomid tedavisine TTF ile beraber devam etmesi için histolojik olarak kanıtlanmış 695 GBM hastası rastgele seçilmiştir. Ara analiz için rastgele seçilen ilk 315 hastanın ve tedavi amaçlı popülasyonun final analizlerine göre ilerlemesiz sağkalım ve sağkalım süresi verileri geçtiğimiz günlerde yayınlanmıştır.^[16,17] İstatistiksel olarak anlamlı ilerlemesiz sağkalıma (birincil bitiş noktası) faydası ara ölçüm ve final analizinde üç ay idi. Tümör tedavi alanlarının temozolomid ile kombine olarak alımıyla temozolomidin tek kullanıldığı rastgele seçilen öznelerde tüm sağkalıma (ikinci bitiş noktası) faydası da istatistiksel olarak üçüncü aydaki ara ölçümde (19.6 aydan 16.6 aya) ve final analizinde (19.4 aydan 16.4 aya) anlamlı idi. Yaşam kalitesi (bilinç durumu ve hastanın fonksiyonelliğini içeren ölçümler) cihazın kullanımıyla bir zarar görmemiştir. Tümör tedavi alanları ve temozolomid tedavisi uygulanan hastalarda TTF kullanımına bağlanan yan etki olan cilt irritasyonu ile ilgili olarak, hastaların sadece %2'sinde üçüncü seviye cilt toksisitesi görülmüştür.^[16]

Uzun soluklu analiz sonucu yapılan 695 hastanın tüm verileri, ara ölçüm analizindeki verileri desteklemiştir. Tümör tedavi alanlarının temozo-

lomid tedavisine eklenmesi ilerlemesiz sağkalımı 2.7 ay (4 aydan 6.7 aya) tüm sağkalımı da 4.8 ay (rastgele seçilen hastalarda 16 aydan 20.8 aya/tanıdan itibaren 19.8 aydan 24.5 aya) artırmıştır.^[18]

Sonuç olarak, EF-14 verileri cerrahi ve ameliyat sonrası kemoradyasyon terapisinden sonra temozolomid tedavisine TTF eklemenin yalnızca temozolomid tedavisine göre hafif cilt irritasyonu ile beraber mental hasar ve yaşam kalitesini etkilemeden, ilerlemesiz sağkalım ve tüm sağkalımı uzattığını göstermiştir.^[16]

Devam eden klinik deneyler

Tümör tedavi alanları tedavisi GBM hastalarında umut vaat eden bir çalışma olarak görüldüğünden dolayı, daha fazla klinik deney bu konuyu daha derin keşfetmek için temellendirilmiştir. Güncel olarak TTF ile ilgili altı tane nöroonkoloji deneyi devam etmektedir. Bunların dört tanesi GBM tedavisine odaklı, bir tanesi tipik ve anaplastik meningiomalara odaklı, bir tanesi de küçük hücreli-dışı akciğer kanserinin beyin metastazı odaklıdır. Glioblastoma multiforme için TTF ile bevacizumab kombine tedavisi ve TTF ile bevacizumab ve radyoterapi kombine tedavisi çalışmaları devam etmektedir. Ekim 2013'te başlayan özgün bir faz 2 pilot çalışması tekrarlayan GBM hastalarının TTF tedavisi alırken genetik biobetirtecine tedaviye yanıt verip vermediğini tanımlamak için genetik analizlerini test etmektedir. Tekrarlama oranının yüksek, sağkalımın kısa ve tedavinin sınırlı olduğu ileri derece meningiomlarla^[19] ilgili olan pilot çalışmanın 2017'nin ortasında bitmiş olduğu tahmin edilmektedir. Küçük hücreli-dışı akciğer kanserinin beyin metastazları da çeşitli çalışılmalarla araştırılmaktadır. Tümör tedavi alanlarının akciğer kanseri (küçük hücreli-dışı akciğer kanseri)^[8] tedavisinde ve intrakraniyal tümörlerin (GBM)^[4,6,9] tedavisindeki etkinliğinden dolayı, özellikle prelinik veriler de bu hipotezi desteklerken, TTF'nin aynı zamanda küçük hücreli-dışı akciğer kanserlerinin beyin metastazları tedavisinde de etkili olabileceğini düşünülmektedir.^[20]

TRANSDÜSER DİZİ PLANI (TRANSDUCER ARRAY LAYOUT)

Tümör tedavi alanları kişileştirilmiş tedavi yolları yaratarak tedavinin ihtiyaca göre ayarlanmasını sağlar. Dizi uygulaması tedavi eden hekimin görüntüleme yöntemleri ile belirlediği özel bölgede

kullanılır. Novocure's proprietary transducer array layout (NovoTAL) sistemi alan yoğunluğunu hastalık odağında maksimize etmek için kullanılır. Güncel veriler nüks durumunda tümörlerin tekrar değerlendirilmesi gerektiğini ve TTF ölçümlerinin yeniden ayarlanması gerektiğini göstermiştir.^[16] Multifokal hastalıkta elektrik alan bir yere odaklanırken diğer yerlerdeki alan yoğunluğunun azalması ve bu nedenle tedavi yararlılığının düşmesi TTF tedavisini zorlaştırır.^[21] Cihazı reçete etmek için sertifika gereklidir. Optune'nun kullanma kılavuzu bir medikal personelin cihazı reçete etmesi için Novocure tarafından düzenlenen bir kursa katılmasını gerektirir.^[22] Ek olarak NovoTAL sistemini kullanabilmek için hekimler de eğitim alabilirler.^[23]

HASTALARIN KAYGILARI

Optune'nun son tasarımı bazı hastalar tarafından kullanışsız bulunsa da gelecekteki tasarım değişiklikleri ile hasta uyumu artırılabilir. Klinik çalışmalar gelişmiş etkinlik için günde en az 18 saat cihaz kullanımı gerektiğini göstermiş ve çoğu hasta yeterli eğitim ve destekle buna uyum sağlayabilmiştir.

Hastalar Optune dizilerinin uygulanması için saçlarını kazıtmak konusunda isteksiz olabiliyorlar. Deri irritasyonu en sıkı karşılaşılan yan etkilerden olsa da genellikle topikal steroidlerle ve Optune dizilerinin yeniden düzenlenmesi ile bu sorun kolaylıkla ortadan kaldırılabilir. Bazı hastalar dizilerin ısındığını bildirseler de uygun danışma ile çoğu hasta bu hissi rahatsız edici bulmamaktadır.

OPTUNE TEDAVİSİNİN MALİYET ETKİLİLİĞİ

Tümör tedavi alanları tedavisi yapılan cihaz kiralanan ve aylık kiralama bedeli olarak yaklaşık 20.000 dolar talep edilmektedir. Yüksek maliyeti nedeni ile herkesin faydalanması mümkün olmayan bu tedavinin, ilerleyen yıllarda fiyatının düşmesi bekleniyor.

Nüks eden GBM'de TTF'nin optimum zamanlaması hakkında kesin bir sonuç olmasa da, bazı veriler TTF'yi bevacizumab öncesi kullanmanın daha etkili olduğunu göstermektedir. Benzer olarak TTF'nin maliyetini bevacizumab gibi kurtarma tedavilerinin maliyeti ile karşılaştıran çok az veri bulunmaktadır.

Nüks durumunda, Optune'un sistemik tedavilere göre daha az toksisiteye yol açması beklendiğinden bu toksisitelerin yönetiminden çıkacak sağlık masraflarının azalması beklenmektedir. Bir tedavinin ekonomik yükünü hesaplamada sıklıkla kullanılan bir ölçü sistemi olan QALY (Quality-adjusted life year) ile, yeni tanı konmuş GBM'de kullanılan bevacizumab için 787.000 dolar/QALY, nüks GBM'de kullanılan bevacizumab için ise 270.000 dolar/QALY hesaplanmıştır.^[24] Yeni bir Fransız çalışması ICER (incremental cost-effectiveness ratio), yeni tanı konmuş Optune ile tedavi edilen GBM hastalarının kazanılan yıl sayısı başına mali harcamalarını araştırmış ve yapılan analizde yazarlar TTF terapisinin ve geleneksel tedavinin total maliyetlerini sırasıyla 243.141 Euro ve 57.665 Euro olarak hesaplamışlardır.^[1]

Sonuçlar

Güncel veriler TTF'nin GBM hastaları için bir tedavi seçeneği olarak kullanılmasını destekler niteliktedir. Bu tedavi yönteminin etkinliğini göstermek, hasta seçimini geliştirmek, senkron ve metakronoz çalışmaların faydasını belirlemek, maliyet etkililiğini belirlemek gibi amaçlarla yeni çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Bu hasta grubu için uygun az sayıda tedavi seçeneği olması nedeniyle yeni çalışmalar desteklenmelidir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Bernard-Arnoux F, Lamure M, Ducray F, Aulagner G, Honnorat J, Armoiry X. The cost-effectiveness of tumor-treating fields therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Neuro Oncol* 2016;18:1129-36.
2. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:987-96.
3. Xie Q, Mittal S, Berens ME. Targeting adaptive glioblastoma: an overview of proliferation and invasion. *Neuro Oncol* 2014;16:1575-84.

4. Stupp R, Wong ET, Kanner AA, Steinberg D, Engelhard H, Heidecke V, et al. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. *Eur J Cancer* 2012;48:2192-202.
5. Giladi M, Schneiderman RS, Voloshin T, Porat Y, Munster M, Blat R, et al. Mitotic Spindle Disruption by Alternating Electric Fields Leads to Improper Chromosome Segregation and Mitotic Catastrophe in Cancer Cells. *Sci Rep* 2015;5:18046.
6. Kirson ED, Dbaly V, Tovarys F, Vymazal J, Soustiel JF, Itzhaki A, et al. Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:10152-7.
7. Kirson ED, Schneiderman RS, Dbaly V, Tovarys 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.
8. Pless M, Droege C, von Moos R, Salzberg M, Betticher D. A phase I/II trial of Tumor Treating Fields (TTFields) therapy in combination with pemetrexed for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2013;81:445-50.
9. Salzberg M, Kirson E, Palti Y, Rochlitz C. A pilot study with very low-intensity, intermediate-frequency electric fields in patients with locally advanced and/or metastatic solid tumors. *Onkologie* 2008;31:362-5.
10. Keller FJ, Gettys WE, Skove MJ. *Physics, Classical and Modern*. Vol 51. New York: McGraw-Hill; 1993.
11. Clague DS, Wheeler EK. Dielectrophoretic manipulation of macromolecules: the electric field. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 2001;64:026605.
12. 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;64:3288-95.
13. Gera N, Yang A, Holtzman TS, Lee SX, Wong ET, Swanson KD. Tumor treating fields perturb the localization of septins and cause aberrant mitotic exit. *PLoS One* 2015;10:0125269.
14. Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (taxol) *N Engl J Med* 1995;332:1004-14.
15. Schneiderman RS, Shmueli E, Kirson ED, Palti Y. TTFields alone and in combination with chemotherapeutic agents effectively reduce the viability of MDR cell sub-lines that over-express ABC transporters. *BMC Cancer* 2010;10:229.
16. Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, Kesari S, Steinberg DM, Toms SA, et al. Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314:2535-43.
17. Stupp R, Wong E, Scott C, Taillibert S, Kanner A, Kesari S, et al. Interim analysis of the EF-14 trial: a prospective, multi-center trial of NovoTTF-100° together with temozolomide compared to temozolomide in patients with newly diagnosed GBM. *Neuro Oncol* 2014;16:167.
18. Stupp R, Idbaih A, Steinberg DM, Read W, Toms S, Barnett G, et al. LTBK-01: Prospective multi-center phase III trial of tumor treating fields together with temozolomide compared with temozolomide alone in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Neuro Oncol* 2016;18 (Suppl 6):i1 [Abstract]
19. Choy W, Kim W, Nagasawa D, Stramotas S, Yew A, Gopen Q, et al. The molecular genetics and tumor pathogenesis of meningiomas and the future directions of meningioma treatments. *Neurosurg Focus* 2011;30:6.
20. Kirson ED, Giladi M, Gurvich Z, Itzhaki A, Mordechovich D, Schneiderman RS, et al. Alternating electric fields (TTFields) inhibit metastatic spread of solid tumors to the lungs. *Clin Exp Metastasis* 2009;26:633-40.
21. Turner SG, Gergel T, Wu H, Lacroix M, Toms SA. The effect of field strength on glioblastoma multiforme response in patients treated with the NovoTTF™-100A system. *World J Surg Oncol* 2014;12:162.
22. Novocure (USA) Inc: Instructions For Use. NovoTTF-100A System. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/P100034c.pdf [Accessed: December 1, 2016].
23. Chaudhry A, Benson L, Varshaver M, Farber O, Weinberg U, Kirson E, et al. NovoTTF™-100A System (Tumor Treating Fields) transducer array layout planning for glioblastoma: a NovoTAL™ system user study. *World J Surg Oncol* 2015;13:316.
24. Kovic B, Xie F. Economic Evaluation of Bevacizumab for the First-Line Treatment of Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. *J Clin Oncol* 2015;33:2296-302.