

ECCT
KANSERDE
ELEKTRİK ALAN
UYGULAMASI
Kansere Karşı Yeni Bir
Umut



REVOTERA MEDİKAL TEKNOLOJİLER A.Ş.

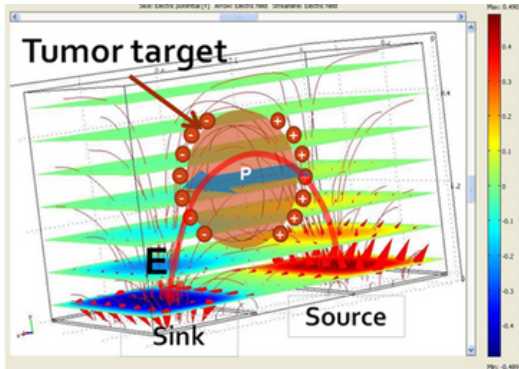


ELECTRO-CAPACITIVE
CANCER THERAPY

KANSERDE ELEKTRİK ALAN UYGULAMALARI

Kanser hücresinin büyümesini ve bölünmesini durdurmak için düşük yoğunluklu elektrik alanların kullanılmasıdır.

Normal hücrelerden daha fazla polar moleküle sahip olan kanser hücreleri, hücre bölünmesi sırasında uzun eksenleri boyunca dipoller oluştururlar. Alternatif bir elektrik alanı, bu dipollerin dönmesine neden olarak hücre içinde mekanik strese ve sürtünmeye neden olur. Bu stres, mitotik için oluşumunu ve işlevini bozarak anormal veya eksik hücre bölünmesine yol açar ve sonuçta hücre ölümüne neden olur.



$$\nabla \cdot (\epsilon + \sigma) \mathbf{E} = \rho$$

$$\mathbf{P} = \epsilon \mathbf{E}$$

ϵ : Permittivity
 σ : Conductivity
 \mathbf{E} : Electrical field intensity (V/m)
 ρ : charge density

KANSERDE ELEKTRİK ALAN TEKNOLOJİLERİ

TTFields (Tumor Treating Fields) teknolojisi **Novocure** firması tarafından geliştirilmiş Glioblastoma Multiforme (GBM), Akciğer Adeno kanser ve bazı tümörlerinin tedavisi için geliştirilmiş **FDA** tarafından onaylı bir teknolojidir.

Tümör tedavi alanları (**TTFields**) tekniği, vücuda elektrik akımı enjekte etmek için bir elektrikli kuplantla cilt üzerinde doğrudan temas elektrotları kullanan, esasen yarı elektrostatik bir yaklaşım olan bir empedans tekniği kullanır.

ECCT (Electro-Capacitive Cancer Therapy - Kanserde elektro-kapasitif uygulama 2010 yılında Endonezyalı bilim insanı Dr. Warsito P. Taruno tarafında geliştirilen ve kanser hücrelerini yok etmek için elektrik alan kullanan alternatif bir yöntemdir. Bu yöntem, geleneksel kanser tedavilerine dirençli olan tümörler dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerinde tamamlayıcı bir yöntem olarak kullanılmaktadır. ECCT kullanımı kolay, giyilebilir ve çok düşük yan etkiye sahip olması nedeniyle umut vadeden bir seçenek olarak görülmektedir.

ELEKTRİK ALAN UYGULAMALARI: KARŞILAŞTIRMA

TTFIELDS

- **Kullanılan teknik:** Empedans Tekniği
- **Temel Teknik Özellikler**

Yarı elektrostatik, Cilde doğrudan temas eden elektrotların kullanılması, Vücuda akan elektrik akımını içermesi, Hava katmanlarından geçilemez, Elektrik alanını yalnızca arayüz katmanları ile kesilmeyen kitlesel tümörlere yönlendirmek mümkündür.

- **Hücre Ölüm Mekanizması**

Mitozun yavaşlaması veya bozulması için bölünen hücrelerin mikrotübüllerini eksenin merkezine hizalamaya çalışmak.

- **Tedavi Edilebilen/Tedavi Edilemeyen Tümör Tipleri:**

Tedavi edilebilir: Nispeten yüksek iletkenliğe ve büyük boyutlara sahip tümör: beyin lobları içindeki kötü huylu (yüksek iletken) beyin tümörleri, yumuşak doku tümörleri, nispeten homojen organ/dokular (karaciğer, meme) içindeki tümör, Tiroid tümörleri.

Tedavi Edilemez/Önerilmez: Küçük yayılan lezyonlar, kan dolaşımına ve lenfatik sisteme metastatik tümörler, arayüzey tümörleri, farklı organ/dokulara tutunan tümörler.

- **Kullanılabilirlik**

Nispeten ağır (>3kg), çanta paketiyle taşınması gerekiyor, Elektrotlar doğrudan cilde yapışarak tahrişe ve rahatsız kullanıma neden olur

Nispeten uzun kullanım süresi (günde toplamda >16 saat)
Kısa dayanıklılık (elektrotların her ay değiştirilmesi gerekir)
Nispeten yüksek maliyet (sistem başına >\$20.000/ay).

ECCT

- **Kullanılan teknik:** Kapasitif Teknik
- **Temel Teknik Özellikler**

Saf elektrostatik, Temassız kapasitif elektrotlar kullanılır, Vücuda akım enjeksiyonu yapılmaz, Hava katmanlarından nüfuz eder, Elektrik alanını vücudun herhangi bir yerine yönlendirmek mümkündür.

- **Hücre Ölüm Mekanizması**

Mikrotübüllerin dimerleri arasındaki elektrostatik bağı bozarak mikrotübüllerin düzenini bozmaya, dolayısıyla mitoz sürecini bozmaya, dolayısıyla mitoz sürecini bozmaya çalışmak.

- **Tedavi Edilebilir/Tedavi Edilemeyen Tümör Tipleri**

Yüksek Etkinlik: Nispeten yüksek dielektrik özellik oranına ve yüksek yüzey alanına sahip tümörler, yani küçük yayılan lezyonlar (metastatik), arayüzey tümörleri, farklı organlara tutunan tümörler, kan dolaşımına veya lenfatik sisteme metastazı olan tümörlerin tedavisinde tamamlayıcı bir yöntem olarak kullanılabilir.

Daha Az Etkin: Dielektrik özellik oranı nispeten düşük ve yüzey alanı düşük olan tümörler: İyi huylu tümörler, yumuşak doku tümörleri, büyük boyutlu tümörler; bu tümör tipleri ameliyatla kombinasyon gerektirir.

Tavsiye Edilmez: İnflamasyon/otoimmün/elektrostatik alerji ile ilgili komplikasyonlar olduğunda.

- **Kullanılabilirlik**

Nispeten hafif,
Normal kıyafet (ceket) olarak kullanın
Nispeten kısa kullanım süresi (günde toplam 1-8 saat)
Uzun dayanıklılık (yeni cihazlar değiştirilmeden 1 yıldan fazla)
Nispeten düşük maliyet (sistem başına \$9,000-13.000/total).

ECCT İLKELERİ

ECCT temelde, hücre bölünmesi sürecine müdahale etmek ve sonuç olarak kanser hücrelerini yok etmek için tümörün yerini çevreleyen doğru frekans ve yoğunlukta yerleştirilen temassız kapasitif elektrotlar yoluyla bir elektrik alanı üretme tekniğidir.

Kanser hücresinin en önemli özelliklerinden biri kontrolsüz hücre bölünmesidir.

Hücre bölünmesi, periyodik yapısal oluşum ve mikrotübül polimerlerinin yıkımı ile yönetilen nano ölçekli biyomoleküler aktivite ile yakından ilişkilidir. Mikrotübül polimerler, elektriksel açıdan son derece polarize olan mikrotübülün dimerlerinden yapılıdır, bu nedenle harici elektrik alanına duyarlıdır.

ECCT AVANTAJLARI

- **Giyilebilir Konforlu Teknoloji**
- **Vücuda Akım Uygulanmaz**
- **Hava Katmanlarını Geçer**
- **Kesi Yok, Radyasyon Yok**
- **Kişiyeye Özel Uygulama**
- **Sağlıklı Hücreler Belirgin Etkilenmez**
- **Evde Kendi Kendine Tedavi**

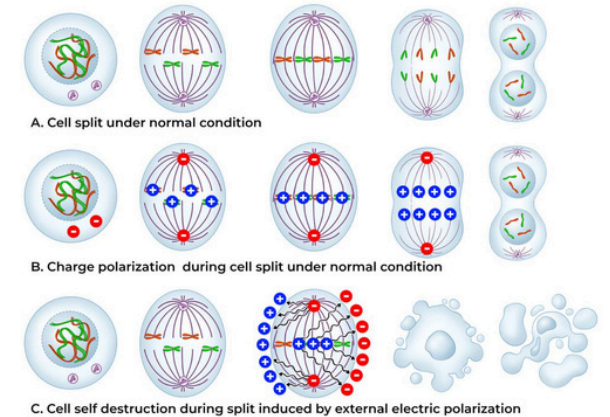
ECCT ÇALIŞMA PRENSİBİ

Yöntem, hücre bölünmesi sürecini bozmak ve nihayetinde kanser hücrelerini yok etmek için uygun frekansı ($\leq 300\text{kHz}$) ve yoğunluğu (≤ 40 volt) kullanarak, tümör bölgesinin etrafına stratejik olarak yerleştirilmiş temassız kapasitif elektrotlardan bir elektrik alanı oluşturmayı içerir. Kapasitans prensibi, bir şarj ve deşarj işlemi yoluyla dönüşümlü olarak pozitif ve negatif voltajlarla uyarılan iki çift elektrot içerir. Ek olarak, bir elektrot, elektrik alanının hizalanmasını yönlendirmek için toprak görevi görür. Bu şarj-deşarj işlemi, vücudun yüzeyinde ve tümör kütlesi yüzeyinde titreşimli elektrik polarizasyonunu indükleyerek dürtüsel alternatif elektrik kuvveti üretir.

ECCT mekanizması, kanser hücrelerini elektrik alanları aracılığıyla seçici olarak hedefler ve hücreler arasındaki dielektrik özelliklerdeki eşitsizliklerden yararlanır. Dielektrik özellikler, bir malzemenin uygulanan elektrik alanları altında elektrik yükünü depolama yeteneğini gösterir. Artan su içeriği, membran kapasitansı ve metabolik hız nedeniyle daha yüksek dielektrik özelliklere sahip olan kanser hücreleri özellikle etkilenir. Kumaş katmanlarına gömülü kapasitans üretilen elektrik alanları, hücre bölünmesi için çok önemli olan mikrotübüller üzerinde itici bir kuvvet uygular, onları bozar ve kanser hücrelerinde hücre ölümüne neden olur. Daha düşük polarizasyona sahip normal hücreler, elektrik kuvvetinden daha az etkilenir. Kapasitans, tümör boyutuna ve konumuna göre ayarlanabilir ve elektrik alanları bir kontrol cihazı kullanılarak modüle edilebilir.



Mechanism of Cell Death Induced by External Electric Polarization



ECCT'NİN ETKİ MEKANİZMALARI

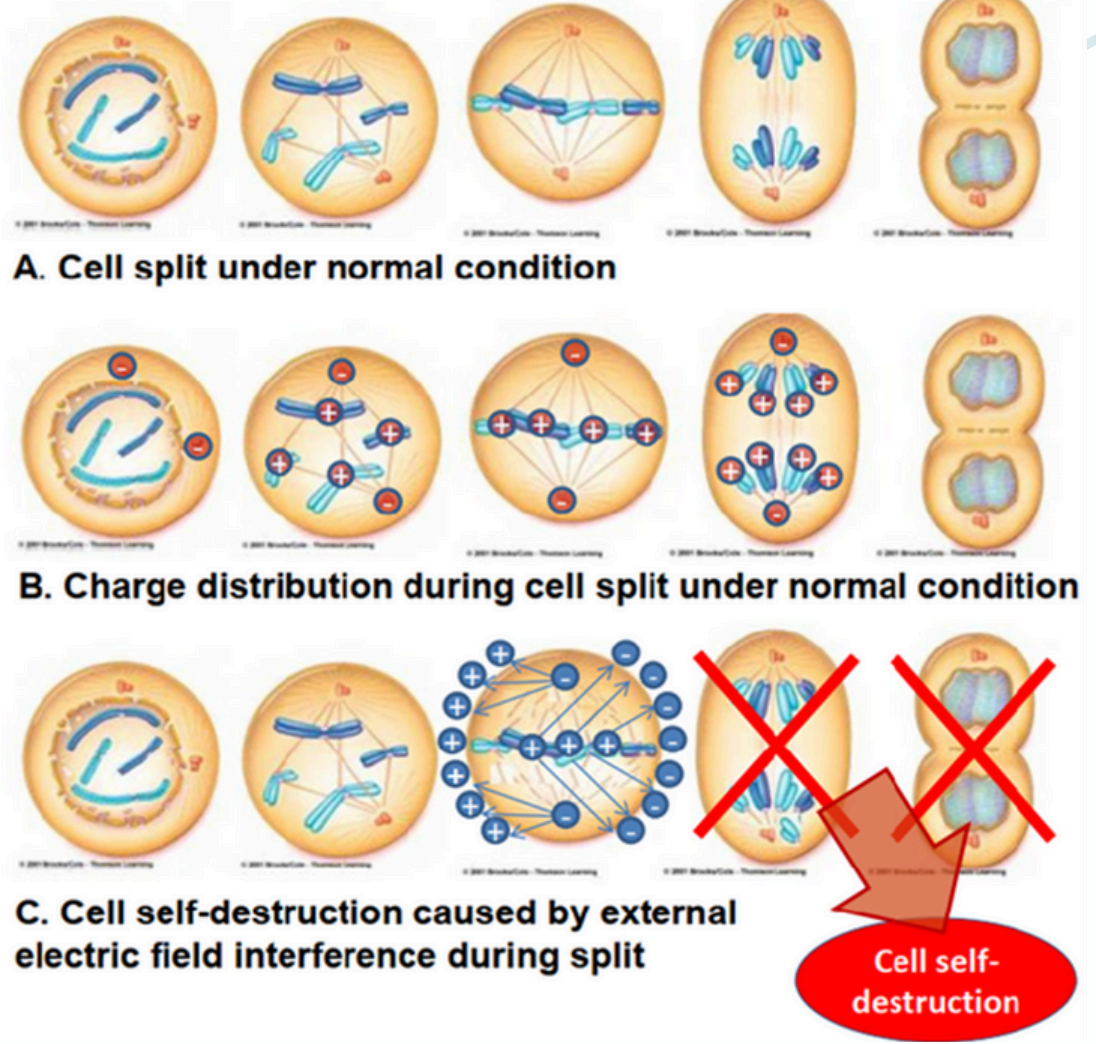
• Hücre Bölünmesinin Durdurulması

Normal şartlar altında (A) hücre bölünmesi sırasında, kopyalanan kromozomlar, mikrotübül iğlerinin rolleri sayesinde iki özdeş çekirdek oluşturmak için hücre kutuplarının her iki tarafına eşit şekilde yönlendirilir.

Bölünme sırasında hücre yüksek düzeyde elektriksel olarak polarizedir, her iki kutbun merkezinde negatif yüklüdür ve kopyalanan kromozomların sıralandığı bölünen hücrenin ortasında pozitif yüklüdür (B).

Harici elektrik alanı mevcut olduğunda, **bölünen hücre içindeki yük dağılımına müdahale edilebilir, iğ düzeni bozulabilir** ve dolayısıyla kromozomların ayrılma süreci bozulabilir, bu da nihai hücre ölümüne (kendi kendini yok etmeye) yol açacak şekilde eşit olmayan bir kromozom bölünmesine neden olabilir (C).

Hücrenin tipine, mitoz hızına (kanserin derecesi) ve dış EF'nin modülasyonuna (yoğunluk ve frekans) bağlı olarak hücre ölümünün farklı mekanizmaları mevcut olabilir.



ECCT'NİN ETKİ MEKANİZMALARI

- **İyon Taşınması ve Hücresel Membran Değişiklikleri**

Elektrik alanları, iyon kanallarının sodyum (Na⁺), potasyum (K⁺), klorür (Cl⁻) ve kalsiyum (Ca²⁺) gibi farklı iyonlara geçirgenliğini etkileyerek membran potansiyelindeki bu değişiklikleri etkileyebilir. İyonların hücre zarları boyunca hareketini etkileyerek zar potansiyelinde ve hücresel polarizasyonda değişikliklere neden olur.

İyon taşınımındaki değişiklikler, hücre hacminin düzenlenmesi, pH dengesi ve iyon kanallarının aktivasyonu dahil olmak üzere çeşitli hücresel süreçleri etkileyebilir. Ayrıca, elektrik alanları, lipid çift tabaka organizasyonundaki değişiklikler gibi hücre zarında fiziksel değişikliklere neden olabilir.

- **Sinyal Yolaklarının Aktivasyonu**

Elektrik alanları ve hücre zarları arasındaki etkileşim, hücresel tepkileri modüle eden sinyal yollarını tetikler. Elektrik alan maruziyetine cevap olarak MAPK/ERK, PI3K/Akt ve Wnt sinyali gibi yolların aktivasyonu gözlemlenmiştir. Bu yollar, hücre zarındaki elektrik alan kaynaklı değişiklikler ile aşağı akış hücresel davranışları arasında bir bağlantı sağlayarak, hücre sağkalımını, çoğalmasını ve göçünü düzenlemede çok önemli roller oynar.

Spesifik sinyal yollarının aktivasyonu, elektrik alanlarına cevap olarak hücre bölünmesi, apoptoz ve göç üzerinde gözlenen etkilere katkıda bulunabilir. Elektrik alanları tarafından başlatılan karmaşık sinyal olayları ağını çözmek, kanser hücreleri üzerindeki etkilerinin moleküler temeli hakkındaki anlayışımızı geliştirir ve hedeflenen terapötik stratejilerin geliştirilmesini sağlar.



EKİPMANLAR

ECCT temel olarak iki bölümden oluşan cihazdır: 1. Kapasitif elektrotların yerleştirildiği **giysi**; 2. Belirli yoğunluk, dalga formu ve frekans ile elektrik dalgası üretmek için **osilatör**.



OSİLATÖR

Osilatör, **belli frekanslarda elektrik sinyalleri üretmek** için kullanılan elektronik bir devredir.



Osilatörün frekansı, şiddeti, dalga şekli ve kullanım süresi, kanserin malignite derecesine, patoloji anatomisine ve kanser hücrelerinin elektriksel özelliklerine göre belirlenir.

Genel olarak, evreleme düzeyi ve malignite derecesi ne kadar yüksek olursa, kanser elektrik dalgasına daha fazla cevap verir ve dolayısıyla vücudun ortaya çıkan ölü hücreleri absorbe etme ve çözme kapasitesi sınırlı olduğundan maruz kalma için daha az zaman gerekir.

İçerisine elektrotlar yerleştirilmiş olan **başlık, yelek ve battaniye** osilatör tarafından üretilen elektrik alanının belli bir bölgede kalmasını sağlar.

BAŞLIKLAR



YELEKLER



BATTANIYE



Kanser hücrelerinin ortadan kaldırılması için giysi tasarımı önemlidir ve tümörün konumuna ve evrelemesine göre özelleştirilmelidir.

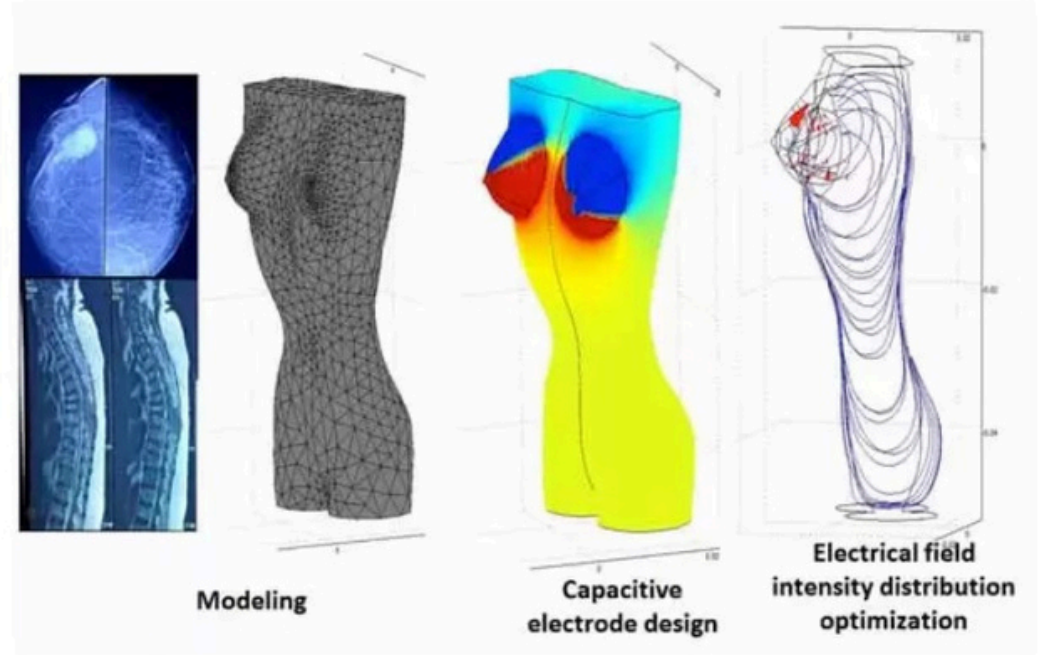
Prensip olarak, giysinin kapsamı iki türe ayrılmıştır: metastazın önlenmesi için küresel kapsam ve birincil tümörün yok edilmesi için yerel özelleştirilmiş kapsam.

Tüm ekipmanlar Endonezya'da **C-Tech Labs** tarafından kişiye özel olarak üretilmektedir.



ECCT UYGULAMA PROSEDÜRÜ

- 1.MRI veya CT tarama görüntülerine dayanarak tümörün lokalizasyonu,
- 2.Kapasitif elektrotların tasarlanması ve tümörün tedavi alanı içindeki elektrik alanı dağılımının hesaplanması,
- 3.Ölü hücreleri, tümörün konumuyla bağlantılı bağlı damarlar yoluyla atmak için olası deşarj kanalını dikkate alarak, tümör bölgesinde gereken yeterli yoğunluğu elde etmek için elektrik alanı yoğunluk dağılımına dayalı elektrot tasarımının optimize edilmesi.



ECCT'NİN SAĞLIKLI HÜCRELERE ETKİSİ

Kanser hücrelerindeki elektriksel özellikler sağlıklı hücrelerden farklıdır. Kanser hücreleri normal hücrelerle karşılaştırıldığında nispeten daha yüksek elektriksel özelliklere (iletkenlik ve geçirgenlik) sahiptir. Sonuç olarak, kanser hücreleri dış elektrik alanlarına normal hücrelere göre nispeten daha duyarlıdır.

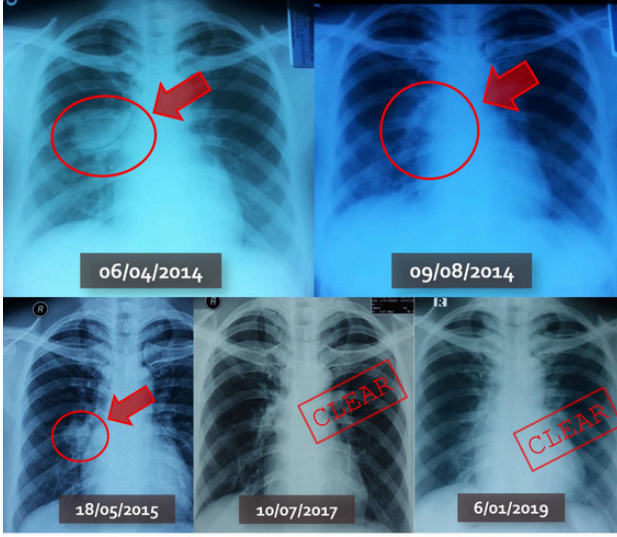
Mitoz sürecinde mikrotübül aktivitesinin oluşturduğu yüksek elektrik gerilimi nedeniyle, kanser hücrelerinin dış elektrik alanına tepkisi, hücre bölünmesi sürecinde daha belirgin ve yıkıcıdır. ECCT'nin yoğunluğu ve sıklığı nispeten yalnızca mitoz sırasında kanser hücrelerini etkileyecek kadar düşük ayarlanır.

ECCT KLİNİK UYGULAMALAR

ECCT uygulamasının **pre-klirik** ve **klirik** olmak üzere kanser dahil pek çok alanda bilimsel çalışmaları ve sertifikasyon süreci devam etmektedir.

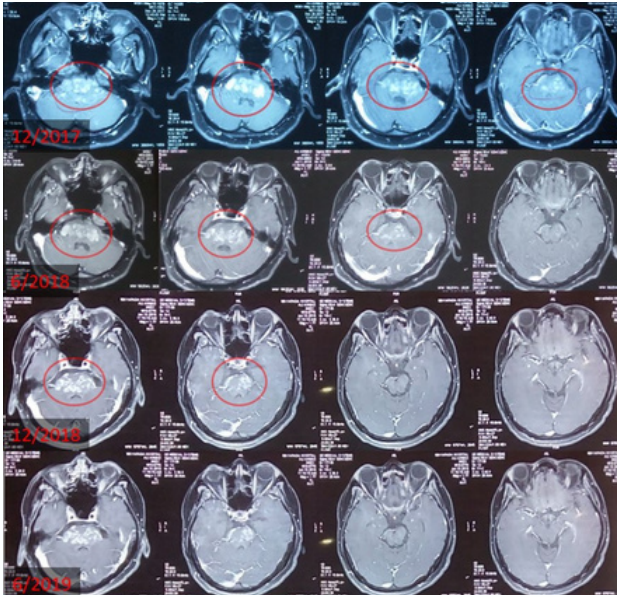
Günümüze kadar başta Endonezya ve Japonya'da olmak üzere **10.000** üzeri hastada tamamlayıcı bir yöntem olarak uygulanmıştır.

ECCT UYGULANMIŞ VAKA ÖRNEKLERİ



Vaka: Akciğer Adenokarsinom, Kadın (50 yaşında); Endonezya.

Hastaya tamamlayıcı olarak ECCT uygulandı. Uygulama sonucu hasta şikayetleri giderek azaldı, klinik durumu düzeldi. 3 aylık tedaviden sonra toraks Röntgen incelemesinde sağ akciğerdeki kitle boyutunda önemli bir azalma başladı. Daha sonra her yıl çekilen Röntgen incelemesinde kitle boyutunun küçülme devam etti. Kitle 3 yıllık ECCT tedavisi sonrasında tamamen ortadan kalktı. Hasta halen hayatta.



Vaka: Beyin sapında Yüksek Dereceli Glioma, Erkek (40 yaşında); Endonezya.

ECCT uygulaması tamamlayıcı bir yöntem olarak uygulandı. Beyin sapındaki tümör hacmi tedaviden 6 ay sonra önemli ölçüde azalmaya başladı ve iyi cevap 1,5 yıllık tedavi sonucu ortaya çıktı.