

12. BÖLÜM

KETOJENİK DİYETİN BEYİN TÜMÖRLERİ TEDAVİSİNDE KULLANIMI

Serdar PEKUZ¹
Aycan ÜNALP²

Primer beyin tümörleri (PBT) tüm kanserlerin yaklaşık %2'sini oluşturmaktadır. Erişkin ve çocukluk yaş grubundaki yıllık insidansı sırasıyla 100.000'de 23,8 ve 6,1 olarak saptanmıştır.¹ Erişkinlerde bu tümörlerin yaklaşık 1/3'ü malign iken çocukluk çağında PBT'de malignite oranı %50'nin üzerindedir.¹ Merkezi sinir sistemi (MSS) tümörleri ergenlik öncesi dönemdeki çocuklarda görülen malignitenin ve kansere bağlı ölümlerin en sık sebebidir.¹ Tüm yaş grupları değerlendirildiğinde malign PBT'de 5 yıllık sağ kalım oranı %24'tür.¹ Amerika Birleşik Devletleri'nde 2013 ve 2017 yılları arasında MSS malign tümörleri nedeniyle 80.000'in üzerinde ölüm bildirilmiştir.

Glioblastoma multiforme (GBM) malign PBT arasında en sık görülenidir.¹ Yüksek evreli malign PBT'de cerrahi rezeksiyon, kemoterapi ve radyoterapiyi içeren multidisipliner tedavi yaklaşımlarına rağmen prognoz kötüdür ve ortalama sağ kalım süresi 2 yıldan kısadır.^{2,3} Bu nedenle hastalarda prognoz üzerine olumlu etki yapabilecek alternatif ya da tamamlayıcı tedavi seçenekleri araştırılmaktadır. Güvenli maksimum cerrahi rezeksiyon, radyoterapi ve temozolomid içeren kemoterapi kombinasyon tedavilerine ek olarak immünoterapi, moleküler hedeflenmiş terapiler, anti-angiogenik ajanlar ve ketojenik diyet tedavilerinin hastalardaki sağ kalım üzerine etkisi araştırılmaktadır.^{3,4}

Ketojenik diyet (KD) dirençli epilepsi hastalarında uzun yıllardır önemli bir alternatif tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Yüksek miktarda yağ, yeterli protein ve düşük karbonhidrat içeriği olan bu diyet vücutta endojen keton üretimine yol açar. Merkezi sinir sistemi hücreleri normal şartlarda enerji ihtiyacı için glukozu kullanırken, glukozun ortamda olmadığı durumlarda alternatif enerji

¹ Uzm. Dr., SBÜ Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi EAH Çocuk Nörolojisi Bölümü, pekuzserdar@hotmail.com

² Prof. Dr., SBÜ İzmir Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD; SBÜ Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi EAH Çocuk Nörolojisi Bölümü, aycanunalp67@gmail.com

KAYNAKLAR

1. Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, ve ark. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013–2017. *Neuro Oncol* 2020; 22:iv1.
2. Nabors LB, Portnow J, Ammirati M, ve ark. NCCN Guidelines Insights: Central Nervous System Cancers, Version 1.2017. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(11):1331–1345.
3. Clarke J, Butowski N, Chang S. Recent advances in therapy for glioblastoma. *Arch Neurol*. 2010;67(3):279–283.
4. Panhans CM, Gresham G, Amaral LJ, Hu J. Exploring the Feasibility and Effects of a Ketogenic Diet in Patients With CNS Malignancies: A Retrospective Case Series [published correction appears in *Front Neurosci*. 2020 Jun 25;14:661]. *Front Neurosci*. 2020;14:390.
5. Mauer GD, Brucker DP, Bahr O ve ark. Differential utilization of ketone bodies by neurons and glioma cell lines: a rationale for ketogenic diet as experimental glioma therapy. *BMC Cancer* (2011) 11:315.
6. Chang HT, Olson LK, Schwarz KA. Ketolytic and glycolytic enzymatic expression profiles in malignant gliomas: implication for ketogenic diet. *Nutr Metab* (2013) 10:47.
7. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* 123, (1956a). 309–314. 10.1126/science.123.3191.30
8. Arismendi-Morillo GJ, Castellano-Ramirez AV Ultrastructural mitochondrial pathology in human astrocytic tumors: potentials implications pro-therapeutics strategies. *J Electron Microsc* 2008 (Tokyo) 57:33–39
9. Deighton RF, Le Bihan T, Martin SF ve ark. Interactions among mitochondrial proteins altered in glioblastoma. *J Neurooncol* (2014) 118:247–256
10. Arismendi-Morillo G, Castellano-Ramirez A, Seyfried TN. Ultrastructural characterization of the Mitochondria associated membranes abnormalities in human astrocytomas: functional and therapeutics implications. *Ultrastruct Pathol* (2017) 41:234–244
11. Kiebish MA, Han X, Cheng H, Chuang JH, Seyfried TN. Cardiolipin and electron transport chain abnormalities in mouse brain tumor mitochondria: lipidomic evidence supporting the Warburg theory of cancer. *J Lipid Res* (2008) 49:2545–2556
12. Shimazu T, Hirsche MD, Newman J ve ark. Suppression of oxidative stress by γ -hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor. *Science* (2013) 339(6116):211–4.
13. Woolf EC, Curley KL, Qingwei L ve ark. The ketogenic diet alters the hypoxic response and affects expression of proteins associated with angiogenesis. Invasive potential and vascular permeability in a mouse glioma model. *PLoS One* (2015) 10(6):e0130357.
14. Abdelwahab M, Fenton K, Preul M ve ark. The ketogenic diet is an effective adjuvant to radiation therapy for the treatment of malignant glioma. *PLoS One* (2012) 7:e36197.
15. Adeberg S, Bernhardt D, Foerster R ve ark. The influence of hyperglycemia during radiotherapy on survival in patients with primary glioblastoma. 2015 *ActaOncol.*, 1–7
16. Nebeling L.C., Miraldi F., Shurin S.B., Lerner E. Effects of a ketogenic diet on tumor metabolism and nutritional status in pediatric oncology patients: two case reports. 1995 *J. Am. Coll. Nutr.* 14 (2), 202–208.
17. van der Louw EJTM, Reddingius RE, Olieman JF, Neuteboom RF, Catsman-Berrevoots CE. Ketogenic diet treatment in recurrent diffuse intrinsic pontine glioma in children: A safety and feasibility study. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Mar;66(3): e27561. Epub 2018 Nov 28
18. Schwartz K, Chang HT, Nikolai M ve ark. Treatment of glioma patients with ketogenic diets: report of two cases treated with an IRB-approved energy-restricted ketogenic diet protocol and review of the literature. *Cancer Metab*. 2015;3:3. Published 2015 Mar 25.
19. Winter SF, Loebel F, Dietrich J. Role of ketogenic metabolic therapy in malignant glioma: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* (2017) 112:41–58.

20. Schwartz KA, Noel M, Nikolai M, Chang HT. Investigating the Ketogenic Diet As Treatment for Primary Aggressive Brain Cancer: Challenges and Lessons Learned. *Front Nutr.* 2018 Feb 23;5:11. PMID: 29536011; PMCID: PMC5834833.
21. Rieger J, Bahr O, Maurer GD ve ark. ERCO A pilot study of ketogenic diet in recurrent glioblastoma. *Int J Oncol.* 2014;44:1843–52.