

Tumor Treating Fields (TTFields) – Eine neue Dimension in der Onkologie

# Ein ungewöhnliches Prinzip zur erfolgreichen Therapie des Glioblastoms

Dem Radio-Onkologen sind Strahlen aller Art vertraut. Seine Kompetenz ist die Anwendung der ionisierenden Strahlen, seien es elektromagnetische Wellen (Röntgenstrahlen, Gammastrahlen) oder seien es Partikelstrahlen (Elektronen, Protonen und andre). Liegt die Energie einer elektromagnetischen Strahlung unterhalb der Ionisationsgrenze (<ca. 10 eV), so breitet sich etwas Skepsis aus.



Les radio-oncologues sont familiers avec des rayons de toutes sortes. Leur expertise est l'application d'un rayonnement ionisant, soit des ondes électromagnétiques (rayons X, les rayons gamma) ou des faisceaux de particules (électrons, protons, et autres). Alors que si l'énergie de rayonnement électromagnétique est en dessous du seuil d'ionisation (<ca.10 eV), un peu de scepticisme se répand.

Die Lichtstrahlung (Infrarot) mag wohl durch Absorption der Energie wärmend sein, so ist bei Radiowellen (Handystrahlung, Antennenstrahlung) eine biologische Einflussnahme Gegenstand verbreiteter Diskussionen, Fakten sind trotz nationalen Forschungsprogrammen rar. Und jetzt das: Mit einer geringen Feldstärke von 2V/cm (zum Vergleich: Die Feldstärke ist kleiner als die, der man beim Warten auf den Zug durch die Oberleitung ausgesetzt ist) und einer Frequenz von 100–300 kHz sollen Tumorkontrollen verbessert werden. Sind wir da wie die Verfechter der physikalisch nicht messbaren «Erdstrahlen» in die Alternativszene abgeglitten? Nein, es gibt das Rationale, es gibt Fakten, es gibt Perspektiven.

## Grundlagen zur TTFields

In Zellkulturen wurde gezeigt, dass alternierende elektrische Felder mit niedriger Intensität und einer intermediären Frequenz (s.o.) einen eindrucklichen Effekt auf die Zellteilung haben: Stopp im Zellzyklus, Apoptose. Bei Zellen, die sich nicht teilen, liessen sich dagegen keine Effekte nachweisen. Die Wirkung konnte ganz wesentlich der Störung des Spindel-Apparates und der Beeinflussung von Proteinen mit einem elektrischen Dipol zugeschrieben werden. Daneben wird die Polymerisation der Mikrotubuli beobachtet, was zu einer Störung oder Verhinderung der Mitose führt. (siehe auch: Wie funktioniert das? Info@onkologie 6 16)

## Keine einfache Umsetzung für die Klinik, aber für Glioblastompatienten realisiert.

Um diese Effekte in der Klinik zu nutzen ist eine langzeitige Exposition der Tumorregion mit dem elektrischen Wechselfeld notwendig. Wie generiert man ein solches Feld? Voraussetzung ist eine batteriebetriebener Generator und zahlreiche Elektroden, die permanent am Platz bleiben (im Fall der Glioblastomtherapie werden



Prof. em. Dr. med.  
Urs Martin Lütolf  
Winterthur

diese auf die rasierte Kopfhaut geklebt). In einer Machbarkeitsstudie wurde ein solches System entwickelt und ist jetzt kommerziell verfügbar.

## Zwei randomisierte Studien zur Therapie des Glioblastoms (GBM)

Nach der Machbarkeit wurde dank der Expertise und Initiative von Roger Stupp direkt der Königsweg beschritten: Die prospektiv randomisierte Studie EF-11 nahm Patienten mit rezidiviertem oder progredientem GBM auf. 120 Pat erhielten die TTFields Therapie, 117 die beste verfügbare Therapie. Gesamtüberleben war der primäre Endpunkt. Das mediane Überleben war 6.6 Monate mit TTFields und 6.0 Monate im Kontrollarm. Fazit Keine Überlegenheit der neuen Therapie. Aber: Die FDA anerkannte, dass die neue Therapie anstelle der üblichen Therapien bei Rezidiv oder Progredienz eine Alternative sei. Das war 2011. Und das öffnete den Weg zur kommerziellen Verfügbarkeit des Applikationssystems und damit zu Daten aus den verlangten Behandlungsregistern (457 Patienten in 91 US Zentren), die bei etwas früherem Behandlungszeitpunkt sogar bessere Resultate zeigten (medianes Überleben 9.6. Monate, eine Subgruppe (n = 152) 20 Monate.

Dann kam die Studie EF-14: Sie war offen für Patienten mit neu diagnostiziertem GBM, gleich im Anschluss an die abgeschlossene Radio-Chemotherapie. Patienten wurden 2:1 randomisiert zu standard Erhaltungstherapie mit Temozolamid (TMZ) oder mit TMZ und TTFields, letzteres für maximal 24 Monate. Primärer Endpunkt war diesmal progressfreies Überleben (PFS), sekundärer Endpunkt Gesamtüberleben. Es wurden 695 Patienten rekrutiert (Juli 2009–November 2014), dies in 83 Zentren, mehr als die Hälfte in den USA. Die geplante Interim-Analyse bei den ersten 315 Pat nach einer minimalen Nachbeobachtungszeit von 18 Monaten ergab signifikante Unterschiede: Mittleres PFS mit TTFields 7.1 Monate, ohne 4.0; mittleres Gesamtüberleben 19.6 Monate mit TTFields vs 16.6 Monate mit TMZ alleine. Der Unterschied in der Zahl der Überlebenden nach 2 Jahren ist eindrucklich: 43% mit TTFields gegenüber 29% in der Kontrollgruppe. Erst kürzlich wurden im Rahmen der Society for Neur-Oncology Jahrestagung in Scottsdale, AZ auch erstmals auch die Daten aller 695 Patienten vorgestellt. Auch diese bestätigen die Resultate der im Dezember 2015 im Jahr im JAMA publizierten Ergebnisse.

ABB. 1 Bessere Tumorkontrolle durch TTFields



### Was man kritisch einwerfen kann

Die Randomisierung der Studien ist korrekt, aber die Kontrollgruppe erhielt keine «Scheinbehandlung». Die Umstände rechtfertigen diesen «Schönheitsfehler»: Akku und Elektroden, die kein Feld erzeugen kann man herumtragen, aber man wird merken, dass sich der Akku nicht entleert. Die Scheinbehandlung würde sofort erkannt. Es gilt jetzt auch zu verstehen, welche Patienten von dieser neuartigen Therapie profitieren.

### Zusammenfassend

Die Nutzung von «physikalischen» Energien (Strahlen aller Art) zur Beeinflussung des Zellmetabolismus und der Zellteilung ist mit diesem Ansatz ein weiteres Mal ins Interesse einer onkologischen Therapie gerückt. Der Möglichkeit der Krebszellen sich einzelnen Therapieansätzen durch die Vielfalt der Signalwege zu entziehen ist mit einer Kombination der Therapieansätze besser beizukommen als mit Dosissteigerung (Medikamente/Bestrahlung) einzelner Modalitäten. Die frühzeitige Organisation und Durchführung von

guten klinischen Studien hat hier in kurzer Zeit zu klinischen Antworten geführt. Das ist mustergültig.

#### Prof. em. Dr. med. Urs Martin Lütolf

Etzelstrasse 8, 8400 Winterthur  
urs.luetolf@access.uzh.ch

**+** **Interessenkonflikt:** Der Autor hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

#### Empfohlene Literatur:

- Studie EF-14:  
Stupp R, Taillibert S, Kanner AA et al.; Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial; JAMA. 2015;314(23):2535–2543.
- Uebersicht GBM:  
Höttinger, A. F., Pacheco, P., Stupp, R.; Tumor treating fields: a novel treatment modality and its use in brain tumors; Neuro-Oncology 18(10), 1338–1349, 2016;
- Grundlagen:  
Pless, M., Weinberg, U.; Tumor treating fields: concept, evidence and future; Expert Opinion on Investigational Drugs 2011; 20:8, 1099-1106

#### Take-Home Message

- ◆ Die Umsetzung einer präklinischen Beobachtung in klinischen Nutzen ist dank «diszipliniertem» Vorgehen beim Glioblastom gelungen
- ◆ Bei einer der schwierigsten onkologischen Krankheit konnte die Prognose verbessert werden. Am Ziel sind wir bei weitem nicht.
- ◆ Das neue Prinzip zur Tumorthherapie wird für andere Regionen (Pankreas-, Ovarial-, Lungentumor) im Rahmen von klinischen Studien evaluiert
- ◆ Das Ausloten von physikalischen Möglichkeiten zur Erfassung und Beeinflussung der molekularen Vorgänge in Zellteilung und Zellmetabolismus zu onkologischen Zwecken muss Teil der onkologischen Forschung bleiben (Siehe «Wie funktioniert das?» in info@onkologie: HIFU, NIRI, IRE, CAP)

#### Messages à retenir

- ◆ La mise en œuvre d'une observation pré-clinique en bénéfice clinique, grâce à l'approche «disciplinée» a réussi chez le glioblastome
- ◆ Dans l'une des maladies oncologiques plus difficile le pronostic pouvait être amélioré. À destination, nous ne sommes pas de loin
- ◆ Le nouveau principe pour le traitement des tumeurs est en cours d'évaluation dans des études cliniques pour d'autres régions (pancréas, ovaires, u poumon)
- ◆ L'exploration des possibilités physiques pour détecter et influencer les processus moléculaires dans la division cellulaire et le métabolisme cellulaire à des fins oncologiques doit faire partie de la recherche en oncologie (voir en info @ onkologie «Comment ça marche?»: HIFU, NIRI, IRE, CAP)