

Tumor Treating Fields beim Glioblastom

Applizierte Energie und klinisches Ergebnis

Hintergrund und Fragestellung: Als neue Erweiterung der multimodalen Therapie von Glioblastomen (GB) hat sich die Behandlung mit elektrischen Feldern („tumor treating fields“, TTF) zusätzlich zu Operation, Strahlentherapie (RT) und Chemotherapie (CTX) etabliert. TTF sind elektrische Felder mit relativ geringer Feldstärke (1–3 V/cm), die mittels vier Pflastern mit jeweils neun Elektroden (sog. „transducer arrays“) auf den rasierten Schädel aufgeklebt und an einen Frequenzgenerator angeschlossen werden. Die Klebpositionen werden dabei durch eine Feldplanung vorgegeben. Ziel ist die Anwendung über ≥ 18 h pro Tag für ≥ 2 Jahre, beginnend binnen 4–7 Wochen nach Abschluss der adjuvanten RT. Die Therapie wird durchgeführt bis zum zweiten radiologischen Progressnachweis. In der Studie EF-14 führte bei Patienten mit supratentoriellen GB (Karnofski-Index ≥ 70 %) die zusätzliche Behandlung mit TTF im Vergleich zu einer alleinigen postoperativen Radiochemotherapie mit Temozolomid (TMZ) gefolgt von einer TMZ-Erhaltung zu einem signifikant längeren medianen progressionsfreien Überleben (PFS; 4,0 vs. 6,7 Monate) und Gesamtüberleben (OS; 16,0 vs. 20,9 Monate) [1].

Interessant ist dabei, dass sämtliche Subgruppen von der TTF-Therapie profitieren, unabhängig z. B. vom Methylierungsstatus für den O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT)-Promotor, Alter des Patienten oder Ausmaß der Tumorresektion. Durch die TTF-Therapie wurden keine zusätzlichen Nebenwirkungen bis auf Hautirritationen durch die langfristige Applikation der Pflaster berichtet, insbesondere keine Zunahme von Krampfanfällen (6 % in beiden Studienarmen). In einer retrospektiven Analyse der EF-14 wurde bereits ein Einfluss der Patientencompliance im Sinne der täglichen Anwendungsdauer auf die onkologischen Ergebnisse gezeigt. In der vorliegenden Untersuchung wurde erstmalig versucht, eine Dosis-Wirkungs-Beziehung der TTF-Therapie durch eine Berechnung der absorbierten elektrischen Felddosis im Tumorbett darzustellen [2].

Patienten und Methodik: Die Problematik beim Versuch, eine „Dosisverteilung“ für TTF zu berechnen, besteht darin, dass in der Standardbildgebung (CT [Computertomografie] oder MRT [Magnetresonanztomografie]) elektrische Eigenschaften der Gewebe nicht direkt messbar oder berechenbar sind. Deshalb mussten Modelle für jeden Patienten generiert werden, in denen standardisiert festgelegte elektrische Eigenschaften (Leitfähigkeit

und Dielektrizitätszahl) unterschiedlicher Gewebe (Unterhaut/Haut, Schädelknochen, Liquor, graue bzw. weiße Substanz, Kontrastmittel(KM)-aufnehmendes malignes bzw. nicht malignes Gewebe, Resektionshöhle, Tumornekrose, Hämatom, Ischämie, Atrophie, Luft) semiautomatisch 3D rekonstruiert wurden. Zusammen mit der vorgegebenen Position der „trans-

ducer arrays“ und der durchschnittlichen monatlichen Anwendungsdauer konnte nun eine Feldintensitätsverteilung mittels spezifischer Software berechnet werden.

Um die Ergebnisse mit der ionisierenden Bestrahlungsplanung – in der die absorbierte Dosis zentrales Verordnungs- und Plankriterium ist – vergleichbar zu machen, wurde die Feldintensität (die nur die Kräfte beschreibt, die auf einen Dipol wirken) um die „TTF fields power loss density“ (Energieverlustdichte) erweitert. Diese beschreibt die Energie, die die TTF im Körper abgeben. Um zu berücksichtigen, dass bei den TTF zwei Feldrichtungen ständig wechseln, wurde jeweils das lokale Minimum sowohl der Feldintensität („local minimum field intensity“, LMiFI in V/cm) als auch der Energiedichte („local minimum power density“, LMiPD; mW/cm^3) dokumentiert. Diese Werte wurden im Tumorbereich mit zusätzlichem Saum (3 mm) gemittelt. Um den Einfluss der Patientencompliance zu berücksichtigen, und damit neben der geplanten auch die tatsächlich applizierte Energie näherungsweise zu erfassen, wurde die „Energiedichte“ LMiPD mit der Compliance (durchschnittliche tägliche Anwendungsdauer in % auf 24h) multipliziert zur „lokalen minimalen Dosisdichte“ („local minimum dose density“, LMiDD; mW/cm^3). Die Therapieergebnisse von 340 Patienten wurden mit den errechneten physikalischen und dokumentierten Complianceparametern korreliert. Ausgeschlossen aus dem Studienkollektiv der EF-14 wurden 87 Patienten, die weniger als zwei Monate die TTF anwenden konnten, und 39 Patienten, deren MRT qualitativ nicht für die obigen Berechnungen ausreichte. LMiFI- und LMiPD-Werte wurden ermittelt, die um 20 % um den Mittelwert streuten und die die Patientengruppe möglichst scharf hinsichtlich des OS einteilten.

Ergebnisse: Im Bereich von Liquor- oder Resektionshöhlen, die sich durch eine hohe Leitfähigkeit auszeichnen, war generell die LMiFI gering, während die LMiPD relativ hoch blieb, so dass auch in diesen Bereichen viel Energie deponiert werden kann. Im Tumorbereich variierte die LMiFI zwischen 0,52–1,74 V/cm (Mittelwert = 0,99) und die LMiPD zwischen 0,31–3,2 mW/cm^3 (Mittelwert = 1,06). Als Cutoff für die LMiFI wurde 1,06 V/cm gewählt. Bei Patienten mit einem geringeren mittleren Wert im Tumorbett betrug das mediane OS bzw. PFS 21,6 bzw. 7,6 Monate im Vergleich zu 24,3 bzw. 8,1 Monate ($p = 0,029$ bzw. $0,034$) bei einem höheren Wert. Ähnliche Werte zeigten sich für die LMiPD bei einem Cutoff von 1,15 mW/cm^3 . Beide Parameter blieben prognostisch, auch bei gleichzeitiger Berücksichtigung anderer Faktoren wie Patienten-, Tumor- und Therapiecharakteristika.

Die deutlichsten Unterschiede ergaben sich bei der LMiPD mit zusätzlicher Berücksichtigung der Patientencompliance, also der LMiDD, die sich der tatsächlich applizierten (und nicht nur der geplanten) Dosis annähert. Der Cutoff für die LMiDD wurde auf 0,77 mW/cm^3 gesetzt. Das mediane OS bzw. PFS betrug für die Patienten unterhalb dieses Wertes 20,4 bzw. 6,7 Monate versus 25,5 bzw. 8,5 Monate ($p = 0,03$ bzw. $0,024$) für die Patienten mit höheren Werten. Die Patientencharakteristika für beide Gruppen waren vergleichbar bis auf Alter (LMiDD

Ballo MT et al. Correlation of Tumor Treating Fields Dosimetry to Survival Outcomes in Newly Diagnosed Glioblastoma: A Large-Scale Numerical Simulation-Based Analysis of Data from the Phase 3 EF-14 Randomized Trial.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2019;104(5):1106-13



< 0,77 vs. \geq 0,77 mW/cm³: 56,5 vs. 54 Jahre), Geschlecht (37 vs. 26,4% weiblich), Tumorstadium (Frontallappen 34,4 vs. 53,4%) und Resektionsstatus (vollständige Resektion 48,4 vs. 63,5%). In einer multivariablen Analyse wurde bestätigt, dass die LMiDD unabhängig von diesen Risikofaktoren signifikant mit einem verbesserten OS korreliert war. Interessanterweise war die LMiDD auch mit der Lebensqualität (LQ) assoziiert: Höhere Werte korrelierten signifikant mit einer Verlängerung des

Erhalts der LQ vor Verschlechterung (infolge eines Tumorprogresses) mit 18 versus 9,1 Monaten ($p = 0,004$).

Schlussfolgerungen der Autoren: Das vorgestellte Konzept beschreibt die TTF-Dosis als Produkt von TTF-Energieverlustdichte in der Tumorkavität mit der Compliance. Über den vorbekannten Effekt der Compliance hinaus legen die Daten eine Korrelation zwischen hoher TTF-Dosis und dem klinischen Ergebnis nahe.

– Kommentar von Robert Michael Hermann, Westerstedde, und Roland Merten, Hannover

„Dosis-Wirkungsbeziehung plausibel – aber noch nicht bewiesen!“

Niedrige Frequenzen (< 1 kHz) führen zu einer Depolarisation von Zellmembranen [3]. Bei ansteigenden Frequenzen (mehrere kHz bis MHz) treten diese Effekte nicht mehr auf, da die Reaktionszeiten der zellbiologischen Prozesse zu lang sind, um auf diese Stimulationen noch reagieren zu können. Allerdings richten sich Dipole (z. B. Wasser) parallel zur Feldrichtung des elektrischen Feldes aus (sog. Orientierungspolarisation). Dieses Phänomen stört biologische Prozesse, die eine exakte zeitliche und räumliche Orientierung benötigen (wie z. B. die Mitose) [3]. Als ein wesentlicher Wirkmechanismus in der Tumorthherapie wird die Interaktion der TTF mit hoch polaren Molekülen (den Tubulinfilamenten und den Spindelapparaten) während der Zellteilung angenommen, wodurch die Mitose der Tumorzellen gestört, prolongiert und inhibiert wird [4]. Dieser Effekt erinnert biologisch deutlich an die „mitotische Katastrophe“, die während der Mitose bei dizentrischen Chromosomen auftreten kann, welche durch ionisierende Strahlung induziert wurden. Präklinisch ist die Wirksamkeit der TTF-Therapie abhängig von Anwendungszeit, Frequenz und Feldintensität [4]. Bei wesentlich höheren Frequenzen der elektrischen Felder (größer als mehrere MHz) steht dann eine physikalische Wärmeentwicklung im Vordergrund [3]. Dieser Effekt wird z. B. für die Radiofrequenzablation genutzt.

Im Kontext einer onkologischen Therapieplanung ist die vorliegende Studie höchst interessant. Hier gelingt es erstmalig über eine MRT-geplante Simulation, die Therapieergebnisse nicht nur mit der Feldintensität, sondern auch mit der „Energieverlustdichte“ (als Äquivalent für die applizierte Dosis in der ionisierenden RT) zu korrelieren. Wird dieses Konzept um die Compliance erweitert, entspricht die sog. LMiDD nicht nur der geplanten, sondern auch der tatsächlich applizierten Dosis. In dem daraufhin retrospektiv analysierten Patientenkollektiv der EF-14 zeigten sich signifikante Zusammenhänge mit OS und PFS (auch wenn andere prognostische Faktoren zwischen den Gruppen LMiDD < 0,77 vs. \geq 0,77 mW/cm³ ungleich verteilt waren). Besonders eindrücklich sind die Korrelationen mit dem Erhalt der LQ, bei der sich die Rezidiv-/Progressverzögerung besonders deutlich auswirkt.

Kritische Aspekte

Wichtig ist darauf hinzuweisen, dass die vorliegenden Ergebnisse noch keinen prospektiven Beleg einer Dosis-Wirkungs-Beziehung bei TTF darstellen. Allerdings bieten sie eine gute Grundlage, um entsprechende Studien planen zu können. Hinsichtlich der biologischen Wirkung fällt die enge biologische Verwandtschaft der Effekte der RT und der TTF in der Störung der Tumormitosen auf. Hieraus ergibt sich die klinische Fragestellung, ob die Effektivität der multimodalen Therapie nicht zusätzlich

gesteigert werden könnte durch ein Vorziehen der TTF in die laufende RT (ähnlich wie bei der Radiosensibilisierung durch eine simultane CTX). Diese hätte den zusätzlichen praktischen Vorteil, dass im Rahmen der RT-Planung auch eine TTF-Therapieplanung durch die mit Dosisverteilungen, Physik und technischem Vorgehen am besten vertraute Disziplin – die Radioonkologie – erfolgen könnte. Eine generelle Aufwertung der TTF als onkologische Behandlungsoption würde so wahrscheinlicher.

Fazit

- ▶ Eine individuelle Simulation einer „elektrischen Dosisverteilung“ (ähnlich der physikalischen Dosisverteilung ionisierender Strahlung) ist MRT-basiert möglich. Durch Berücksichtigung der Patientcompliance kann so auf die tatsächlich applizierte elektrische Energie geschlossen werden (LMiDD).
- ▶ Die LMiDD ist in einer retrospektiven Analyse der Patienten aus der EF-14-Studie signifikant mit OS, PFS und dem Erhalt der LQ assoziiert. Damit ist eine Dosis-Wirkungs-Beziehung der TTF plausibel (aber noch nicht bewiesen).
- ▶ Diese neue vielversprechende physikalische Therapieoption könnte in idealer Weise das Armentarium der Radioonkologie ergänzen.

Literatur

1. Stupp R et al. JAMA. 2017;318(23):2306-16
2. Ballo MT et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2019;104(5):1106-13
3. Davies AM et al. Ann N Y Acad Sci. 2013;1291:86-95
4. Giladi M et al. Sci Rep. 2015;5:18046



Professor Dr. Robert M. Hermann

Zentrum für Strahlentherapie und Radioonkologie Westerstedde
hermann@strahlentherapie-westerstedde.com

Dr. med. Roland Merten

Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie,
Medizinische Hochschule Hannover
merten.roland@mh-hannover.de