

Behandling af glioblastom og andre kræftformer med tumor treating fields

Anders Rosendal Korshøj^{1,2}, Slavka Lukacova³, Nikola Mikic¹, Søren Ole Stigaard Cortnum¹, Yasmin Lassen-Ramshad³, Trine Lignell Guldborg³, Kåre Eg Severinsen⁴, Axel Thielscher^{5,6}, Frantz Rom Poulsen⁷, Jens Christian Hedemann Sørensen^{1,2} & Gorm Burckhard von Oettingen¹

STATUSARTIKEL

- 1) Neurokirurgisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
- 2) Institut for Klinisk Medicin, Health, Aarhus Universitet
- 3) Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital
- 4) Neurologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
- 5) Danish Research Centre for Magnetic Resonance, Centre for Functional and Diagnostic Imaging and Research, Hvidovre Hospital
- 6) Institut for Elektroteknologi, Danmarks Tekniske Universitet
- 7) Neurokirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger
2018;180:V07180481

Tumor treating fields (TTFields) er en ny metode til kræftbehandling. Teknologien er baseret på noninvasiv levering af kræfthæmmende elektrisk vekselspænding gennem elektroder, der er placeret på patientens hud lokalt omkring tumorområdet [1]. TTFields har en gunstig bivirkningsprofil og forlænger overlevelsen betydeligt hos patienter med nydiagnosticeret glioblastom (GBM) [2]. Metoden kan anvendes i tillæg til kirurgi, kemoterapi og strålebehandling og afprøves nu mod andre solide ekstrakranielle kræftformer [1]. I denne artikel beskrives overordnet metodens indikationsområde, anvendelse, virkningsmekanisme og behandlingseffekt. Vi gennemgår de vigtigste resultater med TTFields inden for GBM-behandling og perspektiverer metodens anvendelighed som mere generel kræftbehandling. Endelig vil vi diskutere den foreløbige erfaring med TTFields i Danmark og perspektiverne for implementering af teknologien i dansk kræftbehandling.

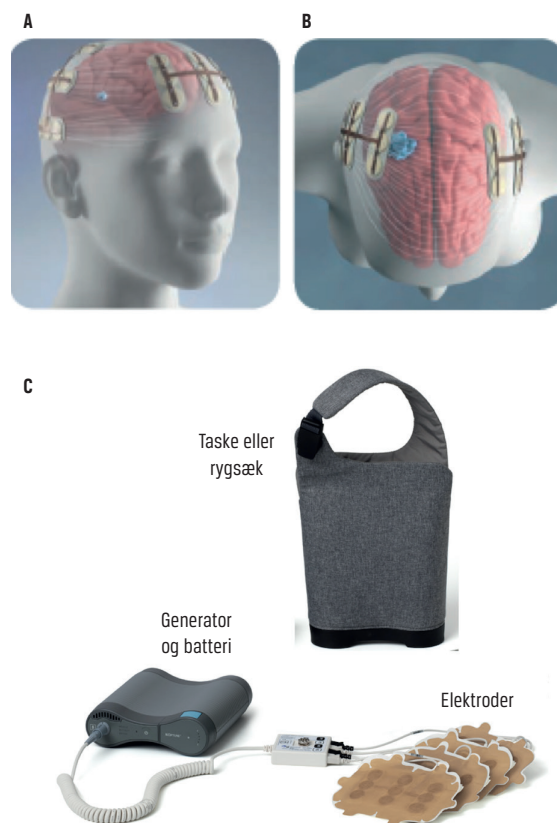
INDIKATIONSOMRÅDE OG PRAKTISK ANVENDELSE

TTFields markedsføres som Optune (Novocure, Ltd.), der er CE-mærket og godkendt af US Food and Drug Administration til behandling af patienter (> 18 år) med nydiagnosticeret GBM eller recidiv-GBM. Ved nydiagnosticeret GBM anvendes TTFields efter overstået operation og konkositantbehandling med temozolomid og stråleterapi og sammen med temozolomidvedligeholdelsesbehandling. I tilfælde af recidiv-GBM er behandlingen godkendt som monoterapi, men anvendes oftest i kombination med medicinsk onkologisk behandling.

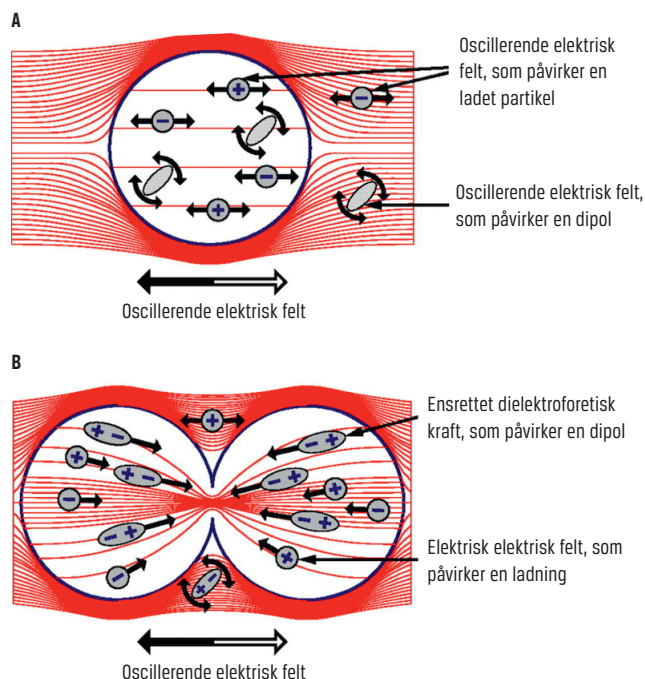
TTFields gives ved hjælp af to par elektroder, som placeres på patientens hud omkring tumorområdet (Figur 1). Elektroderne er forbundet med en batteridreven generator, som sekventielt leverer vekselspænding (200 kHz ved GBM-behandling) i to skiftende retninger. Elektrodeplaceringen optimeres hos den enkelte patient ved hjælp af særligt software (NovoTAL, Novocure, Ltd.), som sikrer et højt elektrisk felt (1-5 V/m) i tumorvævet [3-5]. Intensiteten reguleres, således at hudtemperaturen holdes under 41 °C. Udstyret har en totalvægt på 1,2 kg og bæres af patienten i en taske (Figur 1) [1]. Apparatet skal være aktivt, så længe som behandlingseffekt ønskes, og behandlingseffekten af TTFields afhænger af, hvor mange ti-

FIGUR 1

A + B. Illustrationer af *tumor treating fields*. To par elektroder placeres på skalpen af patienten. Elektroderne leverer sekventielle elektriske felter, som er orienteret omtrent vinkelret på hinanden. En tumor i højre hjernehalvdel er markeret med blå. **C.** Oversigt over de enkelte dele af Optuneapparatet, der består af to par elektroder, en batteridrevet generator og en taske til at bære udstyret i. (Reproduceret med tilladelse fra Novocure, Ltd.).



mer apparatet er aktivt i gennemsnit i løbet af et døgn [6, 7]. Maksimal effekt opnås, hvis patienten bærer det aktive apparat hele døgnet (100% kompliance), mens positiv behandlingseffekt er påvist ned til 50% compliance [7]. TTFields ordineres af behandlende læger med relevant ekspertise og certificering. Behandlingen påbegyndes i samarbejde med leverandøren, som oplærer patienten og pårørende i brug af apparatet, herunder montering af elektroder, som skal skiftes hver 3.-4. dag

 FIGUR 2


A. Det ses, hvorledes de elektriske feltlinjer fordeler sig i og omkring en celle, som påvirkes af *tumor treating fields*. Feltet oscillerer i skiftende retning og inducerer vibrationer i ladede partikler og dipoler i miljøet. Når frekvensen bliver tilstrækkelig høj, ophører svingningerne i dipolerne, som i stedet orienterer sig med deres dipolmoment i retning af det elektriske felt. Dette kaldes ensretning af dipoler. **B.** Her ses, hvorledes de elektriske feltlinjer bliver inhomogene, når den eksponerede celle har en uregelmæssig konfiguration, sådan som det er tilfældet i mitosens telofase. Dette skaber en gradient i det elektriske felt, som kan polarisere molekyler og inducere bevægelse af disse molekyler henimod områder, hvor gradienten er størst, i dette tilfælde ved cellens delingssted. Dette fænomen kaldes dielektroforese. (Adapteret fra [8]).

[1]. Kliniske aspekter af behandlingen håndteres af de behandlingsansvarlige læger, imens tekniske aspekter håndteres af leverandøren. Behandlingen pågår sædvanligvis, indtil sygdomsprogression og i nogle tilfælde efter.

VIRKNINGSMEKANISKE

TTFields påvirker fortrinsvis delende celler og rammer derfor primært kræftvæv, som typisk har en højere delingshastighed end det omkringliggende væv [1, 3]. Teknologien virker overvejende gennem to fysiske mekanismer: 1) dielektroforese og 2) ensretning af dipoler [3, 8, 9]. Dielektroforese beskriver processen, hvorved det elektriske felt inducerer migration af polariserede molekyler eller organeller. Disse strukturer akkumuleres derved i de områder af det intracellulære eller ekstracellulære miljø, hvor gradienten af det elektriske felt er størst (Figur 2). Effekten er særligt udtalt på delende celler i telofase, hvis timeglasform medfører et stærkt uregelmæssigt elektrisk felt i cellen, således at molekyler og organeller samles ufysiologisk omkring cellens delingssted [3, 8, 9]. Den anden mekanisme (ensretning af dipoler) beror på, at polariserede strukturer orienterer sig i retning af det elektriske felt og derved ikke kan interagere normalt med omkringliggende strukturer. TTFields forstyrrer således en række biologiske mekanismer, som er væsentlige for celledelingen. Som eksempler kan nævnes polymeriseringen af tubulindimerer til mikrotubuli [10] og opbygningen af septinskeletstrukturer [11] omkring

cellens delingssted, der begge er afgørende for succesfuld celledeling [12]. Ultimativt medfører TTFields en forlænget gennemsnitlig delingstid af kræftcellerne og øget forekomst af programmeret celledød [9].

KLINISK EFFEKT VED GLIOBLASTOMBEHANDLING

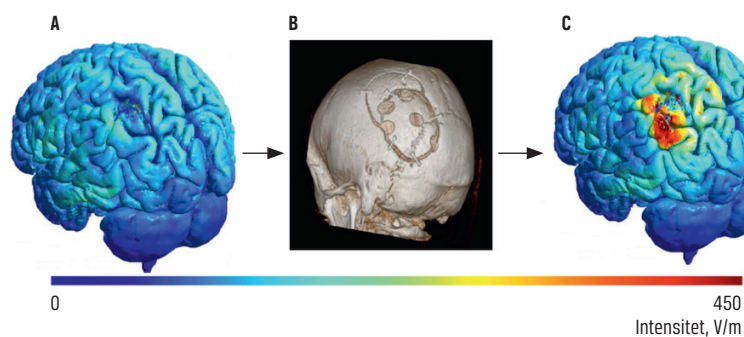
Effekten af TTFields ved nydiagnosticeret GBM er undersøgt i et multinationalt, ikkeblindet, randomiseret fase 3-studie (EF-14) [2]. Her blev 695 patienter, som havde gennemført konkomitant radiokemoterapi, randomiseret (2:1) til at få enten TTFields og adjuverende temozolomidkemoterapi eller temozolomid alene. Man fandt, at TTFields medførte signifikant forøgelse af medianoverlevelsen (20,9 mdr. vs. 16,0 mdr.; $p < 0,001$) og progressionsfri overlevelse (6,7 mdr. vs. 4,0 mdr.; $p < 0,001$). Ligeledes medførte TTFields en væsentlig længere langtidsoverlevelse end standardbehandlingen (femårsoverlevelse 13% vs. 5%; $p <$

HOVEDBUDSKABER

- ▶ *Tumor treating fields* (TTFields) er en ny modalitet til kræftbehandling, som hæmmer kræftcellers deling gennem elektrisk vekselspænding.
- ▶ TTFields forlænger overlevelsen betydeligt hos patienter med nydiagnosticeret glioblastom, har kun få bivirkninger og afprøves p.t. ved andre kræftformer.
- ▶ TTFields finder stigende anvendelse internationalt og kan på længere sigt implementeres hos udvalgte kræftpatienter i Danmark.


FIGUR 3

Overfladerekonstruktion af hjernen hos en patient, der deltog i forsøget med *tumor treating fields* (TTFields) og KM-kirurgi. Beregningerne er lavet med computerteknologi udviklet på Aarhus Universitetshospital og Danish Research Centre for Magnetic Resonance. Farvekodningen viser intensiteten af TTFields. I dette tilfælde forøgede kirurgi (fire huller a 15 mm i diameter) effekten af TTFields med ca. 50%. A. Dosis før kirurgi. B. Kirurgi. C. Dosis efter kirurgi. (Adapteret fra [24]).



0,004). Effekten af TTFields var uafhængig af køn, alder, klinisk funktionsniveau (*Karnofsky performance score*), geografisk region, resektionsgrad og *MGMT*-metyleringsstatus (prognostisk markør). Dog var effekten størst for patienter med en høj gennemsnitlig estimeret feltstyrke [13]. Effekten af TTFields ved recidiv-GBM er undersøgt i et enkelt multinationalt fase 3-studie (EF-11) [14], hvor 237 patienter blev randomiseret (1:1) til at få TTFields-monoterapi eller onkologisk førstevalgsbehandling (aktiv kontrol). Studiet var designet til undersøgelse af, om TTFields var bedre end medicinsk behandling, hvilket ikke kunne dokumenteres. Dog viste forsøget, at TTFields-monoterapi var ligeværdig med medicinsk onkologisk behandling, men dog forbundet med væsentligt færre bivirkninger og bedre livskvalitet. Resultaterne af en post hoc-analyse indikerede, at de patienter, som rent faktisk gennemførte mere end fire ugers aktiv TTFields-behandling, levede længere end de patienter, som fik mindst en cyklus af kemoterapi (7,7 mdr. vs. 5,9 mdr.; $p = 0,009$) [15]. Tilsvarende klarede patienter med en gennemsnitlig TTFields-komplians $> 75\%$ sig bedre

Tumor treating fields-behandling af hjernekræft. To elektroder placeret på patientens hoved sender kræfthæmmende elektriske felter igennem hjernen og kræftknuden. (Gengivet med tilladelse fra Novocure, Ltd.).



end kontrolgruppen. I et retrospektivt amerikansk studie med 457 patienter (PriDe) undersøgte man effekten af TTFields i kombination med konventionel onkologisk behandling imod recidiv-GBM [6]. Her fandt man en signifikant længere medianoverlevelse end i EF-11-studiet (9,6 mdr. vs. 6,6 mdr.; $p = 0,0003$), omend der var adskillige forskelle mellem patientpopulationerne i de to studier. Endelig har resultaterne af en post hoc-analyse af EF-14-studiet indikeret, at tillæg af TTFields til medicinsk onkologisk førstevalgsbehandling ved første recidiv af GBM øger medianoverlevelsen fra 9,2 til 11,8 mdr.; $p = 0,049$ [16]. I en samlet metaanalyse af de vigtigste behandlingsresultater for GBM konkluderes det, at TTFields er en ny, effektiv og sikker behandlingsmodalitet [17].

BIVIRKNINGER OG LIVSKVALITET

Sammenlignet med konventionelle kræftbehandlinger har TTFields en gunstig toksicitetsprofil [1, 2, 6, 14]. Den mest almindelige bivirkning er let til moderat udslæt på huden omkring elektroderne (Common Terminology Criteria for Adverse Events-grad 1-2), som forekommer hos 16-43% af de behandlede patienter [1]. Udslættet behandles sædvanligvis nemt med få dages pauser i TTFields-behandlingen evt. i kombination med lokalbehandling med gruppe 1-2-steroidcreme [18, 19]. Der er ikke beskrevet alvorlige bivirkninger eller langtidsbivirkninger af behandlingen. Patienter, der har recidiv-GBM og er blevet behandlet med TTFields-monoterapi, rapporterer om en bedre livskvalitet end patienter, der har fået medicinsk onkologisk behandling [14].

IGANGVÆRENDE FORSØG MED TUMOR TREATING FIELDS MOD ANDRE KRÆFTFORMER

TTFields afprøves p.t. også mod flere ekstrakraniale solide kræftsygdomme.

PANOVA-3 er et prospektivt, randomiseret, kontrolleret fase 3-studie, hvor man tester effekt og toksicitet ved TTFields i kombination med gemcitabin- og nab-paclitaxelkemoterapi som førstelinjebehandling af lokalt fremskreden bugspytkirtelkræft [20]. Tilsvarende afprøves TTFields i et randomiseret, kontrolleret fase 3-studie mod nonsmåcellet lungecancer (NSCLC), LUNAR (NCT02973789). I studiet er der inkluderet patienter med sygdomsprogression under eller efter behandling med platinbaseret kemoterapi, og deltagerne randomiseres til standardbehandling med anti-PD1-checkpointinhibitor eller docetaxel med eller uden TTFields. TTFields afprøves også som konkomitant lokalbehandling hos patienter med 1-10 nydiagnosticerede hjernemetastaser fra NSCLC i tillæg til kemoterapi og stereotaktisk strålebehandling (METIS, NCT-02831959, randomiseret kontrolleret undersøgelse). Endelig undersøger man i to mindre fase 2-pilotstudier

effekt og sikkerhed ved anvendelse af TTFields sammen med standardbehandling imod hhv. æggestokkræft (INNOVATE, NCT02244502) og lungehindekræft (STELLAR, NCT02397928).

ERFARINGER MED TUMOR TREATING FIELDS I DANMARK

På nuværende tidspunkt er TTFields ikke godkendt til kræftbehandling i Danmark. På Aarhus Universitetshospital har vi dog siden 2015 arbejdet med både praktiske og kliniske aspekter af metoden i forskningssammenhæng. I samarbejde med Max-Planck Institutet i Tyskland og Danish Research Centre for Magnetic Resonance på Hvidovre Hospital har vi udviklet en computerbaseret metode til at optimere TTFields hos hver enkelt patient. Metoden er baseret på MR-skanning af patienten, og man kan ved hjælp af den præcist beregne fordelingen af det elektriske felt i hjernen og tumoren og derved estimere den forventede kræfthæmmende dosis af behandlingen. Vi har bl.a. brugt metoden til at planlægge optimal individuel elektrodeplacering [5] og undersøge effekten ved forskellige tumorplaceringer og vævssammensætninger [21, 22]. Dernæst har vi udviklet et nyt kirurgisk indgreb, som forøger TTFields' elektriske intensitet med op til 100% gennem strategisk placering af mindre huller i kraniet (Figur 3) [23]. Disse huller laves under operationen mod tumoren. Vi har for nylig afprøvet metoden i et fase 1-forsøg med 15 patienter med recidiv-GBM [24]. Forsøget er lukket for rekruttering, og vi afventer snarlig interimanalyse af sikkerhed og toksicitet ved behandlingen. Vi planlægger p.t. et randomiseret fase 2-multicenterforsøg, der skal klarlægge effekten af interventionen.

DISKUSSION

TTFields udgør det mest betydningsfulde fremskridt i GBM-behandlingen siden indførelsen af konkomitant og adjuverende temozolomidbehandling i 2005 [25]. TTFields-behandling er dokumenteret sikker og effektiv, når den anvendes hos en udvalgt gruppe patienter med GBM, og den anbefales af det amerikanske National Comprehensive Cancer Network som standardbehandling hos patienter, der har nydiagnosticeret GBM og en profil, som svarer til EF-14-inklusions-/eksklusionskriterierne [25, 26]. Fremtidige undersøgelser er nødvendige for at klarlægge i flere detaljer, hvilke faktorer som betinger effekten af TTFields, således at behandlingen kan optimeres. Dertil kommer, at ordination af TTFields bør bero på en grundig vurdering af den forventede patientkomplians [6, 7]. Da TTFields-apparatet er forbundet med nogen praktisk ulempe for patienten, er der set et betydeligt frafald [2]. Det kræver derfor grundig overvejelse og dedikation fra patientens side at forstå og acceptere behandlingen. Høj

komplians vil ofte forekomme hos patienter med en god klinisk performance og høj mental og psykisk kapacitet, og det er derfor nødvendigt med grundig oplysning og oplæring af patienter og behandlere i håndtering af apparaturet. Endelig er den nuværende pris på behandlingen høj, hvilket på samme vis som ved anden nyere kræftbehandling er et væsentligt dilemma. I et offentligt finansieret sundhedsvæsen som det danske må behandlingen derfor indgå i en samlet prioritering, hvor omkostninger, effekt og etiske hensyn vægtes samlet. Endelig implementering i dansk kræftbehandling må bero på grundig og løbende vurdering af de

SUMMARY

Anders Rosendal Korshøj, Slavka Lukacova, Nikola Mikic, Søren Ole Stigaard Cortnum, Yasmin Lassen-Ramshad, Trine Lignell Guldberg, Kåre Eg Severinsen, Axel Thielscher, Frantz Rom Poulsen, Jens Christian Hedemann Sørensen & Gorm Burckhard von Oettingen:

Tumor treating fields in cancer treatment in Denmark
Ugeskr Læger 2018;180:V07180481

Tumor treating fields (TTFields) is a new non-invasive approach to cancer treatment. TTFields are low-intensity (1-5 V/m), intermediate frequency (150-200 kHz) alternating electric fields delivered locally to the tumor to selectively kill dividing cells and disrupt cancer growth. TTFields has proven safe and effective for newly diagnosed glioblastoma and is currently being tried for multiple other tumors. This review presents an introduction to TTFields, covering the main indications, the application method, the mechanism of action, the clinical results and the perspectives for implementation in Danish cancer treatment.
ovenstående forhold.

KORRESPONDANCE: Anders Rosendal Korshøj. E-mail: andekors@rm.dk

ANTAGET: 13. september 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 28. januar 2019

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Mun EJ, Babiker HM, Weinberg U et al. Tumor treating fields: a fourth modality in cancer treatment. *Clin Cancer Res* 2018;15:266-75.
- Stupp R, Taillibert S, Kanner A et al. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:2306-16.
- Wenger C, Miranda PC, Salvador R et al. A review on tumor treating fields (TTFields): clinical implications inferred from computational modeling. *IEEE Rev Biomed Eng* 2018;11:195-207.
- Trusheim J, Dunbar E, Battiste J et al. A state-of-the-art review and guidelines for tumor treating fields treatment planning and patient follow-up in glioblastoma. *CNS Oncol* 2017;6:29-43.
- Korshøj AR, Hansen FL, Mikic N et al. Importance of electrode position for the distribution of tumor treating fields (TTFields) in a human brain. *PLoS One* 2018;13:e0201957.
- Mrugala MM, Engelhard HH, Dinh Tran D et al. Clinical practice experience with NovoTTF-100A™ system for glioblastoma: the Patient Registry Dataset (PRiDe). *Semin Oncol* 2014;41(suppl 6):S4-S13.
- Ram Z, Kim C, Nicholas GA et al. Compliance and treatment duration predict survival in a phase 3 Ef-14 trial of tumor treating fields with temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Neurooncol* 2017;19(suppl 6):vi6-vi7.
- Kirson ED, Dbaly V, Tovarys F 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.

9. Kirson ED, Gurvich Z, Schneiderman R et al. Disruption of cancer cell replication by alternating electric fields. *Cancer Res* 2004;64:3288-95.
10. Giladi M, Schneiderman RS, Voloshin T 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.
11. Gera N, Yang A, Holtzman TS et al. Tumor treating fields perturb the localization of septins and cause aberrant mitotic exit. *PLoS One* 2015;10:e0125269.
12. Wong ET. Alternating electric fields therapy in oncology: a practical guide to clinical applications of tumor treating fields. Springer, 2016.
13. Urman N, Lavy-shahaf G, Frenkel A et al. Numerical simulations of TTFields distribution in patient models reveals a connection between field intensity and patient outcome. *Neurooncol* 2017;19(suppl 6):vi20.
14. Stupp R, Wong ET, Kanner AA 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.
15. Kanner AA, Wong ET, Villano JL et al. Post hoc analyses of intention-to-treat population in phase III comparison of NovoTTF-100A™ system versus best physician's choice chemotherapy. *Semin Oncol* 2014;41(suppl 6):S25-S34.
16. Kesari S, Ram Z. Tumor treating fields with chemotherapy compared to chemotherapy alone in glioblastoma patients at first recurrence: a post-hoc analysis of the EF-14 trial. *CNS Oncol* 2015;17(suppl 5):v14-v14.
17. Magoulitis DE, Asproдини EK, Svokos KA et al. Tumor-treating fields as a fourth treating modality for glioblastoma: a meta-analysis. *Acta Neurochir(Wien)* 2018;160:1167-74.
18. Lukas RV, Ratermann KL, Wong ET et al. Skin toxicities associated with tumor treating fields: case based review. *J Neurooncol* 2017;135:593-9.
19. Lacouture ME, Davis ME, Elzinga G. Characterization and management of dermatologic adverse events with the NovoTTF-100A System, a novel anti-mitotic electric field device for the treatment of recurrent glioblastoma. *Semin Oncol* 2014;41(suppl 4):S1-S14.
20. Rivera F, Gallego J, Guillen C et al. PANOVA: A pilot study of TTFields concomitant with gemcitabine for front-line therapy of advanced pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2016;34(suppl 4):269.
21. Korshøj AR, Hansen FL, Thielscher A et al. Impact of tumor position, conductivity distribution and tissue homogeneity on the distribution of tumor treating fields in a human brain: a computer modeling study. *PLoS one* 2017;12:e0179214.
22. Korshøj AR, Hansen FL, Mikic N et al. Guiding principles for predicting the distribution of tumor treating fields in a human brain: a computer modeling study investigating the impact of tumor position, conductivity distribution and tissue homogeneity. *Neurooncol* 2017;19(suppl 6):vi73.
23. Korshøj AR, Saturnino GB, Rasmussen LK et al. Enhancing predicted efficacy of tumor treating fields therapy of glioblastoma using targeted surgical craniectomy: a computer modeling study. *PLoS One* 2016;11:e0164051.
24. Korshøj AR, Hansen FL, Slavka L et al. Open-label phase 1 clinical trial testing personalized and targeted intervention with skull remodelling surgery to maximize levels of TTFields intensity for higher treatment benefit. *J Neurooncol* 2017;19(suppl 6):vi12.
25. Mehta M, Wen P, Nishikawa R et al. Critical review of the addition of tumor treating fields (TTFields) to the existing standard of care for newly diagnosed glioblastoma patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;111:60-5.
26. NCCN guidelines version 1.2017, sub-committees central nervous system cancers. National Comprehensive Cancer Network, 2017.