

*Glioblastom (GBM WHO-Grad IV)*

## **TumortheraPIefelder – eine neue Therapie in Kombination mit TMZ-Chemotherapie**

Für die Behandlung des Glioblastoms stehen seit über 10 Jahren keine neuen Therapieoptionen zur Verfügung. Innovative Perspektiven eröffnen sich nun durch den Einsatz sogenannter TumortheraPIefelder (TTFields, Optune®) – elektrische Wechselfelder niedriger Intensität und intermediärer Frequenz – in Kombination mit Temozolomid. Die Langzeitdaten der EF-14-Studie zeigten jetzt signifikante Verbesserungen der medianen OS- und PFS-Daten.

Das Glioblastom ist der häufigste primäre maligne Hirntumor mit jährlicher Inzidenz von zirka 3/100 000 erwachsenen Einwohnern. Dr. med. Andreas Hottinger, Neuroonkologe am Universitätsspital CHUV in Lausanne, erläuterte auf einem Medien-Roundtable\* bisherige Therapiestrategien und die neue Option.

### **Die Primärtherapie des Glioblastoms**

Das Glioblastom (WHO-Grad IV) geht mit sehr schlechter Prognose einher: Trotz intensiver Therapie liegt die mediane Lebenserwartung der Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom bei etwa

15 Monaten (und lag vor zirka 15 Jahren noch bei gerade einem Jahr).

Im Jahr 2005 führte die Einführung des Alkylanz Temozolomid (TMZ), konkomitant und adjuvant zur lokalen Radiotherapie, bei neu diagnostizierten Glioblastom-Patienten in einer klinischen Studie von Stupp und Kollegen zur Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens (OS) von 12,1 auf 14,6 Monate (1, 2).

«Die heutige Primärtherapie dieser Patienten beinhaltet die grösstmögliche Resektion des Tumorgewebes, gefolgt von lokaler Bestrahlung und begleitender TMZ-Gabe. Im Anschluss wird die adjuvante TMZ-Chemotherapie gegeben.»

Unter dieser Behandlung verbesserte sich zwar die Prognose, sie bleibe aber insgesamt bescheiden: Die 2-Jahres-Überlebensrate lag in der Studie von Stupp 2005 (1) trotz dieser multimodalen Therapie bei 26,5%.

In der Rezidivsituation ist bisher keine Standardtherapie definiert. Angewandt werden, sofern möglich, die erneute Operation, die Radio- und die Chemotherapie (meist Procarbazin, Nitrosoharnstoffe oder erneut TMZ) (3).

### **Neue Perspektiven mit TumortheraPIefeldern (TTFields)**

Eine verbesserte Therapie bietet sich nun mit TTFields, welche in der Schweiz bereits im klinischen Alltag eingesetzt werden können.

Die innovative Technologie (TTFields, Optune®) arbeitet mit lokal erzeugten elektrischen Wechselfeldern niedriger Intensität (1–3 V/cm) und intermediärer Frequenz (100–300 kHz) (4). In der verwendeten Frequenz wirken TTFields auf den Zellteilungsapparat (Spindelapparat) der Tumorzellen. Dieser ist während der Zellteilung für die Trennung der Chromatidenpaare sowie für deren gleichmässige Verteilung auf beide Tochterzellen verantwortlich. TTFields stören unter anderem die Ausbildung des Spindelapparates; dies kann in den Tochterzellen zu ungleichmässigen Chromosomenzahlen,

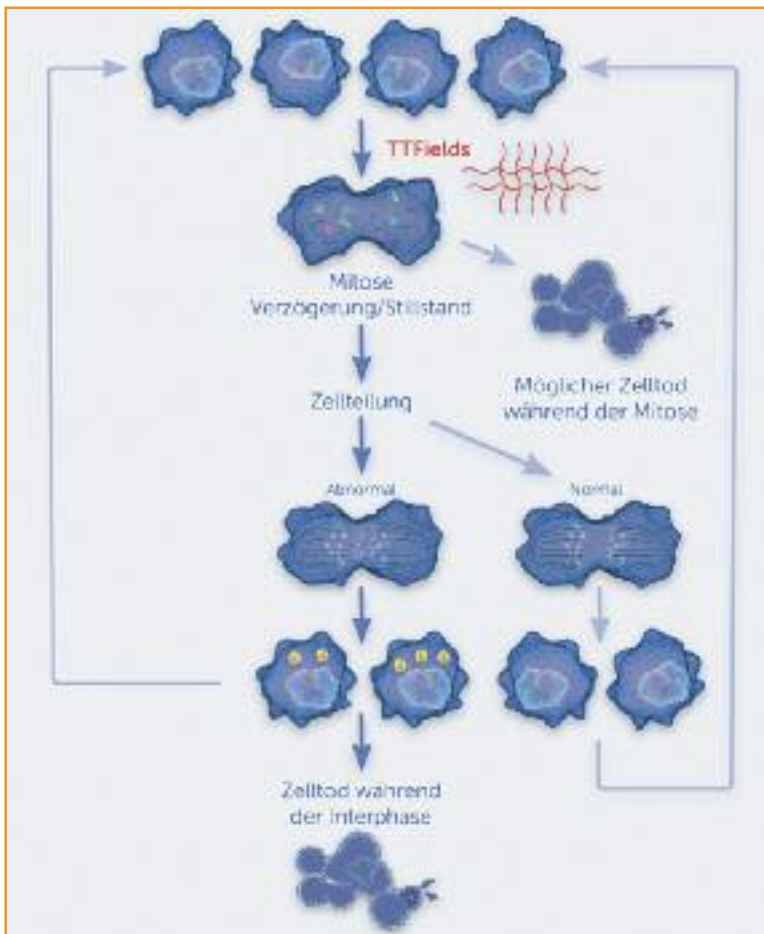


Abbildung 1: Wirkweise der TumortheraPIefelder: TTFields interferieren mit der Ausbildung der intrazellulären Mikrotubuli, was den Aufbau des Spindelapparates stört. Dies kann unter anderem zu einer abnormalen Chromosomenverteilung auf die Tochterzellen, zu einem Anhalten des Zellzyklus oder zur Einleitung der Apoptose führen (5).

zu einem Zellzyklusarrest oder zur Apoptose führen (Abbildung 1).

Die TTFIELDS werden lokal und nicht-invasiv über Keramikgelpads, sogenannte Transducer-Arrays, die auf die Kopfhaut aufgeklebt werden, an den Tumor abgegeben (Abbildung 2). Die gezielte lokale Therapie wirkt auf die sich teilenden Tumorzellen im Gehirn und lässt die gesunden, teilungsinaktiven Zellen unbeschädigt.

### **EF-14-Studie: Kombinationstherapie TTFIELDS und TMZ beim Glioblastom**

Die Wirksamkeit und die Sicherheit der TTFIELDS in Kombination mit TMZ wurden in der grossen, prospektiven, randomisierten, multizentrischen EF-14-Studie untersucht; die Resultate zur Langzeitüberlebensanalyse wurden auf der Jahrestagung der Society of Neurooncology (SNO) im November 2016 vorgestellt (4). Hottinger fasste die wichtigsten Daten zusammen:

695 Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom wurden nach Ende der konkomitanten Radiochemotherapie mit Temozolomid randomisiert im Verhältnis 2 zu 1. Sie erhielten entweder TMZ in Kombination mit TTFIELDS (n = 466) oder TMZ als Monotherapie (n = 229) in 6 Zyklen. Die Patientencharakteristika in beiden Gruppen waren vergleichbar, 35% der Patienten (42% im Kontrollarm) wiesen MGMT-Promoter-Methylierungen\*\* auf. Die Langzeitanalyse, die Daten über 4 Jahre (48 Monate) einbezog, zeigte ein signifikant verlängertes medianes Gesamtüberleben um 4,8 Monate. Das mediane OS (jeweils in der ITT-Population) betrug 20,8 Monate unter der TTFIELDS-plus TMZ-Behandlung (vs. 16,0 Monate unter der TMZ-Monotherapie; HR: 0,65; p < 0,0006). Die 1- bis 4-Jahres-Überlebensraten waren in der Studiengruppe alle signifikant verlängert (1. Jahr: 73% vs. 65%; 2. Jahr: 43% vs. 30%; 3. Jahr: 24% vs. 16%; 4. Jahr: 17% vs. 10%).

Auch das mediane PFS war signifikant verlängert mit 6,7 versus 4,0 Monate (jeweils ITT-Population). Die Ergebnisse waren in allen Subgruppen zugunsten der Studiengruppe. Die Verträglichkeit



Abbildung 2: Die Therapie mit TTFIELDS wird gezielt über 4 Haftpflaster mit Keramik-Gelpads («Transducer-Arrays») an das Glioblastom abgegeben. Sie werden direkt auf die rasierte Kopfhaut platziert und sind mit dem Gerät (hier in der Tasche) verbunden, das die TumortheraPIefelder erzeugt. Die Therapie sollte mindestens 18 Stunden am Tag angewandt werden, um ein bestmögliches Ansprechen zu erreichen. Die Behandlung kann auch während des Schlafs erfolgen.

war gut; abgesehen von Hautirritation zeigte sich keine signifikante Erhöhung von systemischen Nebenwirkungen. Bei 2% traten gut behandelbare Grad-3-Hautirritationen unter den Transducer Arrays auf.

«Für mich ist besonders wichtig, dass sich das Langzeitüberleben unter der Kombination verbessert. Zum Zeitpunkt 4 Jahre nach Therapiebeginn zeigt sich in der Studie eine 70%ige Verbesserung der Überlebensrate», betonte der Neuroonkologe aus Lausanne.

### **Aktuelles Fazit: neue Standardtherapie beim Glioblastom?**

«Die Kombination aus TMZ-Chemotherapie und den TTFIELDS sollte integraler Bestandteil der Standardtherapie bei neu diagnostiziertem Glioblastom sein», schlussfolgerte Hottinger. Die TTFIELDS sind unter dem Handelsnamen Optune zur Therapie des neu diagnostizierten und rezidivierenden Glioblastoma multi-forme zugelassen.

«Weil Optune® ein Medical Device ist, wird es wegen des Schweizer Krankenversicherungs-gesetzes trotz der vorlie-

genden Daten nicht von den Krankenkassen übernommen», erklärte Dr. Thomas Hefti, Geschäftsführer der Herstellerfirma Novocure. «Wir sehen die Patienten im Mittelpunkt unseres Handelns. Eine noch fehlende Erstattbarkeit sollte den Zugang zu dieser lebensverlängernden Therapie nicht verhindern. Aus diesem Grund stellen wir das Gerät Patienten in der Schweiz vorläufig ohne Kostenbeteiligung zur Verfügung.» Es ist geplant, 2017 eine Kassenzulässigkeit zu erhalten. In Deutschland wird die Therapie nach Einzelfallantrag von einigen Krankenkassen bereits erstattet.

Die neue Technologie ist vielversprechend auch bei weiteren Malignomen. Wie diverse präklinische Studien zeigten, sprechen die verschiedenen Tumorzelltypen auf unterschiedliche Frequenzen an (z.B. bei Glioblastom 200 kHz, bei NSCLC [Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom] 150 kHz, bei SCLC [Kleinzelliges Lungenkarzinom] 240 kHz). Aktuell wird die Wirksamkeit von TTFIELDS in Phase-II- oder Phase-III-Studien beim Lungenkarzinom, Mesotheliom, Ovarialkarzinom, Pankreaskarzinom und bei Hirnmetastasen des NSCLC untersucht. ▲

Bärbel Hirrle

Quelle:

\* Medien-Roundtable am CHUV, Lausanne, 12. Dezember 2016 (Firma Novocure), anlässlich des Jahreskongresses der Society for NeuroOncology (SNO), Arizona 2016.

Referenzen:

1. Stupp R, Mason WP, et al.: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 987-996.
2. Hegi ME, Dierens AC, et al.: MGMT gene silencing and response to temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 997-1003.
3. Weller M et al.: DGN Leitlinie – Gliome LL76. Stand: März 2014; <http://www.dgn.org/leitlinien/2977-ll-76-gliome>.
4. Stupp R, Idbaih A, et al.: Prospective, multi-center phase III trial of tumor treating fields together with temozolomide compared to temozolomide alone in patients with newly diagnosed glioblastoma. Annual Meeting of the Society for Neurooncology (SNO), November 17<sup>th</sup>-20<sup>th</sup>, 2016, Scottsdale, AZ; Abstract LTBK-01 and Oral Presentation.
5. 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. (doi: 10.1038/srep18046).

\*\* MGMT: O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase