



# Dosimetrie für „tumor treating fields“ – applizierte Energie korreliert mit onkologischen Ergebnissen bei Glioblastompatienten in der Studie EF-14

Robert Michael Hermann<sup>1</sup> · Roland Merten<sup>2</sup>

Online publiziert: 1. April 2020  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

**Hintergrund und Fragestellung** Als neue Erweiterung der multimodalen Therapie von Glioblastompatienten hat sich die Behandlung mit elektrischen Feldern („tumor treating fields“ [TTF]) zusätzlich zur Operation, Strahlentherapie (RTX) und Chemotherapie (CTX) etabliert. TTF sind elektrische Felder, deren Polarität und Ausrichtung mit einer Frequenz von 200kHz wechseln. Dabei ist die Feldstärke mit 1–3 V/cm relativ gering. 4 Pflaster mit jeweils 9 eingearbeiteten Elektroden (sog. „transducer arrays“) werden auf dem rasierten Schädel an Positionen aufgeklebt, die durch eine Feldplanung vorgegeben wurden, und an einen Frequenzgenerator angeschlossen. Ziel ist die Anwendung über mindestens 18h pro Tag für mindestens 2 Jahre, beginnend innerhalb von 4 bis 7 Wochen nach Abschluss der postoperativen RTX. Die Therapie wird durchgeführt bis zum zweiten radiologischen Nachweis eines Progresses.

In der Studie Electric Fields-14 (EF-14) führte die zusätzliche Behandlung mit TTF im Vergleich zu einer alleinigen postoperativen Radiochemotherapie mit Temodal gefolgt von einer Temodalerhaltungstherapie zu einer signifikanten Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens (PFS) von 4,0 Monaten auf 6,7 Monate und des Gesamtüberlebens (OS) von 16,0 Monaten auf 20,9 Monate bei Patienten mit supratentoriellen Glioblastomen und einem Karnofsky-Index von mindestens 70 % [1].

Interessant ist dabei, dass sämtliche Subgruppen von den TTF profitieren, unabhängig z. B. vom O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase-Promotor(MGMT)-Methylierungsstatus, Alter des Patienten oder Ausmaß der Tumoresektion.

Durch die zusätzliche 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 von 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 durch eine Berechnung der absorbierten elektrischen Felddosis im Tumorbett darzustellen.

**Studienziel und -design** Die Problematik beim Versuch einer Berechnung einer „Dosisverteilung“ für TTF besteht darin, dass in der Standardbildgebung (CT oder MRT) elektrische Eigenschaften der Gewebe nicht direkt messbar oder berechenbar sind. Deshalb mussten Patientenmodelle für jeden Patienten generiert werden, in denen standardisiert festgelegte elektrische Eigenschaften (Leitfähigkeit und Dielektrizitätszahl) unterschiedlicher Gewebe (Haut/Unterhaut, Schädelknochen, Liquor, graue Substanz, weiße Substanz, KM-aufnehmender Tumor, KM-aufnehmendes nichtmalignes Gewebe, Resektionshöhle, Tumornekrose, Hämatom, Ischämie, Atrophie, Luft) semiautomatisch 3-D rekonstruiert wurden. Zusammen mit der vorgegebenen Position der „transducer arrays“ und der durchschnittlichen monatlichen Anwendungsdauer konnte nun eine Feldintensitätsverteilung durch eine spezifische Software berechnet werden.

**Originalpublikation** Ballo MT, Urman N, Lavy-Shahaf G et al (2019) 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* 104:1106–1113

✉ Prof. Dr. med. Robert Michael Hermann  
hermann@strahlentherapie-westerstede.com

<sup>1</sup> Zentrum für Strahlentherapie und Radioonkologie, Mozartstr. 30, 26655 Westerstede, Deutschland

<sup>2</sup> Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

Um die Ergebnisse mit der ionisierenden Bestrahlungsplanung – in der die absorbierte Dosis zentrales Verordnungs- und Planungskriterium ist – vergleichbar zu machen, wurde die Feldintensität (die nur die Kräfte beschreibt, die auf einen Dipol wirken) um die „TTFfields 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] in mW/cm<sup>3</sup>) dokumentiert. Diese Werte wurden im Tumorbereich mit zusätzlich 3 mm Saum 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 Anwendungszeit in % von 24h) multipliziert zur „lokalen minimalen Dosisdichte“ („local minimum dose density“ [LMiDD] in mW/cm<sup>3</sup>).

Die Therapieergebnisse von 340 Patienten wurden mit den errechneten physikalischen und dokumentierten Complianceparametern korreliert. Ausgeschlossen aus dem Studienkollektiv von EF-14 wurden 87 Patienten, die weniger als 2 Monate die TTF anwenden konnten, und 39 Patienten, deren MRT qualitativ nicht ausreichten, um die o. a. Berechnungen durchzuführen. LMiFL- 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 Reaktionshöhlen, die sich durch eine hohe Leitfähigkeit auszeichnen, war generell die lokale minimale Feldintensität LMiFI gering, während die lokale minimale Energiedichte LMiPD relativ hoch blieb, sodass auch in diesen Bereichen viel Energie deponiert werden konnte. In den Tumorbereichen variierte die LMiFI zwischen 0,52 und 1,74 V/cm (im Mittel 0,99) und die LMiPD zwischen 0,31 und 3,2 mW/cm<sup>3</sup> (im Mittel 1,06). Als Cut-off für die LMiFI wurden 1,06 V/cm gewählt. Bei Patienten mit einem geringeren mittleren Wert im Tumorbett betrug das mediane OS/PFS 21,6 m/7,6 m im Vergleich zu 24,3 m/8,1 m ( $p=0,029/0,034$ ) mit einem höheren Wert. Ähnliche Werte zeigten sich für die LMiPD bei einem Cut-off von 1,15 mW/cm<sup>3</sup>. Beide Parameter blieben prognostisch als auch bei gleichzeitiger Berücksichtigung anderer Faktoren/Patienten-, Tumor- und Therapiecharakteristika wichtig.

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 Cut-off für diese „lokale minimale Dosisdichte“ wurde auf 0,77 mW/cm<sup>3</sup> gesetzt. Das mediane OS/PFS betrug für die Patienten unterhalb dieses Werts 20,4 m/6,7 m vs. 25,5 m/8,5 m ( $p=0,03/0,024$ ) für die Patienten mit höheren Werten. Die Patientencharakteristika für beide Gruppen waren vergleichbar bis auf das Alter (median <0,77 mW/cm<sup>3</sup> 56,5 vs. 54), das Geschlecht (37 % vs. 26,4 % weiblich), die Tumorage (Frontallappen 34,4 % vs. 53,4 %) und den 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 korrelierte. Interessanterweise war die LMiDD auch mit der Lebensqualität (LQ) assoziiert: Werte >0,77 mW/cm<sup>3</sup> korrelierten signifikant mit einer Verlängerung des Erhalts der LQ vor Verschlechterung (infolge eines Tumorprogresses) mit 18 m vs. 9,1 m ( $p=0,004$ ).

**Schlussfolgerungen der Autoren** Das vorgestellte Konzept beschreibt die „TTF-Dosis“ als Produkt von „TTF-Energieverlustdichte in der Tumorkavität“ mit „der Patientencompliance“. Über den bereits bekannten Effekt der Compliance hinaus legen die Daten eine Korrelation zwischen hoher „TTF-Dosis“ und den onkologischen Ergebnissen nahe.

## Kommentar

Die biologischen Wirkungen von elektrischen Feldern sind qualitativ abhängig von der Frequenz der Feldänderungen. *Niedrige Frequenzen* (<1 kHz) führen zu einer Depolarisation von Zellmembranen [2]. Mit ansteigenden Frequenzen (*mehrere kHz bis MHz*) finden diese Effekte nicht mehr statt, 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 Felds aus (sog. Orientierungspolarisation). Dieses Phänomen stört biologische Prozesse, die eine exakte zeitliche und räumliche Orientierung benötigen (wie z. B. die Mitose; [2]). Als ein wesentlicher Wirkmechanismus in der Tumorthapie wird die Interaktion der elektrischen Felder mit hoch polaren Molekülen (den Tubulinfilamenten und den Spindelapparaten) während der Zellteilung angenommen, wodurch die Mitose der Tumorzellen gestört, prolongiert und inhibiert wird [3]. Dieser Effekt erinnert biologisch deutlich an die mitotische Katastrophe, die während der Mitose bei durch ionisierende Strahlung induzierten dizentrischen Chromosomen auftreten kann. Präklinisch ist die Wirksamkeit der TTF abhängig von der Anwendungszeit, der Frequenz und der Feldintensität [3]. Bei *wesentlich höheren Frequenzen* der elektrischen Felder (>mehrere MHz) steht dann eine physikalische Wär-

meentwicklung im Vordergrund [2]. 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 Radiotherapie) zu korrelieren. Wird dieser Begriff um die Compliance erweitert, entspricht die so ermittelte „local minimum dose density“ (LMiDD) nicht nur der geplanten, sondern auch der tatsächlich applizierten Dosis. In dem nachträglich auf diese Werte hin analysierten Patientenkollektiv von EF-14 zeigten sich signifikante Zusammenhänge mit dem OS und PFS – auch wenn andere prognostische Faktoren zwischen den Gruppen mit einer LMiDD unter  $0,77 \text{ mW/cm}^3$  vs. über  $0,77$  ungleich verteilt waren. Besonders eindrücklich sind die Korrelationen mit dem Erhalt der LQ, bei der sich die Verzögerung eines Rezidivs bzw. einer Progression besonders deutlich auswirkt.

Wichtig ist der Hinweis, 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 Radiotherapie 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 Radiotherapie – ähnlich wie bei der Radiosensibilisierung durch eine simultane Chemotherapie. Diese hätte den zusätzlichen praktischen Vorteil, dass dann im Rahmen der Radiotherapieplanung 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 wäre dadurch wahrscheinlich.

## Fazit

- Eine individuelle Simulation einer „elektrischen Dosisverteilung“ (ähnlich der physikalischen Dosisverteilung ionisierender Strahlung) ist MRT-basiert möglich. Durch Berücksichtigung der Patientencompliance kann so auf die tatsächlich applizierte elektrische Energie geschlossen werden (genannt „local minimum dose density“ [LMiDD]).
- Die LMiDD ist in einer retrospektiven Analyse der Patienten aus der EF-14-Studie signifikant mit dem OS, dem 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 Rüstzeug der Radioonkologie ergänzen.

*Robert Michael Hermann, Westerstede, und  
Roland Merten, Hannover*

**Interessenkonflikt** R.M. Hermann und R. Merten geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Stupp R, Taillibert S, Kanner A et al (2017) Effect of Tumor-Treating Fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma. *JAMA* 318:2306–2316
2. Davies AM, Weinberg U, Palti Y (2013) Tumor treating fields: a new frontier in cancer therapy. *Ann NY Acad Sci* 1291:86–95
3. Giladi M, Schneiderman RS, Voloshin T et al (2015) Mitotic spindle disruption by alternating electric fields leads to improper chromosome segregation and mitotic catastrophe in cancer cells. *Sci Rep* 5:18046