

肿瘤电场治疗在胶质母细胞瘤治疗中的应用进展

许彦龙^{1,2,3}, 李国强^{1,2,3}, 余跃^{1,2,3}, 张祎年^{1,2,3}

1. 兰州大学第二医院神经外科, 甘肃 兰州 730030; 2. 兰州大学第二临床医学院, 甘肃 兰州 730030; 3. 兰州大学神经病学研究所, 甘肃 兰州 730030

【摘要】肿瘤电场治疗是一种新型的破坏肿瘤细胞有丝分裂的抗癌治疗方法,美国食品和药品管理局批准的第一个适应证是复发性胶质母细胞瘤,目前也已广泛应用于其他肿瘤的治疗。本文对肿瘤电场治疗的作用机制、治疗特点及其在胶质母细胞瘤治疗中的应用进展进行综述,分析其优点和不足,并对肿瘤电场治疗在胶质母细胞瘤治疗中的应用前景进行展望。

【关键词】胶质母细胞瘤;肿瘤电场治疗;有丝分裂;综述

【中图分类号】R318

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2021)05-0647-03

Advances in application of tumor treating fields in glioblastoma

XU Yanlong^{1,2,3}, LI Guoqiang^{1,2,3}, YU Yue^{1,2,3}, ZHANG Yinian^{1,2,3}

1. Department of Neurosurgery, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China; 2. the Second School of Clinical Medicine, Lanzhou University, Lanzhou 730030, China; 3. Institute of Neurology, Lanzhou University, Lanzhou 730030, China

Abstract: Tumor treating fields (TTFields) is a novel anticancer treatment that disrupts tumor cell mitosis, and the first US Food and Drug Administration-approved indication of TTFields is recurrent glioblastoma. Nowadays, TTFields is also widely used in the treatment of other tumors. Herein the mechanism, characteristics and application of TTFields in the treatment of glioblastoma are summarized, and its advantages and disadvantages are analyzed. Finally, the application prospect of TTFields in the treatment of glioblastoma is discussed.

Keywords: glioblastoma; tumor treating fields; mitosis; review

前言

肿瘤电场治疗(Tumor Treating Fields, TTFields)是具有抗有丝分裂作用的治疗设备,是经美国食品和药品管理局批准的复发性胶质母细胞瘤(Recurrent Glioblastoma, RGBM)治疗方式,且有报道表明其对新诊断的GBM也是有效的^[1-2]。TTFields在医学领域中的地位日渐突出^[3-4],在其他肿瘤的治疗中也有应用,例如在胰腺癌、卵巢癌及肺癌等恶性肿瘤的治疗中已经取得一定的疗效^[5-7],其主要是通过破坏肿瘤细胞的有丝分裂过程从而抑制肿瘤细胞

的发生发展^[8]。GBM的标准治疗方案主要包括安全有效的最大范围手术切除、放疗和化疗的结合;然而,这些常规疗法并不能实现完全治愈,同时具有潜在的副作用^[9]。一部分患者由于病灶呈浸润性生长,不可避免地出现肿瘤复发^[10-11]。因此,本研究对TTFields在GBM治疗领域的应用进展进行综述,为相关研究提供参考。

1 TTFields相关介绍

1.1 TTFields的作用机制

最初的研究认为中等频率的交变电场不具备生物学意义的功能效应^[12],但 Kirson 等^[13]和 Schwartz 等^[14]研究发现低强度的交变电场可能通过破坏细胞有丝分裂诱导细胞凋亡而具有抗肿瘤作用。细胞有丝分裂过程中纺锤体的形成对子代细胞的形成至关重要,TTFields可对纺锤体的形成施加一破坏力,使分裂停止,最终致癌细胞死亡。由于TTFields对快速复制的癌细胞具有高度的特异性,快速分裂的癌细

【收稿日期】2021-01-11

【基金项目】国家自然科学基金(81771297)

【作者简介】许彦龙,硕士研究生,主要从事颅脑肿瘤及癫痫基础和临床研究, E-mail: xuyi@lzu.edu.cn

【通信作者】张祎年,博士,副主任医师,博士研究生导师,主要从事颅脑肿瘤及癫痫基础和临床研究, E-mail: ery_zhangyini-an@lzu.edu.cn

胞成分强烈地被交变电场所吸引,从而推动细胞分裂,导致不完全的有丝分裂和凋亡^[15]。

此外,TTFields可抑制有丝分裂纺锤体微管的形成,延长有丝分裂过程即肿瘤细胞的分裂时间^[13,16],同时细胞内的蛋白质也由于电场的存在而重新排列^[17],却没有导致肿瘤细胞的直接破坏,因为并不是所有的细胞都会受到有丝分裂纺锤体形成的影响^[8]。TTFields除了破坏细胞有丝分裂外,同时还可以进一步诱导机体细胞发生应激反应,最终激活免疫介导或其他死亡途径^[18-19]。

除此之外,TTFields还可以诱导细胞自噬,影响细胞迁移并向邻近组织侵袭的倾向^[20]。TTFields常以每秒100 000到300 000次的速度攻击癌细胞,同时改变癌细胞内的成分,阻止其进一步分裂和增殖^[13,21]。因此,肿瘤病人在接受TTFields治疗时,当施加电场力足够强时,肿瘤细胞中心结构的形成会受到干扰和破坏,最终导致细胞分裂失败,走向凋亡^[20-22]。

1.2 TTFields的治疗特点

TTFields是将绝缘的电极片置于肿瘤生长部位的外周皮肤,通过提供电场来影响肿瘤细胞的有丝分裂,导致细胞凋亡,从而达到治疗目的。目前而言,该设备电极片的表面对人体不具有伤害性,除了因电极贴片与皮肤直接接触而导致的局部过敏性皮炎外,尚未发现其他副作用。有研究证实,电极片的应用不仅可以保证电流的流向,而且可以防止电流的异常流动及其导致的正常健康组织细胞的损伤^[1]。由于GBM呈浸润生长,很难通过手术完全切除。虽然基于手术、放疗、化疗的综合治疗是胶质母细胞瘤治疗的基本手段^[23],但是,GBM的预后并不乐观,复发也十分常见,并且复发后的病情通常更加复杂和棘手,所以,在临床研究与应用方面,首先取得认可的是TTFields对RGBM的治疗。

有研究发现TTFields不管在体外细胞实验,还是肿瘤患者体内试验,都具有影响纺锤体形成而抑制胶质瘤细胞分裂、复制的能力^[13]。另外,在Ⅲ期临床试验中,接受TTFields治疗的RGBM患者中存活时间超过3年的占8%^[13],与常规治疗相比,生存期有明显改善。另有Ⅲ期临床试验显示,与接受化疗的RGBM患者相比,接受TTFields治疗的RGBM患者不但未发现明显的副作用,而且较化疗更安全,且患者具有更好的生存质量^[24]。所以,基于对RGBM治疗的Ⅲ期临床试验结果,TTFields于2011年通过了美国食品和药物管理局的批准,可用于RGBM的治疗^[25]。

2 TTFields与GBM

GBM在原发性脑肿瘤中不但发病率高,而且进展较快,中位生存期仅为15个月^[26],同时,由于肿瘤呈浸润性生长的特性,GBM容易复发,目前尚没有可治愈GBM的治疗方式^[1]。但是,TTFields的出现为GBM治疗提供了新的选择^[27]。目前已有的TTFields联合治疗GBM患者试验结果表明,TTFields不仅能够延长患者的生存时间,同时也能提高患者的生活质量^[28];Taillibert等^[29]研究也表明,TTFields联合治疗能延长患者中位总生存期;Huse等^[23]和Gastaneda等^[30]研究发现,GBM患者在手术切除且放化疗后再接受TTFields+替莫唑胺,能显著延长患者的无进展生存期及总生存期。

TTFields在大脑中分布不均,因此,TTFields治疗GBM需要考虑颅内电场强度分布的不均一性^[13]。国内学者关于TTFields在肿瘤治疗研究方面较少,应该加强对TTFields的更深层次的认识和学习。TTFields具有改变肿瘤治疗规范的潜力,不仅给患者带来福音,也将推动国内神经外科事业的发展。TTFields联合化疗运用于肿瘤的维持治疗或手术和放疗难以实施的姑息性治疗^[31]。有研究表明,目前TTFields联合化疗的机制尚待进一步发现研究,其潜在机制可能包括:(1)在化疗期间联合TTFields一方面可减少肿瘤细胞数量,另一方面还可降低耐药、肿瘤再生长和肿瘤细胞DNA修复的概率;(2)化疗联合TTFields对肿瘤细胞的杀伤作用具有协同作用;(3)TTFields与化疗药物联用无重叠的毒性效应^[32]。但是,哪种机制是其主要机制,是否还存在其他机制,有待深入阐明。

当下,GBM的治疗多采取综合治疗,即先手术切除,后行放疗和化疗^[33]。近年来,虽然显微神经外科、神经影像技术及放疗、化疗等方面均都有很大进步,但是GBM患者的预后并无明显改善,尤其是RGBM患者的预后仍然很差,术后再复发率很高。就目前而言,GBM不可能仅通过单纯手术切除治愈,即使术后联合常规放化疗,GBM的发展及术后复发仍不能得到有效的控制。所以,更加深入地研究GBM的发生、发展机制,探讨有效的治疗方式很有必要。

3 总结与展望

TTFields的出现以及随着其不断发展,为各系统肿瘤的治疗提供了新的选择。正如其他新技术一样,TTFields在GBM方面的治疗仍然是脑肿瘤研究领域最突出的热点问题之一,需要更深入的探索研究或临床

试验,未来可能会根据进一步加深或者肿瘤免疫及其他方面的研究开发新的治疗策略。目前而言,TTFields不仅是GBM治疗的新选择,也为其他肿瘤的治疗提供新的策略。该治疗设备方便携带,患者的依从性也较好,也方便临床医生更好地观察预后和病情随访。TTFields的不足之处有:(1)关于TTFields联合化疗的作用机制及其抑制肿瘤发展的机制尚不清楚;(2)部分病人在治疗过程中或治疗后会发生接触性皮炎,目前尚没有更好的解决或替代方案^[15];(3)TTFields需要专业人士进行操控,需要系统的人才培养;(4)TTFields的设备体积需要更进一步精致化或压缩,以更方便佩戴;(5)TTFields作为一种新型治疗手段或新技术,治疗费用较高^[34-35]。

TTFields为肿瘤治疗提供了新的选择,为患者提供了新的希望,但其不足之处也显而易见,需要广大学者做更深入的研究或探索来进一步改善和提高,使TTFields技术在神经外科肿瘤治疗领域以及其他肿瘤治疗领域的应用得到普及。

【参考文献】

- [1] CORNELIA W, MIRANDA PEDRO C, RICARDO S, et al. A review on tumor-treating fields (TTFields): clinical implications inferred from computational modeling[J]. IEEE Rev Biomed Eng, 2018, 11: 195-207.
- [2] TAILLIBERT S, LE RHUN E, CHAMBERLAIN M C. Tumor treating fields[J]. Curr Opin Neurol, 2015, 28(6): 659-664.
- [3] DAVIES ANGELA M, WEINBERG U, PALT Y. Tumor treating fields: a new frontier in cancer therapy[J]. Ann N Y Acad Sci, 2013, 1291: 86-95.
- [4] PLESS M, WEINBERG U. Tumor treating fields: concept, evidence and future[J]. Expert Opin Investing Drugs, 2011, 20(8): 1099-1106.
- [5] CASTELLVÍ Q, GINESTÀ MIREIA M, CAPELLÀ G, et al. Tumor growth delay by adjuvant alternating electric fields which appears non-thermally mediated[J]. Bioelectrochemistry, 2015, 105: 16-24.
- [6] MUN ELIJAH J, BABIKER HANI M, WEINBERG U, et al. Tumor-treating fields: a fourth modality in cancer treatment[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24: 266-275.
- [7] KARANAM N K, SRINIVASAN K, DING L, et al. Tumor-treating fields elicit a conditional vulnerability to ionizing radiation via the downregulation of BRCA1 signaling and reduced DNA double-strand break repair capacity in non-small cell lung cancer cell lines[J]. Cell Death Dis, 2017, 8: e2711.
- [8] KESSLER ALMUTH F, FRÖMBLING GRETA E, FRANZISKA G, et al. Effects of tumor treating fields (TTFields) on glioblastoma cells are augmented by mitotic checkpoint inhibition[J]. Cell Death Discov, 2018, 4: 12.
- [9] HOLLAND E C. Glioblastoma multiforme: the terminator[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000, 97(12): 6242-6244.
- [10] NABORS L B, AMMIRATI M, BIERMAN P J, et al. Central nervous system cancers[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2013, 11(9): 1114-1151.
- [11] WEN P Y, KESARI S. Malignant gliomas in adults[J]. N Engl J Med, 2008, 359(5): 492-507.
- [12] MAIER H. Electrorotation of colloidal particles and cells depends on surface charge[J]. Biophys J, 1997, 73(3): 1617-1626.
- [13] KIRSON E D, GURVICH Z, SCHNEIDERMAN R, et al. Disruption of cancer cell replication by alternating electric fields[J]. Cancer Res, 2004, 64(9): 3288-3295.
- [14] SCHWARTZ M A, ONUSELOGU L. Rationale and background on tumor-treating fields for glioblastoma[J]. Clin J Oncol Nurs, 2016, 20 (Suppl 5): S20-S24.
- [15] BENSON L. Tumor treating fields technology: alternating electric field therapy for the treatment of solid tumors[J]. Semin Oncol Nurs, 2018, 34(2): 137-150.
- [16] ANTHONY P, MCARDLE S, MCHUGH M. Tumor treating fields: adjuvant treatment for high-grade gliomas[J]. Semin Oncol Nurs, 2018, 34(5): 454-464.
- [17] SWANSON K D, LOK E, WONG E T. An overview of alternating electric fields therapy (NovoTTF therapy) for the treatment of malignant glioma[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2016, 16(1): 8.
- [18] SUKNUNTHA K, ISHII Y, TAO L, et al. Discovery of survival factor for primitive chronic myeloid leukemia cells using induced pluripotent stem cells[J]. Stem Cell Res, 2015, 15(3): 678-693.
- [19] GILADI M, SCHNEIDERMAN R S, PORAT Y, et al. Mitotic disruption and reduced clonogenicity of pancreatic cancer cells *in vitro* and *in vivo* by tumor treating fields[J]. Pancreatol, 2014, 14(1): 54-63.
- [20] SHTEINGAUZ A, PORAT Y, VOLOSHIN T, et al. AMPK-dependent autophagy upregulation serves as a survival mechanism in response to tumor treating fields (TTFields)[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(11): 1074.
- [21] KIRSON E D, DBALY V, TOVARYS F, et al. Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors[J]. PNAS, 2007, 104(24): 10152-10157.
- [22] SILGINER M, WELLER M, STUPP R, et al. Biological activity of tumor-treating fields in preclinical glioma models[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(4): e2753.
- [23] HUSE J T, HOLLAND E, DEANGELIS L M. Glioblastoma: molecular analysis and clinical implications[J]. Annu Rev Med, 2013, 64: 59-70.
- [24] STUPP R, WONG E T, KANNER A A, et al. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality[J]. Eur J Cancer, 2012, 48(14): 2192-2202.
- [25] HERSHKOVICH H S, BOMZON Z, WENGER C, et al. First steps to creating a platform for high throughput simulation of TTFields[J]. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, 2016, 2016: 2357-2360.
- [26] TOMS S A, KIM C Y, NICHOLAS G, et al. Increased compliance with tumor treating fields therapy is prognostic for improved survival in the treatment of glioblastoma: a subgroup analysis of the EF-14 phase III trial[J]. J Neurooncol, 2019, 141(2): 467-473.
- [27] RICK J, CHANDRA A, AGHI M K. Tumor treating fields: a new approach to glioblastoma therapy[J]. J Neurooncol, 2018, 137(3): 447-453.
- [28] VYMAZAL J, WONG E T. Response patterns of recurrent glioblastomas treated with tumor-treating fields[J]. Semin Oncol, 2014: S14-S24.
- [29] TAILLIBERT S, LE RHUN E, CHAMBERLAIN M C. Tumor treating fields: a new standard treatment for glioblastoma[J]. Curr Opin Neurol, 2015, 28(6): 659-664.
- [30] CASTANEDA CARLOS A, CASAVILCA S, ORREGO E, et al. Glioblastoma: molecular analysis and its clinical implications[J]. Rev Peru Med Exp, 2015, 32(2): 316-325.
- [31] OMAR AYMAN I. Tumor treating field therapy in combination with bevacizumab for the treatment of recurrent glioblastoma[J]. J Vis Exp, 2014, 92: e51638.
- [32] STUPP R, TAILLIBERT S, KANNER A A, et al. Maintenance therapy With tumor-treating fields plus temozolomide vs temozolomide alone for glioblastoma: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2015, 314 (23): 2535-2543.
- [33] MARY D. Glioblastoma: overview of disease and treatment[J]. Clin J Oncol Nurs, 2016, 20: S2-S8.
- [34] BURRI S H, GONDI V, BROWN P D, et al. The evolving role of tumor treating fields in managing glioblastoma: guide for oncologists[J]. Am J Clin Oncol, 2018, 41(2): 191-196.
- [35] BERNARD -ARNOUX F, LAMURE M, DUCRAY F, et al. The cost-effectiveness of tumor-treating fields therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma[J]. Neuro Oncol, 2016, 18(8): 1129-1136.

(编辑:谭斯允)