

肿瘤治疗电场在胶质母细胞瘤治疗中的研究进展

李开济 许尚臣

摘要 胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)是一种侵袭性脑恶性肿瘤,预后不良。目前的治疗方法仍然是以外科手术、放疗和化疗为主的综合治疗。但即使采用最佳治疗方案,患者的5年生存率也很低,而且不良反应较大。肿瘤治疗电场(tumor treating fields, TTFields)是一种低强度交变电场,可通过抑制细胞有丝分裂发挥抗肿瘤作用。最早是美国食品和药品监督管理局(FDA)批准的一种适用于新诊断或复发性胶质母细胞瘤的新型治疗方法。在我国《脑胶质瘤诊疗规范(2018年)》中,肿瘤电场治疗也被推荐用于新发胶质母细胞瘤(1级证据)和复发高级别脑胶质瘤(2级证据)。目前TTFields抗癌技术在国内尚未开展,仅在美国、日本、以色列等少数国家开展,还有许多相关研究仍处于试验阶段。本文仅就TTFields在GBM治疗中的研究进展做一综述。

关键词 肿瘤治疗电场 胶质母细胞瘤 肿瘤治疗 TTFields

中图分类号 R739 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.04.002

胶质母细胞瘤(GBM)是一种侵袭性很强的原发性脑恶性肿瘤,占有原发性脑肿瘤的17%,患者临床预后极差,给家庭和社会造成了严重负担^[1]。目前针对胶质母细胞瘤和脑胶质瘤的标准治疗方式,仍然是以外科手术、放疗和化疗为主的综合治疗,但复发率接近100%,一般经常规治疗后,2年生存率仅为27%,平均中位生存期也只有10~11个月^[2]。这就促使人们不断寻找新的治疗方法。尽管过去对GBM可能的治疗方案进行了大量的研究,但也只有少数结果提示可提高患者生存率,而且化疗的毒性不良反应非常明显,患者的生活质量较差。近年来随着科学技术的不断发展,电场在医学中的应用日益受到人们的重视。肿瘤治疗电场(tumor treating fields, TTFields)是美国FDA批准的一种适用于新诊断或复发性胶质母细胞瘤患者的新型治疗方法。该疗法利用敷贴于头皮的无创传感器电极阵列,产生中低频肿瘤治疗场,通过抑制肿瘤细胞有丝分裂发挥抗肿瘤作用。目前这项最新的抗癌技术在国内尚未开展,但已被写入《脑胶质瘤诊疗规范(2018年)》,被推荐用于新发胶质母细胞瘤(1级证据)和复发高级别脑胶质瘤(2级证据)的治疗。尽管近几年TTFields的发展较快,低、中等强度交变电场促进了胶质母细胞瘤的治疗,但还

有许多相关研究仍处于试验阶段。本文仅就肿瘤治疗电场在胶质母细胞瘤治疗中的相关研究现状进行综述。

一、胶质母细胞瘤的常规治疗方法

GBM是最具侵袭性的恶性脑瘤,其最初症状包括头痛、人格改变、癫痫、恶心和偏瘫,意识丧失可能是恶化的迹象。其恶性程度高、生长快、病程短,术后易复发,5年生存率低于5%,是神经外科治疗中最棘手的难治性恶性肿瘤之一。目前GBM的标准治疗手段主要以肿瘤组织最大限度的安全切除为主,结合放射治疗及替莫唑胺(temozolomide, TMZ)化疗^[3]。如果条件允许的话,手术是GBM治疗的第一步,随后可进行放疗和化疗。据文献报道接受总辐射剂量为50~60Gy,放疗患者的预期寿命比未接受放疗的患者长1.6~2.3倍^[4]。近年来,免疫治疗和基因治疗也在GBM治疗中得到了一定的应用。尽管有报道称临床上有各种新的治疗方法可以延长患者的生存期,但GBM仍被认为是不可治愈的,其中位生存期一般只有14.6个月,2年生存率低于30%,其复发率仍接近100%^[5]。因此,寻求GBM治疗的有效新方法仍然是目前该领域的研究热点。尤其是有些老年患者,他们可能无法承受放、化疗的毒性不良反应和(或)手术切除的创伤。

二、GBM治疗所面临的问题

GBM治疗面临以下几个问题:(1)GBM的发生、发展与多个信号通路调控异常有关,很难通过单一治疗方法同时有目的的进行调控。(2)GBM在一定程

基金项目:国家重点研发计划项目(2016YFC0106105)

作者单位:250000 济南,山东大学附属省立医院(李开济);
250000 济南,山东第一医科大学附属省立医院(许尚臣)

通讯作者:许尚臣,教授,硕士生导师,电子邮箱:shangchenxu@ sina.com

度上由浸润细胞组成,即使有非常精确的成像设备和手术器械,也很难将可看见的所有 GBM 浸润细胞彻底清除。(3)GBM 的早期诊断比较困难,如果可以早期诊断,则可以通过切除小肿瘤来提高治疗效果。但事实上,GBM 的最初症状,如呕吐和剧烈头痛,往往出现在该病的晚期,而敏感的成像技术,如磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI),可能有助于早期诊断,但由于价格等因素,而无法在整个人群中进行定期筛查。(4)优化 GBM 治疗的临床方案需要使用一个准确且具有代表性的临床前 GBM 模型。已经开发出不同类型小鼠和大鼠模型都有各自的优缺点,此外,小鼠和大鼠的 GBM 肿瘤一般在 $10^3 \sim 10^4 \mu\text{m}$,比人类的 GBM 小。而成熟的 GBM 大型动物(如狗)较少。(5)血-脑脊液屏障(BBB)经常阻止药物有效到达胶质母细胞瘤细胞,尚需开发能穿过 BBB 的有效药物^[5]。

三、肿瘤治疗电场的发现和临床前研究

众所周知,电场在生物学中起着重要作用。其实电场就是能够作用于带电物质的一种“力场”,能够吸引或排斥带电粒子,进而影响带电粒子在细胞内的分布与运动。人细胞膜内外含有多种携带电荷的带电离子,当电场存在时,会受到电力的影响。低频交变电场能使细胞去极化并使可兴奋细胞产生动作电位。除了在基础科学中的应用外,电场还可应用于临床实践。例如,高频交变电场能使真核细胞以电介质极化反应形式产生热效应从而损伤组织,主要应用于肿瘤射频消融术及微波热疗法。另有研究表明,中频电场有着较强的抗肿瘤效应,能抑制肿瘤细胞的有丝分裂并最终导致细胞死亡。早在 2001 年,以色列 Palti 教授首次研发出用低强度电场治疗脑瘤的新方法。这些发现促进了肿瘤治疗电场的发展。因为肿瘤的一大特征就是不受调控的细胞有丝分裂导致的细胞恶性增殖,有丝分裂过程必须有微丝微管蛋白的参与,而微管蛋白是人体中携带大量电荷的蛋白,从电学的角度看,如果把肿瘤细胞置于一个电场中,则这些微管蛋白的运动必然会收到影响,进而影响肿瘤细胞的有丝分裂。GBM 肿瘤细胞是中枢神经系统中复制和分裂最活跃的细胞,它们很容易受到 TTFields 影响,并可导致随后的细胞死亡。

TTFields 是一种中频电场,也称电场治疗,是一种基于生物电作用的物理疗法,主要是通过应用频率为(100~300)kHz、振幅为 1~3V/cm 的交变电场抑制肿瘤细胞的生长。这一新型治疗手段在多种实体

肿瘤中显示出强大的治疗潜力。据报道,交变电场可诱导细胞的黏附聚集和定向迁移,这种现象称为趋电性。与放疗或化疗比较,TTFields 更安全,不良反应更少。Kirson 等^[6]研究发现 TTFields 通过抗微管作用机制抑制癌细胞生长。简而言之就是交变电场与分裂细胞内的极性分子(即微管)相互作用,导致有丝分裂阶段微管纺锤体的形成受到破坏。TTFields 可以阻止不同癌细胞的体外增殖,且具有其频率和剂量依赖性,如小鼠黑色素瘤的频率为 100kHz,人乳腺癌的频率为 150kHz,大鼠及人胶质瘤细胞系的频率为 200kHz,杀死 80% 肿瘤细胞时,小鼠黑色素瘤所需的强度为 1.3V/cm,大鼠胶质瘤所需的强度为 2.2V/cm,人非小细胞肺癌细胞所需的强度为 2.7V/cm,人乳腺癌细胞所需的强度为 3V/cm^[6]。TTFields 作用有丝分裂细胞 24h,并且大致沿着电场的方向,效果最好。并且倍增时间越短的细胞,TTFields 效果越好,这可能与其在规定时间内有丝分裂事件发生频率较高有关^[7]。

2004 年,Kirson 等^[6]首次证明极低强度(<2V/cm)中频[(100~300)kHz]场能够减缓体外培养细胞和小鼠模型体内肿瘤细胞的复制。最初的体外研究表明,经电场处理的细胞有丝分裂纺锤的解聚/再聚受损,导致有丝分裂异常和细胞破坏。Giladi 等^[7]研究发现,TTFields 可破坏微管失调形成的纺锤体,TTFields 治疗后的有丝分裂失调可能使细胞更容易受到 PARP 抑制剂和电离辐射的影响。而且另据报道,TTFields 可通过下调 BRCA1 信号通路干扰 DNA 损伤修复,表明 TTFields 除了破坏细胞有丝分裂纺锤体的形成和细胞分裂外,还有其他细胞损伤作用,这是 TTFields 抗肿瘤的另一细胞机制^[8]。有研究者在 2015 年研究发现,地塞米松的免疫抑制可减弱胶质母细胞瘤患者对 TTFields 治疗的反应说明了免疫系统在 TTFields 控制肿瘤中的作用。Neuhaus 等^[9]研究发现,交变电场可激活人胶质母细胞瘤细胞电压依赖型 Cav 1.2 通道,初步确定 Cav 1.2 通道是细胞质膜中的 TTFields 作用靶点,并提供了将 TTFields 疗法与已经在临床上使用的 Ca^{2+} 拮抗剂相结合的理论。贝尼地平是临床上使用的一种抗高血压药物,属于电压门控 Ca^{2+} 通道阻滞剂。一般胶质母细胞瘤患者血-脑脊液屏障的通透性较高,有研究者在 1992 年研究发现,贝尼地平可透过血-脑脊液屏障作用于胶质母细胞瘤,提示贝尼地平或其他 FDA 批准的 Ca^{2+} 拮抗剂(如硝苯地平)可能对胶质母细胞瘤有靶向治疗

作用。另外有研究者发现,胶质母细胞瘤的一线治疗药物索拉非尼可使胶质母细胞瘤细胞对 TTFields 敏感度增加,加速细胞凋亡,促进自噬,而且联合治疗能显著抑制肿瘤细胞的运动和侵袭,抑制血管生成^[10]。

体外研究的乐观结果促进了 TTFields 在动物体内肿瘤模型中的应用。Kirson 等^[6]通过外科手术将电线置入动物模型来产生电场,发现电场治疗的小鼠黑色素瘤模型中肿瘤直径平均减少 47%,并且在其他肿瘤,包括肺、胰腺和脑原发性恶性肿瘤动物模型中也显示出较好的疗效^[6,7]。在黑色素瘤转移到肺部的兔子模型中,TTFields 治疗组的中位生存期增加到 70 天,而对照组只有 57 天。其他研究者也证实,在 TTFields 治疗的动物中,化疗效果增强^[9]。这一发现支持体外研究中提出的化疗损伤 DNA 和 TTFields 诱导的有丝分裂破坏具有协同效应。此外,该概念还被扩展到使用外部电极研究颅内肿瘤^[7]。这种方法就是在 3 个方向(0°、45°和 90°)放置多个磁场,结果显示小鼠颅内 GBM 肿瘤生长减少 53%^[11]。

四、TTFields 治疗胶质母细胞瘤的临床研究现状

体内动物模型实验研究使 TTFields 技术日趋成熟,促使人们进行前瞻性的临床试验,来检验这种疗法的实际效果。遗憾的是,最初 3 期临床试验的结果没有达到预期临床前研究效果。这项试验范围有限,仅选择复发性 GBM 患者进行 TTFields 治疗。患者群存在显著的异质性,许多患者是第 3 次复发,且经多次化疗失败。而对照组是采用最好医生选择的最佳化疗方案进行治疗。结果显示,TTFields 治疗患者的中位生存期为 6.6 个月,无进展生存期为 2.2 个月,对照组中位生存期为 6.0 个月,无进展生存期为 2.1 个月,二者比较差异无统计学意义。但 TTFields 治疗的不良反应非常轻微^[12]。总之,这次试验就患者生存率和肿瘤进展而言,复发性 GBM 患者 TTFields 治疗没有明显劣于医生选择的最佳化疗,并且与最佳化疗比较,TTFields 治疗具有较小的不良反应和较好的总体生活质量。

为了进一步探讨 TTFields 治疗 GBM 的有效性以及 TTFields 与化疗联合使用的效果,研究人员进行了另外一项临床试验,该试验选取新诊断的 GBM 患者,TTFields 治疗组患者接受 TTFields 和替莫唑胺治疗,而对照组仅接受替莫唑胺治疗。所有患者在随机分组前均接受放疗和 TMZ 治疗。两组间的手术总切除率和次全切除率分布具有可比性。试验的初步分析结果显示,TTFields 治疗组无进展生存率和总体生存

率显著提高,而且随机接受 TTFields 治疗的患者没有出现任何其他明显的毒性不良反应,患者耐受性良好^[13-15]。这项研究的最终分析于 2017 年 12 月发布,并指出 TTFields 治疗患者的中位无进展生存期(PFS)为 6.3 个月,而对照组仅为 4 个月^[16]。虽然这表明 TTFields 治疗的患者改善了 PFS,但值得注意的是,对照组 4 个月的 PFS,比其他研究中 TMZ/放疗治疗的患者报告的 6.9 个月的 PFS 要低很多^[17]。最后,TTFields 治疗患者的中位生存期为 20.9 个月,而对照组为 16.0 个月。这些结果已经在 Mrugala 等^[18]的患者登记数据库中得到证实。但该试验和患者登记数据集的一个显著的局限性是缺乏真正的安慰剂对照。如果这项随机临床试验能够通过应用非功能装置来控制患者的非 TTFields 治疗效果的话,可能更能说明 TTFields 的优点。另外,也有专家认为这项试验的患者和研究者都没有按照双盲原则进行分组,而且所选择的新诊断 GBM 患者年龄较轻,都是具有 MGMT 启动子甲基化的幕上肿瘤,并且具有较高的初始 Karnofsky 评分和初始放疗后疾病无进展,因此应该慎重解释 TTFields 的治疗效果^[19]。2020 年韩国开展的一项研究表明,TTFields 联合 TMZ 对新诊断的 GBM 患者安全有效^[20]。而且 TTFields 可以干扰最新发现的胶质瘤网络^[21]。

五、TTFields 治疗 GBM 的局限性

作为一种新技术,TTFields 在使用上存在一系列特有的局限性:(1)为了提高治疗效果,传感器垫必须直接贴在皮肤上。这就要求患者必须剃光头,使治疗垫接触头皮。并使用导电性水凝胶涂抹衬垫,通常每 3~4 天更换 1 次。当放上衬垫时,患者必须保持其干燥,这可能影响患者洗澡和活动。(2)患者一旦应用 TTFields 进行治疗,则需要每天至少佩戴 TTFields 设备 18h 才能取得较好效果,为此,患者必须携带便携式电池组,为传感器提供能量。虽然患者可以自由行走,但必须能够每隔几个小时更换 1 次设备电池。每台设备都有自己的充电站和电池组。因此,患者必须愿意接受传感器垫的限制,愿意每隔几个小时更换 1 次设备电池,并保持剃头。尽管目前 TTFields 的使用量在增加,但新诊断的或复发的 GBM 患者使用 TTFields 的比例仍然很低^[22]。(3)治疗中最显著的不良反应是传感器黏合剂对皮肤刺激引起的皮炎,但这些病变通常对局部类固醇激素反应灵敏,而且通过使用纱布保护易受刺激的区域并培训护理人员护理设备和头皮,可以降低这些损伤的风险。

(4) TTFields 治疗 GBM 最大的局限性是由于患者感觉佩戴设备带来的不便而不愿开始这种治疗。尽管最初的临床试验报告患者的依从性良好,但这可能是由于愿意参与临床试验的患者积极性相对较高而形成片面观点。(5)目前这种治疗方法尚未在置入电子设备和颅骨缺陷患者身上进行测试,也没有测试 TTFields 对怀孕的影响,而且 TTFields 对正常胶质细胞、神经元的影响以及对记忆、学习和其他认知功能的影响尚不明确。(6)目前 TTFields 治疗 GBM 的费用较高,但我国已经启动了肿瘤电场治疗系统国产化自主研发的进程,这意味着国产的电场治疗有望开展临床试验,并进一步进入临床实践。

六、展 望

TTFields 在癌症治疗领域取得了令人瞩目的成就。TTFields 可与化疗、放疗、核分裂检查点抑制剂、分子靶向药物、PD-1/PD-L1 抑制剂、Ca²⁺ 通道拮抗剂、自噬抑制剂等治疗方法相结合,可进一步提高其治疗效果^[22]。尽管目前 TTFields 仍存在诸多缺陷,但由于胶质母细胞瘤患者预后差,而 TTFields 具有良好的临床疗效和较低的毒性不良反应,还是应该全面权衡这项技术的临床应用。相信在未来几年中,这种临床疗效好、不良反应小、成本效益较高的 TTFields 必将在新诊断和复发性 GBM 治疗中占有重要的市场份额。

参考文献

- 1 Morgan LL. The epidemiology of glioma in adults: a state of the science review[J]. *Neuro Oncol*, 2015, 4(17): 623-624
- 2 Zhu P, Du XL, Lu G, et al. Survival benefit of glioblastoma patients after FDA approval of temozolomide concomitant with radiation and bevacizumab: a population-based study[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(27): 44015-44031
- 3 Stupp R, Mason WP, Van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(10): 987-996
- 4 Gzell C, Back M, Wheeler H, et al. Radiotherapy in glioblastoma: the past, the present and the future[J]. *Clin Oncol*, 2017, 29(1): 15-25
- 5 Alphandéry E. Glioblastoma treatments: an account of recent industrial developments[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 13(9): 879-881
- 6 Kirson ED, Dbaly V, Tovyaryš F, et al. Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(24): 10152-10157
- 7 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[J]. *Sci Rep*, 2015, 5(12): 18046-18048
- 8 Karanam NK, 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(3): e2711

- 9 Neuhaus N, Zirjacks L, Ganser K, et al. Alternating electric fields (TTFields) activate Ca v 1. 2 channels in human glioblastoma cells [J]. *Cancers*, 2019, 11(110): 1-21
- 10 Jo Y, Kim EH, Sai S, et al. Functional biological activity of sorafenib as a tumor-treating field sensitizer for glioblastoma therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 1-18
- 11 Rick J, Chandra A, Aghi MK. Tumor treating fields: a new approach to glioblastoma therapy[J]. *J Neurooncol*, 2018, 137(3): 447-453
- 12 Lacouture ME, Elizabeth Davis M, Elzinga G, et al. 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[J]. *Semin Oncol*, 2014, 41(Suppl 4): S1-S14
- 13 Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, et al. Maintenance therapy with tumor-treating fields plus temozolomide vs temozolomide alone for glioblastoma[J]. *JAMA*, 2015, 314(23): 2535-2543
- 14 Stupp R, Ram Z. OS07.9 Standard of care temozolomide chemotherapy ± tumor treating fields (TTFields) in newly diagnosed glioblastoma. Final results of the phase III EF-14 clinical trial [J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19(Suppl 3): iii15
- 15 Stupp R, Hegi ME, Idhah A, et al. Abstract CT007: tumor treating fields added to standard chemotherapy in newly diagnosed glioblastoma (GBM): final results of a randomized, multi-center, phase III trial [J]. *Cancer Res*, 2017, 77: CT007 LP-CT007
- 16 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[J]. *JAMA*, 2017, 318(23): 2306-2316
- 17 Kelly C, Majewska P, Ioannidis S, et al. Estimating progression-free survival in patients with glioblastoma using routinely collected data [J]. *J Neurooncol*, 2017, 135(10): 621-627
- 18 Mrugala MM, Engelhard HH, Tran DD, et al. Clinical practice experience with NovoTTF-100A system for glioblastoma: the patient registry dataset (PRiDe) [J]. *Semin Oncol*, 2017, 41(Suppl6): S4-S13
- 19 Ornelas AS, Alyx B. What is the role of tumor-treating fields in newly diagnosed glioblastoma? [J]. *Neurologist*, 2019, 24(2): 71-73
- 20 Kim CY, Paek SH, Nam D, et al. Tumor treating fields plus temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a sub-group analysis of Korean patients in the EF-14 phase 3 trial [J]. *J Neurooncol*, 2020, 146: 399-406
- 21 Andrew LB, Adela JE, Peter PC, et al. Current usage of tumor treating fields for glioblastoma[J]. *Neuro-Oncology Advances*, 2020, 2(1): 1-9
- 22 Luo C, Xu S, Dai G, et al. Tumor treating fields for high-grade gliomas[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127(110193): 1-8

(收稿日期: 2020-11-12)

(修回日期: 2020-12-11)