

· 综 述 ·

肿瘤治疗场联合替莫唑胺治疗胶质母细胞瘤的进展

王伟亮 侯伟良 综述 梁 鹏 审校

【关键词】 恶性胶质瘤;肿瘤治疗场;替莫唑胺
【文章编号】 1009-153X(2022)02-0135-03 【文献标志码】 A 【中国图书资料分类号】 R 739.41

胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)是成人最具侵袭性的原发性中枢神经系统肿瘤,总生存期<15 个月^[1]。目前公认的治疗方案以手术为基础,辅以放疗及替莫唑胺(temozolomide, TMZ)化疗的综合治疗,但治疗效果仍不理想^[2],探索新的治疗方式具有重要意义。肿瘤治疗场(tumor treating fields, TTF)是一种非侵入性治疗方法,选择性杀伤恶性肿瘤细胞。美国食品药品监督管理局已批准其用于复发及新诊断 GBM 的治疗^[3]。研究表明, TTF 与 TMZ 联合治疗的疗效高于各自单独使用的效果,但机制不完全清楚。本文对 TTF 与 TMZ 联合治疗 GBM 的研究进展进行综述,为 GBM 治疗提供参考。

1 TTF

1.1 TTF 的原理 TTF 的作用机制依赖交流电场在区域内破坏细胞内高度协调结构,这些结构为有丝分裂所必需。TTF 采用中频(200 kHz)和低强度(1~3 V/cm)电场,导致各种抗有丝分裂效应,包括纺锤体破坏和细胞动力学异常组装、有丝分裂阻滞、细胞分裂过程中带电的细胞内大分子介电泳^[4],最终细胞后代呈多倍和非整倍性,致克隆形成潜能丧失^[5]和免疫原性细胞死亡^[6],而静态细胞存活。体外研究还表明, TTF 可诱导应激效应,最终导致免疫介导及其他死亡途径激活^[5, 7, 8]。此外, TTF 还诱导自噬作用,可对细胞迁移、侵袭邻近组织倾向进行调节^[9, 10]。

1.2 临床应用 Optune 是一种便携医疗设备,由发生器、背包以及绝缘陶瓷盘构成,产生预设 200 kHz、在成对正交方向传递的 TTF。该设备可直接应用于病人头皮,由病人独立操作。

1.3 并发症 最常见的并发症是局部轻中度皮肤损

害,包括皮炎、溃疡、皮肤感染、机械或热损伤。原因可能有:水凝胶和胶带的过敏性刺激、反复剃刮头皮的机械性损伤、物理压力以及皮肤灌注减少。一下情况会增加这些风险:头部存在疤痕、硬物以及先前接受过放射治疗等。其次,头痛也是较为常见的不良事件^[11]。研究表明,避免高温环境、减少长时间阳光暴露并控制过度发汗,可降低皮肤损害的发生率及损害程度。此外,电动剃须刀及局部抗生素、激素的应用,可缓解皮肤损害症状^[12, 13]。

2 TTF 联合 TMZ 治疗 GBM

2.1 联合治疗的理论基础 TMZ 单独应用对 O6-甲基鸟嘌呤 DNA 甲基转移酶(O6-methyl-guanine-DNA-methyltransferase, MGMT)启动子未甲基化 GBM 病人,疗效极差。联合治疗可发挥协同抗肿瘤作用,且与 TMZ 耐药性无关^[14]。原因可能是 TTF 阻止快速分裂细胞的有丝分裂,增加肿瘤细胞对化学药物的敏感性;通过增加抑癌基因 p53、Bax 和 Caspase-3 的表达及降低 Bcl-2 和 Cyclin D1 的表达,调节活性氧簇参与的氧化还原机制,协同增强促细胞凋亡效果,增加肿瘤对化学疗法的敏感性^[15, 16],并导致 TTF 对肿瘤耐药作用逆转^[17]。因此,联合应用可治疗新诊断的 GBM,也可作为复发 GBM 的单一疗法。

2.2 主要临床试验 在Ⅲ期临床试验中,695 例幕上性 GBM 随机分配接受联合治疗和仅接受 TMZ 治疗,联合治疗组中位无进展生存期和中位总生存期分别为 6.7 个月和 20.9 个月, TMZ 单药组为 4.0 个月和 16.0 个月^[18];此外,治疗组与对照组社会功能在统计学上无明显差异,提示联合治疗并不会降低生活质量^[19]。尽管,联合治疗可提高生存率,但缺乏 MGMT 启动子甲基化的病人生存期仍明显短于 MGMT 甲基化者^[15],表明 TTF 并不能完全逆转 TMZ 在 MGMT 未甲基化病人中疗效低的问题。

2.3 联合治疗的剂量与方式 TTF 在 150~200 kHz 频

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2022.02.022
作者单位:150000 哈尔滨,哈尔滨医科大学附属肿瘤医院神经外科
(王伟亮、侯伟良、梁 鹏)

率具有最高的细胞毒性;电场强度从 1 V/cm 增加到 2~3 V/cm 时,细胞毒性增加;当电场强度超过 2.25 V/cm 时,细胞增殖被完全抑制。TTF 在幕上以不均匀方式分布,因颅内不同结构的异质组织介电特性而异,可根据神经影像学检查进行治疗计划优化,确定所需强度。治疗中位持续时间 9 个月,神经影像会发生明显改变^[20],此时应重新计划并制定治疗方案。

此外,有丝分裂在任何随机方向发生,因此在多个连续方向使用 TTF,可观察到额外的细胞毒性作用^[20]。临床上,应尽可能增加不同角度的电极片,以达到最大治疗效果。为确保治疗收益,建议治疗时间>18 h/d;定期评估头皮,对皮肤损害适当控制;治疗开始后 2~3 个月常规行 MRI 扫描。目前,尚无文献表明,联合治疗是否需改变 TMZ 剂量,仍需未来进一步研究。

2.4 TTF 联合 TMZ 的不良事件 联合治疗最常见的不良事件仍是皮肤反应。原因可能是两者作用的叠加:TTF 对活动细胞有丝分裂等过程的破坏;TMZ 的 DNA 烷基化诱导细胞死亡作用——进一步干扰正常细胞的生存。联合治疗可损害正常的皮肤更新和伤口愈合,增加糜烂或溃疡可能^[21]。TMZ 引起中性粒细胞和血小板减少,若操作中发生皮肤损伤,则会继发更高的感染或出血风险。此外,皮疹也是联合治疗常见并发症^[21]。为预防皮肤反应,传感器阵列应根据头部大小、肿瘤大小放置,同时应考虑手术疤痕和切口,如将陶瓷片避开疤痕等。一旦出现不良事件,应与皮肤科医生沟通,确定治疗方案。

联合治疗没有明显的 3、4 级不良事件,受试者发生神经系统事件的比例为 22%,癫痫发作发生率为 7%,头痛发生率为 2%;而仅接受 TMZ 治疗的病人,三者发生率分别为 25%、8%、2%。

总之,自 TTF 开始临床研究以来,已有十多年的历史,其与 TMZ 联合治疗胶质瘤的方式,逐渐成为现有治疗外,又一重要的治疗方法。根据目前的临床试验,联合治疗的确可以延长生存期并提高生存质量。但局限性仍然存在:如联合治疗无法逆转缺乏 MGMT 启动子甲基化病人在单独应用 TMZ 治疗时生存期较短的问题,以及较为常见的局部皮肤毒性事件。确定联合治疗的临床有效性,并减少并发症,还有待进一步探究。

【参考文献】

[1] 杜 霞,刁 波. 多形性胶质母细胞瘤的免疫治疗[J]. 中

国临床神经外科杂志,2017,22(7):514-516.

[2] Montserrat LV, Rawan AK, Stephanie J, *et al.* Advances in brain tumor surgery for glioblastoma in adults [J]. Brain Sci, 2017, 7(12): 166-181.

[3] Zhu P, Zhu JJ. Tumor treating fields: a novel and effective therapy for glioblastoma: mechanism, efficacy, safety and future perspectives [J]. Chin Clin Oncol, 2017, 6(4): 41-55.

[4] Nidhi G, Aaron Y, Holtzman TS, *et al.* Tumor treating fields perturb the localization of septins and cause aberrant mitotic exit [J]. PloS One, 2015, 10(5): e0125269- e0125288.

[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 [J]. Sci Rep, 2015, 5(1): 943-978.

[6] Wong ET, Lok E, Gautam S, *et al.* Dexamethasone exerts profound immunologic interference on treatment efficacy for recurrent glioblastoma [J]. Br J Cancer, 2015, 113(11): 1642.

[7] Giladi M, Schneiderman RS, Porat Y, *et al.* Mitotic disruption and reduced clonogenicity of pancreatic cancer cells in vitro and in vivo by tumor treating fields [J]. Pancreatolgy, 2014, 14(1): 54-63.

[8] Schneiderman RS, Voloshin T, Giladi M, *et al.* ATP5-25p53 Status dependence of tumor treating fields (TTFields) efficacy against glioma cancer cells [J]. Neuro Oncol, 2015, 17(suppl 5): v23-v23.

[9] Porat Y, Shteingauz A, Giladi M, *et al.* Abstract 3543: Alternating electric fields (TTFields) induce autophagy in human cancer cell lines [J]. Cancer Res, 2016, 76(14 Supplement): 3543.

[10] Schneiderman RS, Shteingauz A, Giladi M, *et al.* Abstract 5078: Tumor treating fields (TTFields) reduce migration and invasion properties of human glioma cancer cells in vitro [J]. Cancer Res, 2016, 76(14 Supplement):5078.

[11] Lukas RV, Ratermann KL, Wong ET, *et al.* Skin toxicities associated with tumor treating fields: case based review [J]. J Neurooncol, 2017, 135(3): 593-599.

[12] Voegeli D. Moisture-associated skin damage: an overview for community nurses [J]. Br J Community Nurs, 2013, 18 (1): 6-10.

[13] Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome [J]. Nat Rev Microbiol, 2011, 9(4): 244-253.

[14] Clark PA, Gaal JT, Strebe JK, *et al.* The effects of tumor treating fields and temozolomide in MGMT expressing and

non-expressing patient-derived glioblastoma cells [J]. J Clin Neurosci, 2016, 36(suppl 6): 120–124.

[15] Alexiades N, Mckhann GM. A shock to the system: tumor-treating fields plus temozolomide for glioblastoma [J]. Neurosurgery, 2018, 82(5): E115–E116.

[16] Akbarnejad Z, Eskandary H, Dini L, *et al.* Cytotoxicity of temozolomide on human glioblastoma cells is enhanced by the concomitant exposure to an extremely low-frequency electromagnetic field (100Hz, 100G) [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 92: 254–264.

[17] Schneiderman RS, Shmueli E, Kirson ED, *et al.* TTFIELDS alone and in combination with chemotherapeutic agents effectively reduce the viability of MDR cell sub-lines that over-express ABC transporters [J]. BMC Cancer, 2010, 10 (1): 229–230.

[18] 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.

[19] Guzauskas GF, Pollom EL, Stieber VW, *et al.* Tumor treating fields and maintenance temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a cost-effectiveness study [J]. J Med Econ, 2019, 22(10): 1.

[20] 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 [J]. CNS Oncology, 2017, 6(1): 29–43.

[21] Lacouture ME, Denigris J, Kanner AA. Supportive care in patients using tumor treating fields therapy [M]. Switzerland: Springer International Publishing, 2016. 103–116.

(2019-12-02 收稿, 2020-04-14 修回)

~~~~~

(上接第 134 页)

[22] Chen PH, Shen WL, Shih CM, *et al.* The CHAC1-inhibited Notch3 pathway is involved in temozolomide induced glioma cytotoxicity [J]. Neuropharmacology, 2017, 116: 300–314.

[23] Zhang X, Yu J, Zhao C, *et al.* MiR-181b-5p modulates chemosensitivity of glioma cells to temozolomide by targeting Bcl-2 [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 109: 2192–2202.

[24] Zhang W, Zhang J, Hoadley K, *et al.* miR-181d: a predictive glioblastoma biomarker that downregulates MGMT expression [J]. Neuro Oncol, 2012, 14(6): 712–719.

[25] Guo XR, Wu XY, Dai LJ, *et al.* Nuclear FAM289-Galectin-1 interaction controls FAM289-mediated tumor promotion in malignant glioma [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 394.

[26] Mellinghoff IK, Wang MY, Vivanco I, *et al.* Molecular determinants of the response of glioblastomas to EGFR kinase inhibitors [J]. N Engl J Med, 2005, 353(19): 2012–2024.

[27] Kant S, Kesarwani P, Guastella AR, *et al.* Perhexiline demonstrates FYN-mediated antitumor activity in glioblastoma [J]. Mol Cancer Ther, 2020, 19(7): 1415–1422.

[28] Martin-Hijano L, Sainz BJ. The interactions between cancer stem cells and the innate interferon signaling pathway [J]. Front Immunol, 2020, 11: 526.

[29] Martikainen M, Essand M. Virus-based immunotherapy of glioblastoma [J]. Cancers, 2019, 11(2): 186.

[30] Fei X, Wang J, Chen C, *et al.* Eupatilin inhibits glioma proliferation, migration, and invasion by arresting cell cycle at G1/S phase and disrupting the cytoskeletal structure [J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 4781–4796.

[31] Wu S, Zhou Y, Yang G, *et al.* Sulforaphane-cysteine induces apoptosis by sustained activation of ERK1/2 and caspase 3 in human glioblastoma U373MG and U87MG cells [J]. Oncol Rep, 2017, 37(5): 2829–2838.

(2021-09-30 收稿, 2022-01-15 修回)