

Glioblastoma Multiforme – fortschrittliche Behandlung für einen aggressiven Hirntumor

Der vorliegende Artikel fasst die aktuellen Therapieschritte bei Patienten mit Glioblastom zusammen. Dabei wird der Einsatz von Tumor-Treating-Fields (TTFields), der zuletzt hinzugekommene Behandlungsansatz, genauer beleuchtet.

CRISTINA PICARDI

SZO 2023; 1: 27–30



Foto: zVg

Cristina Picardi

Das Glioblastom (GBM) vom WHO Grad 4 ist mit einer Inzidenz von zirka 3,2 Erkrankungen pro 100000 Einwohner der häufigste und gleichzeitig aggressivste aller Primärtumoren des Gehirns und entsprechend eine schwerwiegende Ursache für Morbidität und Mortalität. Die Erkrankung weist ein schnelles Wachstum auf und betrifft oft Menschen zwischen 50 und 70 Jahren (1). Die Heilungschancen sind schlecht. Trotz eines aggressiven Behandlungsschemas (Operation und kombinierte Strahlen- und Chemotherapie) bleibt die Prognose desolat: Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt bei einem GBM etwa 6%, das mediane Gesamtüberleben etwa 15 Monate (2).

Zu den Herausforderungen bei der Behandlung eines GBM gehören die Unfähigkeit der meisten systemischen Therapeutika, die Blut-Hirn-Schranke zu durchdringen, sowie das invasive Wachstum des Tumors, das eine komplette Resektion oftmals unmöglich macht. TTFields stellen nach der Chirurgie, der Strahlentherapie und während der Chemotherapie eine vierte Behandlungsmodalität in der onkologischen Therapie dar. Die verschiedenen Behandlungsschritte werden im Folgenden etwas genauer vorgestellt.

Die Behandlung eines neu diagnostizierten Glioblastoms

Das klassische «Stupp-Schema»

Bei einem Glioblastom beginnt die Therapie der Wahl, wenn immer möglich, mit einer Resektion. Ihr folgen für gewöhnlich Bestrahlung und Chemotherapie. Eine Metaanalyse, die sechs Studien mit 1618 Glioblastom-Patienten umfasste, zeigte, dass die totale Resektion (gross total Resection; GTR) im Vergleich zu einer unvollständigen Resektion oder einer Biopsie mit einem besseren Gesamtüberleben (overall survival; OS) und progressionsfreien Überleben (progression free survival; PFS) verbunden ist (3). Unglücklicherweise ist eine GTR bedingt durch den infiltrierenden und diffusen Charakter des GBM nicht immer möglich.

Der nächste Therapieschritt besteht aus der Radiotherapie. Bereits in den 1970er-Jahren konnten mehrere randomisierte Studien nachweisen, dass eine Bestrahlung bei Patienten mit neu diagnostizierten hochgradigen Gliomen sowohl die lokale Kontrolle als auch das Überleben verbessert (4). Die Standardstrahlendosis für hochgradige Gliome beträgt 60 Gy in 2.0 Gy-Fractionen oder 59.4 Gy in 1.8 Gy-Fractionen bei einer Durchführung über 6 bis 7 Wochen.

2005 publizierte Roger Stupp die Ergebnisse einer EORTC-NCIC-Studie, in die Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom, gutem Allgemeinzustand und einem Höchstalter von 70 Jahren eingeschlossen wurden (2). 573 Patienten erhielten randomisiert entweder postoperativ eine gleichzeitige Radiochemotherapie mit Temozolomid (TMZ, 75 mg/m²/Tag) und danach 6 Zyklen adjuvantes TMZ (150–200 mg/m²/Tag × 5 Tage für 6 Zyklen) oder eine alleinige postoperative Radiotherapie. Die kombinierte Radiochemotherapie führte zu einem statistisch signifikant ver-

ABSTRACT

Glioblastoma multiforme (GBM) is the most common primary brain tumor in adults. Despite an aggressive treatment regimen composed of surgery, radiotherapy and chemotherapy, the prognosis is poor with a median overall survival benefit of about 15 months. Optune® is a non-invasive device that applies TTFields to the brain, thereby eliciting an anti-mitotic effect on the cancerous cells. A prospective randomized phase III study showed a statistically significant overall survival and progression-free survival benefit when TTFields were added to maintenance TMZ treatment compared to TMZ alone. TTFields represent the newest addition to the limited treatment options for patients with newly diagnosed glioblastoma and are reimbursed in Switzerland by the mandatory insurance since April 2021.

Keywords: Glioblastoma multiforme, brain tumor, prognosis, TTFields, TMZ

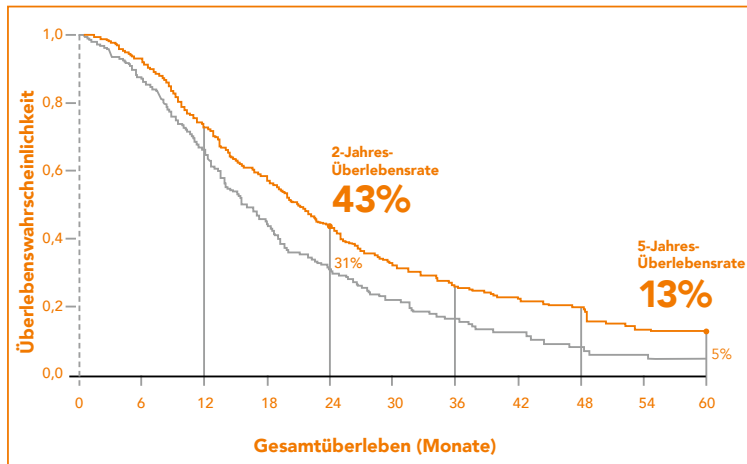


Abb. 1: BU: Zwei Jahre nach der Randomisierung lebten in der TTFields/TMZ-Gruppe noch 43% der Patienten versus 31% der mit TMZ allein Behandelten. Quelle: modifiziert nach (6).

besserten medianen Gesamtüberleben (14,6 vs. 12,1 Monate) und einer verlängerten 2-Jahres-Überlebensrate (26,5 vs. 10,4%) im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie. Die Langzeitanalyse nach 5 Jahren bestätigte den Überlebensvorteil (10 vs. 2%) (5).

Seither gilt die Chirurgie, gefolgt von einer adjuvanten Radiotherapie und gleichzeitiger Chemotherapie sowie nachfolgender Erhaltungstherapie, als Standard. Das beschriebene Therapieschema ist unter dem Namen «Stupp-Schema» bekannt.

Tumor-Treating-Fields

Im Jahr 2017 publizierte wiederum Roger Stupp die erste positive Phase-III-Studie seit dem Bekanntwerden des «Stupp-Schemas» (6). Die EF-14-Studie verfolgte einen noch nie dagewesenen Therapieansatz mit elektrischen Wechselfeldern, sogenannten Tumor-Treating-Fields (TTFields). Diese prospektive, globale, multizentrische Studie umfasste 695 Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom von 83 Zentren von Juli 2009 bis Dezember 2016 randomisiert, die zuvor nach Stupp-Schema behandelt worden waren. 466 Patienten erhielten randomisiert TTFields zusätzlich zur Erhaltungstherapie mit TMZ, 229 Patienten wurden mit TMZ allein behandelt. Alle Therapien wurden ambulant durchgeführt. Die finale Auswertung ergab eine signifikante PFS-Verlängerung durch TTFields von 4,0 auf 6,7 Monate. Ausserdem profitierten die mit TTFields behandelten Patienten von einem signifikanten OS-Vorteil (20,9 versus 16,0 Monate). Zwei Jahre nach der Randomisierung lebten in der TTFields/TMZ-Gruppe noch 43% der Patienten versus 31% der mit TMZ allein Behandelten (siehe Abb. 1). Der Vorteil der Kombination hinsichtlich PFS und OS zeigte sich über alle untersuchten Subgruppen hinweg. Im Weiteren fiel das Nebenwirkungsprofil von TTFields sehr mild aus. Unter der kombinierten

Behandlung nahm weder die Häufigkeit systematischer unerwünschter Ereignisse (UE) zu, noch die Inzidenz der UE insgesamt. Einzige Ausnahme war eine höhere Inzidenz überwiegend milder bis moderater lokaler Hautirritationen. Insbesondere trat keine erhöhte Häufigkeit von Krampfanfällen auf. Diese Ergebnisse wurden 2017 veröffentlicht und bestätigen die positiven Resultate der Interimsanalyse von 2015 (7).

Damit war die EF-14-Studie die erste Studie seit über einem Jahrzehnt, die eine statistisch und klinisch signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit von Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom nachwies. Der OS-Vorteil von TTFields zusätzlich zu Temozolomid im Vergleich zu Temozolomid allein zeigte sich in allen Patientenuntergruppen, einschliesslich der Untergruppen mit der schlechtesten Prognose, die von früheren Therapien weniger profitierten – Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter und Patienten mit unmethyliertem MGMT-Promotor.

Guidelines und Kassenzulässigkeit

Basierend auf den EF-14 Daten ist die gleichzeitige Behandlung mit adjuvanten TMZ und elektrischen Wechselfeldern eine Empfehlung der Kategorie 1 in den Guidelines des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) für neu diagnostizierte Glioblastom-Patienten in gutem Allgemeinzustand ≤ 70 Jahre (8). Auch die amerikanische Gesellschaft für Neuro-Onkologie (Society for Neuro-Oncology, SNO) und die Europäische Gesellschaft der Neuro-onkologie (European Association of Neurooncology, EANO) berücksichtigen TTFields als Erstlinienbehandlung beim neu diagnostizierten GBM (9).

Ferner zeigte eine Kostenwirksamkeitsstudie aus den USA, dass das Hinzufügen von TTFields zur TMZ-Erhaltungstherapie zu einem erheblichen Anstieg des geschätzten mittleren Gesamtüberlebens und des qualitätsbereinigten Überlebens bei Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom führte. Entsprechend wurde die Behandlung mit TTFields im Rahmen der Zahlungsbereitschaftschwelle als kosteneffektiv bewertet (10).

Auch in der Schweiz wurde der Nutzen von TTFields bundesweit anerkannt: Seit 1. April 2021 hat das Schweizerische Bundesamt für Gesundheit (BAG) Optune® in Kombination mit Temozolomid in die Mittel- und Gegenständeliste (MiGeL) für die Behandlung von Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom aufgenommen (11).

Die Behandlung des wiederkehrenden Glioblastoms

Rezidiv

Fatalerweise tritt bei nahezu allen GBM-Patienten innerhalb eines Jahres ein Rezidiv auf. Eine Standardtherapieempfehlung liegt für dieses Setting

WIRKUNGSWEISE VON TTFIELDS UND ANWENDUNG IM ALLTAG

TTFields sind elektrische Wechselfelder mit tiefer Intensität und mittleren Frequenzen von 100 bis 500 kHz. In präklinischen Versuchen konnten an Zellkulturen und Tiermodellen mit verschiedensten Tumorentitäten einschliesslich GBM diverse Wirkmechanismen von TTFields nachgewiesen werden. Am längsten bekannt ist die anti-mitotische Wirkung, die unter anderem auf die Störung des Spindelapparates abzielt. Durch die Beeinträchtigung der Zellteilung wird das Tumorwachstum gehemmt. In präklinischen Modellen konnte gezeigt werden, dass TTFields hauptsächlich auf proliferierende Zellen wirken, während nicht proliferierende Zellen unbeeinflusst bleiben (17). Weitere präklinisch nachgewiesene Wirkmechanismen umfassen die Unterdrückung von Proliferation, Migration und Invasion, die Störung von DNA-Reparatur und Angiogenese und die Induktion von Apoptose und immunogenem Zelltod (18 – 20). Diese vielfältigen Wirkungsweisen von TTFields haben zu der Initiierung von mehreren Studien in diversen Tumorentitäten geführt (21) (siehe Abb. 2).

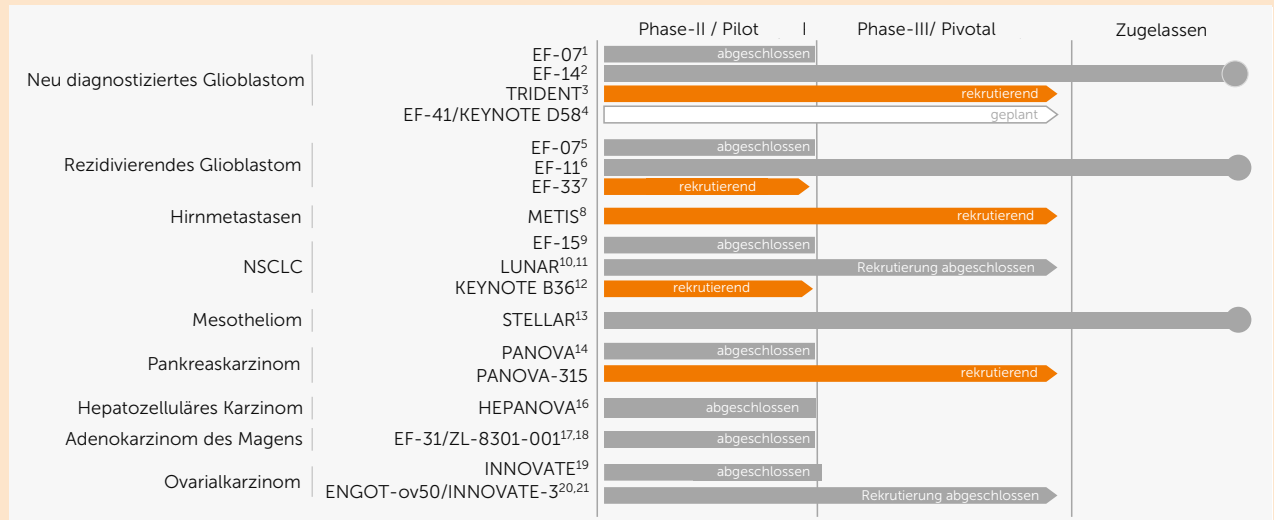


Abbildung 2: Studien zu TTFields in verschiedenen Indikationen, adaptiert nach (21)

Die ersten klinischen Studien untersuchten Melanom- und Brustkrebspatienten mit Hautmetastasen, bei denen eine Reduktion oder sogar das vollständige Verschwinden der Metastasen gezeigt werden konnte. Da die Behandlung mit TTFields lokalregional stattfindet, wurden Glioblastome – die fast ausschliesslich im Gehirn rezidivieren – schnell als ideale Kandidaten identifiziert, um den Effekt von TTFields in Studien demonstrieren zu können.

TTFields stellen eine nicht invasive Behandlungsart dar. Sie werden durch ein tragbares Gerät erzeugt (Abbildung 3), das mit 4 sogenannten Transducer-Arrays verbunden wird, die auf der Kopfhaut in der anterior-posterioren und bitemporalen Achse angebracht werden und die TTFields an den Tumor abgeben. Die individuelle optimale Platzierung der Arrays wird mittels einer speziellen Software (NovoTAL, Novocure Inc.), basierend auf der Tumorlokalisation im Gehirn, berechnet.



Abbildungen: Novocure

Neueste Analysen deuten darauf hin, dass eine direkte Korrelation zwischen der TTFields-Dosisverteilung und dem Tumorwachstum besteht (22). Bereiche des Gehirns, die bei der Behandlung mit TTFields gesund blieben, erhielten eine höhere TTFields-Dosis als Bereiche des Gehirns, in denen sich ein sichtbarer Tumor entwickelte. In einigen Fällen konnte sogar eine Normalisierung der pathologischen Kontrastmittelaufnahme in Gewebe mit hoher TTFields-Dosis nachgewiesen werden. Eine längere Anwendungsdauer der Therapie geht zudem mit einer verbesserten Wirksamkeit einher. In der EF-14 Studie ging eine monatliche Nutzungsdauer von $\geq 75\%$ (d.h. ≥ 18 Stunden/Tag im Durchschnitt über einen 4-Wochen-Zyklus) mit einem signifikant verlängerten Gesamtüberleben einher, verglichen mit einer täglichen Nutzungsdauer von $< 75\%$ (7,7 vs. 4,5 Monate) (6).

Diese Daten unterstützen die Hypothese, dass mit einer hohen Anwendungszeit durch die Patienten, der Optimierung der Array-Platzierung und die damit einhergehende Maximierung der TTFields-Dosis im Tumorbett auf eine maximale Wirkung gehofft werden darf.

Abbildung 3: TTFields werden durch ein tragbares Gerät auf der Kopfhaut erzeugt, das am besten kontinuierlich mit nur kleinen Unterbrechungen getragen werden sollte.

Effekt auf die Lebensqualität

Die Verwendung von TTFields wurde weder in der EF-11- noch in der EF-14-Studie mit systemischer Toxizität in Verbindung gebracht. Für die Maximierung des Effekts sollten die Patienten das Gerät kontinuierlich mit minimalen Unterbrechungen tragen. Dies erfordert unweigerlich eine Änderung der Lebensweise. Einige Patienten sind möglicherweise abgeneigt, sich den Kopf zu rasieren. Andere könnten es als einengend empfinden, da es möglicherweise die täglichen Aktivitäten beeinträchtigt. Dazu können soziale oder kulturelle Gründe die Patienten zögern lassen, die Behandlung zu beginnen. Von persönlichen Beweggründen abgesehen, ist mit Studien belegt, dass kein negativer Effekt auf die Lebensqualität besteht (23). Eine retrospektive Untersuchung der Berliner Charité zeigte, dass es im Median zirka zwei Wochen dauert, bis sich die Patienten an das Tragen von Optune® gewöhnt haben (24).

Merkpunkte

- Die Prognose für Patienten mit Glioblastom ist nach wie vor verheerend.
- Das «Stupp-Schema» beinhaltet eine Operation, gefolgt von einer kombinierten Radiochemotherapie mit Temozolomid und der Erhaltungs-Chemotherapie.
- Die EF-14 Studie zeigte eine Erhöhung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens um jeweils 37 Prozent bei Patienten, die TTFIELDS plus TMZ erhielten, und eine Steigerung der Fünf-Jahres-Überlebensrate von 5 Prozent auf 13 Prozent.
- Der neuartige Ansatz mit Tumor-Treating-Fields könnte die Art und Weise, wie wir eine Vielzahl von soliden Krebsarten behandeln, in Zukunft verändern.

nicht vor: Bei Patienten mit grossen Läsionen oder starken Symptomen beispielsweise kann eine erneute Resektion in Betracht gezogen werden. Ebenfalls wird bei diesen seltenen Fällen eine erneute fraktionierte Bestrahlung durchgeführt. Zurzeit werden zwei verschiedene Radiotherapieschemata in dieser sehr selektionierten Patientenpopulation in Deutschland untersucht (GlioCave)(12). Weitere Therapiemöglichkeiten, die in Betracht gezogen werden können, sind beispielsweise eine TMZ-Rechallenge, Nitrosoharnstoffe, Bevacizumab oder Radiochirurgie. Auch TTFIELDS könnten berücksichtigt werden, jedoch ist der Einsatz bei Rezidiven in der Schweiz laut Mittel- und Gegenständelliste (MiGeL) nicht kassenzulässig.

TTFIELDS im Rezidivsetting

Die erste Phase-III-Studie mit TTFIELDS in der Neuroonkologie wurde bei Patienten mit rezidivierendem Glioblastom durchgeführt (EF-11)(13). 237 Patienten wurden 1:1 entweder zu einer konventionellen Chemotherapie nach Wahl des behandelnden Arztes oder einer Behandlung mit TTFIELDS randomisiert. Das mediane OS als primärer Endpunkt betrug 6,6 Monate mit TTFIELDS versus 6,0 im Chemotherapiearm der Unterschied erreichte damit keine statistische Signifikanz. Bedingt durch eine sehr heterogene Population, das Nichtvorhandensein eines standardisierten Behandlungsschemas und eine geringe Lebenserwartung der untersuchten Patientenpopulation bleibt die Aussagekraft dieser Studie zu hinterfragen. Interessant ist die Beobachtung des hohen radiologischen Ansprechens bei Patienten, die mit TTFIELDS behandelt wurden (14 vs. 9,6%).

Trotz des negativen ersten Endpunktes wurden TTFIELDS, basierend auf den Sicherheitsergebnissen von 2011, von der FDA zugelassen.

Untersuchte Therapieansätze und ein Blick in die Zukunft

Genetische Analysen, Zielgerichtete Therapien & Immuntherapien

Die Methylierung des MGMT-Promotors beim Glioblastom ist sowohl ein prognostischer als

auch ein prädiktiver Marker für das Ansprechen auf eine Behandlung mit Alkylierungsmitteln. Mehrere Phase-III-Studien haben gezeigt, dass das Vorhandensein der MGMT-Promotor-Methylierung zu einer um etwa 50% längeren medianen Überlebenszeit von Glioblastom-Patienten führt, die mit TMZ behandelt werden. Bei Glioblastom-Patienten ohne MGMT-Promotor-Methylierung hat TMZ wenig oder keinen Nutzen. Ob TMZ diesen Patienten vorenthalten werden darf, bleibt umstritten.

Die genomische Profilerstellung hat das Verständnis der molekularen Pathogenese des Glioblastoms erweitert und Möglichkeiten für die Entwicklung von Genotyp-gerechten Therapien für bestimmte Patientengruppen dargelegt. Bislang haben sich die Behandlungsergebnisse für Glioblastom-Patienten trotz dieses Wissens jedoch nicht verbessert (9).

Auch Studien mit Bevacizumab, einem humanisierten Antikörper gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF), haben bei der Behandlung des Glioblastoms bis jetzt keinen Vorteil im Gesamtüberleben gezeigt (14).

Der Ansatz, das Immunsystem zu nutzen und gegen Tumoren einzusetzen, hat die Behandlung von Krebserkrankungen revolutioniert. Eine hochentwickelte Variante ist die Anwendung von CAR-T-Zellen, die es bei bestimmten Leukämien und Lymphomen bereits in die klinische Praxis geschafft haben. Präklinische Studien und Versuche in Tiermodellen haben auch bei Glioblastomen vielversprechende Ergebnisse gezeigt, die jedoch in klinischen Studien nicht reproduzierbar waren (15). Ein ähnliches Bild zeigt sich bei der Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren, die bei bestimmten Krebsarten, wie z.B. einem Melanom oder bei Lungenkrebs, gute Erfolge zeigen. Ihre Anwendung bei Glioblastomen war bis jetzt jedoch leider sehr ernüchternd. Keine der durchgeführten Studien konnte einen positiven Effekt nachweisen. Allerdings hat eine einarmige Phase-II-Studie aus den USA kürzlich positive Resultate bei der Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit TTFIELDS und TMZ gezeigt (16). Eine entsprechende Phase-III-Studie ist in Planung.

Dr. med. Cristina Picardi

Fachärztin für Radio-Onkologie, Radiotherapie

Fachärztin für Allgemeine Innere Medizin

Hirslanden Klinik, Institut für Radiotherapie, Witellikerstrasse 40, 8032 Zürich

Swiss Radio-Oncology Network, Bethanien Klinik, Toblerstrasse 51, 8044 Zürich

E-Mail: Cristina.Picardi@hirslanden.ch

Interessenkonflikte: keine

Referenzen:

1. Ostrom QT et al.: CBRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009-2013. *Neuro Oncol.* 2016;18(suppl_5):v1-v75.
2. Stupp R et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352(10):987-996.
3. Li XZ et al.: Prognostic implications of resection extent for patients with glioblastoma multiforme: a meta-analysis. *J Neurosurg Sci.* 2017;61(6):631-639.
4. Kristiansen K et al.: Combined modality therapy of operated astrocytomas grade III and IV. Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of bleomycin on survival time: a prospective multicenter trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group. *Cancer.* 1981;47(4):649-652.
5. Stupp R et al.: Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(5):459-466.
6. Stupp R et al.: Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(23):2306-2316. doi:10.1001/jama.2017.18718
7. Stupp R et al.: Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314(23):2535-2543.
8. Nabors LB et al.: Central Nervous System Cancers, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(11):1537-1570.
9. Wen PY et al.: Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. *Neuro Oncol.* 2020;22(8):1073-1113.
10. Guzauskas GF et al.: Tumor treating fields and maintenance temozolomide for newly-diagnosed glioblastoma: a cost-effectiveness study. *J Med Econ.* 2019;22(10):1006-1013.
11. Mittel- und Gegenständeliste (MiGeL) BAG, 26. Oktober 2022. <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/versicherungen/krankenversicherung/krankenversicherung-leistungen-tarife/Mittel-und-Gegenstaendeliste.html>.
12. Straube C et al.: Adjuvant stereotactic fractionated radiotherapy to the resection cavity in recurrent glioblastoma - the GlioCave study (NOA 17 - ARO 2016/3 - DTKK ROG trial). *BMC Cancer.* 2018;18(1):15.
13. Stupp R et al.: NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. *Eur J Cancer.* 2012;48(14):2192-2202.
14. Chinot OL et al.: Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014;370(8):709-722.
15. Migliorini D et al.: CAR T-Cell Therapies in Glioblastoma: A First Look. *Clin Cancer Res.* 2018;24(3):535-540.
16. Presentation at the 6th Quadrennial Meeting of the World Federation of Neuro-Oncology Societies. Tran, D. 8, *J Clin Invest*, 2022, Vol. 132. e149258.
17. Giladi M 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.
18. Giladi M et al.: Tumor treating fields (TTFs) delay DNA damage repair following radiation treatment of glioma cells. *Radiat Oncol.* 2017;12(1):206. Published 2017 Dec 29.
19. Voloshin T et al.: Tumor-treating fields (TTFs) induce immunogenic cell death resulting in enhanced antitumor efficacy when combined with anti-PD-1 therapy. *Cancer Immunol Immunother.* 2020;69(7):1191-1204.
20. Voloshin T et al.: Tumor Treating Fields (TTFs) Hinder Cancer Cell Motility through Regulation of Microtubule and Actin Dynamics. *Cancers (Basel).* 2020;12(10):3016.
21. Information von Novocure, basierend auf [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) sowie Novocure Pressemitteilung, Zugriff 15. August 2022.
22. Glas M et al.: The Impact of Tumor Treating Fields on Glioblastoma Progression Patterns. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022;112(5):1269-1278.
23. Taphoorn MJB et al.: Influence of Treatment With Tumor-Treating Fields on Health-Related Quality of Life of Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(4):495-504.
24. Onken J et al.: Reported Outcome (PRO) Among High-Grade Glioma Patients Receiving TTFs Treatment: A Two Center Observational Study. *Front Neurol.* 2019;10:1026.

Referenzen Abbildung 2:

References: 1. Kirson ED et al. *BMC Med Phys.* 2009;9:1. 2. Stupp R et al. *JAMA.* 2017;318(23):2306-2316. 3. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). NCT04471844. 4. Novocure. <https://www.novocure.com/novocure-announces-clinical-collaboration-with-msd-on-a-registrational-intent-study-to-evaluate-tumor-treating-fields-together-with-keytruda-pembrolizumab-in-newly-diagnosed-glioblastoma/>. 5. Kirson ED et al. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(24):10152-10157. 6. Stupp R et al. *Eur J Cancer.* 2012;48(14):2192-2202. 7. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). NCT04492163. 8. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). NCT02831959. 9. Pless M et al. *Lung Cancer.* 2013;81(3):445-450. 10. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). NCT02973789. 11. Novocure. <https://www.novocure.com/novocure-announces-last-patient-enrolled-in-phase-3-pivotal-lunar-trial-of-tumor-treating-fields-in-non-small-cell-lung-cancer/>. 12. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). NCT04892472. 13. Ceresoli GL et al. *Lancet Oncol.* 2019;20(12):1702-1709. 14. Rivera F et al. *Pancreatolgy.* 2019;19(1):64-72. 15. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). NCT03377491. 16. Gkika E et al. *Cancers (Basel).* 2022;14(6):1568. 17. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). NCT04281576. 18. Novocure. <https://www.novocure.com/novocure-and-zai-lab-announce-ef-31-phase-2-pilot-study-evaluating-tumor-treating-fields-together-with-standard-of-care-chemotherapy-meets-primary-endpoint-for-first-line-treatment-of-gastric-cancer/>. 19. Vergote I et al. *Gynecol Oncol.* 2018;150(3):471-447. 20. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). NCT03940196. 21. Novocure. <https://www.novocure.com/novocure-announces-last-patient-enrolled-in-phase-3-pivotal-innovate-3-trial-of-tumor-treating-fields-in-ovarian-cancer/>.