



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Αξιολόγηση του ρόλου των εναλλασσόμενων ηλεκτρικών πεδίων ως μίας
τέταρτης προσέγγισης στη θεραπεία του γλοιοβλαστώματος**

Δημήτριος Μαγουλιώτης
Ιατρός

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Ευτυχία Ασπροδίνη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια (Επιβλέπουσα)
- Αναστάσιος Γερμενής, Καθηγητής
- Konstantina Svokos, Assistant Professor of Neurosurgery, The Warren Alpert School Medicine of Brown University, Providence, RI, USA

Διπλωματική Εργασία υποβληθείσα στο Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας ως μέρος των απαιτήσεων για την απόκτηση Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στην Φαρμακολογία

Λάρισα, Οκτώβριος 2017



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE



MASTER PROGRAM IN
“CLINICAL APPLICATIONS OF MOLECULAR MEDICINE”

MASTER THESIS

**Evaluation of the tumor-treating fields as a fourth treating modality for
glioblastoma**

By

Dimitrios Magouliotis, M.D.

Advisory committee:

- Eftihia Asproдини, Associate Professor of Pharmacology (Supervisor)
- Anastasios Germanis, Professor of Immunology
- Konstantina Svokos, Assistant Professor of Neurosurgery, The Warren Alpert School of Medicine of Brown University, RI, Providence, USA

Master Thesis submitted to the Faculty of Medicine of the University of Thessaly in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master in Pharmacology

Larissa, October, 2017

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	4
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	5
ABSTRACT.....	6
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	7
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	7
ΓΛΟΙΟΒΛΑΣΤΩΜΑ	7
Επιδημιολογία.....	7
Πρόγνωση.....	8
Θεραπεία.....	9
Ακτινο-χημειοθεραπεία.....	10
Θεραπεία σε υποτροπή της νόσου	11
Κλινικές Μελέτες.....	12
Ανοσοθεραπεία	13
Άλλες πειραματικές θεραπευτικές προσεγγίσεις	13
ΕΝΑΛΛΑΣΣΟΜΕΝΑ ΗΛΕΚΤΡΙΚΑ ΠΕΔΙΑ.....	13
ΣΚΟΠΟΣ.....	17
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	18
Υλικά και Μέθοδος.....	18
<i>Στρατηγική αναζήτησης και επιλογής άρθρων.....</i>	18
<i>Εξαγωγή δεδομένων</i>	18
<i>Στατιστική ανάλυση</i>	18
<i>Αξιολόγηση ποιότητας και σφάλματος δημοσίευσης</i>	19
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	20
<i>Επιλογή άρθρων και δημογραφικά στοιχεία ασθενών.....</i>	20
<i>Ασφάλεια και αντοχή των TFields.....</i>	25
<i>Σφάλμα δημοσίευσης.....</i>	29
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	34
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ	37
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	38

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους συνετέλεσαν με κάθε τρόπο στην ολοκλήρωση της εργασίας αυτής. Την ευγνωμοσύνη μου θα ήθελα να εκφράσω στην καθηγήτριά μου κα. Ευτυχία Ασπροδίνη, επιβλέπουσα της μεταπτυχιακής μου διπλωματικής εργασίας για τη συνεχή στήριξη κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της διπλωματικής μου, τις εποικοδομητικές παρατηρήσεις, καθώς και την τελική διαμόρφωση του κειμένου. Ακόμη, τις θερμότερες ευχαριστίες μου θα ήθελα να εκφράσω στην καθηγήτρια κα. Konstantina Svakos για τη συνεχή στήριξη και τη βοήθεια στη διαχείριση του θέματος της παρούσας εργασίας, δεδομένης της ειδίκευσης της κλινικής της στο συγκεκριμένα αντικείμενο. Επιπλέον, την ευγνωμοσύνη μου θα ήθελα να εκφράσω προς τον καθηγητή κο. Steven A. Toms για την πολύτιμη συνεισφορά του στην κριτική ανάλυση των δεδομένων, καθώς και προς την δεσποινίδα Βασιλική Τασιοπούλου και την κα. Alexis Svakos για τη βοήθειά τους και την ηθική στήριξη. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή κο. Αναστάσιο Γερμενή.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω τις ολόθερμες ευχαριστίες μου στους γονείς μου, στις θείες μου Ευαγγελία και Κατερίνα, στο θείο μου Αδάμ και στους φίλους μου για τη συνεχή υποστήριξη και τη συμπαράστασή τους όλα αυτά τα χρόνια.

Λάρισα, Οκτώβριος 2017

Δημήτριος Μαγουλιώτης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Στόχος αυτής της μελέτης ήταν να αξιολογήσει τη διαθέσιμη βιβλιογραφία όσον αφορά ασθενείς που πάσχουν από γλοιοβλάστωμα και οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εναλλασσόμενα ηλεκτρικά πεδία (Tumor Treating Fields - TTFields) ή συμβατική ραδιοχημειοθεραπεία, προκειμένου να συγκριθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των δύο μεθόδων.

Μέθοδος: Συστηματική βιβλιογραφική αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στις βάσεις δεδομένων PubMed, Cochrane και Scopus, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες PRISMA. Το στατιστικό μοντέλο Fixed-Effects χρησιμοποιήθηκε στη μετα-ανάλυση. Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών αξιολογήθηκε μέσω του στατιστικού στοιχείου Cochran Q και με την εκτίμηση του I^2 .

Αποτελέσματα: Έξι μελέτες πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης. Οι συγκεκριμένες μελέτες αναφέρονταν σε 1426 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην ποιοτική ανάλυση και 1389 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην ποσοτική ανάλυση. Η μελέτη αυτή αποκαλύπτει αυξημένη διάμεση συνολική επιβίωση (Weighted Mean Difference: 3.79 [95% CI: 3.42, 4.15], $p < 0.00001$), επιβίωση σε ένα έτος (Odds Ratio: 1.86 [95% CI: 1.38, 2.51] (WMD: 1,81 [95% CI: 0,77, 2,85], $p=0,0007$) μαζί με επιβίωση χωρίς εξέλιξη σε έξι μήνες (OR: 2,84 [95% CI: 1,90, 4,25] (WMD: 6,68 [95% CI: 5,72, 7,63], $p < 0,00001$) για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με TTFields. Η επιβίωση στα τρία χρόνια ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των δύο ομάδων. Τα TTFields συσχετίστηκαν με λιγότερα ανεπιθύμητα συμβάντα σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με παρόμοια συχνότητα εμφάνισης ερεθισμού του δέρματος.

Συμπεράσματα: Αυτή η μελέτη αποκαλύπτει αυξημένη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στη χρήση των TTFields ως τέταρτης μεθόδου θεραπείας για το γλοιοβλάστωμα. Περισσότερες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες είναι απαραίτητες για την περαιτέρω αξιολόγηση των κλινικών αποτελεσμάτων των TTFields.

Λέξεις κλειδιά: γλοιοβλάστωμα, εναλλασσόμενα ηλεκτρικά πεδία, ttfields, μετα-ανάλυση

ABSTRACT

Introduction: The aim of this study was to assess the available literature on patients suffering from glioblastoma treated with Tumor Treating Fields (TTFields) or conventional radiochemotherapy, in order to compare the efficacy and safety of the two methods.

Methods: A systematic literature search was performed in PubMed, Cochrane library and Scopus databases, in accordance with the PRISMA guidelines. The Fixed-Effects statistical model was used in the meta-analysis. Between-study heterogeneity was assessed through Cochran Q statistic and by estimating I^2 .

Results: Six studies met the inclusion criteria incorporating 1426 patients for the qualitative analysis and 1389 for the quantitative analysis. This study reveals increased median overall survival (WMD: 3.79 [95% CI: 3.42, 4.15]; $p < 0.00001$), survival at one year (OR: 1.86 [95% CI: 1.38, 2.51]; $p < 0.0001$) and two years (OR: 2.84 [95% CI: 1.90, 4.25]; $p < 0.00001$), median progression free survival (WMD: 1.81 [95% CI: 0.77, 2.85]; $p = 0.0007$) along with progression free survival at six months (WMD: 6.68 [95% CI: 5.72, 7.63]; $p < 0.00001$) for the patients treated with TTFields. Survival at three years was comparable between the two groups. TTFields were associated with fewer adverse events compared to chemotherapy along with similar incidence of skin irritation.

Conclusions: This study reveals increased feasibility and safety regarding TTFields as a fourth treatment modality for glioblastoma. More randomized controlled studies are necessary to further assess the clinical outcomes of TTFields.

Keywords: glioblastoma; tumor-treating fields; ttfelds; alternating electric fields; meta-analysis

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΓΛΟΙΟΒΛΑΣΤΩΜΑ

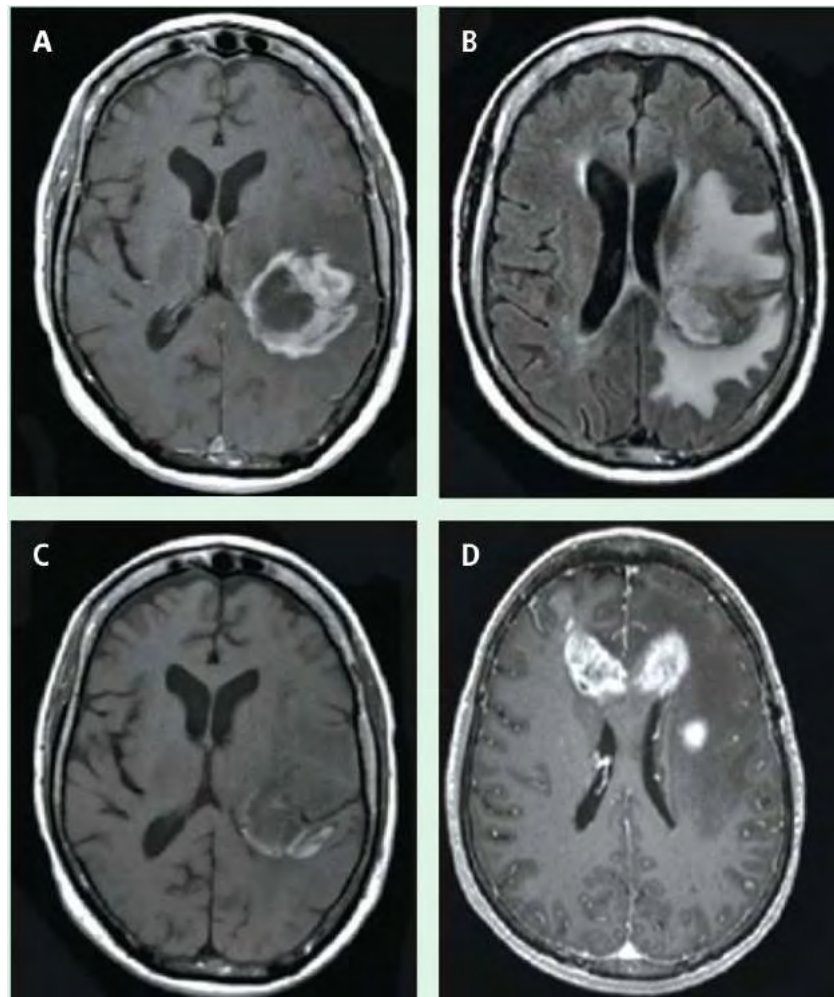
Οποιοσδήποτε όγκος που προέρχεται από τη γλοία (από την ελληνική λέξη για "κόλλα") ή υποστηρικτικό ιστό του εγκεφάλου ονομάζεται "γλοιώμα" (Εικόνα 1). Ένας τύπος γλοιώματος είναι το αστροκύτωμα. Τα αστροκύτωμα έλαβε την ονομασία του από τα αστροκύτταρα, τα αστεροειδή κύτταρα από τα οποία αναπτύσσονται.

Τα αστροκύτταρα ταξινομούνται με βάση τον βαθμό ατυπίας τους σε κλίμακα από I έως IV. Οι όγκοι μπορούν επίσης να ομαδοποιηθούν με βάση το ρυθμό ανάπτυξής τους: χαμηλού (βραδείας ανάπτυξης), μεσαίου (μέτριας) και υψηλού βαθμού (ταχείας). Σε αυτή την κλίμακα, ένα γλοιώμα βαθμού I θεωρείται καλόηθες, καθώς η πλήρης χειρουργική εκτομή είναι θεραπευτική. Αυτοί οι όγκοι, ωστόσο, συναντώνται σχεδόν αποκλειστικά στην παιδική ηλικία. Τα γλοιώματα βαθμού II συχνά ορίζονται ως χαμηλού βαθμού όγκοι, καθώς υπάρχει πιθανότητα υποτροπής. Οι ασθενείς με γλοιώματα βαθμού II απαιτούν παρακολούθηση με μαγνητική τομογραφία ή αξονική τομογραφία για έλεγχο πιθανής υποτροπής του όγκου κάθε 6-12 μήνες. Οι όροι "κακόηθες γλοιώμα" και "υψηλού βαθμού γλοιώμα" περιλαμβάνουν τόσο τα γλοιώματα βαθμού III όσο και IV και αντικατοπτρίζουν το γεγονός ότι η διαχείριση αυτών των όγκων είναι αρκετά παρόμοια, με ορισμένες σημαντικές εξαιρέσεις. Ο όρος "αναπλαστικό" αναφέρεται σε κακοήθεια. Ένα αναπλαστικό αστροκύτωμα είναι ένας όγκος βαθμού III ή μεσαίου βαθμού όγκου και διάχυτο νεόπλασμα που παρουσιάζει εστιακά ή διεσπαρμένα αναπλαστικά κύτταρα (ανώμαλο ανώμαλο σχήμα) και αυξημένο δείκτη ανάπτυξης σε σύγκριση με αστροκύτταμα βαθμού I και II. Η παθολογική διάγνωση βασίζεται στην εμφάνιση κυττάρων (πυρηνική άτυπη) και ρυθμό ανάπτυξης (μιτωτική δραστηριότητα). Το γλοιοβλάστωμα θεωρείται αστροκύτωμα βαθμού IV.

Επιδημιολογία

Η επίπτωση της ασθένειας υπολογίζεται σε 3 περιπτώσεις ανά 100.000 ανθρώπων ανά έτος (Gallego 2015). Σύμφωνα με εκτιμήσεις του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου (National Cancer Institute), η επίπτωση του γλοιοβλαστώματος υπολογίζεται σε 2-3 ασθενείς ανά 100.000 ενηλίκων ετησίως και αντιπροσωπεύει το 52% όλων των πρωτοπαθών όγκων του εγκεφάλου (Chapter 5.16, 2014). Συνολικά, εκτιμάται ότι το γλοιοβλάστωμα

αντιπροσωπεύει περίπου το 17% όλων των όγκων του εγκεφάλου (πρωτοπαθείς και μεταστατικοί). Αυτή η κατηγορία όγκων τείνει να εμφανίζεται σε ενήλικες ηλικίας μεταξύ 45 και 70 ετών. Μεταξύ 2005 και 2009, η μέση ηλικία θανάτου από τον καρκίνο του εγκεφάλου και άλλες περιοχές του κεντρικού νευρικού συστήματος ήταν 64 ετών.



Εικόνα 1. Απεικονίσεις Μαγνητικής Τομογραφίας Εγκεφάλου σε διαφορετικές ακολουθίες ασθενών με γλοιοβλάστωμα (Ανατύπωση από: Schwartz et al., 2016).

Πρόγνωση

Η επιβίωση ασθενών με γλοιοβλάστωμα κυμαίνεται από 12 έως 15 μήνες. Η πενταετής επιβίωση κυμαίνεται σε 3-5% (Gallego 2015). Κύρια αιτία θανάτου αποτελεί η

γενικευμένη διήθηση του εγκεφαλικού παρεγχύματος από τον όγκο που συντελεί σε οίδημα και πιεστικά φαινόμενα. Αρνητικό προγνωστικό παράγοντα αποτελεί η αυξημένη ηλικία (>60 ετών).

Σημαντικούς προγνωστικούς δείκτες αποτελούν η κλίμακα Karnofsky Performance (KPS) και η μεθυσία MGMT και συνδέονται με μεγαλύτερη επιβίωση. (Kreix et al., 2007) Οι ασθενείς με μεθυλιωμένο υποκινητή MGMT παρουσιάζουν αυξημένη επιβίωση συγκριτικά με εκείνους με μη μεθυλιωμένο υποκινητή MGMT, που οφείλεται εν μέρει στην αυξημένη ευαισθησία στη τεμοζολομίδη (Martinez et al., 2006) Ένας άλλος θετικός προγνωστικός παράγοντας για τους ασθενείς με γλοιοβλάστωμα είναι η παρουσία μετάλλαξης του γονιδίου IDH1 (Bleeker et al., 2012), που μπορεί να ελεγχθεί με μεθόδους που βασίζονται σε DNA ή με ανοσοϊστοχημεία χρησιμοποιώντας ένα αντίσωμα έναντι της πιο συνηθισμένης μετάλλαξης, δηλαδή IDH1-R132H.

Μακροπρόθεσμα οφέλη έχουν επίσης συσχετιστεί με τη χορήγηση χειρουργικής θεραπείας, ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας. (Kreix et al., 2007) Η ηλικία κάτω των 50 ετών, η ευρεία εκτομή, η χρήση χημειοθεραπείας με τεμοζολαμίδη (Temozolamide - TMZ) και η υψηλή βαθμολογία της κλίμακας Karnofsky Performance. (Shaw et al., 2003)

Θεραπεία

Η θεραπεία του νεοδιαγνωσθέντος GBM απαιτεί μια πολύπλευρη προσέγγιση. Η τρέχουσα βασική θεραπεία περιλαμβάνει μέγιστη ασφαλή χειρουργική εκτομή, ακολουθούμενη από ταυτόχρονη ακτινοβολία με τεμοζολομίδη (Temodar®), έναν χημειοθεραπευτικό παράγοντα αλκυλίωσης από το στόμα και στη συνέχεια με επικουρική χημειοθεραπεία με τεμοζολαμίδη (National Comprehensive Cancer Network, NCCN, 2015). Η εκτεταμένη και πλήρης χειρουργική εκτομή του γλοιοβλαστώματος επί υγιών ορίων δεν είναι εύκολη επειδή οι συγκεκριμένοι όγκοι συχνά ανευρίσκονται σε περιοχές του εγκεφάλου που ελέγχουν την ομιλία, τις κινητικές λειτουργίες και τις αισθήσεις. Λόγω του υψηλού βαθμού διήθησης των περίξ δομών, η ριζική εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου δεν είναι θεραπευτική, δεδομένου ότι τα κύτταρα του όγκου διεισδύουν σταθερά στον περιβάλλοντα εγκέφαλο, οδηγώντας σε μεταγενέστερη υποτροπή της νόσου (Wilson et al., 2014).

Πολλές μελέτες έχουν καταδείξει τη σημασία της ριζικής χειρουργικής εκτομής όταν είναι εφικτό, με τάσεις προς καλύτερα αποτελέσματα σε εκείνους τους ασθενείς με ευρύτερα όρια εκτομής (Kuhnt et al., 2011, Roder et al., 2014). Οι στατιστικά σημαντικές

συσχετίσεις μεταξύ μεγαλύτερου βαθμού εκτομής και μεγαλύτερης επιβίωσης χωρίς εξέλιξη νόσου (Progression Free Survival - PFS) και ολικής επιβίωσης (Overall Survival - OS) έχουν παρατηρηθεί σε αρκετές μελέτες (Keles et al., 1999, Lacroix et al., 2001, Mukherjee et al., 2011, Stummer et al., 2006).

Ακόμη και με την πρόοδο στη χειρουργική τεχνική, η πρόγνωση για ασθενείς με γλοιοβλάστωμα παραμένει φτωχή, με μέση επιβίωση να περιορίζεται στους 15 μήνες (Thakkar et al., 2014). Εκτός από το εύρος της χειρουργικής εκτομής, επιπρόσθετοι παράγοντες έχουν συσχετιστεί με αυξημένο ολική επιβίωση. Η ηλικία των ασθενών και κλίμακα Karnofsky αναγνωρίζονται ευρέως ως προγνωστικοί παράγοντες, με τη χαμηλότερη ηλικία και την υψηλότερη βαθμολογία στην κλίμακα να συνδέονται με μεγαλύτερη επιβίωση. Όγκοι μεγαλύτεροι από 5-6 cm και αυτοί που διασχίζουν τη μέση γραμμή έχουν συσχετιστεί με αρνητικά αποτελέσματα (Ellor et al., 2014).

Ακτινο-χημειοθεραπεία

Μετά από τη χειρουργική εκτομή, ο ασθενής συνήθως περιμένει έως και τέσσερις εβδομάδες ώστε να επουλωθεί το τραύμα της κρανιοτομής πριν από την έναρξη της θεραπείας. Μόνο η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία ήταν μέρος της θεραπευτικής στρατηγικής μέχρι το 2005, όταν τα αποτελέσματα μιας τυχαιοποιημένης μελέτης φάσης III άλλαξαν το πρότυπο της φροντίδας για το γλοιοβλάστωμα. Αυτή η δοκιμή επιβεβαίωσε ότι η ακτινοθεραπεία με ταυτόχρονη χορήγηση τεμοζολαμίδης ήταν πιο αποτελεσματική από την ακτινοθεραπεία ως μονοθεραπεία (Stupp et al., 2005). Οι ασθενείς που έλαβαν ακτινοθεραπεία με τεμοζολαμίδα είχαν μέση επιβίωση 14,6 μηνών έναντι 12,1 μηνών μόνο με ακτινοθεραπεία. Το πλεονέκτημα επιβίωσης παρέμεινε κατά τη μακροχρόνια παρακολούθηση επειδή η ομάδα που λάμβανε ακτινοθεραπεία με τεμοζολαμίδα είχε υψηλότερο ποσοστό μακροχρόνιων επιζώντων από ό,τι η ομάδα με ακτινοθεραπεία μόνο. Συγκεκριμένα, η ολική επιβίωση ήταν 27% έναντι 11% στα δύο έτη και 10% έναντι 2% στα πέντε έτη, αντίστοιχα (Stupp et al. 2009). Η ανάλυση αυτής της δοκιμής οδήγησε επίσης στην αναγνώριση ενός άλλου ισχυρού προγνωστικού για τα αποτελέσματα που σχετίζονται με τον ασθενή: τη μεθυλίωση του γονιδίου MGMT, που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 10q26. Το MGMT κωδικοποιεί ένα ένζυμο που εμπλέκεται στην επισκευή του DNA. Οι ασθενείς που έχουν μεθυλιωμένο (μη ενεργοποιημένο) MGMT εμφανίζουν ελλειμματική επισκευή του DNA. Όταν το ένζυμο MGMT είναι ενεργοποιημένο, μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα της θεραπείας. Η ακτινοθεραπεία και η αλκυλιωτική χημειοθεραπεία ασκούν

τα θεραπευτικά τους αποτελέσματα προκαλώντας βλάβη του DNA και κυτταροτοξικότητα και οδηγώντας σε απόπτωση. Επομένως, η έκφραση μεθυλιωμένου MGMT είναι ευεργετική για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία με TMZ και RT. Στη μελέτη των Stupp et al. (Stupp 2009), η μεθυλίωση του MGMT ήταν ισχυρός προγνωστικός παράγοντας για καλύτερα αποτελέσματα από τη θεραπεία με TMZ.

Η ακτινοθεραπεία με τρισδιάστατη συμβατική δέσμη ή ακτινοθεραπεία με διαμόρφωση έντασης είναι τώρα το πρότυπο φροντίδας (Chao, et al., 2011). Η τυπική συνολική δόση που χορηγείται είναι 60 Gy, σε δόσεις 1,8-2 Gy που χορηγούνται πέντε ημέρες την εβδομάδα για έξι εβδομάδες. Ένα σαφές πλεονέκτημα επιβίωσης έχει αποδειχθεί με τις μετεγχειρητικές δόσεις ακτινοθεραπείας στα 60 Gy, αλλά η κλιμάκωση της δόσης πέρα από αυτό έχει οδηγήσει σε αυξημένη τοξικότητα χωρίς πρόσθετα οφέλη επιβίωσης (Barani et al., 2015).

Για να βελτιωθεί ο τοπικός έλεγχος και να περιοριστεί η τοξικότητα στον φυσιολογικό ιστό του εγκεφάλου, έχουν διερευνηθεί και άλλες τεχνικές, όπως βραχυθεραπεία ιωδίου-125, ραδιοανοσοθεραπεία και στερεοτακτική ακτινοχειρουργική. Ωστόσο, αυτές οι επιλογές δεν οδήγησαν σε σημαντικό πλεονέκτημα επιβίωσης για νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς (Barani et al., 2015).

Ταυτόχρονα με την ακτινοθεραπεία, η τεμοζολαμίδη χορηγείται συνήθως σε δόση 75 mg/m² ημερησίως για έξι εβδομάδες, ακολουθούμενη από περίοδο ανάπαυσης περίπου ενός μήνα μετά την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας. Μετά την επανεκκίνηση, η δόση της τεμοζολαμίδης στα 150 mg / m² ημερησίως για πέντε ημέρες για τον πρώτο μήνα (συνήθως ημέρες 1-5 από 28). Εάν είναι ανεκτή, η δόση κλιμακώνεται έως και 200 mg/m² για πέντε συνεχείς ημέρες το μήνα για το υπόλοιπο διάστημα της θεραπείας.

Θεραπεία σε υποτροπή της νόσου

Παρά την μέγιστη αρχική εκτομή και τη πολυδιάστατη θεραπεία, περίπου το 70% των περιπτώσεων γλοιοβλαστώματος θα παρουσιάσουν εξέλιξη της νόσου εντός ενός έτους από τη διάγνωση (Stupp et al., 2005), με λιγότερο από το 5% των ασθενών να επιβιώνουν πέντε χρόνια μετά τη διάγνωση (Ostrom, et al., 2014). Η εκ νέου εκτομή είναι μια επιλογή για ορισμένους ασθενείς προσφέροντας συμπτωματική θεραπεία. Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι το μεγαλύτερο εύρος της εκτομής σε ασθενείς με υποτροπή συνδέεται με τη βελτίωση της επιβίωσης (Bloch et al., 2012, McGirt et al., 2009). Ωστόσο, άλλες μελέτες δεν έχουν αναδείξει όφελος όσον αφορά την επιβίωση (Brandes et al., 2013, Franceschi et al., 2015).

Σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να χορηγηθεί πρόσθετη ακτινοβολία, αλλά με αυξημένο ρίσκο για τον υγιή εγκεφαλικό ιστό. Για τη θεραπεία της υποτροπιάζουσας νόσου μπορεί να χρησιμοποιηθεί μια ευρεία ποικιλία τεχνικών ακτινοβολίας, συμπεριλαμβανομένης της βραχυθεραπείας, της τεχνικής γ-knife και της στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής (Davis et al., 2011).

Στους ασθενείς με υποτροπή του γλοιοβλαστώματος, η χημειοθεραπεία και τα κορτικοστεροειδή μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ανακούφιση των συμπτωμάτων και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής, αλλά ο χρόνος μέχρι την εξέλιξη των πρότυπων κυτταροτοξικών παραγόντων είναι μόνο τρεις έως έξι μήνες (Franceschi et al., 2009). Η επαναχορήγηση τεμοζολαμίδης μπορεί να είναι μια επιλογή, ενώ και άλλοι παράγοντες χορηγούνται, όπως η καρβοπλατίνη (Paraplatin®), η ετοποσίδη (Toposar®) και η ιρινοτεκάνη (Camptosar®). Το bevacizumab (Avastin®) είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF) που στοχεύει το αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα, μια πρωτεΐνη απαραίτητη για την αγγειογένεση, που έχει λάβει έγκριση από το 2009 για το υποτροπιάζον γλοιοβλάστωμα. Οι δοκιμές έχουν δείξει αυξημένη επιβίωση ελεύθερη νόσου. Ωστόσο, μπορεί να προκαλέσει επιπλοκές δυνητικά απειλητικές για τη ζωή, όπως αιμορραγία, θρόμβους αίματος και διάτρηση του εντέρου (Salacz et al., 2011, Taal et al., 2014).

Κλινικές Μελέτες

Τα σηματοδοτικά μονοπάτια κινάσης-τυροσίνης και οι αναστολές μεταγωγής σήματος αποτελούν αντικείμενο τρεχουσών κλινικών δοκιμών. Στα ερευνητικά αυτά πρωτόκολλα ελέγχονται μονοκλωνικά αντισώματα και εμβόλια. Ένα εμβόλιο ανοσοθεραπείας που στοχεύει στην παραλλαγή III του EGFR, το rindoperimut (Rintega®), έχει δοκιμαστεί σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν γλοιοβλάστωμα αλλά απέτυχε να αποδώσει στατιστικά σημαντικό όφελος επιβίωσης και η κλινική δοκιμή τερματίστηκε (Celldex Therapeutics, Inc., 2016). Γενικά, η αναστολή του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου (checkpoint inhibition) αποτελεί ένα πολλά υποσχόμενο πεδίο έρευνας σε περιπτώσεις υποτροπής γλοιοβλαστώματος. Οι παράγοντες που στοχεύουν στους προγραμματισμένους υποδοχείς της πρωτεΐνης προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1 (Programmed Death-1; PD-1), στον προσδέτη της πρωτεΐνης προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1 (Programmed Death-1 Ligand; PD-L1) και στους υποδοχείς κυτταροτοξικού T-λεμφοκυττάρου που σχετίζονται με αντιγόνο 4 (Cytotoxic T-

Lymphocyte-associated Antigen-4 - CTLA4) έχουν αποδειχθεί ότι έχουν αντικαρκινική δράση σε άλλους καρκίνους, όπως στο μελάνωμα. Επομένως, έρευνα διεξάγεται και σχετικά με το ρόλο τους στο υποτροπιάζον γλοιοβλάστωμα. Επίσης, μελετάται η τροποποίηση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού για τη βελτίωση της στοχευμένης απελευθέρωσης του φαρμάκου.

Ανοσοθεραπεία

Η κεντρική υπόθεση, στην οποία βασίζεται η έρευνα του ρόλου της ανοσοθεραπείας στην αντιμετώπιση του γλοιοβλαστώματος, υποστηρίζει πως στην υποτροπή της νόσου συμμετέχουν βλαστοκύτταρα του όγκου (Ghebeh et al., 2008). Σε μια μικρή μελέτη, δοκιμάστηκε εμβόλιο υβριδώματος του όγκου και Β-κυττάρων βελτιώνοντας την ανοσιακή απάντηση έναντι της νόσου (Moniglia et al., 2008). Νεότερες μελέτες που περιλαμβάνουν διαφορετικές ανοσοθεραπευτικές προσεγγίσεις είναι επί του παρόντος ενεργές, αλλά δεν υπάρχουν ακόμη δημοσιευμένα συμπεράσματα (Yang et al., 2015; Hofman et al., 2013).

Άλλες πειραματικές θεραπευτικές προσεγγίσεις

Γονιδιακή θεραπεία

Η γονιδιακή θεραπεία έχει προταθεί ως μέθοδος αντιμετώπισης του γλοιοβλαστώματος. Ενώ τα αποτελέσματα από προκλινικές μελέτες σε ζωικά μοντέλα ήταν ελπιδοφόρα, όλες οι κλινικές δοκιμές φάσης III μέχρι το 2017 ήταν αποτυχημένες (Tobias et al., 2013).

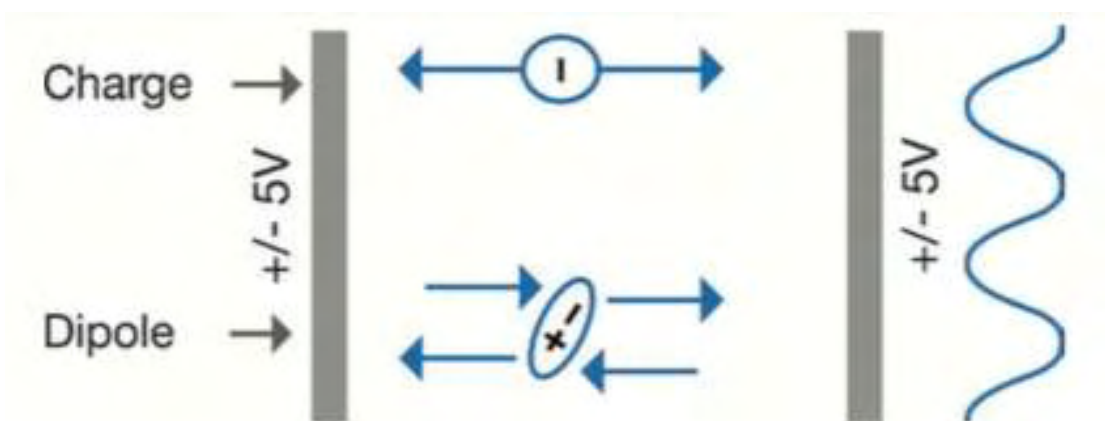
Ενδορινική χορήγηση φαρμάκου

Η ενδορινική χορήγηση φαρμάκου προτείνεται ως μία εναλλακτική μέθοδος που επιτρέπει αυξημένη και αποτελεσματικότερη χορήγηση φαρμάκου στον εγκέφαλο. Τα πρώτα αποτελέσματα από μία κλινική μελέτη φάσης I/II στη Βραζιλία ήταν ενθαρρυντικά (Chen et al., 2015), ενώ μία παρόμοια μελέτη ξεκίνησε στις ΗΠΑ (Peterson et al., 2014).

ΕΝΑΛΛΑΣΣΟΜΕΝΑ ΗΛΕΚΤΡΙΚΑ ΠΕΔΙΑ

Τον Οκτώβριο του 2015, η συσκευή Optune®, η οποία παράγει εναλλασσόμενα ηλεκτρικά πεδία θεραπείας όγκων (TTFIELDS), έλαβε έγκριση από την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) ως θεραπεία σε συνδυασμό με τεμοζολαμίδη

για ενήλικες με νεοδιαγνωσμένο γλοιοβλάστωμα. Το Optune χρησιμοποιεί τα TTFields, μια πρωτοποριακή τεχνολογία που παράγει εναλλασσόμενα ηλεκτρικά πεδία χαμηλής έντασης, ενδιάμεσης συχνότητας και τα διοχετεύει σε κύτταρα του όγκου. Η έλλειψη σημαντικών παρενεργειών από τη συσκευή που συνδέονται με τη χημειοθεραπεία καθιστά τα TTFields ελκυστική επιλογή θεραπείας. Η χρήση των TTFields έχει συμπεριληφθεί ως επιλογή στις κατευθυντήριες οδηγίες του NCCN για το υποτροπιάζον γλοιοβλάστωμα (Davis, 2013, NCCN, 2015). Σε σύγκριση με τις ιστορικές μεθόδους θεραπείας του καρκίνου, τα TTFields διαθέτουν έναν καινοτόμο μηχανισμό δράσης, χρησιμοποιώντας εναλλασσόμενα ηλεκτρικά πεδία χαμηλής έντασης για να διαταράξουν τις δομές εντός του καρκινικού κυττάρου κατά τη διάρκεια της μίτωσης, οδηγώντας σε απόπτωση.



Εικόνα 2. Σχηματική απεικόνιση του μηχανισμού δράσης των εναλλασσόμενων ηλεκτρικών πεδίων (Ανατύπωση από: Giladi, M., et al. 2015).

Συγκεκριμένα, η τεχνολογία των TTFields εκμεταλλεύεται τα ειδικά χαρακτηριστικά των καρκινικών κυττάρων, όπως το γεωμετρικό σχήμα και την ταχύτητα κυτταρικής διαίρεσης, χαρακτηριστικά που τα καθιστούν ευαίσθητα στη δράση εναλλασσόμενων ηλεκτρικών πεδίων. Τα TTFields μεταβάλλουν την πολικότητα των καρκινικών κυττάρων όταν εκπέμπονται σε μια ενδιάμεση συχνότητα (100-300 kHz). Η συχνότητα που χρησιμοποιείται για τα TTFields είναι τροποποιείται ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο του κυττάρου-στόχου (π.χ. kHz για γλοιώματα). Έχει δειχθεί ότι τα TTFields διαταράσσουν τη συναρμολόγηση της κυτταρικής ατράκτου μέσω επίδρασης στους μικροσωληνίσκους. Αυτές

οι διαδικασίες οδηγούν σε φυσική διάσπαση της κυτταρικής μεμβράνης και προγραμματισμένη κυτταρικού θανάτου (Giladi et al., 2015) (βλέπε Εικόνα 2).



Εικόνα 3. Α. Απεικόνιση του τρόπου εφαρμογής του μηχανισμού εκπομπής των εναλλασσόμενων ηλεκτρικών πεδίων. **Β.** Απεικόνιση συνηθισμένων τοπικών δερματολογικών αντιδράσεων στο σημείο εφαρμογής των συστοιχιών (Ανατύπωση από: R. Stupp et al. / *European Journal of Cancer* 48 (2012) 2192–2202).

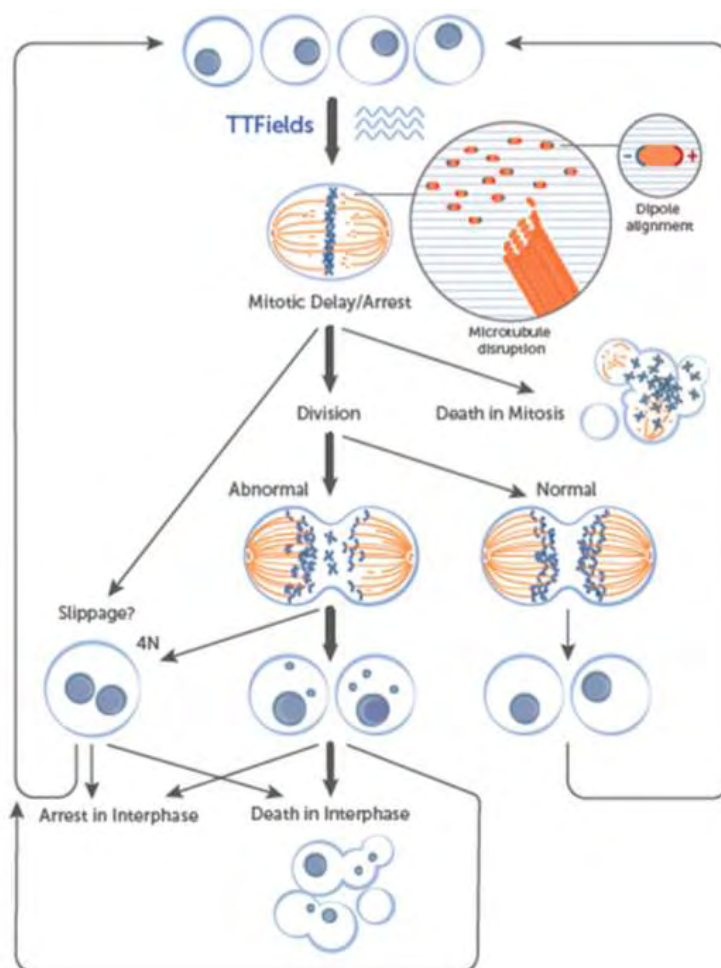
Τα TTFields με συχνότητα 200 kHz δεν διεγείρουν τα νεύρα και τους μυς. Επειδή τα TTFields εφαρμόζονται τοπικά στον εγκέφαλο των ασθενών με γλοιοβλάστωμα δεν επηρεάζουν τον ταχύ πολλαπλασιασμό κυττάρων στο υπόλοιπο σώμα. Επιπλέον, δεδομένου ότι τα κύτταρα του εγκεφάλου ενός ενήλικα πολλαπλασιάζονται πολύ αργά, αν όχι καθόλου, θεωρείται ότι επηρεάζονται ελάχιστα από τα TTFields (Kirson et al., 2007). Τα αποτελέσματα μελέτης που βασίστηκε σε ζωικά μοντέλα έδειξαν ότι τα εναλλασσόμενα ηλεκτρικά πεδία δεν επηρεάζουν τη λειτουργία ζωτικών οργάνων, τη θερμοκρασία ή τη συμπεριφορά των ζώων στα οποία εφαρμόστηκαν TTFields (Kirson et al., 2007).

Τα TTFields διαχέονται με μη επεμβατικό μηχανισμό μέσω συστοιχιών που τοποθετούνται απευθείας στο δέρμα της περιοχής γύρω από τον όγκο. Το πλήρες σύστημα παραγωγής κυμάτων περιλαμβάνει μια φορητή γεννήτρια ηλεκτρικού πεδίου, συστοιχίες μετατροπών ηλεκτρικού ρεύματος, επαναφορτιζόμενες μπαταρίες, τροφοδοτικό και θήκη μεταφοράς.

Επειδή τα TTFields είναι ηλεκτρομαγνητικά πεδία χωρίς ημίσεια ζωή, η εφαρμογή τους θα πρέπει να είναι συνεχής (Gutin et al., 2012). Επομένως, η συσκευή έχει σχεδιαστεί για να φέρεται συνεχώς στο σώμα του ασθενούς. Το φορητό σύστημα παράδοσης επιτρέπει

στους ασθενείς να εκτελούν τις καθημερινές τους δραστηριότητες ενώ λαμβάνουν θεραπεία.

Μια σειρά δημοσιεύσεων και παρουσιάσεων σε συνέδρια (2004-2010) διερεύνησαν το εύρος εφαρμογής των TTFields σε ποικίλα μοντέλα καρκίνου *in vitro* και *in vivo*, είτε μόνοι είτε σε συνδυασμό με πρότυπη χημειοθεραπεία (Gutin et al., 2012; Kirson et al., 2009). Αυτές οι μελέτες έδειξαν ότι τα TTFields ανέστειλαν αποτελεσματικά την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων σε διάφορες κυτταρικές σειρές *in vitro*. Επιπλέον, ο συνδυασμός των TTFields με διαφορετικούς χημειοθεραπευτικούς παράγοντες αποκάλυψε πρόσθετα θετικά αποτελέσματα (Kirson et al., 2009). Η αναστολή της ανάπτυξης του όγκου αναφέρθηκε επίσης σε μοντέλα ζώων *in vivo* (Gutin et al., 2012).



Εικόνα 4. Σχηματική αναπαράσταση του μηχανισμού δράσης των εναλλασσόμενων ηλεκτρικών πεδίων ο οποίος δρα αναστέλλοντας τη μίτωση (Ανατύπωση από: Giladi et al., 2015).

ΣΚΟΠΟΣ

Τα εναλλασσόμενα ηλεκτρικά πεδία επεξεργασίας όγκων (TTFields) αποτελούν μια νέα, καινοτόμο μέθοδο θεραπείας του γλοιοβλάστωματος, που βασίζεται στην παραγωγή ηλεκτρικών πεδίων χαμηλής έντασης ($> 0,7-3$ V/cm), ενδιάμεσης συχνότητας (200 kHz), τα οποία διοχετεύει κατευθείαν στον εγκέφαλο μέσω προσαρτημένων στο τριχωτό της κεφαλής. Καθώς αυξάνεται ο αριθμός των μελετών που αξιολογούν τη σκοπιμότητα των TTF, είναι απαραίτητο να εξεταστεί κατά πόσον τα αποτελέσματα της νέας θεραπευτικής μεθόδου είναι τουλάχιστον ισοδύναμα με αυτά της κλασικής χημειοθεραπείας. Συνεπώς, σκοπός αυτής της μελέτης ήταν:

1. να συνοψισθούν τα υπάρχοντα στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα των TTFields για το γλοιοβλάστωμα
2. να πραγματοποιηθεί μετα-ανάλυση των διαθέσιμων δεδομένων ώστε να εξαχθούν συμπεράσματα για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των TTFields
3. να αξιολογηθεί η ποιότητα των υπάρχοντων δεδομένων ώστε να προταθούν στόχοι μελλοντικής έρευνας πάνω στη συγκεκριμένη τεχνολογία.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Υλικά και Μέθοδος

Στρατηγική αναζήτησης και επιλογής άρθρων

Η παρούσα μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με το πρωτόκολλο που σχεδιάστηκε πριν την έναρξη της μελέτης και σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες PRISMA (Liberati et al., 2009). Μια διεξοδική βιβλιογραφική αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στις βάσεις δεδομένων Pubmed (Medline), στις βάσεις δεδομένων του Cochrane Central Register of Controlled Studies (CENTRAL) και Scopus (ELSEVIER) (τελευταία αναζήτηση: 10 Απριλίου 2017) χρησιμοποιώντας τους ακόλουθους όρους σε κάθε πιθανό συνδυασμό: “alternating electric fields”, “tumor-treating fields”, “novottf”, “ttfields”, “glioblastoma” και “brain cancer”. Τα κριτήρια για να συμπεριληφθούν τα υποψήφια άρθρα ήταν (1) πρωτότυπες μελέτες με ≥ 10 ασθενείς, (2) γραμμένες στην αγγλική γλώσσα, (3) δημοσιευμένες από το 1980 έως 2017, (4) διεξαγόμενες σε ανθρώπους και (5) που τα αποτελέσματά τους αναφέρονταν στη χρήση των TTFields σε ασθενείς με γλοιοβλάστωμα. Τυχόν αμφιβολίες σχετικά με τη συμπερίληψη ή τον αποκλεισμό των άρθρων συζητήθηκαν με την επιβλέπουσα καθηγήτρια της μελέτης (EA) μέχρι να επιτευχθεί συναίνεση, ώστε να συμπεριληφθούν τα άρθρα που ταιριάζουν καλύτερα στα κριτήρια. Επιπλέον, αξιολογήθηκε η βιβλιογραφία όλων των άρθρων που συμπεριλήφθηκαν για πρόσθετες δυνητικά επιλέξιμες μελέτες.

Εξαγωγή δεδομένων

Για κάθε επιλέξιμη μελέτη, τα δεδομένα που εξήχθησαν αφορούσαν τα δημογραφικά στοιχεία (αριθμός ασθενών, μέση ηλικία, φύλο, προηγούμενη θεραπεία) και τα πρωταρχικά (συνολική μέση επιβίωση, επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου, επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου στους 6 μήνες, επιβίωση σε 1-, 2-, έτη) και τα δευτερεύοντα τελικά σημεία (επιπλοκές).

Στατιστική ανάλυση

Με βάση τα εξαγόμενα δεδομένα, σχετικά με τις κατηγορικές μεταβλητές, υπολογίστηκαν ο σχετικός κίνδυνος (Odds Ratio - OR) και το διάστημα εμπιστοσύνης 95% (95% Confidence Interval - CI) χρησιμοποιώντας Fixed-Effects στατιστικό μοντέλο

(στατιστική μέθοδος Mantel-Haenszel). Αν $OR < 1$ η έκβαση ήταν πιο συχνή στην ομάδα ελέγχου. Οι συνεχείς μεταβλητές αξιολογήθηκαν με τη μέθοδο της σταθμισμένης μέσης διαφοράς (weighted mean difference; WMD) και με το διάστημα εμπιστοσύνης 95% (95% CI), με τη χρήση Fixed-Effects models (στατιστική μέθοδος Inverse Variance), κατάλληλα για τον υπολογισμό των εκτιμήσεων συγκεντρωτικού αποτελέσματος (pooled effect estimates). Στις περιπτώσεις όπου $WMD < 0$, οι τιμές στην ομάδα ελέγχου ήταν υψηλότερες. Παρόλο που το στατιστικό μοντέλο Random-Effects παρέχει ένα μεγαλύτερο εύρος συμπερασμάτων, επιλέξαμε το Fixed-Effects model επειδή είναι στατιστικά κατάλληλο για το συνδυασμό ενός πολύ μικρού αριθμού μελετών. Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών αξιολογήθηκε μέσω του στατιστικού στοιχείου Cochran Q και με την εκτίμηση του I^2 (Higgins et al., 2011).

Στις περιπτώσεις όπου πολλαπλές μελέτες ανέλυναν τον ίδιο πληθυσμό (δηλαδή σειρές από το ίδιο νοσοκομείο), μόνο η μεγαλύτερη σε δείγμα ή σε διάρκεια μελέτη (εάν το δείγμα ήταν παρόμοια) συμπεριλήφθηκε στη μετα-ανάλυση.

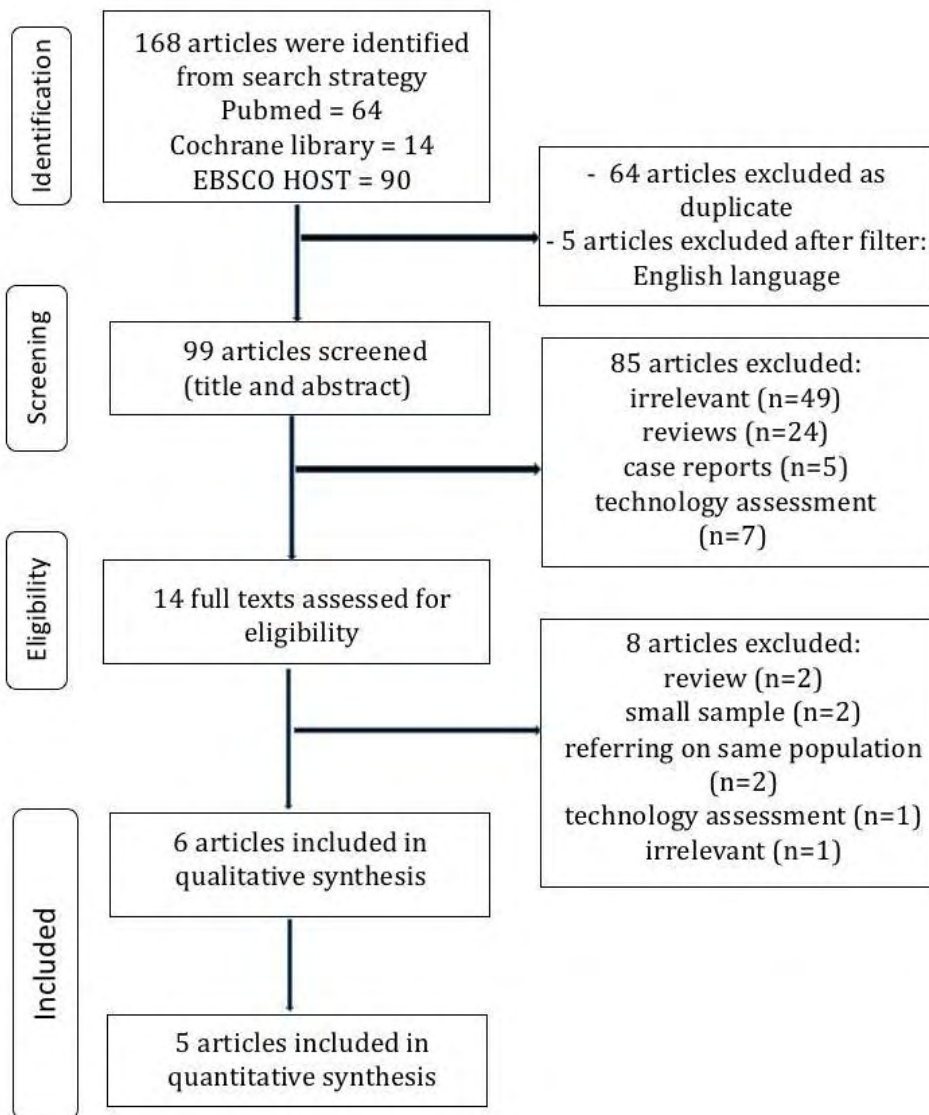
Αξιολόγηση ποιότητας και σφάλματος δημοσίευσης

Η κλίμακα αξιολόγησης της ποιότητας Newcastle-Ottawa (Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale; NOS) (Stang, 2010) χρησιμοποιήθηκε ως εργαλείο αξιολόγησης για τις μη τυχαιοποιημένες μελέτες (μη-TM). Το εύρος της κλίμακας κυμαίνεται από 0 έως 9 αστέρια. Μελέτες με βαθμολογία ίση ή μεγαλύτερη από πέντε θεωρήθηκαν ότι έχουν επαρκή μεθοδολογική ποιότητα για να συμπεριληφθούν. Οι τυχαιοποιημένες μελέτες (Randomized Controlled Trials – RCTs) αξιολογήθηκαν για τη μεθοδολογική τους ποιότητα με τα εργαλεία που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση του κινδύνου μεροληψίας (risk bias) σύμφωνα με το Cochrane Handbook για Systematic Reviews of Interventions (GSE, 2010).

Η ύπαρξη του σφάλματος δημοσίευσης (publication bias) εκτιμήθηκε με την οπτική επιθεώρηση των funnel plots. Δεν μπορούσε να αξιολογηθεί περαιτέρω χρησιμοποιώντας τη στατιστική δοκιμασία κατά Egger (Egger, 1997), διότι ο αριθμός των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση δεν ήταν επαρκής (μικρότερος από 10), θέτοντας έτσι σε κίνδυνο την αξιοπιστία του τεστ.

Επιλογή άρθρων και δημογραφικά στοιχεία ασθενών

Το διάγραμμα ροής της βιβλιογραφικής έρευνας παρουσιάζεται στην **Εικόνα 5**. Εκ των 168 άρθρων που ανευρέθησαν στο Pubmed, CENTRAL και Scopus, συμπεριλήφθηκαν τελικά έξι μελέτες στην ποιοτική ανάλυση (Kirson et al., 2007; Kirson et al., 2009; Mrugala et al., 2014; Stupp et al., 2012; Stupp et al., 2015; Wong et al., 2015). Πέντε μελέτες ήταν συγκριτικές και συμπεριλήφθηκαν στην ποσοτική ανάλυση. Ο σχεδιασμός της μελέτης ήταν προοπτικός (prospective) σε 3 μελέτες (Kirson 2007; Kirson 2009; Mrugala 2014) και τυχαία-ελεγχόμενη (randomized controlled trial, RCT) σε 2 μελέτες (Stupp 2012; Stupp 2015). Οι μελέτες που περιελήφθησαν διεξήχθησαν στις ΗΠΑ (Kirson 2007; Mrugala 2014), Ισραήλ (Kirson 2009) και Ελβετία (Stupp 2012; Stupp 2015) και δημοσιεύθηκαν μεταξύ 2007 και 2015. Το μέγεθος δείγματος των ασθενών στους οποίους χρησιμοποιήθηκαν TTFIELDS κυμάνθηκε από 10 έως 457 ασθενείς. Το συνολικό μέγεθος δείγματος ήταν 1426 ασθενείς για την ποιοτική ανάλυση και 1389 για την ποσοτική ανάλυση. Όσον αφορά την ποσοτική ανάλυση (μετα-ανάλυση), 807 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με TTFIELDS και 582 ασθενείς υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία. Χαρακτηριστικά των μελετών που συγκρίνουν τα αποτελέσματα μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με TTFIELDS και την ομάδα ελέγχου παρέχονται στον **Πίνακα 1**. Διεξήγαμε μία ανάλυση Πρόθεσης-για-θεραπεία (Intention-to-treat) σχετικά με τα τελικά σημεία επιβίωσης και μία ανάλυση ανά πρωτόκολλο (Per-protocol) σχετικά με τα τελικά σημεία ασφάλειας και επιπλοκών. Η αξιολόγηση κλίμακας Newcastle-Ottawa για όλες τις μελέτες παρουσιάζεται στον **Πίνακα 1** και η αξιολόγηση ποιότητας των RCTs παρουσιάζεται στον Πίνακα 2. Οι τιμές των ORs, I^2 και p value για όλα τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον **Πίνακα 3**.



Εικόνα 5. Το διάγραμμα ροής της αναζήτησης στις βιβλιογραφικές βάσεις δεδομένων (Ανατύπωση από: Magouliotis et al., submitted).

Πίνακας 1. Τα στοιχεία δημοσίευσης κάθε μελέτης, σε συνδυασμό με τη χώρα προέλευσης, τη χρονική περίοδο, το είδος της μελέτης, τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά του όγκου, το είδος της παρέμβασης, τον αριθμό των ασθενών, το ποσοστό των γυναικών, τη μέση ηλικία, το σκορ στην κλίμακα Karnofsky Performance Status και το σκορ στην κλίμακα Newcastle-Ottawa Scale (NOS) παρουσιάζονται σε αυτό τον πίνακα. (Ανατύπωση από: Magouliotis et al., submitted).

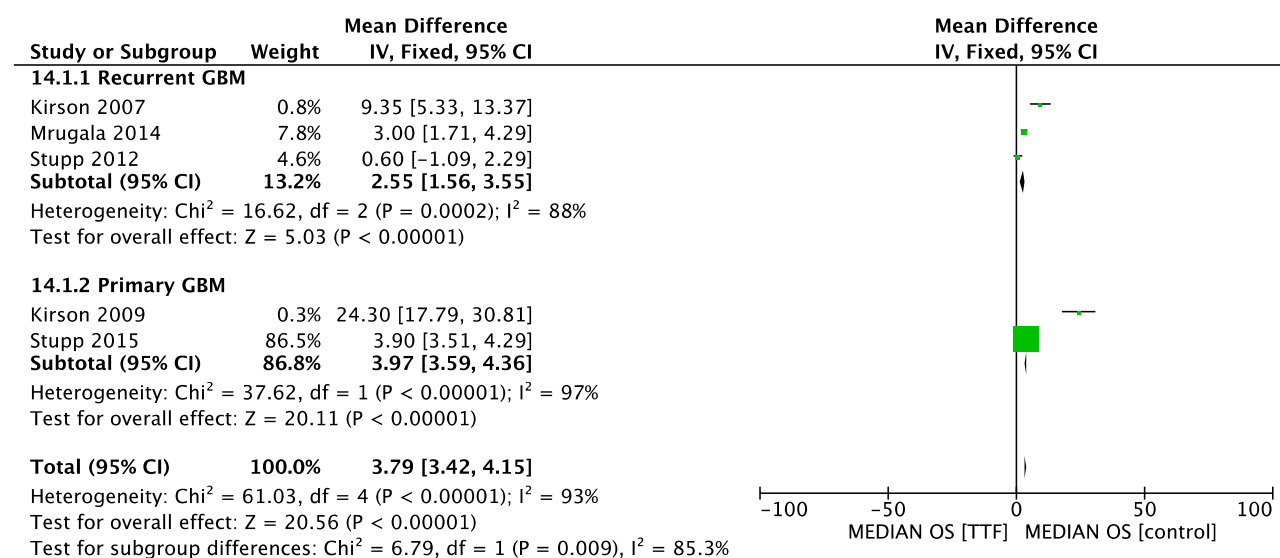
STUDY ID, YEAR	JOURNAL	STATE	TIME PERIOD	STUDY DESIGN	PATHOLOGY	INTERVENTION	PATIENTS		FEMALE		MEAN AGE		KPS, % (range)		NOS
							n		(%)		(RANGE)		(RANGE)	TTF	
							TTF	Control	TTF	Control	TTF	Control	TTF	Control	
Kirson et al., 2007 [14]	PNAS	USA	-	P	Recurrent GBM	TTFields only	10	225	30%		-	-	-	-	6
Kirson et al., 2009 [15]	BMC Medical Physics	Israel	-	P	Primary GBM	TTFields + temozolamide	10	18	-	-	-	-	-	-	6
Mrugala et al., 2014 [16]	Seminars in Oncology	USA	10/2011- 11/2013	P	Recurrent GBM	TTFields ± chemotherapy	457	117*	32.4%	-	55 (18-86)	-	80 (10-100)	80 (50-100)	6
Stupp et al., 2012 [17]	Eur J Cancer	Switzerl and	9/2006- 5/2009	RCT	Recurrent GBM	TTFields vs. physician's choice chemotherapy	120	117	23%	38%	54 (24-80)	54 (29-74)	80 (50-100)	80 (50-100)	-
Stupp et al., 2015 [18]	JAMA	Switzerl and	7/2009- 11/2014	RCT	Primary GBM	TTFields + temozolamide	210	105	33%	36%	57 (20-83)	58 (21-80)	90 (60-100)	90 (60-100)	-
Wong et al., 2015 [19]	Cancer Medicine	USA	11/2011- 12/2013	R	Recurrent GBM	TTFields + bevacizumab ± TCCC	37	-	38.2%	-	57 (30-77)	-	70	70	6

Πίνακας 2. Αξιολόγηση της ποιότητας (Quality Assessment) των τυχαιοποιημένων μελετών που συμπεριλήφθηκαν (Ανατύπωση από: Magouliotis et al., submitted).

References	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting
Stupp et al., 2012 [17]	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk
Stupp et al., 2015 [18]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk

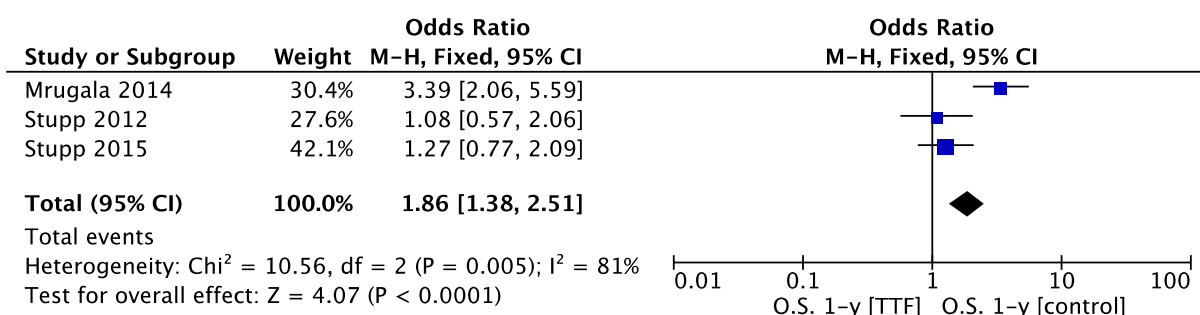
Αποτελεσματικότητα των TTFields

Η μέση συνολική επιβίωση (Overall Survival; OS) ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα των TTFields (WMD: 3.79 [95% CI: 3.42, 4.15], $p < 0.00001$) (Εικόνα 6). Σύμφωνα με την ανάλυση υποομάδων, η μέση OS αυξήθηκε σε ασθενείς με υποτροπιάζον γλοιοβλάστωμα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με TTFields (WMD: 2,55 [95% CI: 1,56, 3,55], $p < 0,00001$) και πρωτοπαθές γλοιοβλάστωμα (WMD: 3,97 [95% CI: 4.36], $p < 0.00001$).

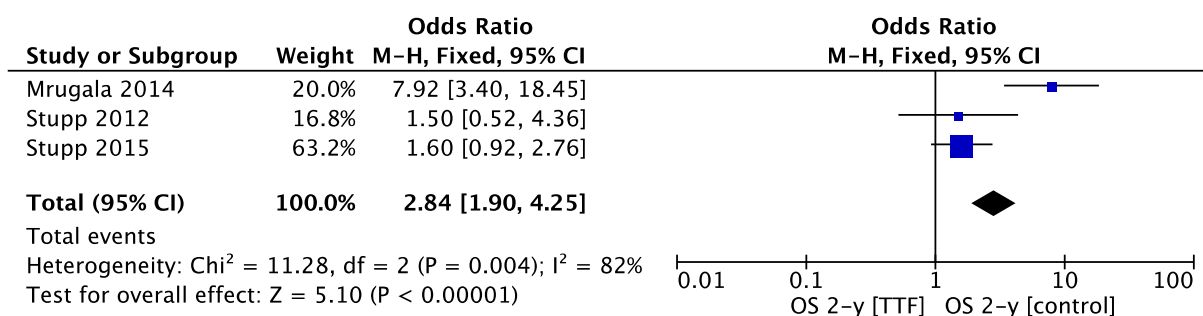


Εικόνα 6. Forest Plot που περιγράφει τη διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών σχετικά με τη μέση συνολική επιβίωση (Median Overall Survival) (Ανατύπωση από: Magouliotis et al., submitted).

Τρεις μελέτες (Mrugala 2014; Stupp 2012; Stupp 2015) αξιολόγησαν την OS σε ένα χρόνο μετά την επέμβαση (Εικόνα 7). Σύμφωνα με την ανάλυση μας, η OS ένα χρόνο μετά την επέμβαση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα των TTFIELDS (OR: 1,86 [95% CI: 1,38, 2,51], $p < 0,0001$). Η OS στα δύο χρόνια μετεγχειρητικά αυξήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν TTFIELDS (OR: 2,84 [95% CI: 1,90, 4,25], $p < 0,00001$) (Εικόνα 8). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά όσον αφορά την OS τρία χρόνια μετά την επέμβαση (OR: 2,07 [95% CI: 0,96, 4,47], $p = 0,06$). Ωστόσο, αυτή ήταν μια ανάλυση με δύο άκρα και τα δεδομένα από τη μελέτη PRiDe δεν ήταν διαθέσιμα, δημιουργώντας έτσι ένα συγκεκριμένο περιορισμό.

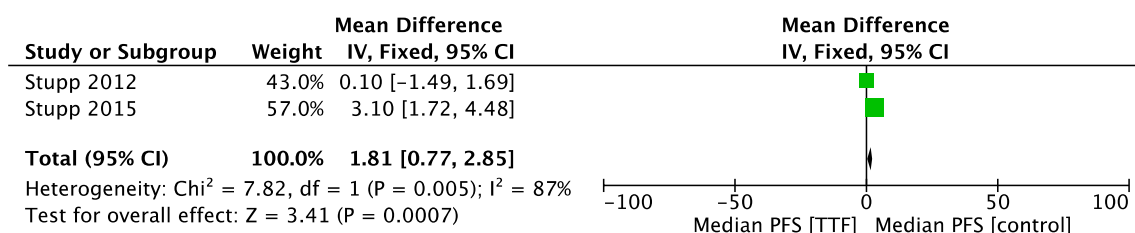


Εικόνα 7. Forest Plot που περιγράφει τη διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών σχετικά με τη συνολική επιβίωση μετά από ένα έτος (Overall Survival at 1 year) (Ανατύπωση από: Magouliotis et al., submitted).

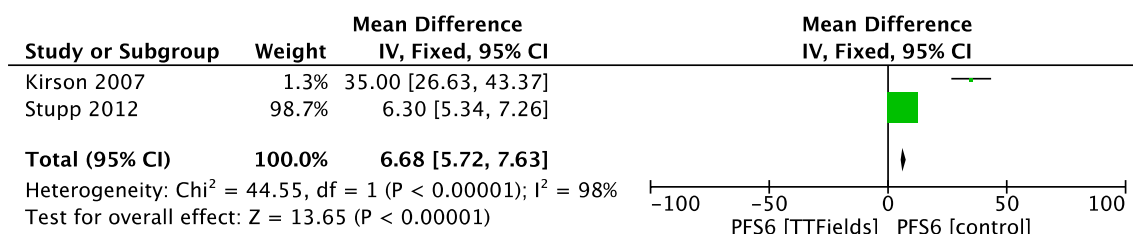


Εικόνα 8. Forest Plot που περιγράφει τη διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών σχετικά με τη συνολική επιβίωση μετά από 2 έτη (Overall Survival at 2 year) (Ανατύπωση από: Magouliotis et al., submitted).

Για την αξιολόγηση της μέσης επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (Progression Free Survival, PFS) πραγματοποιήθηκε μια ανάλυση δύο άκρων (**Εικόνα 9**). Σύμφωνα με τα ευρήματά μας, η μέση PFS αυξήθηκε σημαντικά στην ομάδα θεραπείας με TTFields σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (WMD: 1,81 [95% CI: 0,77, 2,85], $p=0,0007$). Η μέση επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου στους έξι μήνες (Progression Free Survival 6 – PFS6) αυξήθηκε σημαντικά στην ομάδα των TTFields (WMD: 6,68 [95% CI: 5,72, 7,63], $p<0,00001$) (**Εικόνα 10**).



Εικόνα 9. Forest Plot που περιγράφει τη διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών σχετικά με τη μέση επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου (Median Progression Free Survival) (Ανατύπωση από: Magouliotis et al., submitted).

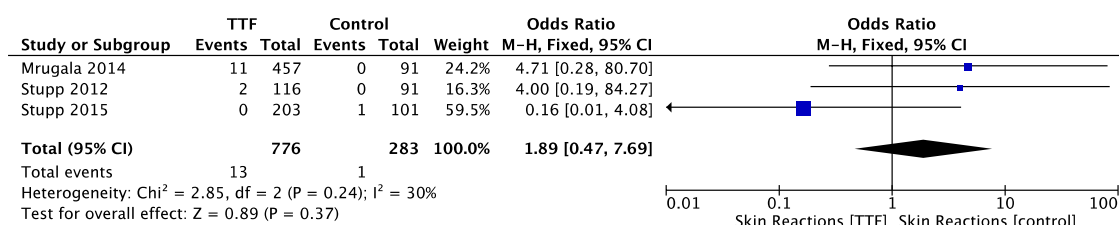


Εικόνα 10. Forest Plot που περιγράφει τη διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών σχετικά με την επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου μετά από 6 μήνες (Ανατύπωση από: Magouliotis et al., submitted).

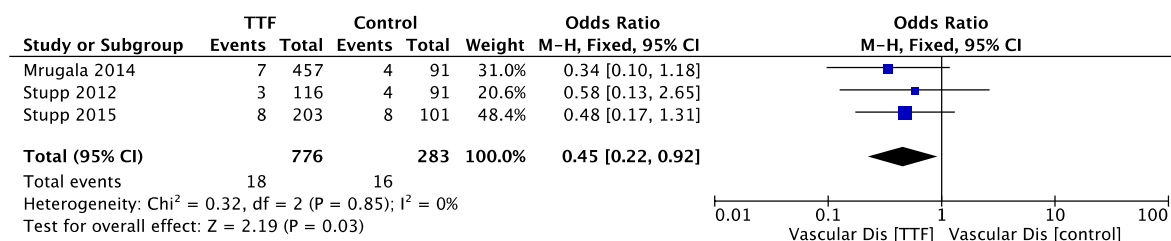
Ασφάλεια και επιπλοκές των TTFields

Σύμφωνα με την ανάλυση τριών άκρων που διεξήγαμε, η συχνότητα εμφάνισης δερματικών αντιδράσεων ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών που είτε υποβλήθηκαν σε TTFields, είτε ανήκαν στην ομάδα ελέγχου (OR: 1,89 [95% CI: 0,47, 7,69], $p=0,37$)

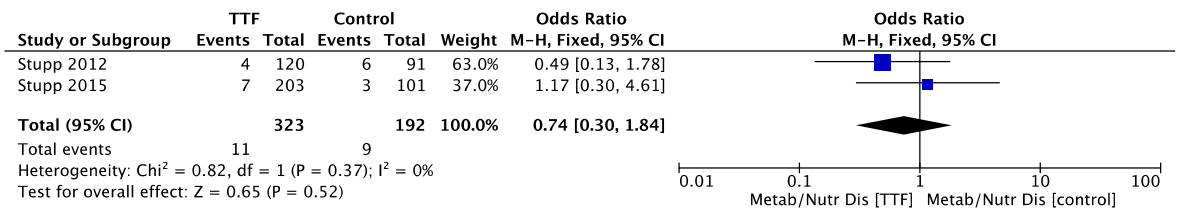
(**Εικόνα 11**). Επιπλέον, η συχνότητα εμφάνισης αγγειακών διαταραχών (OR: 0,45 [95% CI: 0,22, 0,92], $p=0,03$) (**Εικόνα 12**), λοιμώξεων (OR: 0.40 [95% CI: 0.21, 0.76], $p=0.005$) και γαστρεντερικών διαταραχών (OR: 0.28 [95% CI: 0.17, 0.47], $p<0.00001$) αυξήθηκαν στην ομάδα ελέγχου. Επίσης, η συχνότητα μεταβολικών και θρεπτικών διαταραχών (**Εικόνα 13**) ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων (OR: 0,74 [95% CI: 0,30, 1,84], $p=0,52$). Ακόμη, η συχνότητα εμφάνισης νευρολογικών διαταραχών ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα ελέγχου (OR: 0,57 [95% CI: 0,41, 0,79], $p=0,0007$) (**Εικόνα 14**). Αντίθετα, οι ασθενείς και στις δύο ομάδες παρουσίασαν παρόμοια συχνότητα κεφαλαλγίας (OR: 0,94 [95% CI: 0,49, 1,81], $p=0,86$) και ψυχιατρικών διαταραχών (OR: 0,97 [95% CI: 0.47, 2.01]; $p=0.93$).



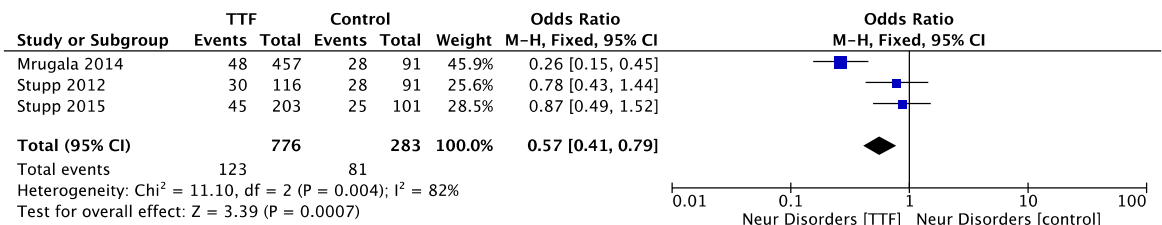
Εικόνα 11. Forest Plot που περιγράφει τη διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών σχετικά με τη συχνότητα εμφάνισης δερματολογικών αντιδράσεων (Ανατύπωση από: Magouliotis et al., submitted).



Εικόνα 12. Forest Plot που περιγράφει τη διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών σχετικά με τη συχνότητα εμφάνισης αγγειακών επιπλοκών (Ανατύπωση από: Magouliotis et al., submitted).



Εικόνα 13. Forest Plot που περιγράφει τη διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών σχετικά με τη συχνότητα εμφάνισης μεταβολικών διαταραχών και διαταραχών της θρέψης (Ανατύπωση από: Magouliotis et al., submitted).



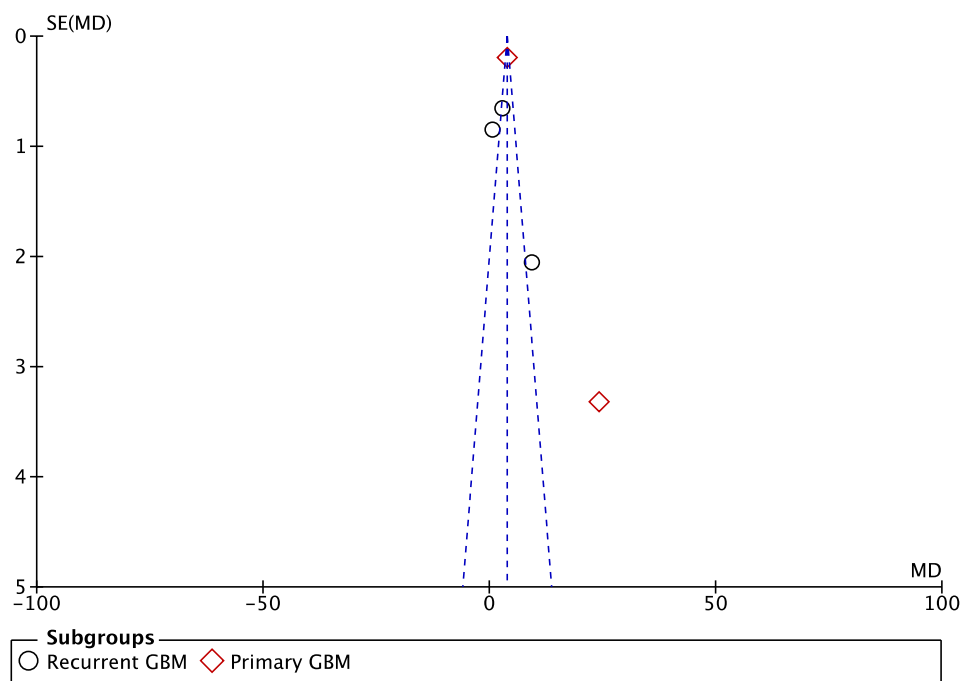
Εικόνα 14. Forest Plot που περιγράφει τη διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών σχετικά με τη συχνότητα εμφάνισης νευρολογικών αντιδράσεων (Ανατύπωση από: Magouliotis et al., submitted).

Πίνακας 3. Συνοπτική παρουσίαση των αποτελεσμάτων της μετα-ανάλυσης για τις κατηγορικές και τις συνεχείς μεταβλητές (Ανατύπωση από: Magouliotis et al., submitted).

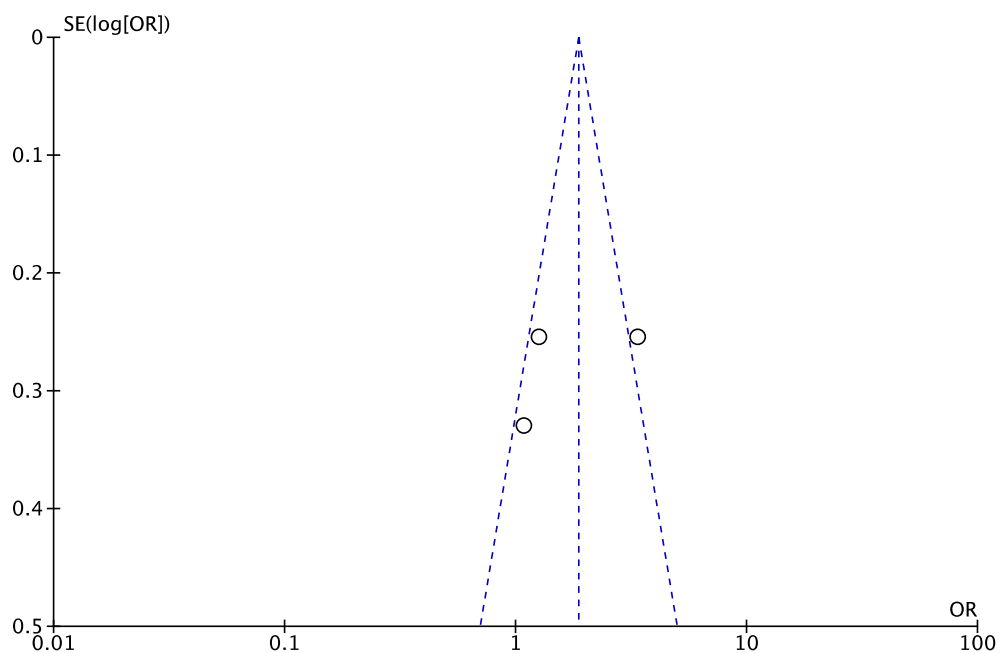
Categorical Outcomes	n	OR (95% CI)*	Heterogeneity	
			<i>I</i> ²	<i>p</i>
OS Survival 1-yr	3	1.86 [1.38, 2.51]	81 %	0.005
OS Survival 2-yrs	3	2.84 [1.90, 4.25]	82 %	0.004
OS Survival 3-yrs	2	2.07 [0.96, 4.47]	0 %	0.53
Skin reactions	3	1.89 [0.47, 7.69]	30 %	0.24
Neurological Disorders	3	0.57 [0.41, 0.79]	82 %	0.004
Headache	3	0.94 [0.49, 1.81]	0 %	0.96
Psychiatric Disorders	3	0.97 [0.47, 2.01]	0 %	0.62
Vascular Disorders	3	0.45 [0.22, 0.92]	0 %	0.85
Infections	3	0.40 [0.21, 0.76]	69 %	0.04
Gastrointestinal Disorders	3	0.28 [0.17, 0.47]	86 %	0.0009
Metabolism and Nutrition Disorders	2	0.74 [0.30, 1.84]	0 %	0.37
Continuous outcomes	n	WMD (95% CI)	<i>I</i> ²	<i>p</i>
Median PFS	2	1.81 [0.77, 2.85]	87 %	0.005
Median PFS6	2	6.68 [5.72, 7.63]	98 %	< 0.00001
Median OS	5	3.79 [3.42, 4.15]	93 %	< 0.00001

Σφάλμα δημοσίευσης

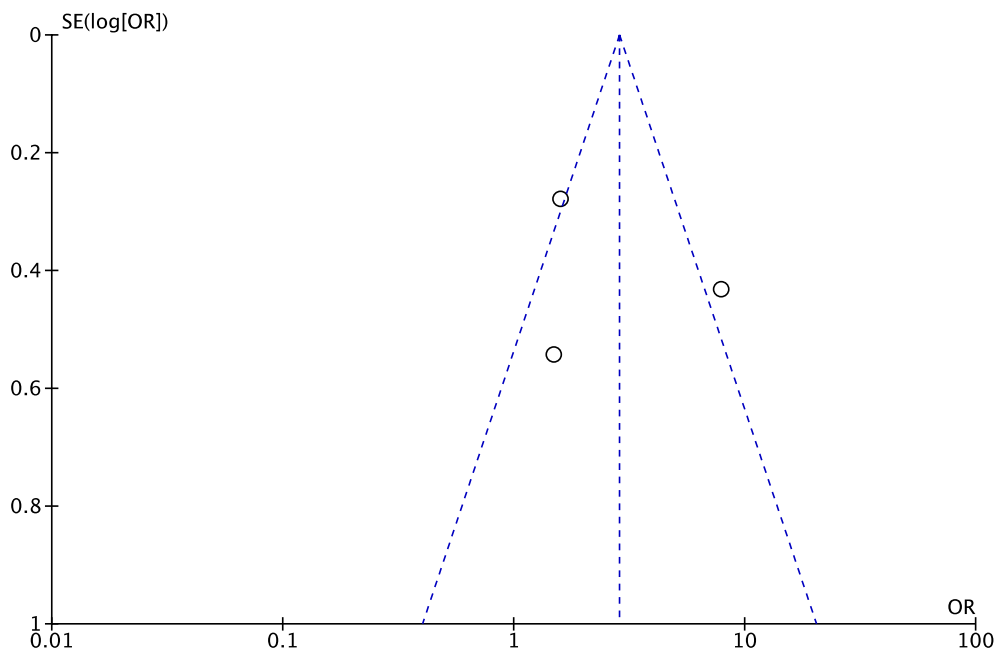
Η ετερογένεια ήταν χαμηλή όσον αφορά τις κατηγορικές μεταβλητές. Αντίθετα, η ετερογένεια ήταν υψηλή σε σχέση με τις συνεχείς μεταβλητές. Τα funnel plots που δημιουργήθηκαν για να εκτιμηθεί το σφάλμα δημοσίευσης παρουσιάζονται στα **Εικόνες 15-23**. Οι ασυμμετρίες που διαπιστώθηκαν οφείλονται κυρίως στον μικρό αριθμό των περιλαμβανομένων μελετών, αποδεικνύοντας κατά συνέπεια ότι είναι απαραίτητες περισσότερες τυχαίοποιημένες μελέτες για την εξάλειψη του σφάλματος. Η δοκιμασία κατά Egger δεν πραγματοποιήθηκε λόγω του μικρού αριθμού των μελετών που συμπεριλήφθηκαν.



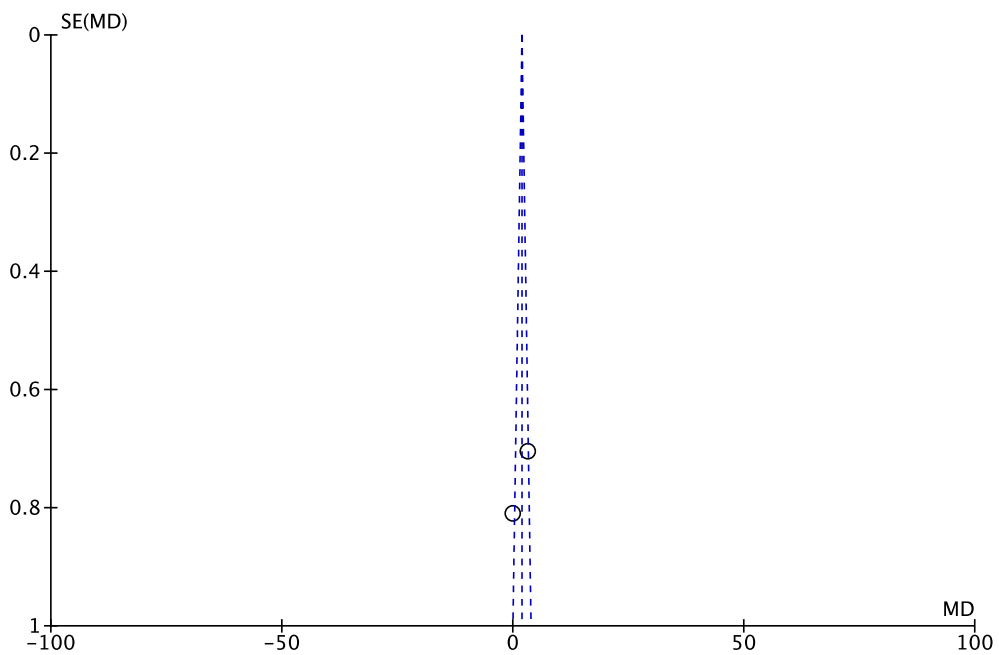
Εικόνα 15. Funnel plot σχετικά με τη μέση συνολική επιβίωση (Ανατύπωση από: Magouliotis et al., submitted).



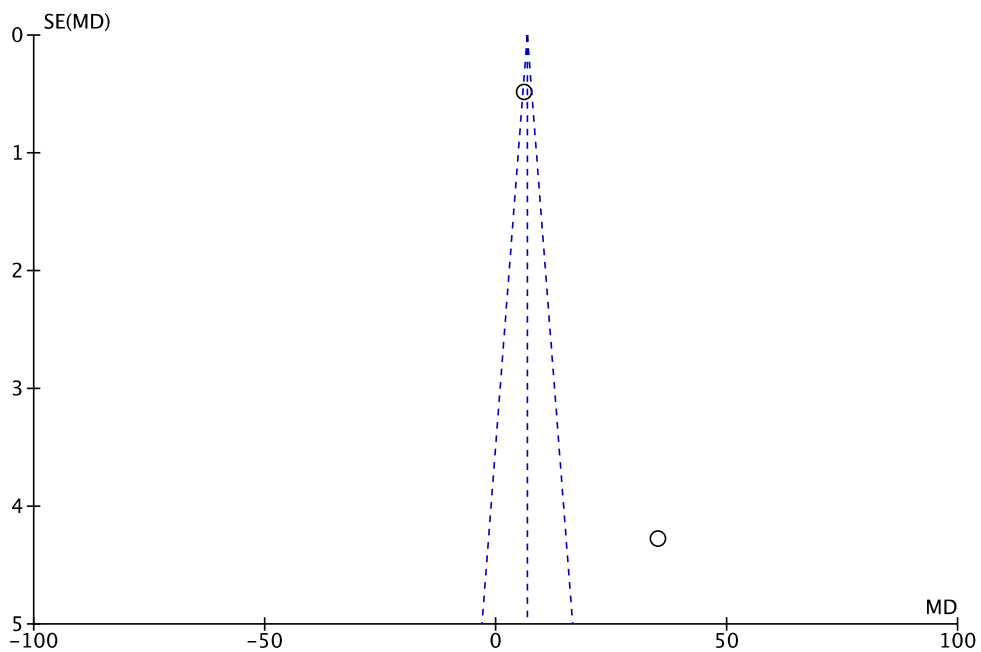
Εικόνα 16. Funnel plot σχετικά με τη μέση συνολική επιβίωση μετά από 1 έτος (Ανατύπωση από: Magouliotis et al., submitted).



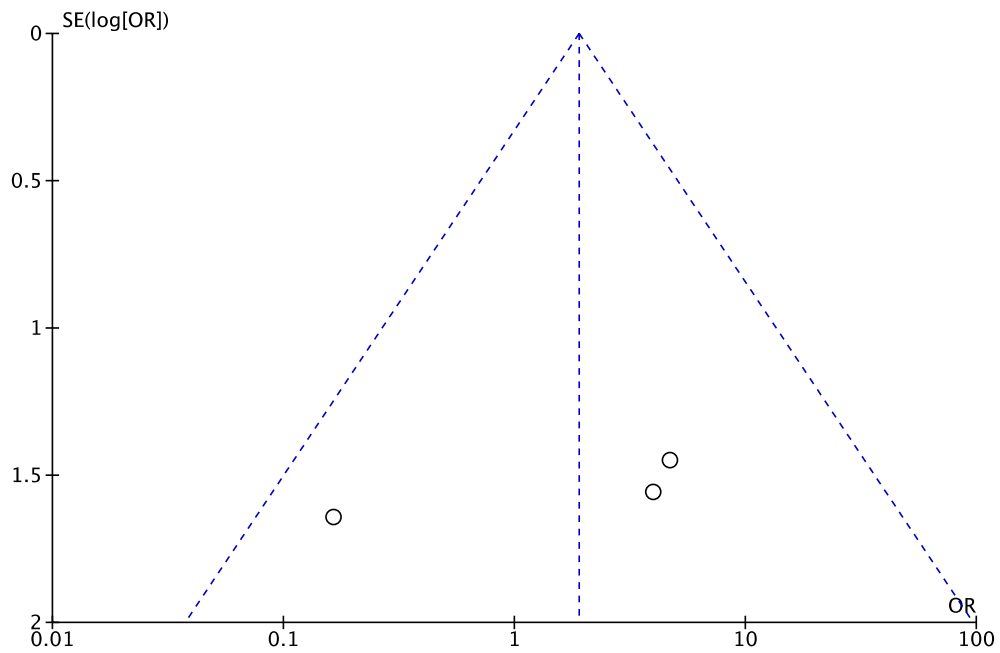
Εικόνα 17. Funnel plot σχετικά με τη μέση συνολική επιβίωση μετά από 2 έτη (Ανατύπωση από: Magouliotis et al., submitted).



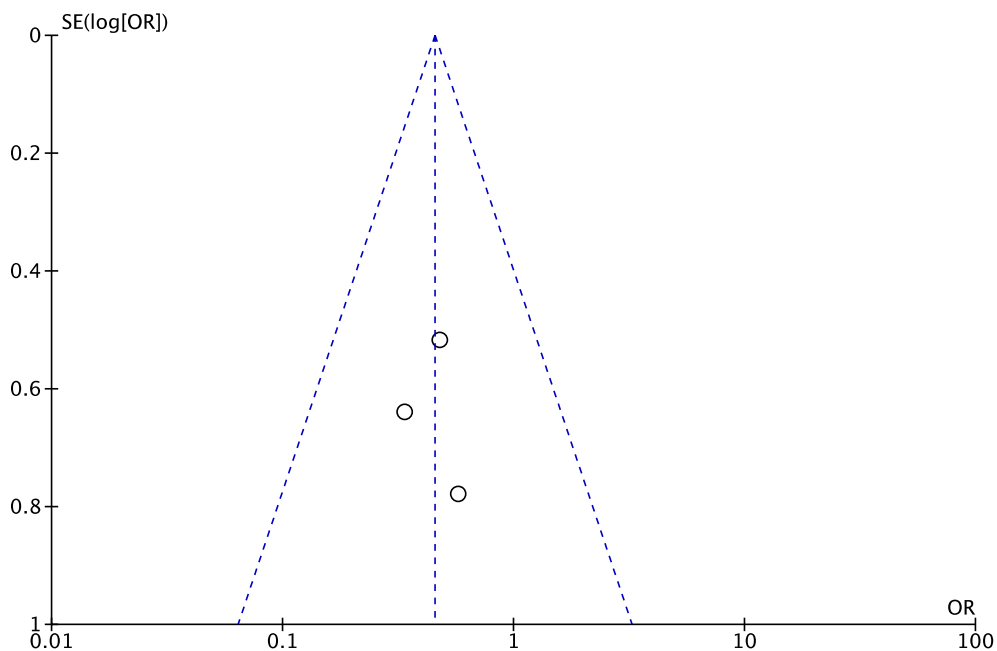
Εικόνα 18. Funnel plot σχετικά με τη μέση επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου (Ανατύπωση από: Magouliotis et al., submitted).



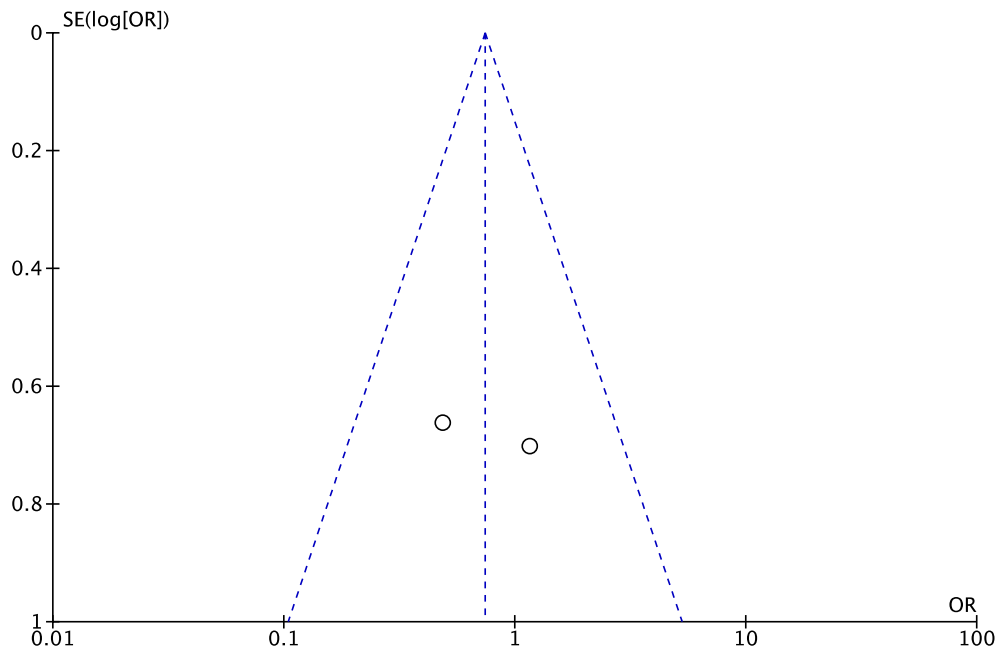
Εικόνα 19. Funnel plot σχετικά με τη μέση επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου μετά από 6 μήνες (Ανατύπωση από: Magouliotis et al., submitted).



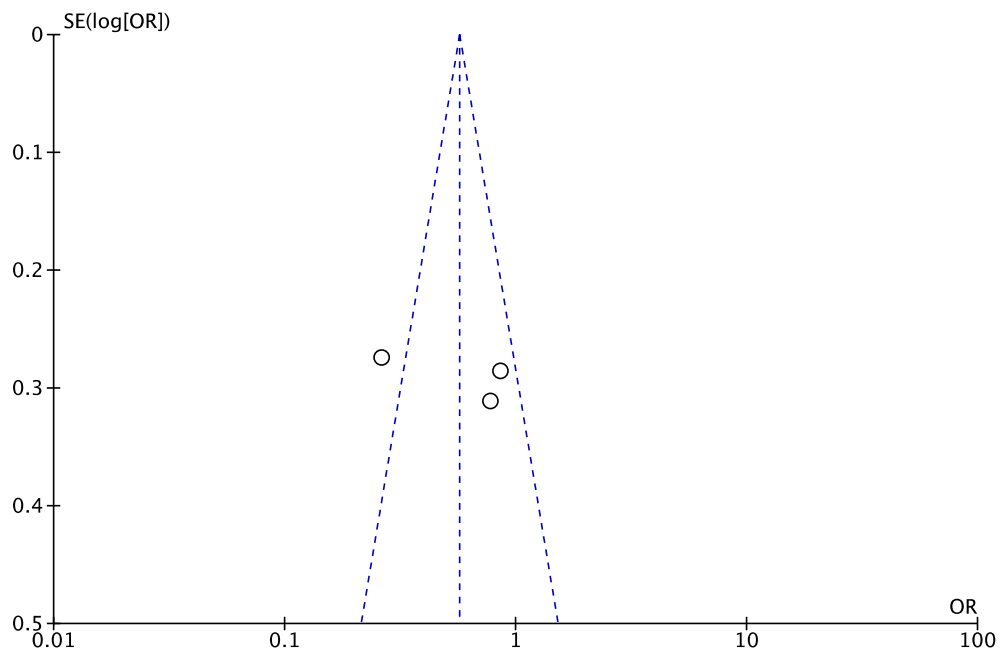
Εικόνα 20. Funnel plot σχετικά με τη συχνότητα εμφάνισης δερματολογικών αντιδράσεων.
(Ανατύπωση από: Magouliotis et al., submitted).



Εικόνα 21. Funnel plot σχετικά με τη συχνότητα εμφάνισης αγγειακών επιπλοκών
(Ανατύπωση από: Magouliotis et al., submitted).



Εικόνα 22. Funnel plot σχετικά με τη συχνότητα εμφάνισης μεταβολικών επιπλοκών (Ανατύπωση από: Magouliotis et al., submitted).



Εικόνα 23. Funnel plot σχετικά με τη συχνότητα εμφάνισης νευρολογικών επιπλοκών (Ανατύπωση από: Magouliotis et al., submitted).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η χρήση εναλλασσόμενων ηλεκτρικών πεδίων ως μία αντιμιτωτική θεραπεία εναντίον του καρκίνου είναι μια σχετικά νέα στρατηγική θεραπείας στη διαχείριση του γλοιοβλαστώματος. Αυτή η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση συμπεριέλαβε 6 άρθρα που αξιολόγησαν τα TTFields ως μια νέα μέθοδο θεραπείας για το γλοιοβλάστωμα, οι οποίες δημοσιεύθηκαν μεταξύ του 2007 και του 2015. Επί του παρόντος δεν εντοπίστηκε παρόμοια μετα-ανάλυση στη διεθνή βιβλιογραφία.

Η παρούσα μελέτη καταδεικνύει ότι τα TTFields συνδέονται με καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και την επιβίωση. Σύμφωνα με την ανάλυσή μας, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TTFields παρουσίασαν αυξημένη μέση OS, OS μετά από 1 και 2 χρόνια, PFS και PFS6. Παρατηρήθηκε μία τάση αυξημένης OS στα τρία χρόνια όσον αφορά την ομάδα TTFields. Ωστόσο, αυτή ήταν μια ανάλυση βασισμένη σε δεδομένα από δύο μόνο μελέτες, που δεν περιελάμβανε στοιχεία από τη μελέτη PRiDe (Mrugala 2014), και με μικρό πληθυσμό, δημιουργώντας έτσι έναν ορισμένο περιορισμό. Είναι πιθανό ότι εάν τα συνολικά δεδομένα του EF14 ήταν διαθέσιμα, η διαφορά θα ήταν σημαντική. Σύμφωνα με την ανάλυση υποομάδων, οι ασθενείς με πρωτοπαθές ή υποτροπιάζον γλοιοβλάστωμα είχαν αυξημένη μέση OS όταν υποβλήθηκαν σε αγωγή με TTFields.

Η αποτελεσματικότητα των TTFields στο υποτροπιάζον γλοιοβλάστωμα αξιολογήθηκε αρχικά από μία μελέτη που παερέθετε δεδομένα βασισμένα σε σειρά περιστατικών (case-series) που έλαβαν μόνο TTFields (Kirson 2007). Τα ελπιδοφόρα αποτελέσματα αυτής της πρώτης μελέτης επιβεβαιώθηκαν περαιτέρω από την τυχαιοποιημένη μελέτη EF-11 (Stupp 2012). Σε αυτή τη μελέτη (Stupp 2012) οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία στην ομάδα των TTFields και στην ομάδα που έλαβε την καλύτερη επιλογή χημειοθεραπείας σύμφωνα με την κρίση του ογκολόγου. Πολλές post-hoc μελέτες αξιολόγησαν περαιτέρω τα αποτελέσματα αυτής της δοκιμής. Στο ίδιο πλαίσιο, μια μονοκεντρική μελέτη (Kirson 2009) αξιολόγησε τη χρήση των TTFields για πρωτοπαθές γλοιοβλάστωμα, παρουσιάζοντας αυξημένες OS και PFS όσον αφορά τους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με TTFields. Αυτά τα ευρήματα αποτέλεσαν τη βάση μιας μεγαλύτερης, τυχαιοποιημένης μελέτης, της μελέτης EF-14 (Stupp 2015). Σύμφωνα με αυτή τη μελέτη (Stupp 2015), τα TTFields μετά από χειρουργική επέμβαση με συγχορήγηση χημειοραδιοθεραπείας συνδέονται με αυξημένες PFS και μέση OS σε σύγκριση με την θεραπεία με τεμοζολαμίδη μόνο.

Πίνακας 4. Παρουσίαση των, επί του παρόντος, ενεργών τυχαιοποιημένων μελετών.
(Ανατύπωση από: Magouliotis et al., submitted).

Registry ID	STUDY ID	ENDPOINTS	PHASE	START DATE	PRIMARY COMPLETION DATE
NCT01756729	NovoTTF-100A in recurrent GBM (Post-approval study)	OS, neurocognitive function, genetic profiling of tumors along with correlation with response to NovoTTF-100A treatment, adverse events	IV	12-2012	1-2018
NCT01894061	NovoTTF-100A with concomitant bevacizumab (Avastin) in recurrent GBM	PFS, objective response rate based on RANO Criteria, adverse events, OS, TTP, neurocognitive function, QOL	II	06/2013	12/2014
NCT01925573	NOVOTTF-100A + bevacizumab + hypofractionated stereotactic irradiation Bevacizumab - Naive Recurrent GBM (GCC 1344)	Adverse events w/ Grade 3 or high toxicity		15/2014	12/2016
NCT01954576	NovoTTF Therapy in Recurrent GBM	ORR (CR + PR + SD) (bevacizumab-naive), ORR (CR + PR + SD) (bevacizumab refractory), genetic signature of response (CR + PR + SD), genetic signature of response (CR + PR) & SD, PFS in bevacizumab-naive & bevacizumab-refractory GBM, QOL	II	10/2013	05/2016

Διάφοροι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της πολυ-επίπεδης διαχείρισης του υποτροπιάζοντος γλοιοβλαστώματος, ανάλογα με την εμπειρία του ιατρού και του ιστορικού του ασθενούς. Στις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν, σε περιπτώσεις πρωτοπαθούς γλοιοβλαστώματος χρησιμοποιήθηκε τεμοζολαμίδη, ενώ στις μελέτες που μελετούσαν ασθενείς με υποτροπιάζον γλοιοβλάστωμα χρησιμοποιήθηκε είτε η χημειοθεραπεία επιλογής του ιατρού είτε το χημειοθεραπευτικό φάρμακο bevacizumab, όπως φαίνεται στον **Πίνακα 4**.

Οι γαστρεντερολογικές, αγγειακές και αιματολογικές παρενέργειες που υπάρχουν κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας ήταν σημαντικά λιγότερες σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με TTFields. Επιπλέον, η συνολική ανάλυση των νευρολογικών διαταραχών έδειξε χαμηλότερο ποσοστό των συγκεκριμένων συμπτωμάτων στην ομάδα TTFields. Η πιθανή εξήγηση είναι ότι η πρόοδος της νόσου ήταν ο κύριος οδηγός της νευρολογικής έκπτωσης στην ομάδα ελέγχου. Οι πιο συνηθισμένες νευρολογικές διαταραχές ήταν κεφαλαλγία, επιληπτικές κρίσεις, γνωστικές διαταραχές και σπασμοί. Σύμφωνα με την ανάλυση των υποομάδων μας, δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά όσον αφορά τη συχνότητα εμφάνισης κεφαλαλγίας μόνο μεταξύ των δύο ομάδων.

Δεδομένου ότι οι συστοιχίες των TTFields συνδέονται με επιπλοκές από το δέρμα, οι κύριες παρενέργειες αυτής της θεραπείας παραμένουν ο ερεθισμός του δέρματος και το ερύθημα, με λιγότερες συχνές τις διαβρώσεις και τα έλκη. Ωστόσο, σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας η συχνότητα εμφάνισης δερματικών λοιμώξεων ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων. Στη μελέτη τους, οι Lacouture et al. (2014) περιγράφουν ορισμένες προληπτικές στρατηγικές για τα δερματολογικά ανεπιθύμητα συμβάντα σχετικά με το ξύρισμα και την προετοιμασία του τριχωτού της κεφαλής, τη χρήση ισοπροπυλικής αλκοόλης και τις αλλαγές των συστοιχιών που εφάπτονται στο κρανίο σε τακτική βάση. Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την εκδήλωση δερματολογικών επιπλοκών είναι η ταυτόχρονη χορήγηση χημειοθεραπείας, η τοποθέτηση των συστοιχιών πάνω στις τομές κρανιοτομής ή μηχανισμών, η υπεριδρωσία ή η συστηματική χορήγηση υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών. Η αντιμετώπιση δερματικών αντιδράσεων περιλαμβάνει τοπικά κορτικοστεροειδή και αντιβιοτικά, όταν ενδείκνυται, ενώ για πιο σοβαρές δερματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες η διακοπή του TTFields για 2-7 ημερών φαίνονται επαρκώς αποτελεσματική (Lacouture et al., 2014).

Αυτή η μετα-ανάλυση καταδεικνύει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των TTFields ως μια νέα αντιμτωτική θεραπεία για το GBM. Παρ' όλα αυτά, επιδεικνύει επίσης την ανάγκη για πρόσθετες μελέτες που αξιολογούν τα TTFields, καθώς επί του παρόντος

υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από μόνο δύο τυχαιοποιημένες μελέτες [17,18] (μία εκτιμά το υποτροπιάζον γλοιοβλάστωμα και η άλλη το πρωτοπαθές γλοιοβλάστωμα). Ιδανικά, αυτές θα ήταν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, με προοπτικό σχεδιασμό και μεγαλύτερη παρακολούθηση. Με βάση τα πρώιμα πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα, έχουν ξεκινήσει επί του παρόντος τέσσερις δοκιμές και αξιολογούν ενεργά το ρόλο των TTFields για υποτροπιάζον GBM (Πίνακας), ενώ τα τελικά αποτελέσματα (Stupp 2017) από το EF-14 πρόκειται να δημοσιευθούν.

Οι περιορισμοί της παρούσας μετα-ανάλυσης αντανακλούν τους περιορισμούς των μελετών που συμπεριλήφθηκαν. Δύο μελέτες (33,3%) ήταν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, τρεις μελέτες (50%) ήταν προοπτικές και μία ήταν αναδρομική μελέτη (16,7%). Επιπλέον, ο μικρός αριθμός των περιλαμβανομένων μελετών αποτελεί ένα ορισμένο σφάλμα δημοσίευσης.

Από την άλλη πλευρά, τα πλεονεκτήματα αυτής της μελέτης είναι (1) το σαφές πρωτόκολλο εξαγωγής δεδομένων, (2) τα καλά καθορισμένα κριτήρια εξαίρεσης μελετών, (3) η αναζήτηση σε τρεις διαφορετικές βάσεις δεδομένων, (4) η ποιοτική αξιολόγηση των μελετών που περιλαμβάνονται και (5) η λεπτομερή παρουσίαση των αποτελεσμάτων της εξαγωγής και ανάλυσης δεδομένων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η παρούσα μετα-ανάλυση εντόπισε 6 μελέτες που αξιολόγησαν τη χρήση των TTFields για την αντιμετώπιση του γλοιοβλαστώματος. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης υποδεικνύουν ότι η θεραπεία με TTFields σχετίζεται με αυξημένη μέση OS, OS μετά από ένα και δύο χρόνια, μέση PFS, μέση PFS6 και λιγότερα ανεπιθύμητα συμβάντα που σχετίζονται με χημειοθεραπεία. Δεν αναφέρθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά την εμφάνιση δερματικών αντιδράσεων. Αυτά τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνευτούν με προσοχή λόγω του μικρού αριθμού τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών. Νεότερες μελέτες, οι οποίες είναι σήμερα δραστικές, με μεγαλύτερη σαφήνεια τόσο σε πρωτογενή όσο και σε δευτερογενή αποτελέσματα, όπως το OS, PFS και οι επιπλοκές TTFields αναμένεται να αποδείξουν περαιτέρω την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των TTFields για η θεραπεία του γλοιοβλαστώματος.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Barani IJ, Larson DA. Radiation therapy of glioblastoma. *Cancer Treatment and Research*. 2015; 163:49–73. DOI: 10.1007/978-3-319-12048-5_4 [PubMed: 25468225]
2. Bleeker, Fonnet E.; Molenaar, Remco J.; Leenstra, Sieger (2012). "Recent advances in the molecular understanding of glioblastoma". *Journal of Neuro-Oncology*. 108 (1): 11–27. PMC 3337398 PMID 22270850. doi:10.1007/s11060-011-0793-0.
3. Bloch O, Han SJ, Cha S, Sun MZ, Aghi MK, McDermott MW, Parsa AT. Impact of extent of resection for recurrent glioblastoma on overall survival. *Journal of Neurosurgery*. 2012; 117:1032–1038. DOI: 10.3171/2012.9.JNS12504 [PubMed: 23039151]
4. Brandes AA, Bartolotti M, Francheschi E. Second surgery for recurrent glioblastoma: Advantages and pitfalls. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2013; 13:583–587. DOI: 10.1586/era.13.32 [PubMed: 23617349]
5. Celldex Therapeutics, Inc. Data safety and monitoring board recommends Celldex’s phase 3 study of RINTEGA® (rindopepimut) in newly diagnosed glioblastoma be discontinued as it is unlikely to meet primary overall survival endpoint in patients with minimal residual disease. 2016 [Press release]. Retrieved from <http://ir.celldex.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=959021>.
6. Chao, KSC.; Perez, CA.; Brady, LW.; Marinetti, T. Management of adult central nervous system tumors. In: Chao, KSC.; Perez, CA.; Brady, LW., editors. *Radiation oncology: Management decisions*. 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins; Philadelphia, PA: 2011. p. 146-191.
7. Chapter 5.16". *World Cancer Report 2014*. World Health Organization. 2014. ISBN 9283204298.
8. Chen TC, Da Fonseca CO, Schönthal AH (2015). "Preclinical development and clinical use of perillyl alcohol for chemoprevention and cancer therapy". *American Journal of Cancer Research*. 5 (5): 1580–93. PMC 4497427 PMID 26175929.
9. Davis ME, Stoiber AM. Glioblastoma multiforme: Enhancing survival and quality of life. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2011; 15:291–297. DOI: 10.1188/11.CJON.291-297 [PubMed: 21624864]
10. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315(7109):629–34.

11. Ellor SV, Pagano-Young TA, Avgeropoulos NG. Glioblastoma: Background, standard treatment paradigms, and supportive care considerations. *Journal of Law, Medicine, and Ethics*. 2014; 42:171–182. DOI: 10.1111/jlme.12133
12. Franceschi E, Bartolotti M, Tosoni A, Bartolini S, Sturiale C, Fioravanti A, Brandes AA. The effect of re-operation on survival in patients with recurrent glioblastoma. *Anticancer Research*. 2015; 35:1743–1748. [PubMed: 25750337]
13. Franceschi E, Tosoni A, Bartolini S, Mazzocchi V, Fioravanti A, Brandes AA. Treatment options for recurrent glioblastoma: Pitfalls and future trends. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2009; 9:613–619. DOI: 10.1586/era.09.23 [PubMed: 19445578]
14. Gallego, O (August 2015). "Nonsurgical treatment of recurrent glioblastoma.". *Current oncology (Toronto, Ont.)*. 22 (4): e273–81. PMC 4530825 Freely accessible. PMID 26300678. doi:10.3747/co.22.2436
15. Ghebeh, H; Bakr, MM; Dermime, S (2008). "Cancer stem cell immunotherapy: The right bullet for the right target". *Hematology/oncology and stem cell therapy*. 1 (1): 1–2. PMID 20063521. doi:10.1016/s1658-3876(08)50053-7.
16. Giladi, M., Schneiderman, R.S., Voloshin, T, et al., (2015). Mitotic spindle disruptions by alternating electric fields leads to improper chromosome segregation and mitotic catastrophe in cancer cells. *Scientific Reports*, 5, 18046. doi:10.1038/srep18046
17. Gutin, P.H., & Wong, E.T. (2012). Noninvasive application of alternating electric fields in glioblastoma: A fourth cancer treatment modality. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 126–131. doi:10.14694/EdBook_AM.2012.32.126
18. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration. 2011 Available from www.cochrane-handbook.org
19. H.J. GSE. (2011) *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [updated March 2011]*
20. Hofman FM, Stathopoulos A, Kruse CA, Chen TC, Schijns VE (2013). "Immunotherapy of malignant gliomas using autologous and allogeneic tissue cells". *Anticancer Agents in Medicinal Chemistry*. 10 (6): 462–70. PMC 3999913 PMID 20879986.
21. Kanner AA, Wong ET, Villano JL, Ram Z, EF-11 Investigators: Post hoc analyses of intention-to-treat population in phase III comparison of NovoTTF-

- 100A™ system versus best physician's choice chemotherapy. *Semin Oncol* 41 Suppl 6:S25–S34, 2014
22. Keles GE, Anderson B, Berger MS. The effect of extent of resection on time to tumor progression and survival in patients with glioblastoma multiforme of the cerebral hemisphere. *Surgical Neurology*. 1999; 52:371–379. DOI: 10.1016/S0090-3019(99)00103-2 [PubMed: 10555843]
 23. Kirson ED, Dbaly V, Tovaryš F, et al. Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors. *PNAS* 2007 www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0702916104
 24. Kirson ED, Schneiderman RS, Dbalý V, et al. Chemotherapeutic treatment efficacy and sensitivity are increased by adjuvant alternating electric fields (TTFIELDS). *BMC Medical Physics* 2009 doi:10.1186/1756-6649-9-1
 25. Krex, D.; Klink, B.; Hartmann, C.; Von Deimling, A.; Pietsch, T.; Simon, M.; Sabel, M.; Steinbach, J. P.; et al. (2007). "Long-term survival with glioblastoma multiforme". *Brain*. 130 (10): 2596–606. PMID 17785346. doi:10.1093/brain/awm204.
 26. Kuhnt D, Becker A, Ganslandt O, Bauer M, Buchfelder M, Nimsky C. Correlation of the extent of tumor volume resection and patient survival in surgery of glioblastoma multiforme with high-field intraoperative MRI guidance. *Neuro-Oncology*. 2011; 13:1339–1348. DOI: 10.1093/neuonc/nor133 [PubMed: 21914639]
 27. Lacouture ME, Davis ME, 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. *Seminars in Oncology*, Vol 41, No 3, Suppl 4, June 2014, pp S1-S14 <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminoncol.2014.03.011>
 28. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan Z.L, Shi, W. DeMonte F, Sawaya R. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: Prognosis, extent of resection, and survival. *Journal Neurosurgery*. 2001; 95:190–198.
 29. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al., The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration, *PLoS Med*. 6 (2009) e1000100.
 30. Martinez, Ramon; Schackert, Gabriele; Yaya-Tur, Ricard; Rojas-Marcos, Iñigo; Herman, James G.; Esteller, Manel (2006). "Frequent hypermethylation of the DNA repair gene MGMT in long-term survivors of glioblastoma multiforme". *Journal of Neuro-Oncology*. 83 (1): 91–3. PMID 17164975. doi:10.1007/s11060-006-9292-0.

31. McGirt MJ, Chaichana KL, Gathinji M, Attenello FJ, Than K, Olivi A, Quiñones-Hinojosa AR. Independent association of extent of resection with survival in patients with malignant brain astrocytoma. *Journal of Neurosurgery*. 2009; 110:156–162. DOI: 10.3171/2008.4.17536 [PubMed: 18847342] National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Central nervous system cancers [v.1.2015]. 2015 Retrieved from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf.
32. Moviglia, GA; Carrizo, AG; Varela, G; Gaeta, CA; Paes De Lima, A; Farina, P; Molina, H (2008). "Preliminary report on tumor stem cell/B cell hybridoma vaccine for recurrent glioblastoma multiforme". *Hematology/oncology and stem cell therapy*. 1 (1): 3–13. PMID 20063522. doi:10.1016/s1658-3876(08)50054-9.
33. Mrugala MM, Engelhard HH, Tran DD, et al. Clinical Practice Experience With NovoTTF-100A™ System for Glioblastoma: The Patient Registry Dataset (PRiDe). *Seminars in Oncology* 2014 <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminoncol.2014.09.010>
34. Mukherjee D, Quiñones-Hinojosa A. Impact of extent of resection on outcomes in patients with high-grade gliomas. In: Hayat, MA., editor. *Tumors of the central nervous system*. Vol. Vol. 2. Springer; San Francisco, CA: 2011. p. 173-179.
35. Peterson A, Bansal A, Hofman F, Chen TC, Zada G (2014). "A systematic review of inhaled intranasal therapy for central nervous system neoplasms: an emerging therapeutic option". *Journal of Neurooncology*. 116 (3): 437–46. PMID 24398618. doi:10.1007/s11060-013-1346-5.
36. Ram Z, Gutin PH, Stupp R: NO-55. Subgroup and quality of life analyses of the phase III clinical trial of NovoTTF-100A versus best standard chemotherapy for recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol* 12 (Suppl 4):iv48—iv49, 2010.
37. Ram Z, Wong ET, Gutin PH: NO-50. Comparing the effect of NovoTTF to bevacizumab in recurrent GBM: a post-hoc subanalysis of the phase III trial data. *Neuro Oncol* 13 (Suppl 3):iii52, 2011
38. Roder C, Bisdas S, Ebner FH, Honegger J, Naegele T, Ernemann U, Tatagiba M. Maximizing the extent of resection and survival benefit of patients in glioblastoma surgery: High-field iMRI versus conventional and 5-ALA-assisted surgery. *European Journal of Surgical Oncology*. 2014; 40:297–304. DOI: 10.1016/j.ejso.2013.11.022 [PubMed: 24411704]

39. Salacz ME, Watson KR, Schomas DA. Glioblastoma: Part I. Current state of affairs. *Missouri Medicine*. 2011; 108:187–194. [PubMed: 21736079]
40. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*, 25 (2010), pp. 603–605.
41. Shaw, E.G; Seiferheld, W; Scott, C; Coughlin, C; Leibel, S; Curran, W; Mehta, M (2003). "Reexamining the radiation therapy oncology group (RTOG) recursive partitioning analysis (RPA) for glioblastoma multiforme (GBM) patients". *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 57 (2): S135–6. doi:10.1016/S0360-3016(03)00843-5.
42. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: A randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncology*. 2006; 7:392–401. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70665-9 [PubMed: 16648043]
43. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Mirimanoff RO. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. 2005; 352:987–996. DOI: 10.1056/NEJMoa043330 [PubMed: 15758009]
44. Stupp R, Wong ET, Kanner AA, et al. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: A randomised phase III trial of a novel treatment modality. *European Journal of Cancer* 48 (2012) 2192–2202 <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2012.04.011>
45. Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, 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. doi:10.1001/jama.2015.16669
46. Stupp R, Hegi ME, Idhahbi 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. *Cancer Research* 77(13 Supplement):CT007-CT007 · July 2017 DOI: 10.1158/1538-7445.AM2017-CT007
47. Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AM, Dubbink HJ, Beerepoot LV, Hanse MC, van den Bent MJ. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): A

- randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncology*. 2014; 15:943–953. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70314-6 [PubMed: 25035291]
48. Tobias, A; Ahmed, A; Moon, KS; Lesniak, MS (February 2013). "The art of gene therapy for glioma: a review of the challenging road to the bedside.". *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 84 (2): 213–22. PMC 3543505 PMID 22993449. doi:10.1136/jnnp-2012-302946
 49. Wilson TA, Karajannis MA, Harter DH. Glioblastoma multiforme: State of the art and future therapeutics. *Surgical Neurology International*. 2014; 5:64–62. DOI: 10.4103/2152-7806.132138 [PubMed: 24991467]
 50. Wong ET, Lok E, Swanson KD. Clinical benefit in recurrent glioblastoma from adjuvant NovoTTF-100A and TCCC after temozolomide and bevacizumab failure: a preliminary observation. *Cancer Med*. 2015 Mar;4(3):383-91. doi: 10.1002/cam4.421.
 51. Wong ET, Ram Z, Gutin PH, Stupp R: OT-09. Updated survival data of the phase III clinical trial of NovoTTF-100A versus best standard chemotherapy for recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol* 13 (Suppl 3):iii87, 2011
 52. Yang L, Guo G, Niu XY, Liu J (2015). "Dendritic Cell-Based Immunotherapy Treatment for Glioblastoma Multiforme.". *Biomed. Res. Int*. 2015: 717530. PMC 4488155 Freely accessible. PMID 26167495. doi:10.1155/2015/717530. Archived from the original on 2016-09-24.