

Les applications thérapeutiques de l'électricité en médecine

# Les champs électriques alternés : une nouvelle modalité thérapeutique en oncologie

Les cellules contiennent des ions et des molécules polarisées, ce qui les rend sensibles à l'action de champs électriques (1). En physiologie cellulaire, ces effets dépendent principalement de la magnitude du différentiel de potentiel entre les électrodes (l'intensité du champ) et la fréquence du courant.



Zellen enthalten Ionen und polarisierte Moleküle, die sie empfindlich gegenüber der Wirkung von elektrischen Feldern (1) machen. In der Zellphysiologie, sind diese Effekte in erster Linie abhängig von der Grösse der Potentialdifferenz zwischen den Elektroden (die Feldstärke) und der aktuellen Frequenz des Stroms.

En laboratoire et en clinique, les champs électriques alternés (CEA) montrent une grande variété d'effets sur les tissus biologiques : A des fréquences très basses (inférieures à 1 kHz), ils dépolarisent les cellules excitables telles les neurones ou les myocytes (2). Cette propriété est largement utilisée en clinique notamment pour les pacemakers ou les stimulateurs nerveux ou musculaires.

A des fréquences très élevées (supérieures aux MHz), un effet biologique très différent est observé puisque l'échauffement du tissu devient l'effet prépondérant en raison des pertes diélectriques. Cet effet sert de base aux traitements de radiofréquence ou de diathermie (3).

Les champs électriques de fréquences intermédiaires (entre quelques dizaines de KHz jusqu'au MHz) alternent à des fréquences trop rapides pour causer des dépolarisations musculaires ou nerveuses et n'induisent que peu d'échauffement par perte diélectrique. Ces champs sont en règle générale considérés comme n'ayant aucun effet biologique. Cependant un nombre d'effets mineurs ont été identifiés dans les tissus biologiques, tels l'alignement de particules microscopiques (4), rotation cellulaire (5), formation de pores tran-

sitoires dans la membrane cellulaire (électroporation) (6). A des intensités de champs très basses (2 V/cm) et des fréquences d'alternance intermédiaires (entre 100–300 kHz), Kirson et al. ont pu démontrer un effet d'inhibition spécifique sur la division cellulaire dans un modèle de culture cellulaire in vitro (7). Ceci est la résultante d'une réorganisation des microfilaments cellulaires (8) et de la redistribution de protéines membranaires (9). L'effet antitumoral est donc probablement la résultante de synergies entre a) une disruption de l'assemblage microtubulaire lors de la formation du fuseau mitotique, b) la formation de forces centripètes durant la mitose qui bloquent la séparation des deux cellules filles et induisent une dégradation des membranes cellulaires (10,7). Le premier effet est lié à la polarité intrinsèque des molécules de  $\beta$ -tubuline. Ces molécules vont donc s'aligner dans le champ électrique ce qui empêche leur polymérisation normale et la formation des microtubules nécessaires pour la division cellulaire. Pour le second effet, il est postulé qu'une cellule normale quiescente et qui ne se divise pas est soumise de façon uniforme aux lignes de forces générées par le champ électrique alterné et que celui-ci n'induit donc aucun effet sur le cytoplasme et le mouvement ou l'orientation des molécules. A l'opposé, la présence du sillon mitotique dans les cellules en division va modifier le champ électrique et créer des forces qui vont pousser de façon centripète les molécules vers le sillon mitotique et empêcher ainsi la division cellulaire (7). Cette inhibition de la mitose a pu être documentée dans de nombreuses lignées cellulaires tumorales y compris des lignées de glioblastome (7, 11).

## Tumor Treating Fields en clinique

Ces observations précliniques devaient cependant encore être démontrées chez les patients. Dans la mesure où les gliomes sont limités au cerveau, et que les cellules cérébrales normales ne se divisent pas, ils représentaient une cible idéale pour la validation de cette approche. Pour ceci, il a fallu développer un appareil électronique et des électrodes spécifiques capables de générer



Dr Andreas F. Hottinger  
Lausanne



Pr Roger Stupp  
Zurich



Fig. 1: Appareillage TTF avec a) de façon horaire les batteries sur le chargeur, l'électronique connectée à une batterie, un chargeur direct et les électrodes patches à coller sur le cuir chevelu. b) Exemple de patient portant l'appareil

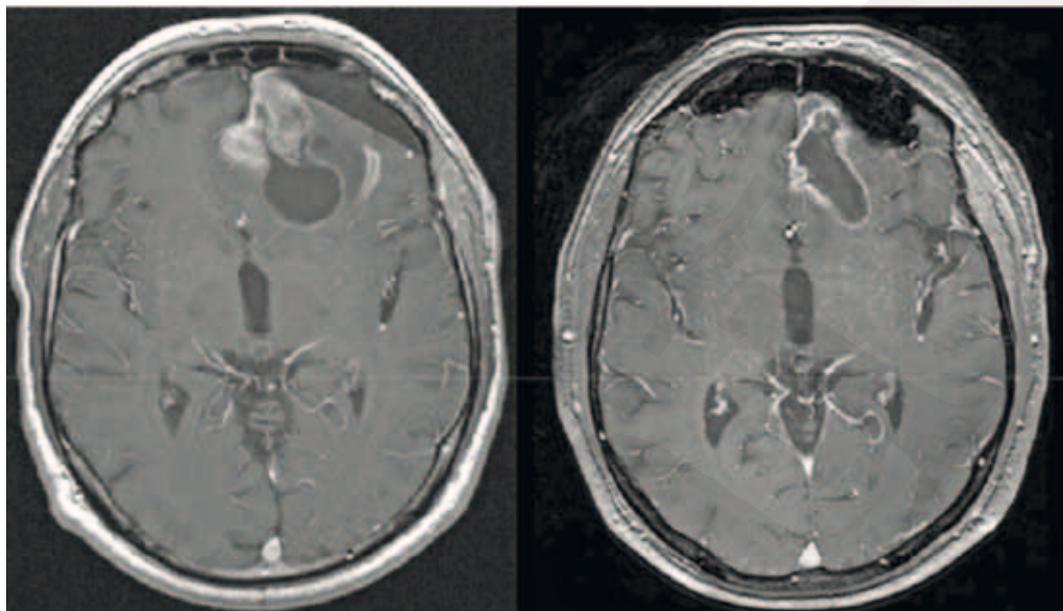
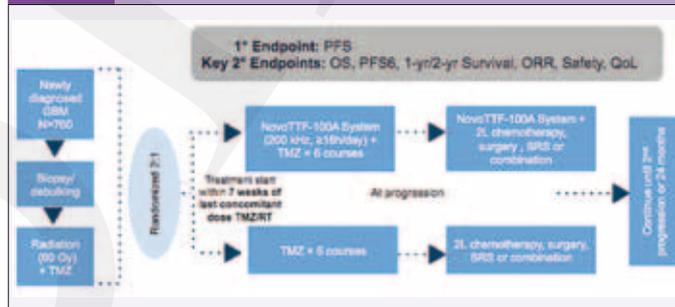


Fig. 2: Exemple de réponse radiologique sous traitement de TTF

et d'appliquer ces champs électriques chez les patients. L'appareil est alimenté par des batteries à haute puissance, ou peut être branché directement sur le réseau électrique (fig. 1). Cet appareillage doit être portable puisque l'application continue des champs électriques est nécessaire pour inhiber de façon durable la division des cellules cancéreuses. Pour faciliter le développement, la société Novocure Ltd a été fondée en 2000. Dans une première étude pilote, 10 patients avec un glioblastome récidivant ont été traités par cette approche, baptisée Tumor Treatment Fields (TTF; 2 V/200 KHz, produits par des électrodes de surface en contact avec la peau rasée de la tête). Les patients ont utilisé cet appareil en moyenne 18 heures par jour, 7 jours sur 7. La tolérance a été excellente et le principal événement indésirable a été le développement d'un érythème sur le cuir chevelu lié aux électrodes (chez 90% des patients). En particulier, aucune augmentation du risque de crise épileptique n'a pu être démontrée. Dans cette série, la survie sans progression et la survie globale médiane ont été de 26.1 et 62.2 semaines (10), ce qui représente des résultats encourageant face à des contrôles historiques (12). Ces résultats prometteurs ont pu être confirmés dans une deuxième étude qui a inclus, de façon non contrôlée des patients souffrant de glioblastome nouvellement diagnostiqués et en récurrence (12). Ces résultats devaient cependant être confirmés dans des études randomisées. Une première étude de phase-III a été effectuée entre 2006 et 2009 et a inclus 237 patients avec un glioblastome récidivant (sans limitation sur le nombre de récurrences antérieures) qui ont été randomisés (1:1) pour recevoir soit un traitement par TTF (120 patients), soit une chimiothérapie choisie par le médecin en charge (117 patients) (14). Cette étude a permis de démontrer l'innocuité de l'approche par TTF mais n'a pas pu montrer de différence statistiquement significative entre les 2 groupes de patients, que ce soit pour la survie sans progression (HR: 0.81, IC95%: 0.60–1.09) ou la survie globale (HR: 0.86; IC95% 0.66–1.12). La survie sans progression à 6 mois était de 21.4% (IC95%: 13.5–29.3) dans le groupe

FIG. 3 Plan thérapeutique de l'essai EF-14



TTF comparé à 15.1% (IC95%: 7.8–22.3) pour le groupe chimiothérapie (p=0.13). Il est cependant important de relever, que comme le nombre de récurrences antérieures n'était pas limité dans cette étude, près de 43% des patients ont été inclus lors de la 3ème récurrence ou plus. Ces patients sont en règle générale de mauvais candidats pour démontrer une efficacité thérapeutique au vu du stade avancé de leur maladie. Néanmoins, de façon intéressante, 14 patients sous TTF ont montré des réponses radiologiques partielles ou complètes, suggérant que cette approche peut en effet induire une inhibition de la division cellulaire chez ces patients (fig. 2).

Dans ce contexte il était important d'évaluer cette approche chez des patients souffrant de glioblastome nouvellement diagnostiqué. Une étude de phase-III (étude EF-14) a inclus 700 patients qui ont été randomisés (1:2), après avoir complété la radiochimiothérapie standard (RT 60 Gy en 30 fractions de 2 Gy et témozolomide 75 mg/m<sup>2</sup>/j), entre un traitement de maintenance par 6 cycles de témozolomide (150–200mg/m<sup>2</sup>/j 1–5 tous les 28 jours) versus le même traitement avec addition de TTF. Les champs électriques sont continués au minimum jusqu'à la 2ème progression tumorale pour assurer une

exposition suffisante aux champs électriques TTF (fig. 3). Le critère d'évaluation principal de l'étude a été défini comme prolongation significative de la survie sans progression, ainsi que la survie globale (secondary endpoint). Une analyse intérimaire avait été prévue d'emblée lorsque le 315ème patient inclus dans l'étude aurait un suivi minimal de 18 mois. Ces résultats ont été rapportés par R. Stupp lors de la session plénière au meeting annuel de la Société Américaine de Neurooncologie à Miami, USA le 15 Novembre 2014 (15). Les caractéristiques cliniques des patients étaient bien équilibrées entre les 2 groupes en ce qui concerne leur âge, index de performance, étendue de résection ainsi que le taux de méthylation du promoteur MGMT. Les patients sous traitement de TTF ont montré une survie sans progression médiane de 7.1 mois (IC: 5.9–8.2) vs 4.0 mois (IC: 3.0–4.3) pour le groupe contrôle (HR: 0.63, p=0.001). La survie globale médiane était de 19.6 mois (IC: 16.5–24.1) pour le bras TTF vs. 16.6 mois (IC: 13.5–19.1) pour le groupe contrôle (HR: 0.75, p=0.034). Ceci se traduit par une survie à 2 ans de 43% (IC: 36–50%) pour le groupe sous traitement de TTF comparé à 29% (IC: 21–39%) pour le groupe traité par chimiothérapie seule, soit une réduction du risque de décès de 25%. Suite à ce résultat exceptionnel d'une analyse précoce, le comité indépendant de surveillance a proposé de fermer l'étude et de mettre à disposition le dispositif TTF à tous les patients.

### Perspectives

Ces résultats confirment de manière définitive l'efficacité de cette approche par champs électriques alternés et permettent d'établir un nouveau standard de traitement pour les glioblastomes. Il aura lieu d'optimiser l'utilisation des Tumor Treating Fields, d'évaluer si une application intermédiaire permet la même efficacité, d'élucider les mécanismes et raison d'échappement à ce traitement, et d'identifier les patients qui profitent au maximum des TTF.

#### Dr Andreas F. Hottinger, MD-PhD

Départements des Neurosciences Cliniques et d'Oncologie  
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois et Université de Lausanne  
Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne  
andreas.hottinger@chuv.ch

#### Pr Roger Stupp, MD

Département d'oncologie & Centre de cancérologie  
Hôpital Universitaire de Zurich, 8091 Zurich  
roger.stupp@usz.ch

#### Références:

1. Voldman J. Electrical forces for microscale cell manipulation. *Annu Rev Biomed Eng* 2006;8:425-54
2. Palti Y. Stimulation of internal organs by means of externally applied electrodes. *J Appl Physiol* 1966;21:1619-23
3. Storm FK et al. Clinical radiofrequency hyperthermia: a review. *Natl Cancer Inst Monogr* 1982;61:343-50
4. Takashima S, Schwan HP. Alignment of microscopic particles in electric fields and its biological implications. *Biophys J*. 1985;47:513-8
5. Holzapfel C et al. Rotation of cells in an alternating electric field: theory and experimental proof. *J Membr Biol* 1982;67:13-26
6. Pawlowski P et al. Bioelectrorheological model of the cell. 5. Electrodestruction of cellular membrane in alternating electric field. *Biophys J* 1993;65:541-9
7. Kirson ED et al. Disruption of cancer cell replication by alternating electric fields. *Cancer Res* 2004;64:3288-95
8. Cho MR et al. Reorganization of microfilament structure induced by ac electric fields. *FASEB J* 1996;10:1552-8
9. Ryan TA et al. Molecular crowding on the cell surface. *Science* 1988;239:61-4
10. Kirson ED et al. Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:10152-7
11. Cucullo L et al. Very low intensity alternating current decreases cell proliferation. *Glia* 2005;51:65-72
12. Wong ET et al. Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 1999;17:2572-8
13. Kirson ED et al. Chemotherapeutic treatment efficacy and sensitivity are increased by adjuvant alternating electric fields (TTFields). *BMC Med Phys* 2009;9:1
14. Stupp R et al. *Eur J Cancer* 2012;48:2192-202
15. Stupp R et al. 2014, SNO Annual meeting

#### Message à retenir

- ◆ Au de là des tumeurs cérébrales, l'approche par champs électriques alternés offre une modalité de traitement oncologique supplémentaire qui peut être facilement combinée avec les autres approches telles que chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie
- ◆ Dans la mesure où le rationnel scientifique de cette approche dépend principalement des propriétés biophysiques des cellules cancéreuses, les résultats observés dans le glioblastome vont très certainement pouvoir être étendus à d'autres situations oncologiques qui présentent une charge tumorale localisée et accessible aux champs électriques
- ◆ Des essais cliniques sont déjà en cours pour les métastases cérébrales, les cancers du pancréas, de l'ovaire et les tumeurs du poumon non petites cellules
- ◆ Au cours de ces prochaines années il s'agira de trouver les meilleures façons d'intégrer cette modalité thérapeutique avec les traitements classiques et de comprendre de façon plus claire les mécanismes d'action des champs électriques alternés, non seulement sur les cellules tumorales, mais aussi sur les tissus sains

#### Take-Home Message

- ◆ Weit über die Hirntumoren hinaus bietet die Vorgehensweise mit Hilfe elektrischer Wechselfelder eine zusätzliche onkologische Behandlungsmethode, die leicht mit anderen Ansätzen wie Operation, Bestrahlung und Chemotherapie kombiniert werden kann
- ◆ Soweit der wissenschaftliche Hintergrund dieses Ansatzes hauptsächlich von biophysikalischen Eigenschaften dieser Krebszellen abhängt, werden die beim Glioblastom beobachteten Ergebnisse sicher auf andere onkologische Situationen, die eine lokalisierte Tumormasse aufweisen und für elektrische Felder zugänglich sind, ausgedehnt werden können
- ◆ Klinische Studien sind bereits im Gange für Hirnmetastasen, Krebserkrankungen der Bauchspeicheldrüse, Eierstock- und nicht-kleinzellige Tumoren der Lunge
- ◆ In den nächsten Jahren wird es darum gehen, die besten Möglichkeiten zu finden, diese Behandlungsmodalität mit den konventionellen Behandlungen zu kombinieren und die Wirkmechanismen von elektrischen Wechselfeldern nicht nur auf Tumorzellen, sondern auch auf gesunde Gewebe besser zu verstehen