



电子、语音版

· 论著 ·

新型肿瘤电场治疗仪治疗复发脑胶质母细胞瘤 的前瞻性、单中心、单臂探索性临床试验方案

罗承科¹, 许胜超¹, 周单², 陈迪康², 肖志强³, 陈凌⁴, 刘志雄¹

1. 中南大学湘雅医院神经外科, 湖南长沙 410008
2. 湖南安泰康成生物技术有限公司, 湖南长沙 410000
3. 中南大学湘雅医院癌变与靶向治疗研究中心, 湖南长沙 410008
4. 中国人民解放军总医院神经外科, 北京 100853

摘要: 多形性胶质母细胞瘤(GBM)是原发性脑肿瘤中恶性程度最高的一种肿瘤,不但进展迅速且预后极差。肿瘤电场治疗(TTF)已被批准用于治疗GBM且具有良好的疗效。但是,尚无有关中国GBM患者采用TTF治疗的临床资料。该文报告一项复发性GBM的前瞻性、单中心、单臂探索性临床试验方案。该试验采用笔者开发的新型肿瘤电场治疗系统ASCLU-300,对参加者进行治疗。主要是评价该治疗系统的安全性和可行性。通过评估与治疗相关不良反应的患者人数,及根据进展时间(TTP)和总生存期(OS)来评价治疗反应;根据神经肿瘤治疗反应评价(RANO)标准进行评估,通过对比MRI检查确定TTP,并通过随访收集OS数据;与治疗相关的不良反应评估将基于描述性方法;通过Kaplan-Meier方法评估TTP和OS。这项初步研究将为进一步的大规模试验打下坚实基础,同时笔者希望新型肿瘤电场治疗系统能够有效治疗GBM,为中国GBM患者提供新的治疗方案。(临床试验注册:NCT0441793;于2020年6月8日注册。)

[国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(1): 1-7.]

关键词: 电场治疗; 研究方案; 胶质母细胞瘤。

中图分类号: R739.41

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2022.01.001

A new tumor electric fields treatment system for patients with relapsed glioblastoma: study protocol for a prospective, unicentre, open-label, single-arm, exploratory clinical trial

LUO Cheng-Ke¹, XU Sheng-Chao¹, ZHOU Dan², CHEN Di-Kang², XIAO Zhi-Qiang³, CHEN Ling⁴, LIU Zhi-Xiong¹

1. Department of Neurosurgery, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410008, China
2. Hunan An Tai Kang Cheng Biotechnology Co., Ltd, Changsha, Hunan 410000, China
3. Research Center of Carcinogenesis and Targeted Therapy, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410008, China

基金项目: 国家自然科学基金(81873635, 81902553, 82172685); 湖南省自然科学基金(2019JJ50942); 湖南省自然科学基金(2019JJ50963)。

收稿日期: 2022-01-01; **修回日期:** 2022-02-10

作者简介: 罗承科,男,1985年出生,医学博士,主要从事脑胶质瘤的临床和基础研究。中南大学湘雅医院神经外科,Email: ck_luo@csu.edu.cn, ORCID: 0000-0003-3033-5701。许胜超,男,1997年出生,博士研究生,主要从事脑胶质瘤的临床和基础研究。中南大学湘雅医院神经外科,Email: xushengchao_xyms@csu.edu.cn, ORCID: 0000-0003-0928-4129。罗承科、许胜超对本文有同等贡献,并列第一作者。

通信作者: 刘志雄,教授,主任医师,博士生导师,中南大学湘雅医院神经外科,湖南省长沙市湘雅路87号410008,Email: zhixiongliu@csu.edu.cn, ORCID: 0000-0002-0288-6306,电话: 13607318785,传真: 0731-84327618; 肖志强,研究员,博士生导师,中南大学湘雅医院癌变与靶向治疗研究中心,湖南省长沙市湘雅路87号410008,Email: zqxiao2001@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-5127-586X,电话: 13873146236,传真: 0731-84327618; 陈凌,教授,主任医师,博士生导师,中国人民解放军总医院神经外科,北京市海淀区复兴路28号100853,Email: chen_ling301@163.com,电话: 13801187589,传真: 0086-10-68215434。

4. Department of Neurosurgery, Chinese People's Liberation Army of China (PLA) General Hospital, Medical School of Chinese PLA, Institute of Neurosurgery of Chinese PLA, Beijing, 100853, China.

Corresponding author:

LIU Zhi-Xiong, M.D. Department of Neurosurgery, Xiangya Hospital, Central South University, No.87, Xiangya Road, Changsha, Hunan 410008, P.R. China. Email: zhixiongliu@csu.edu.cn.

XIAO Zhi-Qiang, M.D. Research Center of Carcinogenesis and Targeted Therapy, Xiangya Hospital, Central South University, No.87, Xiangya Road, Changsha, Hunan 410008, P.R. China. Email: zqxiao2001@hotmail.com.

CHEN Ling, M.D. Department of Neurosurgery, Chinese People's Liberation Army of China (PLA) General Hospital, Medical School of Chinese PLA, Institute of Neurosurgery of Chinese PLA, Beijing, 100853, China. Email: chen_ling301@163.com.

Abstract: Glioblastoma multiforme (GBM) is the most malignant primary brain tumor with rapid progression and poor prognosis. Tumor treating fields (TTF) has been approved for the treatment of GBM exhibiting promising efficacy. However, there is no clinical data about the treatment of TTF in Chinese patients with GBM. Herein, we conducted a prospective, single-center, single-arm, exploratory study. The participants will receive the treatment of the ASCLU-300 system. The primary outcome measurement is the safety and feasibility. The treatment response is estimated by the number of patients who experienced a treatment-related adverse event, time to progression (TTP) and overall survival (OS). TTP is determined by contrast MRI examination according to response assessment in neuro-oncology (RANO) criteria and OS is collected during follow-up. Evaluation of treatment-related adverse events will be based on descriptive method. TTP and OS distributions are collected by Kaplan-Meier method and analyzed by the log-rank test. This pilot study will pave the way to further large-scale trials, and we expect the new system could treat GBM with promising efficacy and high cost-effectiveness. (Trial registration: NCT0441793; Registered 8th Jun, 2020 – Retrospectively registered.)

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2022, 49(1): 1–7.]

Keywords: tumor treating fields; study protocol; glioblastoma

多形性胶质母细胞瘤 (glioblastoma multiforme, GBM) 是原发性脑肿瘤中恶性程度最高的一种肿瘤^[1]。世界卫生组织 (WHO) 将神经胶质瘤分为 4 级: I 级、II 级、III 级和 IV 级^[2]。其中, 等级越高, 其侵袭性越强, 预后越差。GBM 属于 IV 级神经胶质瘤, 其特征是进展迅速且预后不良。研究表明, GBM 患者的 5 年生存率不到 5%, 中位生存时间为 14 个月左右。在进行最大程度手术切除, 化疗和放疗的标准疗法后, GBM 经常复发且没有下一步的治疗手段^[3-6]。因此, 需要开发针对复发性 GBM 新的治疗策略。

2015 年, 肿瘤电场治疗 (tumor treating fields, TTF) 已获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 的批准, 用于治疗新诊断 GBM 患者。TTF 通过产生交流电场来干扰肿瘤细胞的增殖, 从而诱导其凋亡^[7]。有丝分裂是细胞增殖的最常见方式。在有丝分裂期间, 纺锤体将复制的姐妹染色体分布到子细胞, 这个过程需要将微管蛋白聚合成纺锤丝^[8]。而 TTF 可以破坏微管的聚合, 从而以阻止纺锤体的形成, 干扰正常的染色体分离。在有丝分裂的中期和后期, 细胞膜开始收缩, 复制的染色体分布到细胞的两极^[9]。而在应用 TTF 后, 细胞内的极性分子会受到电场力的影响, 并移动到膜连接的中心, 这个过程称为介电泳

(dielectrophoresis), 可以导致细胞结构和功能的紊乱以及诱导细胞凋亡^[10]。

目前, 国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 已将 TTF 添加到复发性肿瘤的一线治疗方案中^[11]。同时, 在 2020 年中国胶质瘤协作组发表的胶质瘤临床指南中, TTF 也被加入到 GBM 患者的一线治疗方案中^[12]。但是, TTF 的实际应用仍受到其高昂费用的限制。根据一项研究显示, 使用 TTF 的患者平均每获得 1 年的生命时间须支付 510 273 欧元, 这对于每位患者来说都是极大的负担^[13]。基于 TTF 治疗肿瘤的作用机制, 我们开发了一种新型的肿瘤电场治疗系统 (ASCLU-300), 并在动物模型中评估了疗效^[14]。在初步评估 ASCLU-300 在健康人中的安全性之后, 我们计划进行这项研究, 以评估 ASCLU-300 在 GBM 患者中的安全性和可行性。

1 材料与方法

1.1 试验设计

本研究是一项前瞻性、单中心、单臂的探索性研究。每位患者将参加 6~9 个月的治疗计划。参与者由中南大学湘雅医院、复旦大学华山医院及中国人民解放军总医院收录入组, 数据由湘雅医院神经外科收集分析。试验

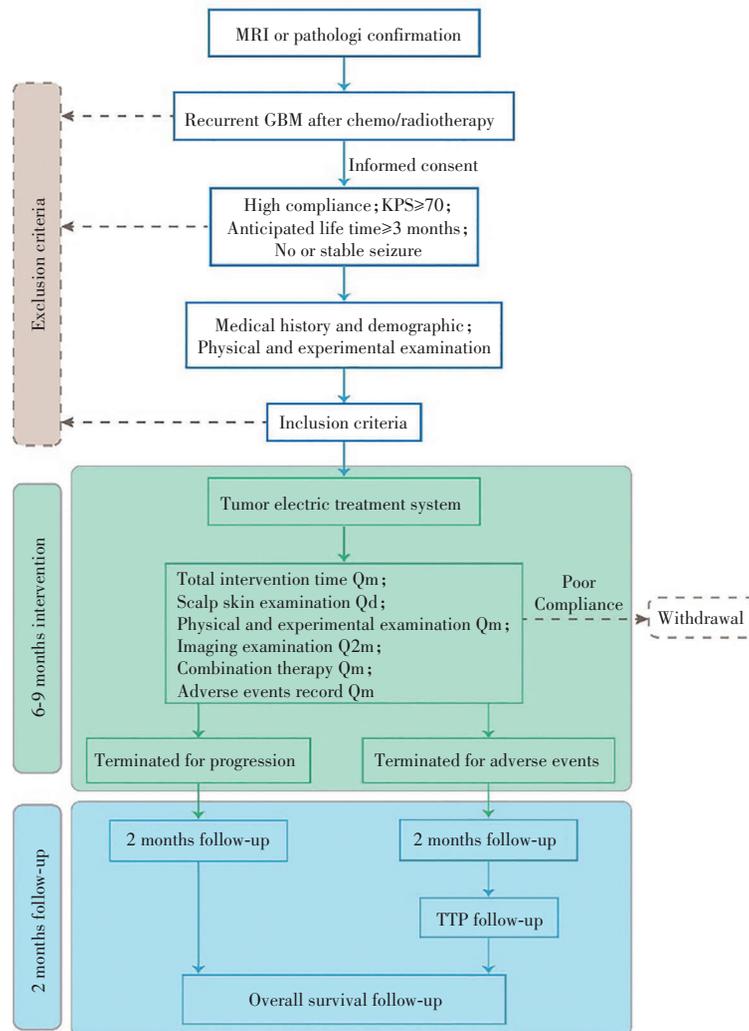


图1 试验入组流程图

相关信息将通过社交媒体进行传递,同时附有研究中心和研究团队的联系方式。研究评估和程序概述见图1。本方案是根据临床试验研究方案报告规范指南(Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials, SPIRIT)清单进行撰写^[15](图2)。

1.2 纳入和排除标准

将评估所有参与者,以确定他们是否满足纳入和排除标准(表1)。

1.3 评价指标

本试验的主要目的是评估新型肿瘤电场治疗系统ASCLU-300应用于复发性GBM患者的安全性和可行性。主要评价指标是与治疗有关的不良反应,由经历过与治疗有关的不良反应的患者人数进行评估。根据以往的研究,主要的不良反应是皮肤疾病,如皮炎,糜烂等^[10]。当患者开始接受治疗时,观察人员每天都会拍照记录患者的头皮。图片将由专业医师收集并进行评估。头皮的不利反应将记录在病例报告文件(case report file, CRF)中。

Overview of study assessments and procedures									
	Baseline	Treatment Period(month)				After treatment(month)			Follow up
		0	1	2	3	Terminative	0	1	2
Informed consent	√								
Medical history and demographic	√								
Inclusion and exclusion criteria	√								
Physical examination	√	√	√	√	√	√	√	√	
Scalp condition examination	√	√	√	√	√	√	√	√	
KPS	√	√	√	√	√	√	√	√	
Electrocardiograph	√	√	√	√	√	√	√	√	
Experimental examination	√	√	√	√	√	√	√	√	
Pregnancy test	√								
Contagion test	√								
Device initial data	√								
Device follow-up data		√	√	√	√	√			
Contrast MRI evaluated by RANO criteria	√		√			√			
Non-drug treatment		√	√	√	√	√	√	√	
Combination therapy		√	√	√	√	√	√	√	
Adverse events		√	√	√	√	√	√	√	
OS follow-up									√

图2 试验流程SPIRIT清单

此外,参与者还将接受体格检查和实验检查,包括血液常规,尿常规,血糖,心电图和卡诺夫斯基表现状态(Karnof-

表1 试验纳入和排除标准

入组标准	排除标准
签署知情同意书者。	不愿意每天使用仪器设备 ≥ 18 h者。
年龄18~65岁(≥ 18 岁, ≤ 65 岁),男、女不限。	依从性差或距离研究中心太远,不能亲自前来进行定期随访、调整治疗设备电极位置以及不接受随访到终末生存期者。
之前已完成放疗和至少2个周期化疗者。	医师判断为头皮伤口愈合欠佳、头部皮肤状态欠佳、颅骨大面积缺损或其他不适合佩戴电极情况者。
影像学或再次病理提示肿瘤复发者。	距离放疗3个月内;距离末次化疗4周内;距离复发手术后4周内;已参与其他临床试验者。
治疗前KPS评分 ≥ 70 分者;	妊娠期妇女。
预期寿命 ≥ 3 个月者。	癫痫症状未有效控制者。
育龄妇女采取有效避孕措施者。	血液及生化检查指标在如下范围者:A. 肝损伤:AST或ALT > 3 倍于正常值高线;B. 总胆红素 $>$ 正常值上限;C. 血肌酐 > 1.7 mg/dL(> 150 μ mol/L);D. 凝血功能:PT或APTT > 1.5 倍正常值;E. 血小板 $< 100 \times 10^9$ /L;F. 中性粒细胞总数 $< 1 \times 10^9$ /L;G. 血红蛋白 < 100 g/L。
	其他情况,如哺乳期、安装心脏起搏器、脑部刺激器,严重的颅内水肿、颅内压增高导致中线结构超过5 mm、视神经乳头水肿、意识障碍等,对导电耦合剂、凝胶过敏等,以及存在其他威胁生命的重大疾病者。
首次手术病理组织学确诊为脑GBM(WHO IV级,位于幕上)。	患有严重感染性疾病者,如急性重症感染、HIV阳性。
	医师认为的不适合进行本治疗试验的其他情况。

sky performance status, KPS)量表。这些结果也将记录在CRF中。其他不良事件根据《不良事件通用术语标准》(common terminology criteria for adverse events, CTCAE) 5.0版本进行分级。

次要评价指标是ASCLU-300治疗GBM的效果,可通过进展时间(time to progression, TTP)和OS进行评估。参与者将每2个月接受MRI对比检查,并根据神经肿瘤治疗反应评价(response assessment in neuro-oncology, RANO)标准确定肿瘤的进展^[16]。通过每周的随访获得OS率。RANO标准的原则在“治疗效果评估”部分中进行了讨论。

1.4 干预措施

这项研究是单臂和探索性研究,所有参与者使用ASCLU-300治疗。在开始治疗之前,需要患者剃掉头发,并在医生的指导下在头皮上使用2对非侵入式无菌电极。患者及其家人将被告知设备使用方法和治疗要求。之后,患者每天可以在家接受19~22 h的治疗。每一个月的治疗可以休息2天。

另外,由于肿瘤的进展,一些参与者可能需要联合治疗。一项III期随机对照临床试验证实TTF和替莫唑胺(Temozolomide, TMZ)的联合治疗可延长GBM患者的PFS和OS^[17]。此外,在一个小范围回顾队列研究中,与贝伐珠单抗相比,贝伐珠单抗联合TTF取得了良好的临床效果,表明贝伐珠单抗与TTF联合治疗可以作用难治性GBM患者的一种治疗方案^[18]。在本研究中,将根据患者对联合治疗方案的耐受性,给予TMZ 100~150 mg/($m^2 \cdot d$)或贝伐珠单抗5~10 mg/d。

1.5 治疗效果评估

TTF对GBM的治疗效果通过TTP和OS来评估。根据RANO标准,通过对比MRI检查的结果可以确定TTP。该标准于2010年提出用于评估对GBM一线治疗应答。RANO标准根据MRI成像和临床特征将治疗效果分为4种类型,包括完全应答,部分应答,疾病稳定和进展。疾病“进展”定义为以下任何一项:在激素用量不变或增加的情况下,与治疗前基线(如病灶未减小)或治疗反应最佳时的最小强化病灶相比,增强病灶两垂直直径的乘积之和增加 $> 25\%$;T2像或FLAIR像上非增强病灶显著增大,但应除外其他并发症(放疗、脱髓鞘、感染、术后改变、缺血性损伤、癫痫等)因素;出现任何新发病灶;非可测量病灶出现明显的进展;临床症状显著恶化,但应除外非肿瘤因素(癫痫、药物不良反应、治疗的并发症、脑血管事件、感染等)或激素剂量改变因素;由于临床死亡或病情恶化无法完成随访评估。其他治疗应答的定义详见表2。

1.6 不良反应应对方法

我们预期试验中不会出现任何不良事件。由于安全性和可行性是我们的主要研究目标,因此我们评估了试验过程中的潜在风险。以往研究表明有16%的参与者在头皮上出现皮肤疾病,可以用糖皮质激素治愈^[19]。在这项研究中,头皮中的不良事件将被分级,每个等级都有治疗方案(表3)。研究中发生的严重不良事件将尽快得到处理。一旦有死亡事件发生,调查人员将所有相关数据提供给伦理委员会和监督部门。参与者可以按照以下标准退出试验:①患者不能耐受治疗或出现其他严重安全

表2 RANO标准细则

治疗反应	临床特征	标准细则
完全缓解*	影像学	所有可测量和非可测量增强病灶完全消失持续4周以上 无新发病灶
	临床症状	非强化病灶(T2像或FLAIR像)稳定或改善 患者停用激素或仅使用生理替代量 临床症状稳定或改善
		与治疗前基线相比,所有可测量病灶的两垂直直径的乘积之和减少 $\geq 50\%$,且持续4周以上
部分缓解*	影像学	非可测量病灶无进展 在同一剂量或更低剂量激素作用下,非增强病灶(T2像或FLAIR像)稳定或改善
	临床症状	无新发病灶 患者的临床症状稳定或改善
		不符合完全缓解、部分缓解或疾病进展的认定标准
疾病稳定*	影像学	与治疗前基线相比,在同一剂量或更低剂量激素作用下,非增强病灶(T2像或FLAIR像)稳定
	临床症状	临床症状稳定 在激素用量不变或增加的情况下,与治疗前基线(如病灶未减小)或治疗反应最佳时的最小强化病灶相比,增强病灶两垂直直径的乘积之和增加 $>25\%$
		影像学
疾病进展	影像学	因素 出现任何新发病灶 非可测量病灶出现明显的进展
		临床症状
	临床特征	因素

注:*需满足所有条件方可认定。

表3 头皮不良反应分级及解决措施

分级	接触/过敏性皮炎	糜烂	感染/毛囊炎	溃疡
I级	观察或局部高效类固醇类软膏	局部抗生素	细菌培养及局部敏感抗生素	局部抗生素
2周后再评估;若加重或未缓解,按下一级处理。				
II级	局部高效类固醇类软膏:避免受损	局部和口服抗生素:避免受损	细菌培养及口服敏感抗生素:避免受损	局部和口服抗生素:避免受损
皮肤区域直接接触电极或胶布	皮肤区域直接接触电极或胶布	受损皮肤区域直接接触电极或胶布	皮肤区域直接接触电极或胶布	皮肤区域直接接触电极或胶布
2周内再评估;允许暂停电场治疗,缓解至I级即可恢复电场治疗。				
III级	暂停电场治疗,皮肤科专科诊治。			

注:当出现皮肤不良事件时,尽可能避免电极片或带胶无纺布接触皮炎区域。当某级别不良反应经过2周处理(包括住院或在家治疗)仍不缓解,则按下一级别升级处理。根据经验,暂停电场治疗后2~7 d可有效缓解不良反应症状。若受试者因不良事件暂停电场治疗超过2周仍未恢复电场治疗,则退出研究。所有处理措施需经研究者(医师)指导和批准。

性问题(允许因不良事件暂停电场治疗,若2周内未能恢复电场治疗,视为退出试验);②患者出现疾病进展;③每月随访显示平均治疗时间未达要求(因不良反应暂停使用除外);④研究者认为进一步试验对受试者不利;⑤患者撤销知情同意。

1.7 数据收集与管理

1.7.1 数据收集 研究人员将每月进行随访,收集患者的信息。患者头皮的照片通过在线传输收集。为方便起见,优先选择住在试验中心附近的参与者,研究者能够与患者面对面交流,以确保所收集数据的真实性。本研究中收集的所有数据均匿名记录在CRF上。CRF表格由调查人员填写。所有丢失的数据应给出具体原因。CRF中的所有条目都必须由调查人员验证。

1.7.2 资料保密性 患者将用数字编码,以保证其信息

的保密性。所有包含个人信息的文件都将存储在上锁的橱柜中。在研究过程中,研究人员,伦理委员会,数据监控委员会和FDA将检查数据而不会侵犯个人隐私。所有公开的数据将不包含任何个人信息,并且在协调员的认可下可以使用。

1.7.3 资料监督 本研究暂无数据监督委员会。

1.7.4 伦理与数据公开 该试验由中南大学湘雅医院医学伦理委员会批准。入组前,将从所有患者那里获得签署的知情同意书。完成试验后,试验结果将在同行评审的期刊上公开发表。

1.8 试验方案修订

方案的所有重大变更,例如评估方法的变更,纳入和排除标准以及干预措施,都将提交并传达给医学伦理委员会并在得到批准后进行修改。

1.9 统计学方法

将对所有患者进行安全性评估,评估将基于描述性方法。通过Kaplan-Meier方法收集TTP和OS分布,并通过对数秩检验进行分析。

2 讨论

在前期动物实验中,研究人员建立了12对颅内原位胶质瘤移植小鼠模型,同时使用TTF对小鼠进行治疗,每6天使用核磁共振检查肿瘤大小。结果表明,在200 kHz的频率和2 V/cm的强度下,TTF可以减少肿瘤大小。同时,研究人员使用TTF对兔子的头部和胸腔进行处理,并测量兔子的体温,凝血功能,血细胞计数,以及使用心电图检查兔子的心功能。结果发现TTF不会改变兔子的心脏节律,同时也没有观察到明显的副作用^[20]。此外,试验团队发现该新型TTF系统可以延长胶质瘤小鼠模型的生存时间[对照组 vs 处理组为(24.77±7.08) d vs (40.31±19.11) d],同时不影响小鼠的肝肾功能,血常规及其他重要脏器功能^[14]。因此,TTF的疗效和其安全性在动物模型上已经初步被证实。

而在临床试验方面,一项临床试验表明,使用TTF治疗10例复发性GBM患者,患者的疾病进展的中位时间延长26.1周,中位OS为62.2周^[10]。另一项多中心II期临床试验表明,与单用TMZ相比,TMZ和TTF的联合使用可延长患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)和OS^[21]。这些临床试验证明了TTF对GBM的疗效,同时也为TTF作为一线治疗提供了强有力的循证医学证据。同时在试验观察中发现,由TTF引起的不良反应通常是皮肤问题,例如皮炎,糜烂,感染和溃疡,而这些问题可以通过局部给予糖皮质激素来治愈^[10]。所以,TTF的副作用是完全可以接受的。同时,研究表明TTF的应用可以改善患者的认知功能和情绪反应^[22]。

由于TTF在恶性肿瘤的治疗方面展现出极大的应用前景,因此美国和欧洲已经批准了2种电场治疗装置。由Novocure公司开发的NovoTTF-100A(Optune[®])于2011年获得美国FDA的批准,用于治疗复发性GBM。该批准基于一项大型的III期随机对照临床试验。试验表明,其疗效和安全性对于复发性GBM患者与单用TMZ没有明显差异^[22]。同时,NovoTTF-100A在2016年获得了日本厚生劳动省的批准,可用于标准治疗后的幕上GBM患者。然而,使用这种设备的治疗费用仍然不菲。在美国,使用TTF和TMZ治疗可延长1.25个生命年的生存期,患者每年需要支付约150 452美元^[23];而在欧洲,TTF和TMZ的联合方案可延长0.604生命年的生存期,患者每年需要支付约510 273欧元^[13]。

目前,尚无临床试验探究TTF对中国GBM患者的疗效和安全性。因此,笔者开发了一种新型肿瘤电场治疗系统ASCLU-300,并进行了这项研究以评估其安全性和

可行性。这项初步研究将为进一步的大规模试验打下基础,同时我们希望新型肿瘤电场治疗系统能够有效治疗GBM,为中国GBM患者提供新的治疗方案。

参 考 文 献

- [1] Ostrom Q T, Gittleman H, Truitt G, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011-2015[J]. *Neuro Oncol*, 2018, 20(suppl_4): iv1-iv86.
- [2] Louis D N, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(6): 803-820.
- [3] Zhang H, Wang R, Yu Y, et al. Glioblastoma treatment modalities besides surgery[J]. *J Cancer*, 2019, 10(20): 4793-4806.
- [4] Cheng Q, Huang C, Cao H, et al. A novel prognostic signature of transcription factors for the prediction in patients with GBM[J]. *Front Genet*, 2019, 10: 906.
- [5] Yin W, Tang G, Zhou Q, et al. Expression profile analysis identifies a novel five-gene signature to improve prognosis prediction of glioblastoma[J]. *Front Genet*, 2019, 10: 419.
- [6] Bleeker F E, Molenaar R J, Leenstra S. Recent advances in the molecular understanding of glioblastoma[J]. *J Neurooncol*, 2012, 108(1): 11-27.
- [7] Luo C, Xu S, Dai G, et al. Tumor treating fields for high-grade gliomas[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127: 110193.
- [8] Kong X, Yang S, Gong F, et al. The relationship between cell number, division behavior and developmental potential of cleavage stage human embryos: A time-lapse study[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0153697.
- [9] Giladi M, Schneiderman R S, Voloshin T, et al. Mitotic spindle disruption by alternating electric fields leads to improper chromosome segregation and mitotic catastrophe in cancer cells[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 18046.
- [10] Kirson E D, Dbaly V, Tovarys F, et al. Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(24): 10152-10157.
- [11] Nabors L B, Portnow J, Ammirati M, et al. NCCN Guidelines Insights: Central Nervous System Cancers, Version 1.2017[J]. *JNCCN*, 2017, 15(11): 1331-1345.
- [12] Jiang T, Nam D H, Ram Z, et al. Clinical practice guidelines for the management of adult diffuse gliomas[J]. *Cancer Lett*, 2021, 499: 60-72.
- [13] Connock M, Auguste P, Dussart C, et al. Cost-effectiveness of tumor-treating fields added to maintenance temozolomide in patients with glioblastoma: an updated evaluation using a partitioned survival model[J]. *J Neurooncol*, 2019, 143(3): 605-611.
- [14] Wu H, Wang C, Liu J, et al. Evaluation of a tumor electric field treatment system in a rat model of glioma[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2020, 26(11): 1168-1177.

- [15] Chan A W, Tetzlaff J M, Altman D G, et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials[J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(3): 200-207.
- [16] Wen P Y, Macdonald D R, Reardon D A, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(11): 1963-1972.
- [17] Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: A randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2017, 318(23): 2306-2316.
- [18] Anstas G, Tran D D. Treatment with tumor-treating fields therapy and pulse dose Bevacizumab in patients with Bevacizumab-refractory recurrent glioblastoma: A case series[J]. *Case Rep Neurol*, 2016, 8(1): 1-9.
- [19] Lacouture M E, Davis M E, Elzinga G, et al. Characterization and management of dermatologic adverse events with the NovoTTF-100A System, a novel anti-mitotic electric field device for the treatment of recurrent glioblastoma[J]. *Semin Oncol*, 2014, 41(Suppl 4): S1-14.
- [20] Kirson E D, Gurvich Z, Schneiderman R, et al. Disruption of cancer cell replication by alternating electric fields[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(9): 3288-3295.
- [21] Guzauskas G F, Salzberg M, Wang B C. Estimated lifetime survival benefit of tumor treating fields and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma patients[J]. *CNS Oncol*, 2018, 7(3): CNS23.
- [22] Stupp R, Wong E T, Kanner A A, et al. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(14): 2192-2202.
- [23] Guzauskas G F, Pollom E L, Stieber V W, et al. Tumor treating fields and maintenance temozolomide for newly-diagnosed glioblastoma: a cost-effectiveness study[J]. *J Med Econ*, 2019, 22(10): 1006-1013.

责任编辑:王荣兵