

# 肿瘤治疗电场在胶质母细胞瘤治疗中的应用： 从基础到临床

林雨 杨学军

**【摘要】** 胶质母细胞瘤是难治性恶性肿瘤之一,即使予以最大限度地手术安全切除、术后放射治疗联合同步药物化疗、序贯药物化疗等综合治疗,患者中位生存期仍仅能维持 14.6 个月。近年研究显示,极低强度的中频电场可以破坏快速分裂的肿瘤细胞,并命名为肿瘤治疗电场(TTF)。TTF 不仅可以显著提高胶质母细胞瘤患者的生活质量、延长无进展生存期和总生存期,而且是近 10 余年来唯一被验证可以延长生存期的治疗方法,是一项有望改写临床肿瘤治疗方式的新兴技术。

**【关键词】** 胶质母细胞瘤; 肿瘤治疗电场(非 *MeSH* 词); 综述

## Application of tumor-treating fields method in the treatment of glioblastoma: from basic to clinical

LIN Yu, YANG Xue-jun

Department of Neurosurgery, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: YANG Xue-jun (Email: ydenny@126.com)

**【Abstract】** Glioblastoma is one of the most intractable malignant tumors in human beings. Even if the patients received comprehensive treatment including the maximum surgical resection, postoperative concurrent chemoradiotherapy and sequential chemotherapy, the median survival time of patients was only 14.6 months. In recent years, researchers have found that medium frequency electric field with extremely low-intensity can rapidly destroy the dividing tumor cells, and named it as tumor-treating fields (TTF). Clinical trials also showed the TTF can significantly improve the quality of life, prolong progression free survival period and the overall survival of patients with glioblastoma. In the past decade, TTF is the only proven treatment that can prolong the survival period and expected to rewrite the tumor treatment modality. In this article, the basic experiments, theoretical models and clinical trials of TTF will be reviewed.

**【Key words】** Glioblastoma; Tumor-treating fields (not in *MeSH*); Review

This study was supported by National Key Research and Development Program of China (No. 2018YFC0115603).

**Conflicts of interest:** none declared

恶性脑胶质瘤是临床最为常见的原发性中枢神经系统恶性肿瘤,其中,以胶质母细胞瘤恶性程度最高,约占原发性中枢神经系统恶性肿瘤的 46.1%<sup>[1]</sup>。2019 年 1 月,中国国家癌症中心发布最新一期的全国肿瘤统计数据,脑肿瘤位居恶性肿瘤发病率的第 9 位、病死率的第 8 位<sup>[2]</sup>。恶性胶质瘤是人

类难治和预后极差的恶性肿瘤之一。近年来,多模态三维影像融合与神经导航、神经电生理学监测与唤醒手术、术中实时成像等技术的发展,促进了最大限度地手术安全切除恶性胶质瘤。目前,胶质母细胞瘤的规范化治疗方法为,最大限度地手术安全切除,术后辅助常规分割适形放射治疗联合替莫唑胺同步化疗、替莫唑胺序贯化疗,即使如此患者中位生存期也仅能维持 14.6 个月(13.2~16.8 个月),其 5 年生存率约 5.1%<sup>[2]</sup>。2011 年,以色列 Novocure Optune Device 公司推出一种新型肿瘤治疗方法,即采用交变电场或称肿瘤治疗电场(TTF)破坏快速分裂的肿瘤细胞,该疗法的不良反应相对较轻微,患

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2019.12.005

基金项目:国家重点研发计划项目(项目编号:2018YFC0115603)

作者单位:300052 天津医科大学总医院神经外科

通讯作者:杨学军,Email:ydenny@126.com

者依从性高,且可延长无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)<sup>[3]</sup>。经美国食品与药品管理局(FDA)批准,TTF于2011年率先用于治疗复发胶质母细胞瘤,并于2015年扩大适应证范围至新发胶质母细胞瘤<sup>[4-5]</sup>。2018年,最新版美国国立综合癌症网络(NCCN)指南<sup>[6]</sup>将“常规放射治疗+辅助替莫唑胺同步化疗+TTF”作为胶质母细胞瘤的I类推荐。2019年,国家卫生健康委员会公布的《脑胶质瘤诊疗规范(2018年版)》<sup>[7]</sup>也推荐TTF用于新发胶质母细胞瘤(1级证据)和复发高级别胶质瘤(2B级证据)的治疗。本文拟对TTF治疗胶质母细胞瘤的基础实验、理论模型及临床试验进行综述,同时讨论该项技术的未来应用前景和发展方向。

### 一、TTF基础研究

电场在医学领域的应用主要分为两种模式:(1)电场通过导电电极作用于人体。在此种模式下,电场借助一对保持电势差的传导电极之间产生的电流发挥特定作用。电流产生的效应包括电效应和热效应,电效应主要用于刺激人体神经系统,如心脏除颤仪、外周神经肌肉刺激器和颅内植入电极等;热效应则通过局部产热而发挥作用,如外科手术电凝器械和理疗产热机器等。此类电场通过电流产生作用,无组织或细胞水平的靶向性,需临床医师对电极的放置部位进行操控。(2)电场通过绝缘电极作用于人体。当绝缘电极作用于人体时,使组织内产生电容或位移电流而非传统的电荷传导电流。在 $>1$  MHz的高频电场作用下,占主导地位的电场效应是由介电损失和生热引起的效应,临床部分热消融技术即依靠热效应及产热后引起的局部微环境紊乱和免疫反应而发挥治疗作用。不具备热消融作用的中频电场在早期被认为并不具有生物学意义,仅少数研究发现,中频电场可导致细胞旋转并影响微观分子排布<sup>[8-9]</sup>。直至2004年,Kirson等<sup>[10]</sup>证实极低强度( $<2$  V/cm)的中频电场(100~300 kHz)可以在体外细胞培养和小鼠模型中减缓肿瘤的复制,并将该参数电场命名为“TTF”。自此,TTF开始受到广泛关注并进一步被研究。

1. 抑制肿瘤作用 Kirson等<sup>[10]</sup>体外细胞培养实验显示,以极低强度( $<2$  V/cm)的中频电场(100~300 kHz)处理24~72小时后,可使多个细胞株(胶质瘤U118、U87细胞系,大鼠C6细胞系和黑色素瘤等多种其他肿瘤)的增殖受到抑制,荧光显微镜观察可见细胞有丝分裂过程中出现多种结构异常,例

如多倍体、玫瑰花结、染色体排列不齐、多纺锤体、后期染色体不对称分离等。该作者进一步采用不同强度、不同频率的TTF对肿瘤细胞系进行实验,最终确定影响不同种类肿瘤细胞增殖的特异性电场强度和频率,对胶质瘤细胞产生抑制作用的最佳电场强度为2.25 V/m、频率为200 kHz,且电场方向与肿瘤细胞分裂轴相一致时作用最强<sup>[10]</sup>。随后该研究团队开始针对小鼠模型进行研究,将可产生电场的绝缘电极线植入黑色素瘤模型小鼠皮下,结果显示,肿瘤体积平均减少47%( $P=0.001$ )<sup>[10]</sup>。上述研究初步证实了TTF治疗肿瘤的有效性,并提示TTF可能通过影响维持正常有丝分裂的重要结构蛋白而发挥肿瘤抑制作用<sup>[10-11]</sup>。进一步的基础研究显示,TTF主要在有丝分裂的两个时期发挥作用<sup>[12-13]</sup>:在细胞有丝分裂的中后期,细胞通过纺锤体将子染色体平均分配至2个子细胞中,此过程中微小的极性分子——微管蛋白(tubulin)聚合成条形亚单位延伸至细胞中央排列的遗传物质内,并与染色体结合,在适宜频率和强度的TTF作用下,微管蛋白的聚合受到干扰,隔膜蛋白(septins)向细胞中线移动受阻,引起有丝分裂的延迟,最终阻止肿瘤细胞的有丝分裂;细胞有丝分裂的末期,由分裂沟分割2个子细胞,形成狭窄的细胞质连接,导致连接部位电场不均匀,极性分子在TTF作用下被推向2个子细胞的分裂沟,细胞无法正常分裂,导致细胞凋亡。此外,TTF发挥抗肿瘤作用的另一种可能机制是破坏DNA修复。通过分析TTF作用后的肺癌细胞系基因表达变化,发现BRCA1应答基因下调,且这种影响在应答型细胞系(H157和H4006)中较无应答型细胞系(A549和H1299)中更明显,流式细胞术检测显示,应答型细胞系DNA双链断裂和亚G<sub>2</sub>期细胞比例增加,说明细胞凋亡率较高,提示TTF对有丝分裂末期和下一轮有丝分裂前G<sub>2</sub>期/M期检查点的细胞存在持续影响<sup>[14]</sup>。因TTF抑制肿瘤细胞增殖的作用机制为不同有丝分裂时期对极性分子的作用,因此TTF对正常细胞几乎无干扰作用,从而实现选择性破坏肿瘤细胞的目的。此外,头戴式设备也可最大程度保证颅内局部电场处于有效参数,并对人体快速增殖细胞(骨髓、肠道上皮细胞)无明显干扰。

2. 抗迁移作用 胶质母细胞瘤具有较强的侵袭迁移能力,是患者预后不良的关键因素之一。早期研究显示,除抑制肿瘤细胞增殖外,TTF还可减少肿瘤细胞迁移<sup>[15]</sup>。在恶性黑色素瘤小鼠模型中,TTF

组肺部转移瘤数目明显减少、生存期延长,且出现免疫细胞浸润现象,提示 TTF 可能具有抗肿瘤迁移作用。晚近一项研究显示,TTF 可抑制胶质母细胞瘤的迁移,其中核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)、丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)和磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/丝氨酸/苏氨酸激酶(AKT)信号转导通路可能发挥关键作用<sup>[16]</sup>。Pavesi 等<sup>[17]</sup>研发的三维微流体培养平台更是从三维角度观察到 TTF 对肿瘤细胞迁移的抑制作用,为后期抗迁移作用研究提供新的技术平台。

3. 化疗增敏作用 TTF 联合化疗药物可以增强疗效。Kirson 等<sup>[11]</sup>开展的体内外研究发现,TTF 联合紫杉醇、阿霉素、环磷酰胺和达卡巴嗪对胶质瘤 U118 细胞系的抑制效果明显优于单纯药物治疗组。小样本临床试验显示,TTF 联合替莫唑胺化疗具有增敏作用,且无明显不良反应<sup>[18]</sup>。Stupp 等<sup>[3,19]</sup>的临床试验也显示,TTF 联合替莫唑胺化疗可显著延长胶质瘤患者的无进展生存期和总生存期。

## 二、TTF 计算机建模及临床意义

TTF 的疗效受到诸多因素的影响,如电场分布模式、诱导强度等。为了客观评价其疗效,采用计算机建模以模拟 TTF 作用效果具有重要意义。目前主要从微观的细胞水平和宏观的个体头模水平两个层面进行计算机建模(表 1)。

1. 细胞水平建模 TTF 诱导分裂的肿瘤细胞产生变化,依靠诸多物理因素,包括电场频率、强度、矢量方向和分裂细胞的几何形状。计算机建模为分析和预测 TTF 作用下的细胞变化提供方便。Wenger 等<sup>[20]</sup>通过计算模型证实 TTF 的生物学效应:当电场频率 < 10 kHz 时无法穿透细胞膜;电场频率为 200 kHz 时,可在细胞有丝分裂末期形成的狭窄漏斗状细胞质连接邻近区域达到最大电场强度,从而穿透细胞膜;对于处于有丝分裂其他时期的细胞,则需 500 kHz 至 10 MHz 甚至更高的频率才能穿透细胞膜,提示细胞几何形状对电场的分布有重要影响。此外,针对细胞水平建模还观察到电场方向与细胞分裂沟方向之间的关系,当二者平行(呈 0°)时,电场强度最大,二者垂直(呈 90°)电场强度最小,进一步验证了基础研究的结论。成熟的细胞水平的计算模型最终能够为进一步基础实验的研究设计提供准确的思路,揭示 TTF 在细胞水平的作用机制。

2. 个体水平的头部建模 个体水平的头部建模不仅能够最大化 TTF 作用,并且能够通过量化电场

表 1 TTF 计算机建模的两种模型<sup>[20]</sup>

Table 1. Computational model of TTF<sup>[20]</sup>

项目	细胞水平建模	个体水平的头部建模
目的	研究 TTF 作用机制	研究 TTF 临床应用
设备	Inovitro(以色列 Novocure 公司)	Optune(以色列 Novocure 公司)
模型	简单的几何模型	MRI 脑组织分割模型
原理	Maxwell 方程组的准静电理论	Maxwell 方程组的准静电理论
结果	细胞质、细胞膜和细胞外的电场分布	颅内及肿瘤周围的电场分布
TTF, tumor-treating fields, 肿瘤治疗电场		

作用强度等参数而评估 TTF 治疗效果。首先,需完成头部三维 MRI 扫描,再应用数据处理软件(ScanIP 7.0 及多种开源软件)对头部的重要组织结构进行分割,包括头皮、颅骨、脑膜、脑脊液、灰质、白质、脑室等,不同组织被分类并以网状结构表示,采用 T<sub>1</sub>WI 增强扫描对肿瘤及其坏死区域进行勾画并与头部模型进行配准,计算机将模拟换能器排列于头皮不同部位,每个网格根据所在部位给予相应的导电性质参数,Maxwell 方程计算各网格之间的相互作用,获得不同排列方式下脑内电场强度的三维分布,从而选择最佳排列方式,使 TTF 的治疗效果最大化<sup>[21]</sup>。同时,通过对 TTF 电场强度的量化,将个体电场强度作为变量,评价 TTF 治疗效果。目前还需对计算机模拟的数据进行临床验证,以改进计算模型,从而更好指导 TTF 的临床应用。

## 三、TTF 临床研究

2003 年,TTF 首次应用于临床试验(试验编号:EF-02),6 例经组织病理确诊的局部晚期或转移性恶性肿瘤患者(包括 1 例胶质母细胞瘤患者)接受治疗,初步证实 TTF 用于肿瘤治疗的可行性和安全性,以及患者对 TTF 的良好耐受性<sup>[22]</sup>。

2007 年,Kirson 等<sup>[11]</sup>开展针对复发和新发胶质母细胞瘤的 I 期临床试验(试验编号:EF-07),分别纳入复发和新发胶质母细胞瘤患者各 10 例,在复发胶质母细胞瘤组 TTF 为单一治疗措施( $\geq 18$  h/d),治疗 280 周后,患者平均无进展生存期为 26.1 周、总生存期为 62.2 周,与既往病例相比,TTF 使疾病进展显著延缓、总生存期延长,且治疗期间除轻微接触性皮炎外,无其他不良反应,证实 TTF 是治疗复发胶质母细胞瘤的一项安全、有效的措施;新发胶质母细胞瘤组患者则于标准治疗方法(手术切除、术后辅助放射治疗和药物化疗)后接受替莫唑胺化疗联合 TTF 辅助治疗,与既往病例相比,中位无进展生存

期(155周对31周,  $P=0.000$ )和中位总生存期(39个月对14.7个月,  $P=0.002$ )延长,提示TTF可提高药物化疗的有效性和敏感性。该试验的良好结果为后续两项胶质母细胞瘤的Ⅲ期临床试验(试验编号:EF-11、EF-14)奠定基础。在针对复发胶质母细胞瘤的Ⅲ期临床试验(试验编号:EF-11)中,237例复发胶质母细胞瘤患者被随机分为TTF组(120例)和标准药物化疗组(117例),TTF组仅行TTF治疗( $\geq 20$  h/d),标准药物化疗组则需根据临床医师意见接受标准药物化疗方案,结果显示,TTF组患者中位生存期为6.6个月,标准药物化疗组为6个月,组间比较无统计学意义( $P=0.270$ );具有较好生存预期的患者(年龄 $\leq 60$ 岁, KPS评分 $\geq 80$ 分)经TTF治疗后显示出良好的生存获益(中位生存期8.8个月对6.6个月,  $P<0.01$ )。该项研究首次对TTF与药物化疗的疗效进行比较,结果证实二者治疗复发胶质母细胞瘤的疗效相当,且TTF的安全性和生活质量更佳<sup>[19,23]</sup>。

随后针对新发胶质母细胞瘤的Ⅲ期临床试验(试验编号:EF-14)自2009年7月至2014年11月共纳入695例患者,随访至2016年12月,结果显示,与单纯替莫唑胺化疗相比,替莫唑胺联合TTF治疗组患者总生存期(20.9个月对16.0个月,  $P<0.001$ )和无进展生存期(6.7个月对4.0个月,  $P<0.001$ )明显延长<sup>[3]</sup>;不良反应包括接触性皮炎和局部皮肤瘙痒,而健康相关生活质量(HRQoL)组间比较无明显差异<sup>[3]</sup>。该研究的事后分析显示,在接受TTF治疗的患者中, $\geq 18$  h/d的265例患者总生存期较 $< 18$  h/d的185例患者延长(22.6个月对19.1个月,  $P=0.009$ ),尤以 $> 22$  h/d的患者生存获益最大,其5年生存率高达29.3%<sup>[24]</sup>。

鉴于上述较为良好的临床试验结果,TTF治疗于2013年写入NCCN指南用于治疗复发胶质母细胞瘤<sup>[25]</sup>;《中国中枢神经系统胶质瘤诊断与治疗指南(2015)》<sup>[26]</sup>也将TTF用于治疗有条件的复发胶质母细胞瘤;2015年,FDA进一步批准TTF用于新发胶质母细胞瘤的治疗。由于TTF在不缩短胶质母细胞瘤患者总生存期的前提下,可以显著改善患者生活质量,2018年最新版NCCN指南将“常规放射治疗+辅助替莫唑胺同步化疗+TTF”作为胶质母细胞瘤的Ⅰ类推荐;同时,《脑胶质瘤诊疗规范(2018年版)》<sup>[7]</sup>也推荐,TTF用于新发胶质母细胞瘤(Ⅰ级证据)和复发高级别胶质瘤(2B级证据)的治疗。

然而,治疗方法的更新亦带来新的问题,针对EF-14试验显示出的病情进展数据进一步分析显示,TTF组进展病例更易出现远隔部位复发[17.50%(49/280)对8.20%(10/122),  $P<0.02$ ],甚至幕下复发[3.57%(10/280)对0(0/122),  $P<0.002$ ],提示TTF治疗可能引起胶质母细胞瘤进展形式的改变<sup>[27]</sup>。亦有部分研究显示,选择偏倚是TTF治疗具有更高生存获益的原因,但经校正预后因素(性别、年龄、KPS评分、肿瘤切除程度)后并未显示出明显的生存获益,因此TTF治疗的有效性尚待进一步研究<sup>[28]</sup>。

#### 四、展望

胶质母细胞瘤是最常见的原发性中枢神经系统恶性肿瘤,尽管近年来国内外学者持续不懈努力,开展了大量临床研究,但自2005年FDA批准替莫唑胺上市和2009年批准贝伐单抗用于治疗复发胶质母细胞瘤后,尚未有经临床验证的新疗法可以有效延长胶质母细胞瘤患者的生存期。TTF作为近10余年发展起来的技术,可明显延长胶质母细胞瘤患者的总生存期,是一种新型、潜力巨大的治疗方法,具有广阔的研究空间和应用前景。在机制研究方面,TTF抑制肿瘤的机制主要集中于电场作用的物理机制,还需进一步挖掘其内在的分子生物学机制,以及上下游信号转导通路之间的联系,深入研究协同治疗,如放射治疗、药物化疗、免疫治疗等的联合应用,以提高胶质母细胞瘤的治疗效果。在设备研发方面,还需进一步改进以解决如穿戴要求较多(局部备皮、定期更换电极片等),设备反复充电,携带不方便,费用较昂贵等问题。基于抗有丝分裂机制方面,其应用范围还可能扩展至肿瘤以外领域,如细菌、真菌等感染性疾病,血管内膜切除术或支架成形术治疗后血管内膜增生引起的再狭窄,手术切口各层组织过度增生引起的瘢痕、严重粘连等。总之,TTF不仅可显著提高患者的生活质量,延长肿瘤患者的无进展生存期和总生存期,且也是近10余年来唯一被验证可延长生存期的治疗方法,是一项有望改写临床肿瘤治疗方式的新兴技术。

利益冲突 无

#### 参 考 文 献

- [1] Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Vecchione-Koval T, Wolinsky Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014[J]. Neuro Oncol, 2017, 19:V1-88.
- [2] Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal

- A. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65:87-108.
- [3] Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg D, Lhermitte B, Toms S, Idhah A, Ahluwalia MS, Fink K, Di Meco F, Lieberman F, Zhu JJ, Stragliotto G, Tran D, Brem S, Hottinger A, Kirson ED, Lavy-Shahaf G, Weinberg U, Kim CY, Paek SH, Nicholas G, Bruna J, Hirte H, Weller M, Palti Y, Hegi ME, Ram Z. 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, 318:2306-2316.
- [4] U.S. Food and Drug Administration 2011 NovoTTF-100A System-Premarket Approval P100034[DB/OL]. 2011[2019-10-01]. [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf10/p100034a.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/p100034a.pdf).
- [5] U.S. Food and Drug Administration 2015 OPTUNE (Formerly the NovoTTF - 100A System) - Expanded Indication Approval P100034S013 [DB/OL]. 2015 [2019 - 10 - 01]. [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf10/P100034S013b.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/P100034S013b.pdf).
- [6] NCCN clinical practice guidelines in oncology: central nervous system cancers (2018.V1)[DB/OL]. 2018[2019-10-01]. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp).
- [7] National Health Commission Medical Administration. Diagnosis and treatment of brain glioma (2018)[J]. Zhonghua Shen Jing Wai Ke Za Zhi, 2019, 35:217-239.[国家卫生健康委员会医政医管局. 脑胶质瘤诊疗规范(2018年版)[J]. 中华神经外科杂志, 2019, 35:217-239.]
- [8] Zimmermann U, Vienken J, Pilwat G. Rotation of cells in an alternating electric field: the occurrence of a resonance frequency[J]. Z Naturforsch C Biosci, 1981, 36:173-177.
- [9] Holzapfel C, Vienken J, Zimmermann U. Rotation of cells in an alternating electric field: theory and experimental proof[J]. J Membr Biol, 1982, 67:13-26.
- [10] Kirson ED, Gurchik Z, Schneiderman R, Dekel E, Itzhaki A, Wasserman Y, Schatzberger R, Palti Y. Disruption of cancer cell replication by alternating electric fields[J]. Cancer Res, 2004, 64:3288-3295.
- [11] Kirson ED, Dbalý V, Tovarys F, Vymazal J, Soustiel JF, Itzhaki A, Mordechovich D, Steinberg - Shapira S, Gurchik Z, Schneiderman R, Wasserman Y, Salzberg M, Ryffel B, Goldsher D, Dekel E, Palti Y. Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104:10152-10157.
- [12] Gera N, Yang A, Holtzman TS, Lee SX, Wong ET, Swanson KD. Tumor treating fields perturb the localization of septins and cause aberrant mitotic exit[J]. PLoS One, 2015, 10:E0125269.
- [13] Giladi M, Schneiderman RS, Voloshin T, Porat Y, Munster M, Blat R, Sherbo S, Bomzon Z, Urman N, Itzhaki A, Cahal S, Shteingauz A, Chaudhry A, Kirson ED, Weinberg U, Palti Y. Mitotic spindle disruption by alternating electric fields leads to improper chromosome segregation and mitotic catastrophe in cancer cells[J]. Sci Rep, 2015, 5:18046.
- [14] Karanam NK, Srinivasan K, Ding L, Sishc B, Saha D, Story MD. Tumor-treating fields elicit a conditional vulnerability to ionizing radiation via the downregulation of BRCA1 signaling and reduced DNA double-strand break repair capacity in non-small cell lung cancer cell lines[J]. Cell Death Dis, 2017, 8: E2711.
- [15] Kirson ED, Giladi M, Gurchik Z, Itzhaki A, Mordechovich D, Schneiderman RS, Wasserman Y, Ryffel B, Goldsher D, Palti Y. Alternating electric fields (TTFIELDS) inhibit metastatic spread of solid tumors to the lungs [J]. Clin Exp Metastasis, 2009, 26:633-640.
- [16] Kim EH, Song HS, Yoo SH, Yoon M. Tumor treating fields inhibit glioblastoma cell migration, invasion and angiogenesis [J]. Oncotarget, 2016, 7:65125-65136.
- [17] Pavesi A, Adriani G, Tay A, Warkiani ME, Yeap WH, Wong SC, Kamm RD. Engineering a 3D microfluidic culture platform for tumor - treating field application [J]. Sci Rep, 2016, 6:26584.
- [18] Kirson ED, Schneiderman RS, Dbalý V, Tovarys F, Vymazal J, Itzhaki A, Mordechovich D, Gurchik Z, Shmueli E, Goldsher D, Wasserman Y, Palti Y. Chemotherapeutic treatment efficacy and sensitivity are increased by adjuvant alternating electric fields (TTFIELDS)[J]. BMC Med Phys, 2009, 9:1.
- [19] Stupp R, Wong ET, Kanner AA, Steinberg D, Engelhard H, Heidecke V, Kirson ED, Taillibert S, Liebermann F, Dbalý V, Ram Z, Villano JL, Rainov N, Weinberg U, Schiff D, Kunschner L, Raizer J, Honnorat J, Sloan A, Malkin M, Landolfi JC, Payer F, Mehdorn M, Weil RJ, Pannullo SC, Westphal M, Smrcka M, Chin L, Kostron H, Hofer S, Bruce J, Cosgrove R, Paleologous N, Palti Y, Gutin PH. 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, 48:2192-2202.
- [20] Wenger C, Miranda PC, Salvador R, Thielscher A, Bomzon Z, Giladi M, Mrugala MM, Korshoej AR. A review on tumor - treating fields (TTFIELDS): clinical implications inferred from computational modeling [J]. IEEE Rev Biomed Eng, 2018, 11: 195-207.
- [21] Korshoej AR, Saturnino GB, Rasmussen LK, von Oettingen G, Sørensen JC, Thielscher A. Enhancing predicted efficacy of tumor treating fields therapy of glioblastoma using targeted surgical craniectomy: a computer modeling study[J]. PLoS One, 2016, 11:E0164051.
- [22] Salzberg M, Kirson E, Palti Y, Rochlitz C. A pilot study with very low - intensity, intermediate - frequency electric fields in patients with locally advanced and/or metastatic solid tumors [J]. Onkologie, 2008, 31:362-365.
- [23] Ram Z, Gutin P. NO-55. Subgroup and quality of life analyses of the phase III clinical trial of NovoTTF - 100A versus best standard chemotherapy for recurrent glioblastoma [J]. Neuro Oncol, 2010, 12(suppl\_4):iv48.
- [24] Toms SA, Kim CY, Nicholas G, Ram Z. Increased compliance with tumor treating fields therapy is prognostic for improved survival in the treatment of glioblastoma: a subgroup analysis of the EF-14 phase III trial[J]. J Neurooncol, 2019, 141:467-473.
- [25] Butowski N, Wong ET, Mehta MP, Wilson LK. A roundtable discussion on the clinical challenges and options for the treatment of glioblastoma: introducing a novel modality, TTFIELDS [J]. Semin Oncol, 2013, 40:S2-4.
- [26] Editing Group of "Guidelines for diagnosis and treatment of central nervous system gliomas in China". Guidelines for diagnosis and treatment of central nervous system gliomas in China (2015)[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2016, 96:485-509. [《中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南》编写组. 中国中枢神经系统胶质瘤诊断与治疗指南(2015)[J]. 中华医学杂志, 2016, 96:485-509.]
- [27] Jeyapalan SA, Toms SA, Hottinger AF, Kleinberg L, Pollom E, Soltys SG, Glas M. Analysis of the EF-14 phase III trial reveals that tumor treating fields alter progression patterns in glioblastoma[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(15\_suppl):2055.
- [28] Liu Y, Richardson M, Warren K, Strawderman MS, Mohile N, Milano MT, Walter K. Clinical efficacy of tumor-treating fields for newly diagnosed glioblastoma[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(15\_suppl): 2046.