

· 综述 ·

胶质瘤电场疗法研究进展

赵炳昊, 王裕, 马文斌

中国医学科学院北京协和医院神经外科, 北京 100032

摘要: 肿瘤治疗电场 (Tumor Treating Fields, TTF) 即肿瘤的电场疗法, 利用低频、中强度、可变频强的交变电场, 通过非侵袭性地对机体局部区域肿瘤细胞的有丝分裂进行干扰, 抑制肿瘤细胞存活从而达到抗癌的目的。研究发现 TTF 可以有效延长胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 患者的生存期, 因此美国 FDA 也批准其可用于新诊断或复发 GBM 的治疗。随着对神经胶质瘤治疗方式认识的深入, TTF 具有极大的治疗价值和潜力, 并逐渐成为继手术、放疗、化疗、靶向治疗和免疫治疗之后胶质瘤的一种有效治疗方式。目前国内有关胶质瘤电场治疗研究已发表的文献资料整体偏少, 本文从电场疗法的基本原理、细胞生物学实验、历史回顾、重要的临床进展、卫生经济学、目前存在的问题和对未来的展望等几个方面进行综述, 帮助研究者对电场疗法有进一步认识。

关键词: 肿瘤电场疗法; 胶质瘤; 临床试验; 卫生经济学研究进展

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2019.03.018

胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 是成人中最常见、最致命的颅内原发恶性肿瘤, 全球的发病率约为 3.5/10 万人^[1]。手术最大切除和替莫唑胺辅助放化疗后 GBM 患者的中位生存期为 16 ~ 17 个月, 仅有 9.8% 的患者在五年内存活^[2]。无论采用何种初治手段 (手术、放疗、化疗、靶向治疗、免疫治疗), 肿瘤的复发都是不可避免的, 因此寻找更加有效、安全的治疗方式十分关键。变频电场 (alternating electric field) 已被证实具有广泛的生物学作用, 频率为 100 ~ 300 kHz 的中频、低强度交变电场可以有效抑制肿瘤细胞的分裂与增殖并有潜在化疗增敏作用, 同时有安全、副作用小的优点, 这便是肿瘤治疗电场 (Tumor Treating Fields, TTF) 的雏形^[3]。本文将从 TTF 的基本原理、细胞生物学实验、历史回顾、重要的临床进展、卫生经济学、目前该领域存在的问题和对未来的展望等方面对 TTF 的研究进展作一综述。

1 TTF 的基本原理与细胞生物学实验

带负电荷的电子有向正极移动的特性, 在均匀的直流电场中电子会自然向正极移动, 但在均匀的

交变电场中, 电子会根据交流电频率在两电场间来回运动, 在不均匀的交变电场中电子会因整体受力作用向场强高的地方移动^[4]。TTF 主要从以下两个方面干扰癌细胞有丝分离起到抗癌作用: 首先肿瘤细胞由有丝分裂中期向后后期过渡时电场在每个细胞内形成均匀电场, 微管受到电场力的相互作用无法聚集在细胞内形成纺锤体及微管结构从而导致后续有丝分裂异常; 其次有丝分裂后期时在每个细胞内产生不均匀的分布电场, 导致细胞内极性的大分子 (如微管蛋白, 分子伴侣等) 和细胞器产生“介电泳”现象, 它们向有丝分裂产生的两个子细胞连接处移动, 极性大分子和细胞器甚至会移出细胞外使得有丝分裂过程进一步被干扰, 甚至导致细胞破坏^[3,4]。

TTF 在早期主要用于体外细胞株和细胞系, 在神经胶质瘤、黑色素瘤、肺癌、前列腺癌及乳腺癌等细胞株中均有培育和实验^[5]。研究发现 TTF 对上述癌种均有抑制增殖作用, 甚至在停止 TTF 后, 相应抑制作用仍然存在。随后的一些基础实验证实 TTF 的作用与电场强度、电场方向和电场频率有

收稿日期: 2019-03-20; 修回日期: 2019-05-20

作者简介: 赵炳昊 (1994-), 男, 硕士研究生学历, 住院医师。主要从事肿瘤免疫浸润、非编码 RNA、CeRNA、环状 RNA、基因芯片及生信大数据挖掘。

通信作者: 马文斌 (1963-), 男, 博士研究生学历, 博士研究生导师, 科主任, 主任医师。主要从事胶质瘤的基础与临床, 擅长胶质瘤的手术、放化疗及综合治疗, 负责开展胶质瘤的临床试验等。邮箱: mawb2001@hotmail.com。

关,当场强增大到一定程度时恶性黑色素细胞和神经胶质瘤的增殖可以被完全抑制^[6];如果场强方向与细胞分裂轴方向一致则 TTF 的抑制作用最大;不同癌种具有不同的 TTF 频率,加载到最适频率可以表现出 TTF 最大的抗肿瘤能力。

TTF 不仅有单独的抗肿瘤作用也有化疗增敏作用,频率 150 kHz、强度 1.5 V/cm 的 TTF 联合紫杉醇可以有效地抑制乳腺癌细胞的增殖,推测两者有共同的抗微管作用,联合其他化疗药物则表现为疗效叠加作用^[7]。TTF 还可以逆转肿瘤的耐药性,同时用 TTF 和化疗药物处理耐药和不耐药癌株,两者的疗效近似相同。有人推测耐药性与细胞骨架的完整性、微管、线粒体等结构有关,TTF 逆转耐药则和抗微管形成、触发介电电泳有关^[8]。

2 TTF 的历史进展回顾

TTF 的研究历经了一个漫长的过程,随着研究的不断深入,研究者也对其抗癌机制和临床疗效有了进一步的认识^[9-11]。世界上第一家专注于 TTF 治疗的公司成立于 2000 年,2003 年研究 TTF 单用对个别局部晚期或者转移癌症患者疗效的 EF-02 试验正式开始,这是 TTF 的首个人体研究。在 2004 年 TTF 在 GBM 患者中开展预实验(EF-07),2006 年研究 TTF 在复发 GBM 中疗效的临床试验开始实施(EF-11)。因为其创新性和临床有效性,在 2007 年 TTF 也得到了欧洲 CE 认证,在 2009 年 TTF 用于新诊断 GBM 的关键性临床试验正式开启(EF-14)。

进入 2010 年后,TTF 的研究步伐明显加快,而 TTF 所取得的成就也一个个接踵而至。2011 年初,美国 FDA 批准 Optune(一代 TTF 的商品名)用于复发 GBM 的治疗,Optune 得以在美国正式上市;2013 年 TTF 在胰腺癌中的预试验开始,同年美国 FDA 又批准了 NovoTAL™ 系统^[12],这进一步巩固了 TTF 在肿瘤治疗中地位,也奠定了其作为一种新型、有效、适应症广泛的抗癌方式的基础,随后欧洲也引入了 TTF,TTF 得以在欧洲上市;到 2015 年探究 TTF 在新诊断 GBM 中疗效的 EF-14 试验公布了其研究结果,TTF 可以有效延长新诊断 GBM 患者的生存期,这一成功的临床试验也成为 TTF 发展史上的里程碑式;随后美国 FDA 批准 TTF 用于新诊断 GBM 患者的治疗,在之后 TTF 也在日本上市;2016 年底评估 TTF 在非小细胞肺癌(non small cell lung cancer, NSCLC)脑转移中应用的试验也正式开

始,同时美国 FDA 也批准了第二代 Optune 在美国的应用;2017 年 EF-14 长期随访的结果正式公布,新诊断 GBM 患者的长期生存可被 TTF 显著改善。目前 NCCN 指南已经更新,除了将 TTF 用于复发和新诊断 GBM 写入指南外,还第一次提出将 TTF 与替莫唑胺辅助放化疗一起作为胶质瘤的标准辅助治疗方案。现如今 TTF 的基础与临床研究仍在继续。

3 重要的临床进展

TTF 在胶质瘤领域的临床研究开始于 2002 年,EF-02 试验是 TTF 的首次人体研究^[7]。试验选取了 6 名经 ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG, 东部肿瘤协作组)评分不超过 2,组织学证实局部晚期或转移的恶性肿瘤患者。目标人群接受 100~200 kHz、场强 0.7 V/cm 的 TTF 疗法 2~4 周,结果证实了 TTF 的潜在疗效和安全性,值得一提的是这 6 名患者中有 1 位是 GBM 患者。6 人中有 1 名原发乳癌皮肤转移患者出现了部分缓解;TTF 的耐受性高达 80%,唯一的不良反应是皮肤刺激,但是该副作用可逆,通过局部用药和调整电极位置可缓解。代号 EF-07 的预试验招募了 10 名既往接受过手术及其他辅助治疗后复发的 GBM 患者和 10 名新诊断的 GBM 患者,复发组只接受 TTF 治疗,新诊断组接受替莫唑胺(temozolomide, TMZ)和 TTF 治疗^[6,13]。该预试验发现,只接受 TTF 治疗的复发 GBM 患者无进展生存时间(progression-free survival, PFS)为 26.1 周,中位生存期(overall survival, OS)为 62.2 周,1 年存活率为 67.5%;接受 TMZ 和 TTF 联合治疗的新诊断 GBM 患者中位 PFS 为 155 周,中位 OS 超过 39 个月,该数据远超既往在新诊断 GBM 中开展的临床试验结果^[14-19]。不良反应方面,在累计超过 70 个月的治疗中未见严重副作用,唯一的不良反应是与电极接触部位皮肤的接触性皮炎。EF-07 试验初步证实了 TTF 在新诊断 GBM 中的治疗优势和安全性,也说明 TTF 具有延长复发 GBM 生存时间的潜在可能。Stupp 等人^[12]开展了代号为 EF-11 的 III 期临床试验来评估 TTF 在复发 GBM 患者中的疗效,该试验共纳入了 237 名 KPS ≥ 70 的既往接受过放疗及 TMZ 和/或维持性化疗的复发 GBM 患者,随机分组后有 120 人接受 TTF 治疗,有 117 人接受单药/联合化疗。在 117 名化疗患者中,有 36 人接受贝伐单抗,36 人接受伊立替康,29 人接受卡莫司汀/洛莫

司汀 (BCNU/CCNU), 15 人接受卡铂, 13 人接受 TMZ, 10 人接受经典的 PCV 方案。试验结果显示 TTF 与单药/联合化疗患者的中位 OS 分别是 6.6 个月和 6.0 个月, 并无统计学差异; 中位 PFS 分别是 2.2 个月和 2.1 个月, 同样无统计学差异 ($P = 0.16$)。但是化疗组的胃肠道、血液学和感染不良事件要远多于 TTF 组 (42% VS 11%), TTF 组有 16% 的患者出现了接触电极部位皮肤的接触性皮炎。尔后为了比较两组的生活质量, 又从各组的总人数中随机抽取了部分患者进行比较, 发现在全身健康和社会功能方面两者没有显著差异, 在认知功能、情感功能和角色功能方面, TTF 要明显优于化疗; 此外受试人群出现的食欲减退、腹泻、便秘、恶心和呕吐等副作用可能与化疗直接相关, 化疗较 TTF 也会给病人造成更多的疼痛感和疲劳感。Mrugala 等人^[20]搜集了 457 名从 2011 至 2013 年使用 TTF 治疗的复发 GBM 患者的健康数据, 并基于此数据开展了一项回顾性研究。结果显示该回顾性研究的中位 OS 为 9.6 个月, 将 EF-11 试验汇总后的中位 OS 为 6.6 个月, 其差异具有统计学意义 (hazard ratio (HR), 0.66; 95% CI 0.05 ~ 0.86; $P < 0.001$); 1 年生存率和 2 年生存率分别是 44% VS 20%, 30% VS 8%。将 457 名患者进行亚组分析后发现患者的预后和复发次数有明显相关性, 第一次复发患者的生存时间要显著长于二次复发和多次复发; 依据 KPS 评分, 得分高的患者 (90 ~ 100) 生存时间也要优于得分低的患者 (70 ~ 80, 10 ~ 60); 另外每天佩戴 TTF 时间不小于 18 小时的患者, 其总生存时间为 13.5 个月, 也远高于佩戴时间小于 18 小时患者的 4.0 个月^[21]。TTF 最常见的不良反应仍然是皮肤过敏, 还有部分患者存在不同程度的热力感觉障碍和神经障碍。总之在该回顾性研究中某些临床因素和患者的预后相关, 这是为患者选择治疗方式所需要考虑的问题, 如复发情况、KPS 评分、TTF 的使用时间、贝伐单抗的使用情况等^[22]。

Stupp 等人^[23,24]开展了 TTF 在新诊断 GBM 患者中的 III 期临床试验 (EF-14), 该实验共纳入 695 名至少在 4 周前接受过手术切除/活检和放化疗的新诊断 GBM 患者, 经过 2:1 的随机分配, 有 466 人接受 TTF 和 6 程 TMZ 治疗, 有 229 人单纯接受 6 程 TMZ 治疗, 中位随访时间是 40 个月。结果提示试验组 (TTF + TMZ) 的中位 PFS 为 6.7 个月 (95% CI 6.1 ~ 8.1), 中位 OS 为 20.9 个月 (95% CI 19.3

~ 22.7); 对照组 (TMZ) 的中位 PFS 为 4.0 个月 (95% CI 3.8 ~ 4.4), 中位 OS 为 16.0 个月 (95% CI 14.0 ~ 18.4), 两者在 OS 和 PFS 对比中均有明显统计学差异 ($P < 0.001$)。与单用 TMZ 相比 TTF 和 TMZ 联用不增加不良事件的发生率 (44% VS 48%, $P = 0.58$), 两者不良事件的总体发生率、分布情况和严重程度类似, 癫痫的发生率也相同 (6%), 只有皮肤过敏反应的发生率相对较高。对于 EF-14 试验, 也有许多研究者在随后对其进行了更深入的分析, Toms 等人^[25]对入组病人的依从性做了详细的单因素分析发现有更多 OS 和 PFS 获益的病人大多依从性良好 (> 70%) 而且每天 TTF 的使用时间越长, 患者的生存获益就越大, 值得注意的是每天佩戴 TTF 超过 22 小时, 患者的 5 年存活率高达 29.3%, 远高于只用 TMZ 的 4.5%。EF-14 的试验组有 228 人复发, 对照组有 121 人复发, 此后 Kesari 等人^[26]从 228 名复发的患者中随机挑选 131 人接受 TTF 和胶质瘤二线化疗, 从 121 名复发的患者中挑选 73 人只接受胶质瘤二线化疗, 因为患者的选择和试验设计的安排, 有 13 名只接受二线化疗的患者在试验中期改为接受 TTF 和二线化疗联合治疗。结果提示联合治疗的中位 OS 是 11.8 个月, 单化疗的中位 OS 是 9.2 个月, 两者有统计学差异; 亚组分析中接受 TTF 和贝伐单抗治疗的中位 OS 是 11.8 个月, 贝伐单抗单用的中位 OS 是 9.0 个月, 两者也有统计学差异。近期的一项在复发 GBM 中开展的回顾性研究也发现 TTF 和替莫唑胺、贝伐单抗以及伊立替康三种药物联合使用可以潜在地延长复发 GBM 患者的 OS 与 PFS^[27], 但是由于其纳入人数偏少, 还需要大型的前瞻性研究进一步明确其疗效。

4 TTF 的卫生经济学

大型临床试验已基本证实了 TTF 在胶质瘤治疗中的巨大优势, 但 TTF 设备价格昂贵, 普通家庭难以承受。除临床疗效之外, 研究者也从卫生经济学领域对 TTF 进行了研究^[28]。Bernard 等人^[29]在 2016 年从卫生经济角度出发评价了 TTF 在新诊断 GBM 中的作用, 作者结合了本国当时的物价水平和居民的消费能力, 基于 TTF 在新诊断 GBM 的临床试验结果推断出: 使用 TTF 疗法让每个病人 OS 延长 4.08 月, 平均需要花费 185,476 欧元, 换算成年, 则是花费 549,909 欧元可将 OS 延长 1 年, 通过标定物价和混杂因素得到 596,411 欧元的花

费理论上可延长 1 年的生存期,该数值远高于作者设定的 100,000 欧元的阈值,因此 Bernard 等人^[29]认为虽然 TTF 可有效延长生存期,但是花费巨大,卫生经济效率低下,需要有关部门出台政策进行干预管控。基于 EF-14 试验的结果, Gregory 等人^[30]同样做了卫生经济学分析,他们发现:应用 TTF 疗法使新诊断 GBM 患者的生存期延长 1 年平均需 150,452 美元,如果想进一步改善其生活治疗则需花费 188,637 美元,这笔费用大部分家庭都可承担。因此 TTF 具有良好的卫生经济学价值,值得推广。两项研究的差异可能是由不同年代、不同国家的国情造成的,但更为重要的是两者基于不同临床试验的结果。EF-14 中 TTF 可将 OS 延长 1.25 年,而另一项试验则只能延长 4.04 个月,不同的临床结果也造成了花费和效益的差异。因 TTF 的卫生经济学结论尚有争议,在今后还需更多的研究来进一步验证。

5 总结与展望

目前 TTF 作为一种新兴的治疗方式备受瞩目但仍有许多方面需要完善:目前认为 TTF 抗肿瘤的机制与抗微管形成和介电电泳相关,是否还牵涉到其他机制或原理还需要实验进一步论证;其次 TTF 对复发和新诊断 GBM 的治疗已被写入 NCCN 指南,但是目前的证据数量仍然不够,也缺乏高质量的二次研究,一些大型临床试验在随机分组也存在一定偏倚,这都影响了 TTF 在临床的广泛使用;在胶质瘤领域虽有 TTF 和经典化疗药配伍的试验但是 TTF 和放疗、生物免疫治疗及更先进靶向治疗联合使用的疗效未知,需要真实世界数据进一步探究;目前已知病人的依从性、复发情况、和 TTF 设备的使用时间等会影响电场疗法的疗效,但是频率、电场强度的作用应通过设置对照组或亚组进一步验证。此外经典的 IDH、MGMT 等分子病理标志物对电场疗法的效果也值得进一步探讨。开发者应思考如何设计出频率、场强适宜,佩戴时间短、病人依从性强,价格亲民的电场设备;最后当今有关 TTF 的临床试验多局限于乳腺癌、黑色素瘤、胶质瘤、晚期转移 NSCLC 等癌种,其他常见实体肿瘤还鲜有报道,因此后期可开展多病种、大样本的试验进行验证,进一步扩大 TTF 的适应症。

回顾 TTF 的临床试验 EF-02 是首个 TTF 在人体开展的研究,EF-07 预试验、EF-11 证实了 TTF 比化疗在复发 GBM 中更安全、有效,EF-14 试验及

后续研究证实 TTF 与 TMZ 联用在新诊断 GBM 的疗效明显优于 TMZ 单用,美国 FDA 也陆续批准 TTF 在复发和新诊断 GBM 中使用。总之 TTF 通过干扰肿瘤细胞的有丝分裂过程起到抗肿瘤作用,在 GBM 中具有巨大的治疗优势,并且几乎无严重不良反应。未来需进一步探究 TTF 的机理和实用性,为胶质瘤的个体化治疗提供更加细化的适用方案,也为乳腺癌、肺癌、胰腺癌等其他癌种的治疗提供新的线索。

参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019 [J]. CA Cancer J Clin. 2019, 69(1):7-34.
- [2] Weller M, Cloughesy T, Perry JR, et al. Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma--are we there yet [J]? Neuro Oncol, 2013, 15(1):4-27.
- [3] Kirson ED, Gurvich Z, Schneiderman R, et al. Disruption of cancer cell replication by alternating electric fields. Cancer Res, 2004, 64(9):3288-3295.
- [4] Gutin PH, Wong ET. Noninvasive application of alternating electric fields in glioblastoma: a fourth cancer treatment modality [J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book: 2012, 126-131.
- [5] Chen J, Xu T. Recent therapeutic advances and insights of recurrent glioblastoma multiforme [J]. Front Biosci (Landmark Ed) 2013, 18:676-684.
- [6] Kirson ED, Schneiderman RS, Dbal V, et al. Chemotherapeutic treatment efficacy and sensitivity are increased by adjuvant alternating electric fields (TTFs) [J]. BMC Med Phys, 2009, 9:1.
- [7] Salzberg M, Kirson E, Palti Y, et al. 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(7):362-365.
- [8] Kirson ED, Giladi M, Gurvich Z, et al. Alternating electric fields (TTFs) inhibit metastatic spread of solid tumors to the lungs [J]. Clin Exp Metastasis, 2009, 26(7):633-640.
- [9] Mun EJ, Babiker HM, Weinberg U, et al. Tumor-Treating Fields: A Fourth Modality in Cancer Treatment [J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(2):266-275.
- [10] Mittal S, Klinger NV, Michelhaugh SK, et al. Alternating electric tumor treating fields for treatment of glioblastoma: rationale, preclinical, and clinical studies [J]. J Neurosurg, 2018, 128(2):414-421.
- [11] 何华钰, 王裕, 马文斌: 肿瘤治疗电场的研究进展 [J]. 中华神经外科杂志, 2017, 33:308-310.

- [12] 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. *Eur J Cancer*, 2012, 48(14): 2192-2202.
- [13] Kirson ED, 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 U S A*, 2007, 104(24): 10152-10157.
- [14] Wong ET, Hess KR, Gleason MJ, et al. Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials [J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(8): 2572-2578.
- [15] Yung WK, Albright RE, Olson J, et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer*, 2000, 83(5): 588-593.
- [16] Brada M, Hoang-Xuan K, Rampling R, et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse [J]. *Ann Oncol*, 2001, 12(2): 259-266.
- [17] Chang SM, Theodosopoulos P, Lamborn K, et al. Temozolomide in the treatment of recurrent malignant glioma [J]. *Cancer*, 2004, 100(3): 605-611.
- [18] Rich JN, Reardon DA, Peery T, et al. Phase II trial of gefitinib in recurrent glioblastoma [J]. *J Clin Oncol* 2004, 22(1): 133-142.
- [19] Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(10): 987-996.
- [20] Mrugala MM, Engelhard HH, Dinh Tran D, et al. Clinical practice experience with NovoTTF-100A system for glioblastoma: The Patient Registry Dataset (PRiDe) [J]. *Semin Oncol* 2014, 41, Suppl 6: S4-S13.
- [21] Kanner AA, Wong ET, Villano JL, et al. Post Hoc analyses of intention-to-treat population in phase III comparison of NovoTTF-100A system versus best physician's choice chemotherapy. *Semin Oncol*, 2014, 41 Suppl 6: S25-34.
- [22] Wong ET, Lok E, Swanson KD, et al. Response assessment of NovoTTF-100A versus best physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma [J]. *Cancer Med*, 2014, 3(3): 592-602.
- [23] 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 [J]. *JAMA*, 2015, 314(23): 2535-2543.
- [24] 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.
- [25] Toms SA, Kim CY, Nicholas G, et al. 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.
- [26] Kesari S, Ram Z. Tumor-treating fields plus chemotherapy versus chemotherapy alone for glioblastoma at first recurrence: a post hoc analysis of the EF-14 trial [J]. *CNS Oncol*, 2017, 6(3): 185-193.
- [27] Gil MJ, de Las Penas R, Reynes G, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent malignant glioma shows high overall survival in a multicenter retrospective pooled series of the Spanish Neuro-Oncology Research Group (GEINO) [J]. *Anticancer Drugs*, 2012, 23: 659-665.
- [28] Burri SH, Gondi V, Brown PD, et al. The Evolving Role of Tumor Treating Fields in Managing Glioblastoma: Guide for Oncologists [J]. *Am J Clin Oncol*, 2018, 41: 191-196.
- [29] Bernard-Arnoux F, Lamure M, Ducray F, et al. The cost-effectiveness of tumor-treating fields therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma [J]. *NeuroOncol*, 2016, 18: 1129-1136.
- [30] Guzauskas GF, Pollom EL, Stieber VW, et al. Tumor treating fields and maintenance temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a cost-effectiveness study. *J Med Econ*, 2019, May 3: 1-8.