

## 肿瘤治疗电场联合替莫唑胺化疗与单独使用替莫唑胺化疗对胶质母细胞瘤临床疗效比较的 Meta 分析

罗小彬<sup>1</sup>, 钟亚丽<sup>2</sup>, 徐尚沂<sup>1</sup>, 陈礼刚<sup>1</sup>, 杨福兵<sup>1</sup>

1. 西南医科大学附属医院神经外科, 四川 泸州 646000

2. 贵州中医药大学研究生院, 贵州 贵阳 550000

**摘要:**目的 探讨单独使用替莫唑胺(TMZ)与替莫唑胺联合肿瘤治疗电场(TTF)治疗胶质母细胞瘤安全性和疗效的比较。方法 检索 Pubmed、Cochrance、Embase、Ovid、Scopus、Web of Science、中国知网、万方数据知识服务平台、维普中文期刊数据库、中国生物医学文献服务系统数据库、谷歌学术自建库至 2020 年 4 月 5 日的文献,筛选 TMZ 和 TTF + TMZ 进行疗效比较的随机对照研究,按照纳入和排除标准,把总体生存率(OS)和无进展生存期(PFS)作为结局指标,最后使用 Review Manager 进行统计分析。结果 最终纳入 4 篇研究,共 1091 例患者,其中单纯 TMZ 组 381 例,TTF + TMZ 组 710 例。TTF + TMZ 组的平均 OS(26.9 个月)和平均 PFS(14.7 个月),优于单纯 TMZ 组的平均 OS(12.63 个月)和平均 PFS(5 个月)( $P < 0.01$ )。结论 TTF + TMZ 治疗 GBM 的有效性优于单独使用 TMZ 的患者。

**关键词:**肿瘤治疗电场;替莫唑胺;胶质母细胞瘤;Meta 分析

中图分类号:R739.41

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2020.06.005

## Meta-analysis of the clinical efficacy of tumor treating fields combined with temozolomide chemotherapy and temozolomide chemotherapy alone for glioblastoma

LUO Xiao-Bin<sup>1</sup>, ZHONG Ya-Li<sup>2</sup>, XU Shang-Yi<sup>1</sup>, CHEN Li-Gang<sup>1</sup>, YANG Fu-Bing<sup>1</sup>. 1. Department of Neurosurgery, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China; 2. Graduate School of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550000, Guizhou, China

Corresponding author: YANG Fu-Bing(1964 - ), Email: fubingyang1@hotmail.com

**Abstract: Objective** To compare the clinical safety and efficacy of Temozolomide (TMZ) chemotherapy alone and temozolomide chemotherapy combined with Tumor Treating Fields (TTF) in the treatment of glioblastoma. **Methods** The literatures published in Pubmed, Cochrance, Embase, Ovid, Scopus, Web of science, CNKI, Wanfang Data, VIP Database for Chinese Technical Periodical, Chinese Biological Medical Database and Google Scholar Self-built Database up to April 5, 2020 were searched, and TMZ and TTF + TMZ were selected for a randomized controlled trial. According to the inclusion and exclusion criteria, the overall survival(OS) rate and progression free survival(PFS) rate were taken as the outcome indicators, and finally the Review Manager was used for statistical analysis. **Results** Four studies were included, including 1091 patients, including 381 cases in TMZ group and 710 cases in TTF + TMZ group. The mean OS(26.9 months) and mean PFS(14.7 months) of TTF + TMZ group were significantly better than those of TMZ group(12.63 months) and mean PFS(5 months) ( $P < 0.01$ ). **Conclusions** TTF + TMZ is more effective than TMZ alone in treating GBM.

**Key words:** tumor treating fields; temozolomide; glioblastoma; meta-analysis

收稿日期:2020-05-20;修回日期:2020-11-16

作者简介:罗小彬(1994-),男,硕士研究生,主要研究方向:胶质瘤及小脑脊髓的器质性病变。

通信作者:杨福兵(1964-),男,主任医师,教授,硕士研究生导师,主要研究方向:胶质瘤及小脑脊髓的器质性病变。Email: fubingyang1@hotmail.com。

胶质母细胞瘤 (Glioblastoma, GBM) 是一种恶性程度极高的原发性脑部肿瘤, 其具有病死率高、预后差的特点<sup>[1]</sup>。目前 GBM 的主要治疗方式包括手术、放疗、化疗、免疫治疗、分子靶向治疗等<sup>[2]</sup>, 但患者预后仍不理想。目前替莫唑胺 (Temozolomide, TMZ) 是 GBM 患者最常使用的化疗药, 有研究表明大约有 55% 的患者缺乏 O6-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶 (O6-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT) 而导致患者出现替莫唑胺耐药<sup>[3,4]</sup>。正是由于耐药性的发生, 更加迫切需要一种有效治疗 GBM 的疗法。最近的研究发现, 肿瘤治疗电场 (tumor treating fields, TTF) 能有效作用于肿瘤细胞, 并抑制肿瘤细胞的增殖。TTF 是一种非侵入式的由换能器提供的低强度、中频 (200 kHz) 交变电场, 其可以选择性干扰细胞分裂<sup>[5,6]</sup>。在 2011 年, TTF 获得美国食品药品监督管理局 (food and drug administration, FDA) 批准, 用于治疗复发性 GBM<sup>[7]</sup>。随后在 2015 年被批准作为新诊断 GBM 的辅助疗法<sup>[8]</sup>。有研究发现 TTF 和 TMZ 具有协同抗肿瘤的作用<sup>[9]</sup>, 因此, 为了比较 TTF + TMZ 与单纯使用 TMZ 这两种方式治疗 GBM 患者的临床疗效和安全性, 我们进行了此次分析。

## 1 对象与方法

### 1.1 检索策略

由 2 名研究人员按照 PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) 的标准<sup>[10]</sup>, 独立检索 Pubmed、Cochrance、Embase、Ovid、Scopus、Web of science、中国知网、万方数据知识服务平台、维普中文期刊数据库、中国生物医学文献服务系统数据库、谷歌学术, 自建库到 2020 年 4 月 5 日的文献, 当对检索到的文献具有争议时由第三名研究者决定是否纳入。检索词为: “Glioblastoma”、“Grade IV Astrocytoma”、“Glioma, Grade IV”、“Tumor Treating Fields”、“Temozolomide”、“GB”、“GBM”、“TTF”、“TMZ”、“胶质母细胞瘤”、“IV 级星形细胞瘤”、“IV 级胶质瘤”、“肿瘤治疗电场”、“电场治疗”、“替莫唑胺”。采用主题词加自由词的形式进行检索。

### 1.2 文献纳入和排除标准

纳入标准: ①胶质母细胞瘤的诊断符合“世界卫生组织 2016 年脑胶质瘤分类”中 GBM 的诊断标准<sup>[11]</sup>; ②所有纳入文献的研究类型都应基于随机对照实验 (randomized controlled trials, RCT); ③干预措

施为肿瘤治疗电场联合替莫唑胺与单纯使用替莫唑胺化疗的疗效对比; ④文献中详细叙述了入组的患者样本量、结局指标、并发症、出组患者样本量。

排除标准: ①排除研究内容与本研究内容不一致、非中英文、重复的文献; ②排除研究类型为: 综述、系统评价、Meta 分析、个案、会议、指南、动物研究等文献; ③排除单纯 TTF 与多种化疗药物比较的文献。

### 1.3 资料提取和文献质量评价

对纳入文献提取其第一作者、年份、实验分组、实验样本数、性别、年龄、Karnofsky 功能状态评分、总体生存率 (overall survival, OS) 和无进展生存期 (progression free survival, PFS)、风险比 (HR, 95% CI)、MGMT 启动子区域甲基化状态、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、异柠檬酸盐脱氢酶 1 基因 (isocitrate dehydrogenase 1 gene, IDH1) 突变的表达产物 IDH1 R132H、不良反应。研究人员采用 Cochrane 风险偏倚评估工具<sup>[12]</sup>对纳入文献进行随机分配方法、分配方案隐蔽、盲法、结果数据的完整性、选择性报告研究结果、其他偏倚来源等 6 个指标的质量评价。总分 6 分,  $\leq 3$  分为高度偏倚风险, 3 ~ 5 分为中度偏倚风险,  $\geq 5$  分为轻度偏倚风险。

### 1.4 统计学方法

使用 Review Manager (<https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman/revman-5-download/download-and-installation>, 版本: 5.3) 进行 Meta 分析, 对不含风险比但含生存曲线的文献, 使用 Engauge Digitizer (<http://markum-mitchell.github.io/engauge-digitizer/>, 版本: 12.0) 提取生存分析数据, 然后使用 Tierney 在 2007 年发表的 Excel 程序间接计算 HR 及 95% CI<sup>[13-15]</sup>。对所得结果进行异质性检验,  $P > 0.1$  且异质性 ( $I^2$ )  $< 50\%$  使用固定效应模型, 反之则使用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果以森林图和漏斗图展示。

### 1.5 两者比较的疗效评价

两者疗效比较的主要标准是 OS 和 PFS, 次要疗效评价标准为 MGMT、EGFR、IDH1-R132H 状态、血液系统紊乱、胃肠功能紊乱、神经系统紊乱等不良反应。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

通过对上述数据库进行初筛得到 247 篇文献,

再通过谷歌学术获得 58 篇文献,共 305 篇;剔除重复文献 186 篇,排除非中英文、综述、系统评价、专家评论、信函、动物实验等文献 39 篇,再排除研 究内容不吻合、干预措施与结局指标不一致、无实 验数据的文献 78 篇,通过阅读参考文献添加 2 篇 文献,最终纳入 4 篇文献,筛选流程如图 1 所示。

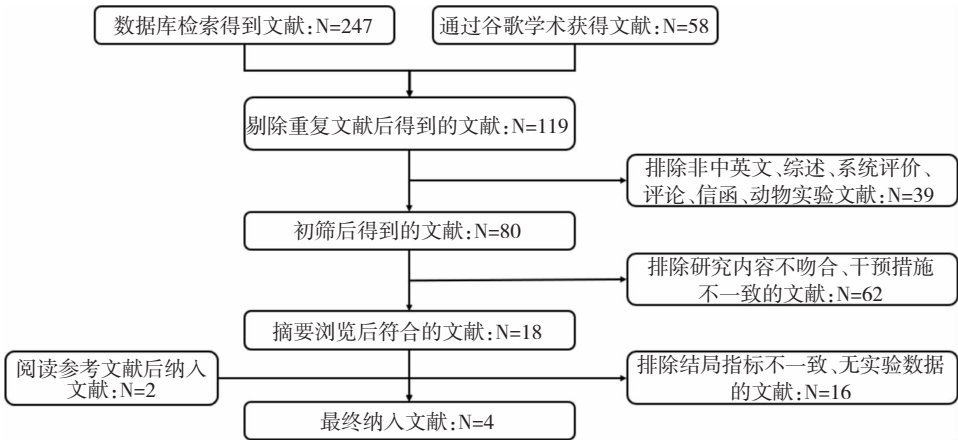


图 1 文献筛选流程图

2.2 纳入研究的一般特征和质量评价

通过对文献的梳理,得到纳入文献的一般特征,见表 1;结局指标纳入情况,见表 2。纳入的文 献采用 Review Manager 软件提供的 Cochrane 风险偏

倚评估工具进行质量评价,总分 6 分,3 篇文献为 4 分,1 篇 3 分,达到标准为“+”,未达到标准为 “-”,不清楚为“?”。风险偏倚如图 2 所示。

表 1 纳入文献的一般特征

编号	作者	年份	试验方法	试验分组	总样本	性别 (男/女)	年龄(岁) 平均中 位年龄	ofsky per 平均值	干预措施	患者 GBM 的情况	主要结局指标	
											OS (95% CI)	PFS (95% CI)
1	Eilon D Kirson	2009 RCT		TTFields + TMZ	10	-	-	-	-	新诊断 GBM	39.0	38.8
				同期 TMZ	32	-	-	-	-	新诊断 GBM	3.7	7.8
2	Roger Stupp	2015 RCT		TTFields + TMZ	210	140/70	57	90	TTF > 18 h/d, TMZ 150 ~ 200 mg/(m <sup>2</sup> · d)	胶质母细胞 瘤(幕上)	20.5(16.7 ~ 25.0)	7.1(5.9 ~ 8.2)
				TMZ	105	67/38	58	90	150 ~ 200 mg/(m <sup>2</sup> · d)	胶质母细胞 瘤(幕上)	15.6(13.3 ~ 19.1)	4.0(3.3 ~ 5.2)
3	Roger Stupp	2017 RCT		TTFields + TMZ	466	316/150	56	90	TTF > 18 h/d, TMZ 150 ~ 200 mg/(m <sup>2</sup> · d)	胶质母细胞 瘤(幕上)	20.9(19.3 ~ 22.7)	6.7(6.1 ~ 8.1)
				TMZ	229	157/72	57	90	150 ~ 200 mg/(m <sup>2</sup> · d)	胶质母细胞 瘤(幕上)	16.0(14.0 ~ 18.4)	4.0(3.8 ~ 4.4)
4	Chae Yong Kim	2020 RCT		TTFields + TMZ	24	15/9	53	90	TTF > 18 h/d, TMZ 120 ~ 150 mg/(m <sup>2</sup> · d)	胶质母细胞 瘤(幕上)	27.2(21 ~ NA)	6.2(4.2 ~ 12.2)
				TMZ	15	11/4	57	90	120 ~ 150 mg/(m <sup>2</sup> · d)	胶质母细胞 瘤(幕上)	15.2(7.5 ~ 24.1)	4.2(1.9 ~ 11.2)

表 2 纳入文献的 OS、PFS 情况

ID	作者	年份	OS HR	PFS HR
1	Eilon Kirson	2009	0.78(0.15 ~ 4.10)	3.32(1.9 ~ 5.9)
2	Roger Stupp	2015	0.74(0.56 ~ 0.98)	0.58(0.45 ~ 0.76)
3	Roger Stupp	2017	0.63(0.53 ~ 0.76)	0.63(0.52 ~ 0.76)
4	Chae-Yong Kim	2020	0.25(0.06 ~ 1.00)	NR

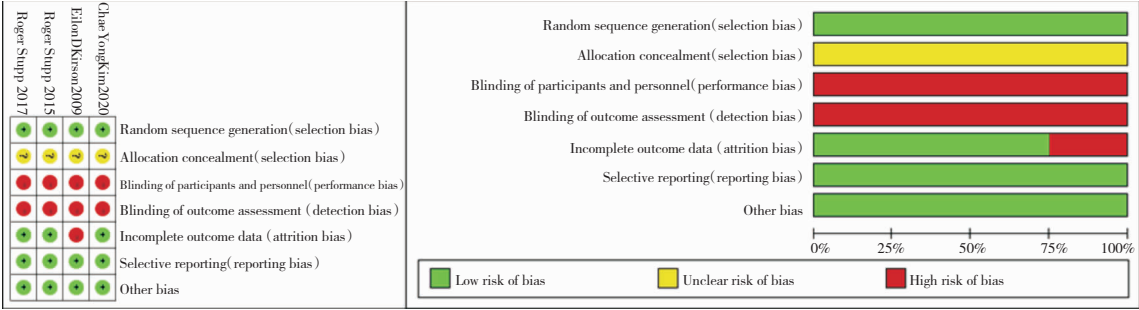


图2 筛选文献偏倚风险情况

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 OS 的比较 4 篇 RCT 文献报告了患者的 OS<sup>[9,16-18]</sup>,对纳入研究进行异质性检验, $P=0.43$ , $I^2=0\%$ ,采用固定效应模型分析,结果表明 TTF +

TMZ 组的 OS 优于单纯应用 TMZ 组 ( $HR:0.65$ ,  $95\%CI:0.56\sim0.76$ , $P=0.000$ ),差异有统计学意义。见图 3。

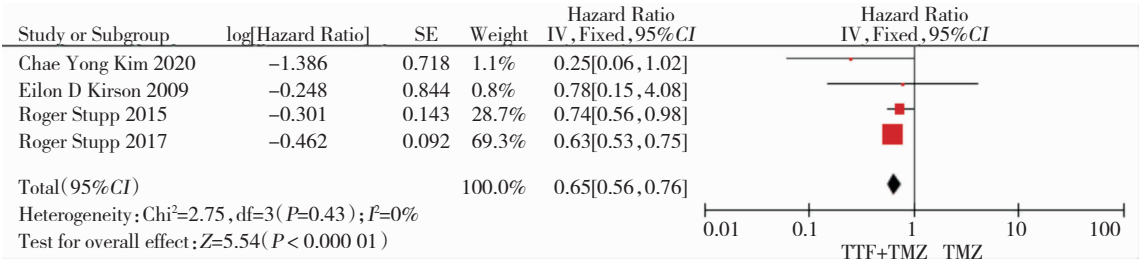


图3 OS 的比较结果

2.3.2 PFS 的比较 3 篇研究报告了患者的 PFS<sup>[9,16-17]</sup>,进行异质性检验, $P<0.01$ , $I^2=94\%$ ,异质性高,分析其可能是由于样本量太小而导致,去除该篇文献后,异质性降低,故去除该篇文献后

采用固定效应模型分析,结果表明 TTF + TMZ 组的 PFS 优于单纯应用 TMZ 组 ( $HR:0.61$ ,  $95\%CI:0.52\sim0.71$ , $P=0.000$ ),其差异有统计学意义。见图 4。

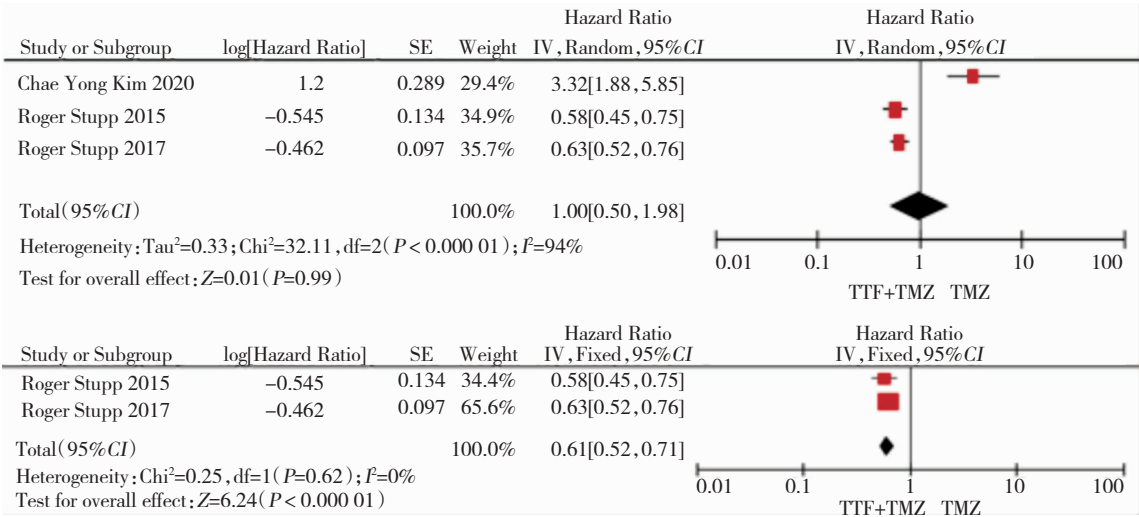


图4 PFS 的比较结果

2.3.3 其余指标的比较情况 MGMT 启动子区域甲基化状态<sup>[16-18]</sup> ( $OR: 0.86, 95\% CI: 0.65 \sim 1.13, P = 0.913$ ), IDH1-R132H<sup>[17-18]</sup> ( $OR: 1.54, 95\% CI: 0.64 \sim 3.68, P = 0.873$ ), EGFR<sup>[17-18]</sup> ( $OR: 1.24, 95\% CI: 0.85 \sim 1.82, P = 0.680$ ), 不良反应中血液系统紊乱<sup>[16-18]</sup> ( $OR: 1.32, 95\% CI: 0.86 \sim 2.01, P = 0.846$ ), 胃肠功能紊乱<sup>[16-18]</sup> ( $OR: 1.24, 95\% CI: 0.68 \sim 2.26, P = 0.105$ ), 神经系统紊乱<sup>[16-18]</sup> ( $OR: 1.05, 95\% CI: 0.70 \sim 1.57, P = 0.257$ ), 两组对比差异无

统计学意义( $P < 0.05$ )。

## 2.4 敏感性分析和发表偏倚

采用去除每一条研究的方法比较其 HR/OR 值, 在 PFS 中出现了一个异质性极强的文献, 去除后其值波动不明显, 可以认为其所纳入文献的稳定性良好, 对 Meta 分析的结果无明显影响。使用 Review Manager 软件所提供的漏斗图对所纳入文献进行发表偏倚评价, 其文献所形成的点均在漏斗以内, 提示结果不存在发表偏倚。见图 5。

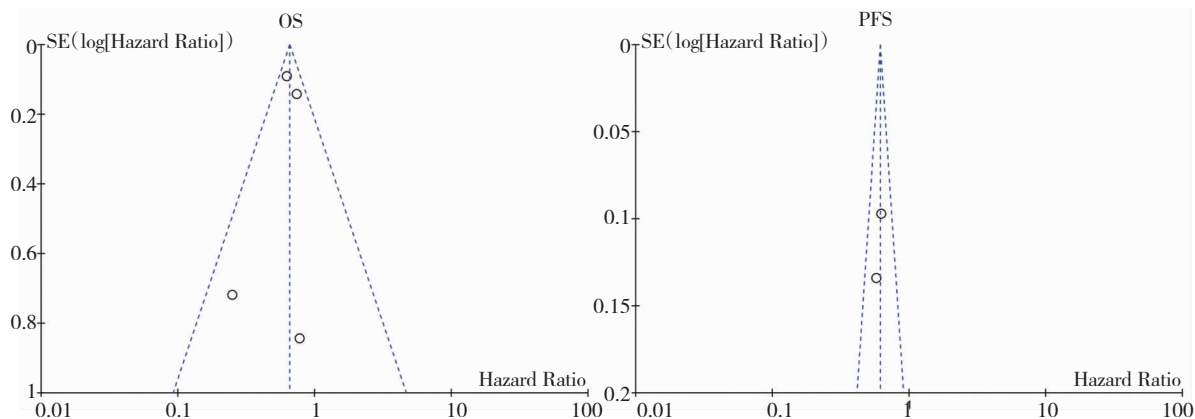


图 5 所纳入文献的 OS 和 PFS 的发表偏倚评价

## 3 讨论

GBM 是中枢神经系统的一种恶性肿瘤, 其在 2018 年的发病率约为 3.2/100 000<sup>[19]</sup>, 诊断和治疗后的中位生存期约为 15 个月<sup>[20]</sup>, 5 年生存率约为 5%<sup>[21]</sup>。由于 GBM 患者预后差、生存质量低, 针对其目前已研究出多种治疗手段, 最终结果都不如人意, 但 TTF 的出现, 为治疗带来希望。

TTF 是一种治疗癌症的新方法, 已在胰腺癌<sup>[22]</sup>、骨肉瘤<sup>[23]</sup>、胸膜间皮瘤<sup>[24]</sup>中取得良好的疗效。它是由换能器、导线、电池 3 部分构成。它通过在特定的部位安置换能器, 产生中频低强度的交流电场, 阻断肿瘤细胞的有丝分裂过程, 达到杀伤肿瘤的目的<sup>[25]</sup>。有趣的是, 静止的细胞却不受影响<sup>[26]</sup>。它的作用原理是通过抑制微管蛋白聚合, 使细胞器发生电泳, 然后干扰肿瘤细胞胞内结构, 最终抑制肿瘤细胞的迁移<sup>[27]</sup>。由于设备便携、疗效可靠, 不良反应轻微等特点, 其已被多个国家批准用于癌症的治疗。国内于 2020 年上半年获批上市, 适应证为年龄 22 岁以上经组织病理学或影像学诊断的复发性幕上胶质母细胞瘤及新诊断的幕上胶质母细胞瘤患者<sup>[28]</sup>。国内临床试验中发现,

研究中期结果显示新发 GBM 患者的中位 PFS 为 6.4 个月, 复发 GBM 患者的中位 PFS 为 4.5 个月, 新发 GBM 的 PFS 大于复发的 PFS, 这和笔者的研究结果是一致的, 但由于研究时间太短, 故疗效性和安全性有待检验<sup>[29]</sup>。

KIRSON 等<sup>[9]</sup>研究发现 TTF 和 TMZ 具有协同抗肿瘤的作用, 以及 TTF 和 TMZ 两者具有可联合的可行性。在此基础上, STUPP 等<sup>[16-17]</sup>发起一个 III 期临床试验 (<https://clinicaltrials.gov/>, NCT00916409, EF-14 试验), 用于比较两者的安全性和有效性。中期分析结果表明, 两者的 PFS 有差异 (TTF + TMZ 组为 7.1 个月, 单纯 TMZ 组为 4.0 个月,  $P < 0.01$ ); 最后的结果显示, TTF + TMZ 组的 OS 较单纯使用 TMZ 组具有差异 (TTF + TMZ 组为 20.9 个月, 单纯 TMZ 组为 16.0 个月,  $P < 0.01$ )。研究还发现 TTF + TMZ 组和单纯使用 TMZ 组的全身毒副作用没有差别。但 TTF + TMZ 组的局部皮肤毒性 (换能器与头皮接触的部位) 的发生率较高, 约 43% 的患者出现轻至中度皮肤刺激, 2% 的患者出现严重皮肤反应 (3 级不良反应事件), 研究结果与 KIRSON 和 KIM 等相似<sup>[9,18]</sup>。

虽然其在 GBM 的治疗形势中持续向好,但目前仍有些许问题。有研究人员指出临床试验具有以下问题:①没有使用“安慰剂设备”<sup>[30]</sup>;②作用机制尚不明确<sup>[30]</sup>;③综合治疗价格昂贵<sup>[8]</sup>;④随机试验中的盲法应用不足。针对以上问题,在 2015 年 ASCO 的 EF-14 试验的讨论下,对于愿意接受治疗且没有禁忌证的 GBM 患者,应考虑将 TTF 视为一种治疗选择<sup>[31]</sup>。CONNOCK 等<sup>[32]</sup>通过建模发现 TTF 仍是不具备成本的方法。本文的局限性:①纳入文献的数量不多,部分文献指标未予以报道,导致相关统计指标不准确,可能出现偏倚,需要在后续的研究中继续完善;②纳入文献限于中英文文献,可能导致偏倚。

总之,TTF 在 GBM 上的治疗具有良好的前景,目前,已经有多项关于 TTF 的研究<sup>[8]</sup>,如与贝伐单抗联合治疗复发性 GBM (NCT02663271, NCT02743078, NCT01894061)、与突变衍生的肿瘤疫苗联合治疗化疗后新诊断的 GBM (NCT03223103)、与蛋白酶体抑制剂联合治疗新诊断的 GBM (NCT02903069)。Meta 分析的结果表明,TTF + TMZ 组与单纯使用 TMZ 组比较,前者的 OS 和 PFS 长于后者,其有效性和安全性优于后者。本研究的结果可以为我国的 GBM 患者带来福音,可改善患者预后,提高患者的生存质量。

### 参 考 文 献

- [1] Wirsching HG, Galanis E, Weller M. Glioblastoma [J]. *Handb Clin Neurol*, 2016, 134: 381-397.
- [2] Aliferis C, Trafalis DT. Glioblastoma multiforme: pathogenesis and treatment [J]. *Pharmacol Ther*, 2015, 152: 63-82.
- [3] Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(10): 997-1003.
- [4] Karachi A, Dastmalchi F, Mitchell DA, et al. Temozolomide for immunomodulation in the treatment of glioblastoma [J]. *Neuro Oncol*, 2018, 20(12): 1566-1572.
- [5] 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.
- [6] Fonkem E, Wong ET. NovoTTF-100A: a new treatment modality for recurrent glioblastoma [J]. *Expert Rev Neurother*, 2012, 12(8): 895-899.
- [7] European Society for Medical Oncology. FDA approves expanded indication for medical device to treat glioblastoma multiforme [EB/OL]. (2015-10-14) [2020-04-29]. <https://www.esmo.org/oncology-news/FDA-Approves-Expanded-Indication-for-Medical-Device-to-Treat-Glioblastoma-Multiforme>.
- [8] Fabian D, Guillermo Prieto Eibl MDP, Alnahhas I, et al. Treatment of glioblastoma (GBM) with the addition of tumor-treating fields (TTF): a review [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(2): 174.
- [9] Kirson ED, Schneiderman RS, Dbaly V, et al. Chemotherapeutic treatment efficacy and sensitivity are increased by adjuvant alternating electric fields (TTFs) [J]. *BMC Med Phys*, 2009, 9: 1.
- [10] Shamseer L, Moher D, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation [J]. *BMJ*, 2015, 350: g7647.
- [11] Wesseling P, Capper D. WHO 2016 classification of gliomas [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2018, 44(2): 139-150.
- [12] 汪洋. Cochrane 偏倚风险评估工具简介 [J]. *中国全科医学*, 2019, 22(11): 1322.
- [13] Mitchell M, Muftakhidinov B, Winchen T, et al. Engauge digitizer [EB/OL]. (2020-12-04) [2020-04-25]. <http://markummitchell.github.io/engauge-digitizer>.
- [14] Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, et al. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis [J]. *Trials*, 2007, 8: 16.
- [15] 周支瑞, 张天嵩, 李博, 等. 生存曲线中 Meta 分析适宜数据的提取与转换 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2014, 6(3): 243-247.
- [16] 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.
- [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] Kim CY, Paek SH, Nam DH, et al. Tumor treating fields plus temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a subgroup analysis of Korean patients in the EF-14 phase 3 trial [J]. *J Neurooncol*, 2020, 146(3): 399-406.
- [19] Ostrom QT, 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.
- [20] Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiothera-

- py with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study; 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(5): 459-466.
- [21] Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, et al. Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014, 23(10): 1985-1996.
- [22] Jo Y, Oh G, Gi Y, et al. Tumor treating fields (TTF) treatment enhances radiation-induced apoptosis in pancreatic cancer cells [J]. *Int J Radiat Biol*, 2020, 96(12): 1528-1533.
- [23] Oh JY, Lee YJ, Kim EH. Tumor-treating fields inhibit the metastatic potential of osteosarcoma cells [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2020, 19: 1533033820947481.
- [24] Wang YF, Pandey M, Ballo MT. Integration of tumor-treating fields into the multidisciplinary management of patients with solid malignancies [J]. *Oncologist*, 2019, 24(12): e1426-e1436.
- [25] 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.
- [26] Giladi M, Schneiderman RS, 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.
- [27] 蔡泽豪, 康勋, 李晓燕, 等. 肿瘤治疗电场在脑胶质母细胞瘤治疗中的现状与前景 [J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(24): 1247-1250.
- [28] 国家药品监督管理局. 肿瘤电场治疗仪产品获批上市 [J]. *微创医学*, 2020, 15(3): 326.
- [29] 中国新闻网. 首项肿瘤电场治疗中国人群真实世界数据公布 [J]. *肿瘤防治研究*, 2020, 47(10): 810.
- [30] Wick W. TTFIELDS: where does all the skepticism come from? [J]. *Neuro Oncol*, 2016, 18(3): 303-305.
- [31] Mehta M, Wen P, Nishikawa R, et al. Critical review of the addition of tumor treating fields (TTFIELDS) to the existing standard of care for newly diagnosed glioblastoma patients [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 111: 60-65.
- [32] 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.