

胶质母细胞瘤的肿瘤电场治疗专家共识

中国抗癌协会脑胶质瘤专业委员会 胶质母细胞瘤的肿瘤电场治疗专家共识撰写组

通信作者:杨学军,清华大学附属北京清华长庚医院 102218, Email: ydenny@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn112050-20210406-00165

一、胶质母细胞瘤概述

胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 是成人中枢神经系统最常见的原发性恶性脑肿瘤^[1-2], 其预后不良, 一直以来是中枢神经系统肿瘤领域研究的热点。GBM 确诊需要通过肿瘤切除或活组织检查术 (简称活检) 获取标本后进行组织学和分子病理学检查, 以确定病理学分级和分子亚型^[3-5]。2016 版《世界卫生组织 (WHO) 中枢神经系统肿瘤分类》将 GBM 分为异柠檬酸脱氢酶野生型和突变型, 无分子信息的病例暂定为非特指型^[6]。

根据美国脑肿瘤注册中心的报告^[7], GBM 的发生率在中枢神经系统恶性肿瘤中最高 (3.20/10 万), 且与其他原发性脑肿瘤相比, 1 年生存率 (35.7%) 和 5 年生存率 (5.1%) 均最低。即使进行最大范围地安全切除肿瘤, 并结合放疗和化疗, 临床试验 EORTC26981 中新诊断 GBM 患者的中位总生存期 (overall survival, OS) 仍为 14.6 个月^[8], 而因不良反应无法耐受或经济条件等原因未接受标准治疗方案的 GBM 患者的中位 OS 仅为 10~11 个月^[9]。根据《脑胶质瘤诊疗规范 (2018 年版)》中的数据, 我国脑胶质瘤的年发病率为 5/10 万~8/10 万^[3], 国内一项纳入 1 285 例脑胶质瘤患者的单中心回顾性研究显示, 其中 254 例 GBM 患者的 5 年生存率仅为 9%^[10]。此外, 另一项基于中国脑胶质瘤基因组图谱计划数据库的回顾性分析数据显示, 成人原发大脑半球胶质瘤的病理学分级 (WHO 分级) 为 III、IV 级患者的中位 OS 分别为 82.43 个月和 16.47 个月^[11]。

近 20 年来, 随着基础和临床研究的进步, 新技术、新药物和新疗法不断涌现^[12-18]。其中, 肿瘤电场治疗 (tumor treating fields, TTFs) 是一种新型物理治疗方式, 其通过干扰肿瘤细胞有丝分裂等机制发挥作用, 目前已在 GBM 的治疗中取得疗效, 并得到国内外众多专家共识、指南的推荐^[19-24]。

为了规范 TTFs 在 GBM 临床治疗中的应用,

中国抗癌协会脑胶质瘤专业委员会组织全国神经外科、放疗科、神经肿瘤科、病理科等专家编写《胶质母细胞瘤的肿瘤电场治疗专家共识》, 针对 TTFs 在 GBM 治疗中的作用机制、影响因素、临床评估、使用方案以及患者管理等方面做了详细梳理, 以期为临床实践提供规范指导。

二、TTFs 概述

TTFs 作为一种便携式无创设备, 通过贴敷于头皮的电场贴片产生低强度、中等频率的交变电场发挥作用, 目前已用于 GBM 等肿瘤的临床治疗。

2011 年, 美国食品和药物管理局批准了 TTFs 产品 Optune® 用于治疗成人复发 GBM 患者。2013 年, 美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南纳入 TTFs 用于治疗复发 GBM^[25]。2015 年, TTFs 技术已被纳入《中国中枢神经系统胶质瘤诊断与治疗指南》^[20]。2018 年, 美国 NCCN 指南将“常规放疗 + 同步和辅助替莫唑胺 (temozolomide, TMZ) 化疗 + TTFs”作为新诊断 GBM 治疗的 1 级证据^[26]。2018 年 12 月, 中国国家卫生健康委员会印发《脑胶质瘤诊疗规范 (2018 年版)》^[3], TTFs 被推荐用于新发 GBM (1 级证据) 和复发高级别脑胶质瘤 (2 级证据) 的治疗。2020 年 5 月, 国家药品监督管理局批准 TTFs 的上市申请, 批准将其与 TMZ 联合用于治疗新诊断的 GBM 患者, 以及作为单一疗法用于复发 GBM 患者 (<https://www.zailaboratory.com/ch/pressnews/info.aspx?itemid=714&cid=69>)。2020 年, 《中国脑胶质瘤临床管理指南 2020》将 TTFs 作为 I 类推荐用于新诊断的 GBM 患者 (1 级证据)^[27]。

(一) TTFs 的作用机制

TTFs 的生物物理学作用机制包括抗有丝分裂、抑制 DNA 损伤修复和增加 DNA 复制压力等^[28-29]。

TTFs 的抗有丝分裂作用是通过电场力完成, 该过程包括偶极子重排和介电电泳效应, 并受库

伦、高斯、欧姆定律和连续性方程等物理学规律的支持^[30]。生物活细胞中有大量带电的离子和极性分子,这些带电粒子能够产生自身电场并对外界电场产生反应。肿瘤细胞在增殖过程中, α/β 微管蛋白二聚体(偶极矩为 1 660 D)通过自身电场排列聚合形成纺锤体,Septin 2、6、7 异源三聚体(偶极矩为 2 711 D)在细胞动力下于卵裂沟处排列定位来完成特定的有丝分裂过程,TTFields 产生的电场力主要作用于肿瘤细胞中这两种具有高偶极矩的蛋白^[31],其具体作用机制如下:首先,在有丝分裂中期,微管蛋白受 TTFields 产生的匀强交变电场力干扰发生振荡、旋转并重排,其聚合受阻直接影响纺锤体组装,引起有丝分裂阻滞、延迟及染色体不对称分离,这导致肿瘤细胞异常退出有丝分裂过程、细胞增殖率下降或生成非整倍体子细胞^[29-30,32-33];其次,在有丝分裂后期,Septin 蛋白被募集到细胞中线位置并通过自组装形成卵裂沟收缩环。而 TTFields 的匀强交变电场力通过阻碍 Septin 蛋白移动和结合来抑制其中线定位功能,导致细胞膜收缩元件无序地散布于各处,最终细胞发生剧烈的异位收缩,从而引起细胞膜出泡^[31]。最后,在有丝分裂末期,细胞的几何形状发生似“沙漏状”改变,引起电场线在卵裂沟处高度聚集,而在细胞两极较稀薄,该非匀强电场的形成使细胞质发生介电泳效应,细胞内的带电大分子和细胞器被推向即将分裂的子细胞连接颈部,使细胞发生结构性损伤并最终导致细胞破裂^[29-35]。

除上述作用外,TTFields 作用于肿瘤细胞后,可以诱导肿瘤细胞释放内质网伴侣钙网蛋白和高迁移率族 1 蛋白等应激信号,促进免疫激活和免疫原性诱导的细胞死亡^[36]。部分研究认为,TTFields 诱发凋亡之前会出现聚二磷酸腺苷核糖聚合酶升高、Caspase-3 剪切等征象^[37];但也有研究认为,TTFields 引起的凋亡并不依赖于 Caspase。其他在 TTFields 作用时改变且可能在细胞死亡过程中起作用的包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor 1-Alpha, HIF-1 α)、核因子- κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B)、p38、细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)、c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT)等^[38]。

除了抗有丝分裂作用外,有研究表明 TTFields 可以影响与 DNA 损伤修复和复制叉稳定过程有关的 Fanconi 贫血通路。TTFields 通过下调 BRCA/

FANC 基因的表达,使新复制的 DNA 长度随着暴露时间的延长而缩短,导致复制叉速度降低和暂停、复制错误增加、R 环形成和基因组不稳定以及修复保护失效,最终增加 DNA 单链和双链损伤。此外,当细胞暴露在肿瘤电场中时,更容易受到 DNA 损伤剂或干扰 DNA 修复的药物影响。因此,TTFields 治疗和应用顺铂或腺苷二磷酸-核糖聚合酶抑制剂均具有协同效应^[28,39]。

(二) TTFields 疗效的影响因素

TTFields 的疗效受作用时间、频率、场强、物理特性和解剖结构及伴随用药等多种因素影响。

1. 作用时间:TTFields 的治疗效果与作用时间密切相关。研究显示,复发 GBM 患者每日佩戴 TTFields 电场贴片的时间超过 18 h 的中位 OS 远高于每日佩戴不足 18 h 的患者(13.5 对比 4.0 个月, $P < 0.0001$)^[40-41]。在 TTFields 用于新诊断 GBM 的 III 期临床试验(EF-14)中显示,随着治疗时间的增加,患者的 OS 有所延长,每日佩戴电场贴片的依从性 >90% 的患者生存获益最大,5 年生存率高达 29.3%^[41]。此外,TTFields 的治疗效果需要一定的作用时间才能显现。在 TTFields 用于复发 GBM 的 III 期临床试验(EF-11)中显示,患者影像学应答的中位时间为 5.2 个月,且持续应答的中位时间为 12.9 个月^[42]。

推荐意见:(1)鼓励和确保患者每日佩戴电场贴片的平均时间 ≥ 18 h。(2)GBM 患者应用 TTFields 的最少时间应设定为 28 d,在达到影像学应答的中位时间前停用 TTFields 时,应结合临床症状综合考虑、谨慎决定。(3)患者预期生存时间 > 3 个月可给予 TTFields 充分作用的时间。

2. 作用频率:不同频率的交变电场生物学作用有所不同,对于 GBM 而言,达到肿瘤最大抑制作用的 TTFields 最佳作用频率为 200 kHz。动物模型实验进一步证实了不同类型细胞株表现出特定的 TTFields 频率依赖性^[29,33,35,43]。

3. 作用场强:TTFields 对肿瘤细胞分裂的抑制和通过诱导凋亡促进肿瘤细胞死亡的作用与电场强度相关。在 TTFields 治疗过程中,为了使疗效最佳,通常对电场强度进行量化。研究表明,在一定区间内随着电场强度的增加,对肿瘤细胞的抑制效应也逐步加强,当电场强度 >1.0 V/cm 时开始出现有丝分裂的抑制作用,当强度 >2.25 V/cm 时有丝分裂受到完全抑制^[29]。然而,大脑中的不同组织包括头皮、颅骨、白质或灰质、脑脊液和脑室等,分别具有不

同的导电性质,使得电场在大脑中的分布高度不均匀。国外多个学组独立进行了电场模拟研究,均证实电场分布很大程度上取决于不同组织之间电场贴片的位置和方向以及这些组织的介电特性^[44]。因此,在开始 TTFields 前需通过定位来确定电场贴片的最佳排列方式,以优化电场分布,使 TTFields 的效果最大化。

4. 物理特性和解剖结构:TTFields 的作用效果与电场方向和肿瘤细胞分裂轴线的方向有关,当两者的方向平行时,TTFields 的作用效果最强^[29]。但肿瘤细胞处于分裂周期时,分裂轴方向是无规则的,因此在给予患者治疗时,施加不同方向的 TTFields 是有效提高疗效的途径。另有研究报道,GBM 患者存在瘤周水肿时,对电场分布的影响在空间上是不均匀的,此时使用 TTFields 会导致肿瘤内的平均电场强度降低^[45],如何更好地解决此问题尚需进一步探索。

推荐意见:应用 TTFields 时应注意控制瘤周水肿。

5. 伴随用药:伴随用药会对 TTFields 的效果产生影响。研究者对 EF-11 临床试验中单用 TTFields 且有影像学应答的患者进行分析发现,给予高剂量地塞米松的治疗组患者的中位生存期明显缩短,地塞米松可能对 TTFields 起干扰作用^[46]。Wong 等^[47]进一步研究发现,TTFields 伴随地塞米松 <4.1 mg/d 治疗的患者中位 OS 更长,临床应用中需加以注意,以尽量延长患者的生存时间。

推荐意见:采用 TTFields 治疗的 GBM 患者应谨慎大剂量使用地塞米松。

三、TTFields 的临床应用

(一) TTFields 的适用人群评估

TTFields 适用于经组织病理学或影像学诊断的复发性小脑幕上 GBM 及新诊断的小脑幕上 GBM。在新诊断的 GBM 患者中,经手术和放疗后可应用 TTFields + TMZ 联合治疗。单独使用 TTFields 是治疗复发性 GBM 可选方法之一。根据《脑胶质瘤诊疗规范(2018 年版)》^[3]总结 GBM 的治疗流程可知,对于新诊断的 GBM 患者,无论年龄是否 >70 岁,也无论 O⁶-甲基鸟嘌呤 DNA 甲基转移酶是否存在甲基化,只要患者的 Karnofsky 功能状态评分(KPS) ≥60 分,均可采用 TTFields + TMZ 维持治疗。而对于复发的 GBM 患者,无论肿瘤为弥漫性、多灶性抑或局灶性,均可尝试 TTFields。

推荐意见:符合适应证的新诊断 GBM 患者,KPS ≥60 分是进行 TTFields 治疗的关键指标。

(二) TTFields 的禁忌证评估

根据现有产品的说明书,孕妇或备孕中的育龄期女性不能应用 TTFields。未处于妊娠状态的育龄女性在使用 TTFields 期间必须采取避孕措施。除此之外,以下情况也禁用 TTFields:(1)体内存在有源植入式医疗设备。有源电子设备的示例包括但不限于:脑深部刺激器、脊髓刺激器、迷走神经刺激器、起搏器、除颤器和可编程分流器。TTFields 与植入式电子设备一起使用,可能会导致植入设备出现故障。(2)颅骨缺损(例如缺失骨并无替代物)。必要时建议患者先进行非金属材质的颅骨重塑,若颅骨替代物为金属材质,放置电场贴片时应避开重塑部位。根据目前市面上已有的电场贴片规格,直径 <2 cm 的金属固定物较易避开。(3)脑内存在子弹碎片或其他金属异物。在有子弹碎片的脑部使用 TTFields 未经过测试,可能会导致组织损伤或使 TTFields 设备失效。(4)患者对导电水凝胶过敏。在此情况下,皮肤与凝胶接触后,通常可导致皮肤发红和瘙痒症状加重,较少情况下可能导致患者出现严重的过敏反应,例如休克和呼吸衰竭。

(三) TTFields 的护理要求

应用 TTFields 的大部分患者可能发生程度不同的不适症状,最常见的是主诉有皮肤刺激感或皮肤病损。采取有效的个体化护理可以帮助患者最大限度地遵守 TTFields 的治疗方案,例如通过放置电场贴片前确保头皮清洁干燥、皮肤多汗时使用含氯化铝溶液的止汗剂擦拭、放置贴片时操作轻柔、天气炎热时通风降温等措施来预防或改善患者的不适症状,尤其是皮肤刺激反应,并在治疗过程中确保患者的生活质量。

推荐意见:鉴于 TTFields 治疗时电场贴片需要定期更换,建议在 TTFields 治疗前对患者的家庭进行整体护理条件的评估并给予相应培训,合格的家庭护理人员 and 护理质量有助于提高患者的依从性和治疗效果。

(四) 医患沟通注意事项

应与患者及家属进行充分有效的沟通,达成良好的医患共识。建议在沟通时阐述 TTFields 在原理机制上不同于传统的手术、放疗和化疗,其作用效果具有时间依赖性,需要患者及其家属合理调整心理预期并鼓励其做好护理准备,有助于增加患者对 TTFields 的了解和依从性,减少误解。

(五) TTFields 干预的临床节点

1. 干预的时机:EF-14 研究所纳入的试验组新

诊断 GBM 患者均在行肿瘤切除或活检并完成同步放化疗后 4~7 周开始使用 TTFields + TMZ 联合治疗^[48]。另外,在美国进行的一项 TTFields 治疗复发性 GBM 患者的登记注册研究中,首次复发、第 2 次复发、第 3~5 次复发的中位 OS 分别为 20.0、8.5、4.9 个月^[49]。

推荐意见:(1)对于新诊断的 GBM 患者,同步放化疗后,在 TMZ 辅助治疗阶段即可使用 TTFields。(2)对于复发的 GBM 患者,TTFields 宜尽早使用。

2. TTFields 干预与放疗的关系:Kim 等^[37]、Giladi 等^[50]研究发现,TTFields 与放疗同时干预可协同提高肿瘤细胞的杀伤率,延迟 DNA 的损伤修复。为了进一步探索 TTFields 联合放疗的疗效和安全性,目前有多项小样本临床研究正在开展。已公布的研究结果显示,两者联合应用可能增加皮肤不良反应的发生率,但不增加放疗、TMZ 相关的毒性反应,与 TTFields 相关的 1~2 级皮肤不良反应可局部使用外用皮质类固醇乳膏或软膏、微调电场贴片来处理^[51-53]。目前,TTFields 联合放疗的可行性虽得到初步验证,但总体循证证据有限,大型 III 期临床研究(NCT04471844)正在进行中,尚需进一步评估。

推荐意见:对于需要 TTFields 同步放疗的患者,应加强皮肤护理,以尽量避免可能叠加的皮肤损伤。

(六) TTFields 的个体化定位

由于 GBM 的大小、形状和位置不同,在采用 TTFields 治疗前需根据病灶的具体情况个性化定位,以提高肿瘤区域的电场强度和治疗效果^[54]。

在前期探索中,部分研究者采用 Simpleware 或 BrainSuite 等软件进行脑组织的三维重建,而后使用 Mimics、Comsol 等软件进行有限元网格定义并最终模拟计算场强分布。

依据目前已获批上市的计划软件,在采用 TTFields 治疗前,临床医生需根据患者的 MRI 测量其肿瘤的大小和位置,将相应的测量数据输入 TTFields 计划系统,然后经过计算生成电场贴片布局图,从而优化肿瘤中心及肿瘤周围约 20 mm 范围内的电场强度^[55-57]。但该系统只针对小脑幕上肿瘤,对于小脑幕下肿瘤尚无法定位。

推荐意见:术后残余肿瘤及肿瘤可疑累及区域是 TTFields 个体化定位的重点目标。

四、TTFields 的疗效评估和综合管理

(一) TTFields 的疗效评估

在临床研究和临床实践中,OS 是首选的疗效评价指标,无进展生存期(progression free survival,

PFS)可以直接反映干预措施的抗肿瘤效应。在中枢神经系统肿瘤学界,神经肿瘤反应评价(response assessment in neuro-oncology, RANO)标准已成为高级别胶质瘤临床试验研究的常用评价标准。TTFields 联合 TMZ 可以显著延长新诊断 GBM 患者的 PFS 和 OS。研究显示^[48],TTFields 联合 TMZ 组的中位 PFS 为 6.7 个月(95% CI:6.1~8.1 个月),而单用 TMZ 组的中位 PFS 为 4.0 个月(95% CI:3.8~4.4 个月)(风险比为 0.63,95% CI:0.52~0.76; $P < 0.001$)。TTFields 联合 TMZ 组和单用 TMZ 组的中位 OS 分别为 20.9 个月(95% CI:19.3~22.7 个月)和 16.0 个月(95% CI:14.0~18.4 个月)(风险比为 0.63,95% CI:0.53~0.76; $P < 0.001$)。此外,部分患者可能会出现“延迟应答”甚至“假性进展”。Wong 等^[46]对 EF-11 临床试验中有影像学应答的患者进行分析后发现,单独使用 TTFields 组的平均 MRI 应答时间为 5.2 个月,仅依据最初治疗时期前 2 个月的常规 MRI 可能无法显示潜在的治疗效果,需要延长观察期。因此,在治疗过程中准确评估患者的临床状态非常重要。

有针对性的影像学评估可以在一定程度上反映患者的预后^[58]。有部分研究采用氨基酸正电子发射断层显像术(PET)检测经 TTFields 治疗的 GBM 患者发现,其在反映早期治疗效果方面比 MRI 更灵敏。在 MRI 尚未出现明显改变时,同时间的氨基酸 PET 可以从肿瘤的代谢活动方面呈现出治疗反应^[59-60]。所以,在有条件的医院可考虑使用氨基酸 PET 进行预判。

推荐意见:TTFields 治疗过程中可能会出现“延迟应答”、“假性进展”等,应结合临床症状、治疗反应和影像学表现等鉴别。

(二) 使用 TTFields 后肿瘤进展的处理方案

对于使用 TTFields 后肿瘤进展的 GBM 患者,可根据具体病情进行个体化处理。

1. 采用 TTFields 治疗后肿瘤首次进展的患者:在最佳支持治疗的基础上,推荐再次手术切除病灶,后续可考虑入组临床试验或辅以化疗、再程放疗、TTFields 联合二线化疗药物等处理。

多项研究证实,TTFields 与抗肿瘤药物联合应用可改善 GBM 患者的临床结局^[48,61-62]。(1)联合烷化剂:在 EF-14 临床试验中,TTFields 联合 TMZ 能显著改善新诊断 GBM 患者的 PFS 和 OS,且肿瘤首次进展后继续使用 TTFields 联合二线化疗方案的患者仍可获益^[48,61]。(2)联合靶向药物:多项研究表

明,TTFields 联合贝伐珠单抗治疗复发 GBM 的有效性与 TTFields 联合化疗药物相当^[61-62],且不增加不良反应的发生率^[63]。

2. 采用 TTFields 治疗后肿瘤二次进展的患者:需根据患者的具体情况调整治疗方案,从而推荐最佳的支持治疗方案。

推荐意见:对于使用 TTFields 治疗后肿瘤首次进展的 GBM 患者,应根据肿瘤进展的位置、体能状态和药物可及性进行综合评估,推荐入组临床试验、再次手术切除病灶、后续辅以化疗、再程放疗、TTFields 等处理。当判断持续应用 TTFields 仍能获益时,在针对复发的活跃肿瘤进行重新定位后,可采用 TTFields 联合二线药物的个体化治疗方案。

(三) TTFields 设备的使用和电场贴片的管理

TTFields 需由专业的医护人员或设备管理人员指导患者如何使用设备、更换电场贴片、充电和更换电池以及插入设备。日常维护过程则需注意以下几个环节。

1. 需做好头部准备工作:剃净头皮毛发,勿留发茬,采用医用乙醇擦拭头皮,在头皮干燥后使用电场贴片。如头皮发红或有开放性疮口,则需遵循医嘱使用外用皮质类固醇乳膏或软膏处理,然后再次使用医用乙醇擦拭头皮,待头皮干燥后再使用电场贴片。

2. 电场贴片的使用:以已获批的 TTFields 设备为例,佩戴时需要使用 4 个电场贴片(2 个黑色贴片和 2 个白色贴片)。黑色阵列贴片放置在头部的前部和后部,而白色阵列贴片放置在头部两侧。

3. 电场贴片的管理:每 3~4 天(最多)取下电场贴片,然后佩戴一组新的电场贴片。如果设备发出频繁的“蜂鸣声”报警,需检查是否由于毛发生长导致无法使电场贴片贴紧头皮,此时需清理毛发并

更换电场贴片。

(四) TTFields 常见不良反应的预防和处理

电场贴片下方皮肤刺激是 TTFields 较为常见的不良反应,主要表现为局部的红色皮疹、溃疡或水泡,一般不会造成无法修复的皮肤损伤。可使用外用皮质类固醇乳膏或软膏或通过移动电场贴片进行处理。若皮肤刺激症状加重,如出现开放性疮口、感染、疼痛和水泡,则需由皮肤科医生处理。为了尽量减轻电场贴片下方的皮肤刺激,除了做好头部准备和轻柔操作外,护理人员在更换电场贴片时可少许移动粘贴位置(约 2 cm),给予皮肤一定的缓和的时间,下次佩戴时再恢复原位。如何更好地评估、预防和 TTFields 相关皮肤不良反应详见表 1^[64]。

(五) 临床随访管理

GBM 患者经 TTFields 治疗后的临床随访应包括以下几点:(1)密切监测神经功能,根据治疗方案行实验室检查。(2)常规进行 MRI 复查,可早期发现肿瘤复发,并根据患者的具体情况和疾病的程度治疗复发肿瘤,在我国接受 TTFields 治疗的患者,除非临床表现提示 MRI 检查需提前,建议每 2~3 个月复查 1 次。随访时建议采用 RANO 标准进行评估,并参照临床随访评估流程调整 TTFields 相关治疗方案(图 1)^[65]。

(六) 综合状态管理

TTFields 是一种居家治疗方式,在一定程度上提高了患者的自由度,但对于治疗的依从性和效果需要及时随访。对于因心理障碍影响依从性的患者,应通过适度的心理咨询来增加患者的心理接受度,如使患者更容易接受外貌上的变化(定期刮净头发)及每日佩戴电场贴片和携带电池组数小时带来的不便等^[66]。

表 1 肿瘤电场治疗后皮肤不良反应的危险因素、预防措施及处理方法^[64]

危险因素	预防措施	处理方法
1. 对水凝胶或其他贴片材质过敏;存在手术疤痕、硬块;同期进行包括替莫唑胺、贝伐单抗、高剂量糖皮质激素以及口服抗生素在内的全身性治疗;既往有放疗史	1. 剃发前可使用矿物质油,以清洁皮肤、去除细菌和鳞屑;采用温和、无香味的洗发水(如婴儿洗发水)或去屑洗发水清洗头皮;放置贴片前,确保头皮干燥、整洁;每 3~4 天更换一次贴片(除皮肤多汗或头发生长过快外,不宜过于频繁移动电场贴片的位置);每次更换贴片时,将位置移动约 2 cm,确保对应位置的贴片一起成对移动;移动贴片位置时,可先使用矿物质油或温水涂抹头皮	1. 皮肤多汗:外用含氯化铝溶液(12%~20%)的止汗剂;降低室温;调整治疗用药
2. 患有多汗症	2. 皮肤多汗时,可使用含氯化铝溶液的止汗剂擦拭	2. 皮肤瘙痒:外用皮质类固醇;使用抗组胺药或 γ -氨基丁酸受体激动剂
3. 存在皮肤疾病或有接触性皮炎史;持续性脱发	3. 如果有皮肤刺激,避免使用异丙醇擦拭头皮	3. 皮肤糜烂或溃疡:如果是由贴片使用不当引起,应外用抗生素溶液或乳液;做好皮肤准备,调整或移除贴片;重新定位贴片阵列,以避免接触皮肤损伤部位。如果是由感染或毛囊炎引起,应评估感染致病微生物(细菌或真菌培养);外用或口服抗生素;使用抗菌洗发水
	4. 天气炎热时,注意通风降温,避免剧烈的体力活动	
	5. 需要遮盖贴片时,可戴上透气式头盔或帽子	

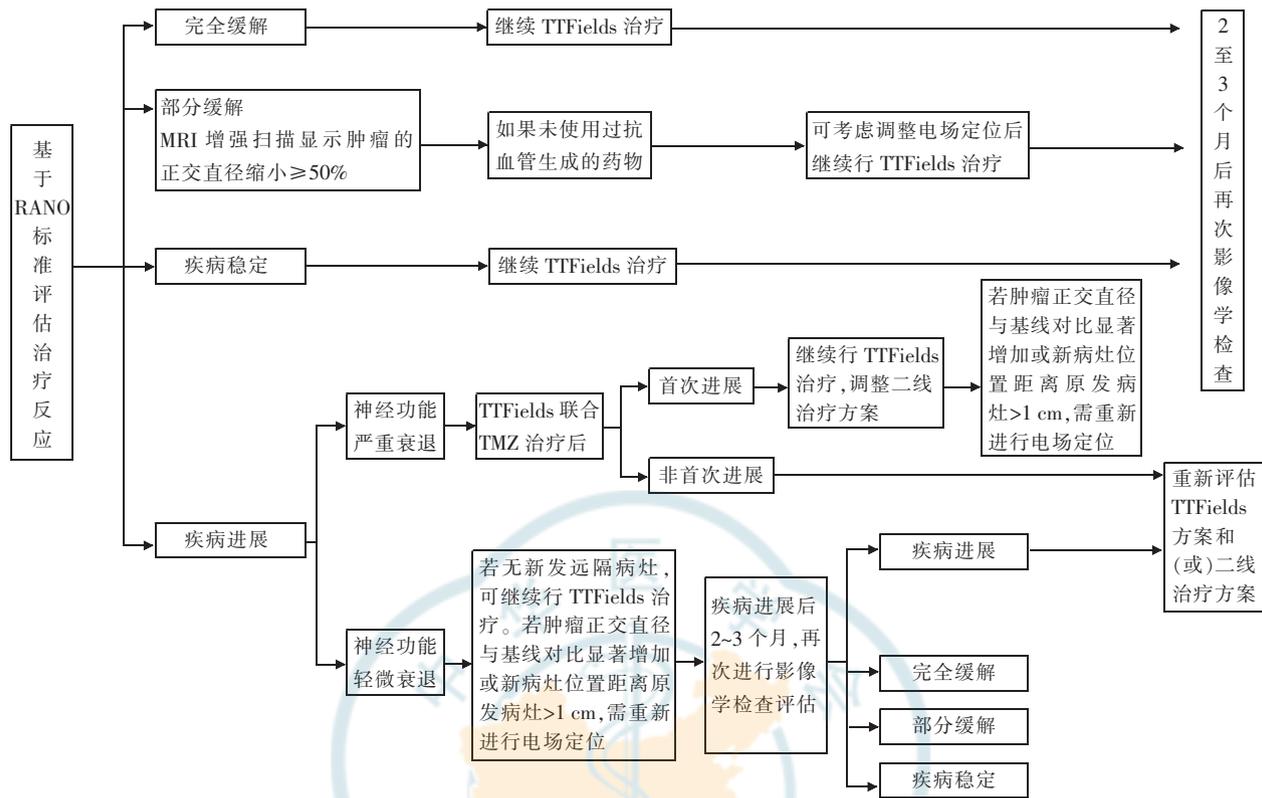


图 1 肿瘤电场治疗(TTFields)后的随访评估流程^[65](RANO 为神经肿瘤反应评价, TMZ 为替莫唑胺)

(七) 多学科诊疗

多学科诊疗实施应当贯穿于 GBM 诊疗的全过程, 涵盖患者病情进展的不同阶段, 尤其对 TTFields 的争议性问题, 如 TTFields 适应证的选择及其治疗时机、治疗期间的依从性、疗效不佳等问题, 应由多学科专家小组讨论解决。

五、总结

TTFields 作为一种新的治疗方法, 其在作用机制和应用技术方面仍需继续探索和完善。在作用机制上, 进一步研究发现 TTFields 与手术治疗、放化疗、分子靶向治疗以及免疫治疗等治疗手段可能存在协同作用^[36,67]; 在应用技术方面, 一项针对复发 GBM 的开放性 II 期临床试验 EF-33 (NCT04492163) 正在开展, 在保证患者安全的情况下增加电场贴片的阵列数量, 对肿瘤施加更高的场强, 以期达到更好的治疗效果。但如何改善佩戴电场贴片患者的舒适度、降低皮肤不良反应的发生率等问题仍需进一步解决。

目前, TTFields 在国内的应用经验有限, 希望本共识能为 TTFields 在 GBM 治疗中的规范使用提供指导。

共同执笔 张伟(首都医科大学附属北京天坛医院)、陈宝师(首都医科大学附属北京天坛医院)、

陈亮(复旦大学附属华山医院)、王裕(中国医学科学院北京协和医院)、于圣平(天津医科大学总医院)、林雨(天津医科大学总医院)、张恺(天津中医药大学第一附属医院)

共识专家组成员(按姓氏汉语拼音排序) 窦长武(内蒙古医科大学第一附属医院)、冯华(陆军军医大学第一附属医院)、高国栋(空军军医大学唐都医院)、吉宏明(山西省人民医院)、蒋传路(哈尔滨医科大学附属第二医院)、姜炜(天津市环湖医院)、康德智(福建医科大学附属第一医院)、李刚(山东大学齐鲁医院)、李守巍(首都医科大学三博脑科医院)、李文斌(首都医科大学附属北京天坛医院)、刘献志(郑州大学第一附属医院)、刘云会(中国医科大学附属盛京医院)、刘志雄(中南大学湘雅医院)、马文斌(中国医学科学院北京协和医院)、马晓东(解放军总医院第一医学中心)、牟永告(中山大学附属肿瘤医院)、秦智勇(复旦大学附属华山医院)、邱晓光(首都医科大学附属北京天坛医院)、屈延(空军军医大学唐都医院)、盛晓芳(复旦大学附属华山医院)、石梅(空军军医大学西京医院)、陶荣杰(山东省肿瘤医院)、王国良(解放军南部战区总医院)、王磊(首都医科大学附属北京天坛医院)、汪洋(复旦大学附属华山医院)、魏新亭(郑

州大学第一附属医院)、吴劲松(复旦大学附属华山医院)、杨军(北京大学第三医院)、杨学军(清华大学附属北京清华长庚医院)、姚瑜(复旦大学附属华山医院)、尤永平(江苏省人民医院)、于如同(徐州医科大学附属医院)、于士柱(天津医科大学总医院)、张建民(浙江大学医学院附属第二医院)、赵海康(西安医学院第二附属医院)

志谢 本共识得到首都医科大学附属北京天坛医院江涛教授、复旦大学附属华山医院毛颖教授的认真评审和严格把关,为本共识的学术质量提供了专业支持与保障。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Tan AC, Ashley DM, López GY, et al. Management of glioblastoma: state of the art and future directions[J]. CA Cancer J Clin, 2020,70(4):299-312. DOI: 10.3322/caac.21613.

[2] Shan X, Fan X, Liu X, et al. Clinical characteristics associated with postoperative seizure control in adult low-grade gliomas: a systematic review and meta-analysis[J]. Neuro Oncol, 2018,20(3):324-331. DOI: 10.1093/neuonc/nox130.

[3] 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(3):217-239. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2019.03.001.

[4] Hu H, Mu Q, Bao Z, et al. Mutational landscape of secondary glioblastoma guides MET-Targeted trial in brain tumor[J]. Cell, 2018,175(6):1665-1678. e18. DOI: 10.1016/j.cell.2018.09.038.

[5] Wang ZL, Zhao Z, Wang Z, et al. Predicting chromosome 1p/19q codeletion by RNA expression profile: a comparison of current prediction models[J]. Aging (Albany NY), 2019,11(3):974-985. DOI: 10.18632/aging.101795.

[6] 杜伟,陈义兵,魏新亭. 2016版《WHO中枢神经系统肿瘤分类》更新解读[J]. 中华神经外科杂志,2016,32(11):1095-1098. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2016.11.004.

[7] Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, et al. CBTRUS Statistical Report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012[J]. Neuro Oncol, 2015,17 Suppl 4:iv1-iv62. DOI: 10.1093/neuonc/nov189.

[8] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa043330.

[9] Zhu P, Du XL, Lu G, et al. Survival benefit of glioblastoma patients after FDA approval of temozolomide concomitant with radiation and bevacizumab: a population-based study[J]. Oncotarget, 2017,8(27):44015-44031. DOI: 10.18632/oncotarget.17054.

[10] Yang P, Wang Y, Peng X, et al. Management and survival rates in patients with glioma in China (2004-2010): a retrospective study from a single-institution[J]. J Neurooncol, 2013,113(2):259-266. DOI: 10.1007/s11060-013-1103-9.

[11] 江涛,晋强,张忠,等. 1 828 例成人初发大脑半球胶质瘤患者的预后影响因素分析及术后长期随访研究[J]. 中华神经外科杂志,2020,36(7):706-711. DOI: 10.3760/cma.j.cn112050-20200409-00225.

[12] Li J, Xue Y, Wenger A, et al. Individual assignment of adult diffuse gliomas into the EM/PM molecular subtypes using a TaqMan low-density array[J]. Clin Cancer Res, 2019,25(23):

7068-7077. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0299.

[13] Fang S, Bai HX, Fan X, et al. A novel sequence: ZOOMit-Blood oxygen level-dependent for motor-cortex localization[J]. Neurosurgery, 2020,86(2):E124-E132. DOI: 10.1093/neuros/nyz441.

[14] Fang S, Li Y, Wang Y, et al. Awake craniotomy for gliomas involving motor-related areas: classification and function recovery[J]. J Neurooncol, 2020,148(2):317-325. DOI: 10.1007/s11060-020-03520-w.

[15] Fang S, Liang J, Qian T, et al. Anatomic location of tumor predicts the accuracy of motor function localization in diffuse lower-grade gliomas involving the hand knob area[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2017,38(10):1990-1997. DOI: 10.3174/ajnr.A5342.

[16] Cloughesy TF, Mochizuki AY, Orpilla JR, et al. Neoadjuvant anti-PD-1 immunotherapy promotes a survival benefit with intratumoral and systemic immune responses in recurrent glioblastoma[J]. Nat Med, 2019,25(3):477-486. DOI: 10.1038/s41591-018-0337-7.

[17] Schalper KA, Rodriguez-Ruiz ME, Diez-Valle R, et al. Neoadjuvant nivolumab modifies the tumor immune microenvironment in resectable glioblastoma[J]. Nat Med, 2019,25(3):470-476. DOI: 10.1038/s41591-018-0339-5.

[18] Desai K, Hubben A, Ahluwalia M. The role of checkpoint inhibitors in glioblastoma[J]. Target Oncol, 2019,14(4):375-394. DOI: 10.1007/s11523-019-00655-3.

[19] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Central Nervous System Cancers Version 3.2020-September 11. 2020 [J/OL]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.

[20] 《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(7):485-509. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.07.003.

[21] Jiang T, Nam DH, Ram Z, et al. Clinical practice guidelines for the management of adult diffuse gliomas[J]. Cancer Lett, 2021,499:60-72. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.10.050.

[22] 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(2):191-196. DOI: 10.1097/COC.0000000000000395.

[23] Riley MM, San P, Lok E, et al. The Clinical application of tumor treating fields therapy in glioblastoma[J]. J Vis Exp, 2019,146. DOI: 10.3791/58937.

[24] Rick J, Chandra A, Aghi MK. Tumor treating fields: a new approach to glioblastoma therapy[J]. J Neurooncol, 2018,137(3):447-453. DOI: 10.1007/s11060-018-2768-x.

[25] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Central Nervous System Cancers Version 2.2013 [J/OL]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.

[26] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Central Nervous System Cancers. Version 1.2018 [J/OL]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.

[27] 国家神经系统疾病临床医学研究中心, 国家神经系统疾病医疗质量控制中心. 神经系统疾病医疗中国脑胶质瘤临床管理指南 2020[M]. 北京:人民卫生出版社, 2020.

[28] Karanam NK, Story MD. An overview of potential novel mechanisms of action underlying tumor treating fields-induced cancer cell death and their clinical implications[J]. Int J Radiat Biol, 2021,97(8):1044-1054. DOI: 10.1080/09553002.2020.1837984.

[29] Kirson ED, Gurvich Z, Schneiderman R, et al. Disruption of

- cancer cell replication by alternating electric fields[J]. *Cancer Res*, 2004,64(9):3288-3295. DOI: 10.1158/0008-5472.can-04-0083.
- [30] Zhu P, Zhu JJ. Tumor treating fields: a novel and effective therapy for glioblastoma; mechanism, efficacy, safety and future perspectives[J]. *Chin Clin Oncol*, 2017,6(4):41. DOI: 10.21037/cco.2017.06.29.
- [31] Gera N, Yang A, Holtzman TS, et al. Tumor treating fields perturb the localization of septins and cause aberrant mitotic exit[J]. *PLoS One*, 2015,10(5):e0125269. DOI: 10.1371/journal.pone.0125269.
- [32] 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. DOI: 10.1038/srep18046.
- [33] 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. DOI: 10.1073/pnas.0702916104.
- [34] Gonzalez CF, Remcho VT. Harnessing dielectric forces for separations of cells, fine particles and macromolecules[J]. *J Chromatogr A*, 2005,1079(1-2):59-68. DOI: 10.1016/j.chroma.2005.03.070.
- [35] 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. DOI: 10.14694/EdBook_AM.2012.32.122.
- [36] Voloshin T, Kaynan N, Davidi S, et al. Tumor-treating fields (TTFields) induce immunogenic cell death resulting in enhanced antitumor efficacy when combined with anti-PD-1 therapy[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020,69(7):1191-1204. DOI: 10.1007/s00262-020-02534-7.
- [37] Kim EH, Kim YH, Song HS, et al. Biological effect of an alternating electric field on cell proliferation and synergistic antimetabolic effect in combination with ionizing radiation[J]. *Oncotarget*, 2016,7(38):62267-62279. DOI: 10.18632/oncotarget.11407.
- [38] Kim EH, Song HS, Yoo SH, et al. Tumor treating fields inhibit glioblastoma cell migration, invasion and angiogenesis[J]. *Oncotarget*, 2016,7(40):65125-65136. DOI: 10.18632/oncotarget.11372.
- [39] Karanam NK, Ding L, Aroumougame A, et al. Tumor treating fields cause replication stress and interfere with DNA replication fork maintenance; implications for cancer therapy[J]. *Transl Res*, 2020,217:33-46. DOI: 10.1016/j.trsl.2019.10.003.
- [40] 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. DOI: 10.1001/jama.2015.16669.
- [41] 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(2):467-473. DOI: 10.1007/s11060-018-03057-z.
- [42] Vymazal J, Wong ET. Response patterns of recurrent glioblastomas treated with tumor-treating fields[J]. *Semin Oncol*, 2014,41 Suppl 6:S14-S24. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2014.09.009.
- [43] Kirson ED, Schneiderman RS, Dbaly V, et al. Chemotherapeutic treatment efficacy and sensitivity are increased by adjuvant alternating electric fields (TTFields)[J]. *BMC Med Phys*, 2009,9:1. DOI: 10.1186/1756-6649-9-1.
- [44] Timmons JJ, Lok E, San P, et al. End-to-end workflow for finite element analysis of tumor treating fields in glioblastomas[J]. *Phys Med Biol*, 2017,62(21):8264-8282. DOI: 10.1088/1361-6560/aa87f3.
- [45] Lang ST, Gan LS, McLennan C, et al. Impact of peritumoral edema during tumor treatment field therapy: a computational modelling study[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2020,67(12):3327-3338. DOI: 10.1109/TBME.2020.2983653.
- [46] 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. DOI: 10.1002/cam4.210.
- [47] Wong ET, Lok E, Gautam S, et al. Dexamethasone exerts profound immunologic interference on treatment efficacy for recurrent glioblastoma[J]. *Br J Cancer*, 2015,113(2):232-241. DOI: 10.1038/bjc.2015.238.
- [48] 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. DOI: 10.1001/jama.2017.18718.
- [49] Mrugala MM, Engelhard HH, Dinh Tran D, et al. Clinical practice experience with NovoTTF-100ATM system for glioblastoma: the patient registry dataset (PRiDe)[J]. *Semin Oncol*, 2014,41 Suppl 6:S4-S13. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2014.09.010.
- [50] Giladi M, Munster M, Schneiderman RS, et al. Tumor treating fields (TTFields) delay DNA damage repair following radiation treatment of glioma cells[J]. *Radiat Oncol*, 2017,12(1):206. DOI: 10.1186/s13014-017-0941-6.
- [51] Guberina N, Pöttgen C, Kebir S, et al. Combined radiotherapy and concurrent tumor treating fields (TTFields) for glioblastoma: dosimetric consequences on non-coplanar IMRT as initial results from a phase I trial[J]. *Radiat Oncol*, 2020,15(1):83. DOI: 10.1186/s13014-020-01521-7.
- [52] Song A, Bar-Ad V, Martinez N, et al. Initial experience with scalp sparing radiation with concurrent temozolomide and tumor treating fields (SPARE) for patients with newly diagnosed glioblastoma[J]. *J Neurooncol*, 2020,147(3):653-661. DOI: 10.1007/s11060-020-03466-z.
- [53] Bokstein F, Blumenthal D, Limon D, et al. Concurrent tumor treating fields (TTFields) and radiation therapy for newly diagnosed glioblastoma: a prospective safety and feasibility study[J]. *Front Oncol*, 2020,10:411. DOI: 10.3389/fonc.2020.00411.
- [54] Wenger C, Salvador R, Basser PJ, et al. Improving tumor treating fields treatment efficacy in patients with glioblastoma using personalized array layouts[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016,94(5):1137-1143. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.11.042.
- [55] Chaudhry A, Benson L, Varshaver M, et al. NovoTTFTM-100A system (tumor treating fields) transducer array layout planning for glioblastoma: a NovoTALTM system user study[J]. *World J Surg Oncol*, 2015,13:316. DOI: 10.1186/s12957-015-0722-3.
- [56] Connelly J, Hormigo A, Mohilic N, et al. Planning TTFields treatment using the NovoTAL system-clinical case series beyond the use of MRI contrast enhancement[J]. *BMC Cancer*, 2016,16(1):842. DOI: 10.1186/s12885-016-2890-0.
- [57] Miranda PC, Mekonnen A, Salvador R, et al. Predicting the electric field distribution in the brain for the treatment of glioblastoma[J]. *Phys Med Biol*, 2014,59(15):4137-4147. DOI: 10.1088/0031-9155/59/15/4137.
- [58] Wang Y, Wang K, Wang J, et al. Identifying the association between contrast enhancement pattern, surgical resection, and prognosis in anaplastic glioma patients[J]. *Neuroradiology*, 2016,58(4):367-374. DOI: 10.1007/s00234-016-1640-y.
- [59] Bosnyák E, Barger GR, Michelhaugh SK, et al. Amino acid PET

imaging of the early metabolic response during tumor-treating fields (TTFields) therapy in recurrent glioblastoma[J]. Clin Nucl Med, 2018,43(3):176-179. DOI: 10.1097/RLU.0000000000001942.

[60] Ceccon G, Lazaridis L, Stoffels G, et al. Use of FET PET in glioblastoma patients undergoing neurooncological treatment including tumour-treating fields: initial experience[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018,45(9):1626-1635. DOI: 10.1007/s00259-018-3992-5.

[61] Kesari S, Ram Z, EF-14 Trial investigators. 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. DOI: 10.2217/cns-2016-0049.

[62] Ansstas G, Tran DD. 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. DOI: 10.1159/000442196.

[63] Wong ET, Phung M, Barron L, et al. Updated safety analysis of bevacizumab plus alternating electric fields therapy in patients with recurrent malignant gliomas [J]. Neuro Oncol, 2015, 17 Suppl5: v172-v175. DOI:10.1093/neuonc/nov226.12.

[64] Lacouture ME, Anadkat MJ, Ballo MT, et al. Prevention and management of dermatologic adverse events associated with tumor treating fields in patients with glioblastoma[J]. Front Oncol, 2020,10:1045. DOI: 10.3389/fonc.2020.01045.

[65] Trusheim J, Dunbar E, Battiste J, et al. A state-of-the-art review and guidelines for tumor treating fields treatment planning and patient follow-up in glioblastoma[J]. CNS Oncol, 2017,6(1):29-43. DOI: 10.2217/cns-2016-0032.

[66] Chang A. Tumor-treating fields: nursing implications for an emerging technology? [J]. Clin J Oncol Nurs, 2017,21(3):302-304. DOI: 10.1188/17.CJON.302-304.

[67] 中国医师协会脑胶质瘤专业委员会,上海市抗癌协会神经肿瘤分会. 中国中枢神经系统胶质瘤免疫和靶向治疗专家共识(第二版)[J]. 中华医学杂志,2020,100(43):3388-3396. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200714-02117.

(收稿:2021 - 04 - 06 修回:2021 - 09 - 18)
(本文编辑:刘岩红)

· 启事 ·

欢迎微信订阅中华神经外科杂志

本刊已经开通微信公众号,推介最新的期刊内容和重点文章,以方便作者和读者与编辑部建立快捷的联系渠道,从而更好地发挥学术传播作用。

欢迎广大读者订阅!

中华神经外科杂志编辑部

扫描下方二维码关注微信公众号,直接微店订阅



微信公众号: zhsjwkzz