

中枢神经系统肿瘤微创治疗现状及研究进展

魏民, 张恒柱

Current Situation and Research Progress of Minimally Invasive Treatment on Central Nervous System Tumors

WEI Min, ZHANG Hengzhu

Department of Neurosurgery, Clinical Medical College, Yangzhou University, Yangzhou 225001, China

Corresponding Author: ZHANG Hengzhu, E-mail: zhanghengzhu@sina.com



张恒柱 教授, 博士生导师, 扬州大学附属苏北人民医院神经外科主任, 党总支书记, 省级临床重点专科学科带头人。江苏省医学会神经外科分会副主任委员兼神经内镜学组组长, 中华医学会神经外科分会第七届青年委员会委员, 江苏省抗癌协会神经肿瘤专业委员会副主任委员, 江苏省脑卒中学会常务理事兼神经外科分会常委, 江苏省神经科学学会常务理事, 世界华人神经外科学会神经创伤分会委员, 中国抗癌协会神经肿瘤专业委员会脊柱脊髓肿瘤学组委员, 中国抗癌协会肿瘤光动力治疗委员会常委, 欧美同学会医师协会神经内镜分会常委。江苏省有突出贡献中青年专家、江苏省333工程第二层次培养对象、“六大人才高峰”培养对象、高层次卫生人才“六个一工程”培养对象。王忠诚中国神经外科青年医师奖获得者。德国汉诺威地区医院、德国雷根斯堡大学附属医院、匈牙利塞麦尔维斯大学附属医院、英国纽卡斯尔大学和台湾奇美医

院访问学者,《临床神经外科杂志》《国际外科学杂志》《医学综述》编委。

Abstract: Central nervous system (CNS) tumors pose a substantial risk to human health. Conventional therapeutic modalities, including surgical excision, radiotherapy, and chemotherapy, exhibit inherent limitations and adverse effects. Nonetheless, the emergence of minimally invasive surgical techniques and advanced imaging technology have spurred research interest in the realm of neurology toward developing minimally invasive treatments for neurosurgical tumors. These approaches encompass tumor laser interstitial thermal therapy, tumor treating fields, photodynamic therapy, and other related interventions. Minimally invasive treatments offer notable advantages, such as reduced tissue trauma, expedited recovery, and pronounced therapeutic efficacy, rendering them extensively employed in clinical settings. This comprehensive review aims to elucidate accomplishments in the field of minimally invasive CNS tumor treatments while delineating prospective avenues for future development.

Key words: Central nervous system tumors; Minimally invasive treatment; Laser interstitial thermal therapy; TT Fields; Photodynamic therapy

Funding: National Natural Science Foundation of China (No. 82301452)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 中枢神经系统肿瘤是对人体健康构成严重威胁的疾病。传统的治疗方法包括手术切除、放疗和化疗等,但这些方法存在一定的局限性和副作用。随着微创手术和影像科技的进步,神经系统肿瘤微创治疗成为神经医学领域的研究热点,其中包括肿瘤激光间质热疗、肿瘤电场治疗和肿瘤光动力治疗等方法。这些微创治疗方法具有创伤小、康复快和效果显著等优点,并已在临床实践中广

泛应用。本综述旨在介绍近年来神经系统肿瘤微创治疗领域的重要成果及对未来的展望。

关键词: 中枢神经系统肿瘤; 微创治疗; 激光间质热疗; 肿瘤电场治疗; 光动力疗法

中图分类号: R651.1

开放科学(资源服务)

标识码(OSID):



收稿日期: 2023-05-24; 修回日期: 2023-07-23

基金项目: 国家自然科学基金(82301452)

作者单位: 225001 扬州, 扬州大学附属苏北人民医院神经外科

通信作者: 张恒柱(1972-), 男, 博士, 主任医师, 主要从事微创神经外科研究, E-mail: zhanghengzhu@sina.com, ORCID: 0000-0003-3240-5689

作者简介: 魏民(1990-), 男, 博士在读, 主要从事神经损伤修复研究, ORCID: 0000-0002-3131-0955

0 引言

中枢神经系统肿瘤的治疗目标在于有效控制肿瘤生长并改善患者的生活质量。手术、放化疗等传统治疗手段在一定程度上可以缓解患者症状以及延长生存时间。然而,患者的治疗效果受限于中枢神经系统肿瘤的生长位置和血管神经复杂情况,这些方法存在一定的局限性。近年来,微创治疗成为中枢神经系统肿瘤治疗的研究热点,并在临床实践中得到广泛应用。新的微创手段可以提供更精准的定位和靶向治疗,减少不良反应和并发症的发生。此外,微创治疗在难以手术切除的深部肿瘤或功能区肿瘤治疗方面显现出优势。

1 肿瘤激光间质热疗

激光间质热疗法(laser interstitial thermal therapy, LITT)是近年来神经肿瘤引入的一种手术技术。其主要优势在于其微创性和广泛的适用性,可以应用于显微外科手术难以到达的区域。

1.1 LITT的机制及其优势

LITT的一个特点是实时热监测能力。研究人员McNichols等利用LITT治疗犬和猪大脑中的病变,通过基于MRI精准定位的反馈机制来控制热能和激光消融的过程^[1]。这一系统能够有效地调节热量、消除碳化和蒸发,同时保护激光的光纤附件。MRI图像结果还能提供肿瘤血供等重要信息,为手术提供更全面的参考。LITT与实时MRI温度测量的兼容性确保手术的安全性和同质化管理,从而增加了该方法在治疗颅内病变方面的疗效^[2-4]。相比传统手术切除,LITT创伤小,只需通过头皮上的小孔进入脑深部进行治疗,术后恢复快,多次使用而无需担心剂量毒性(如放射治疗)或耐药性(如化疗),同时通过破坏血脑屏障(blood-brain barrier, BBB),还可以增加治疗药物的渗透性^[5-7]。Muir等研究结果显示,多次接受LITT治疗复发性胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)的患者也能够很好地耐受,有效地延长了患者生存时间,提高患者生存质量^[8]。

1.2 LITT在高级别胶质瘤中的研究进展

LITT在神经外科领域中被广泛应用于高级别脑胶质瘤的治疗,包括新诊断和复发病例。早期一项针对16例复发性脑胶质瘤患者的研究显示,LITT组对比其他治疗组患者未出现明显的并发症,但两组患者的总生存期(OS)存在显著差异。研究人员将这种差异归因于对该技术的熟练程度以及LITT手术与复发诊断之间的时间延长^[9-10]。

一些研究表明,在治疗深部肿瘤时,LITT可能比传统手术切除更具优势。Barnett等^[11]进行了一项系统综述和荟萃分析,重点研究位于或接近脑功能区的高级别脑胶质瘤,发现LITT的消融范围(extent of ablation, EOA)为85.4%,而传统开颅手术的切除范围为77%。此外,与开颅手术相比,LITT的并发症发生率较低(13.8% vs. 5.7%),并且LITT在切除范围/消融范围和主要神经认知并发症减少方面具有显著改善。特别是对位于脑功能区的高级别肿瘤,当无法手术切除或只能进行开放性活检或部分切除时,LITT提供了一种可接受的替代方案。Di等对新诊断的胶质母细胞瘤患者进行随访研究,发现在EOA大于70%的患者中,无进展生存期(PFS)明显改善,并趋向于改善OS。与LITT后进行早期化疗相比,延迟治疗进一步改善了PFS^[12]。de Groot等^[13]研究得出,LITT后进行化疗和放疗的中位总体生存期与手术切除者相似。

Mohammadi等^[14]对复发和新诊断的高级别脑胶质瘤患者进行EOA评估发现,随着激光消融对肿瘤覆盖范围的增加(以肿瘤损伤阈值线定义),患者的PFS得到改善,表明激光消融产生的细胞灭亡效应与手术切除相当。此外,Shah等^[15]报告了EOA大于85%和小于或等于85%的患者在肿瘤局部治疗方面存在显著差异(56 vs. 12.3月),证实EOA是局部治疗效果的最强预测因子,EOA越大对多种类型病变的局部治疗效果越好。尽管这些研究获得了理想的结果,但必须注意的是,开放手术和LITT存在固有的差异——手术切除涉及物理性细胞灭亡,而LITT通过消融实现细胞灭亡。对于LITT机制的研究需要更多的临床病例和基础实验探索。

目前,对于新诊断和复发性高级别脑胶质瘤,已经有一些LITT的临床研究正在进行(NCT02970448, NCT04181684, NCT04699773),未来需要探索更多关于低级别脑胶质瘤^[16-17]、儿童脑肿瘤^[18]和复发性中线病变^[19]方面的研究。研究已证实,LITT激光引起的热疗(定义为38℃以上)可以调节抗肿瘤免疫反应^[20]。Leuthardt等观察了复发性GBM患者接受LITT消融后的情况,并发现LITT导致血脑屏障的破坏,破坏峰值出现在手术后三周,六周后血脑屏障重新闭合^[6]。血脑屏障的破坏不仅存在于肿瘤边缘,肿瘤边缘周围区域(大约1~2厘米)也存在。这种空间距离为药物输送提供了机会,包括

化疗和免疫治疗药物。尽管各个中心目前积极开展LITT的研究,但目前还没有针对LITT联合免疫治疗的随机对照试验。

1.3 LITT治疗的局限性

虽然LITT在脑肿瘤治疗中发挥着越来越重要的作用,但是它也存在一些局限性和不足之处。

(1) 适应证方面: LITT通常适用于小型肿瘤,对于大型或有明显囊变的肿瘤,治疗效果不佳。

(2) 影像学方面: MRI引导下的LITT在手术过程中需要密切关注肿瘤的形态和位置,但MRI的分辨率和成像深度有限,可能无法清晰地显示肿瘤的边缘或与周围组织的界限,也无法直观观察手术过程中的出血情况,可能会增加手术风险。

(3) 消融范围方面: LITT所用治疗设备的尺寸和能量限制,可能无法消融整个肿瘤,导致复发的风险增加。(4) 手术操作方面: LITT对医生的技术和经验要求较高,否则可能导致手术失败或出现严重并发症。术中需引导设备穿过颅骨进入颅内,过程较为繁琐,操作不当可能会增加手术时间和出血风险。

2 肿瘤电场治疗

肿瘤电场治疗(tumor treating fields, TTFields)是一种利用物理力量干扰肿瘤细胞生存和进展的治疗方法^[21]。通常情况下,TTFields施加低强度、交替电场,根据不同目标癌细胞类型,频率范围100~500 kHz,以抑制肿瘤细胞的分裂和增殖^[22-23]。2004年, Kirson等提出了TTFields在肿瘤治疗中的应用^[24]。2015年,TTFields获得美国食品和药物管理局(FDA)的批准,用于新诊断的脑胶质母细胞瘤,并可与替莫唑胺(TMZ)联合使用^[25]。作为近年来唯一一种获批并纳入NCCN指南的创新疗法,TTFields在2020年获得了国家药监局的批准,可用于年龄22岁及以上、经组织病理学或影像学诊断的复发性幕上胶质母细胞瘤和新诊断的幕上胶质母细胞瘤患者。目前的研究结果表明TTFields具有安全性和有效性^[26]。

2.1 TTFields治疗的机制

TTFields主要用于胶质母细胞瘤的辅助治疗。其治疗机制涉及在胶质瘤细胞有丝分裂期间应用外部电场,诱导异常纺锤体形成,从而产生抗有丝分裂效应,导致细胞质膜凸起、有丝分裂失败和染色体不对称分离^[27-28]。最新研究表明,这种现象可能与肿瘤细胞膜电位变化引发钙离子流入有关,进而导致异常纺锤体形成和细胞凋亡^[29]。此

外,研究还发现TTFields能够下调与Fanconi Anemia-BRCA信号通路和DNA修复相关的基因^[30],还可导致R-loop形成增加、复制叉移动速度减慢、DNA双链断裂和染色单体异常增加等,从而促使细胞凋亡^[30-32]。TTFields还能够促进高迁移率族蛋白1(HMGB1)的释放、启动内质网应激反应以及使钙网蛋白(calreticulin)转位至细胞膜表面,从而诱导免疫原性细胞死亡,增强抗肿瘤免疫反应^[33]。同时,TTFields还能够上调肿瘤细胞的自噬作用^[34],TTFields通过使紧密连接蛋白ZO-1和claudin-5发生脱位,破坏脑血管内皮细胞之间的紧密连接,从而暂时削弱血脑屏障的完整性^[35]。因此,抗癌药物可以更容易地穿过高选择性、半透性的血脑屏障,从而增加局部药物浓度。体外研究表明,TTFields通过改变GBM(U87-MG)细胞膜结构和诱导孔隙形成来增加细胞渗透性,从而暂时增强癌细胞对治疗的敏感度。值得注意的是,这种效应在停止TTFields治疗后的24小时内逆转,而健康细胞不受影响^[36]。

2.2 TTFields联合治疗在中枢神经系统肿瘤中的研究进展

TTFields能够通过多种途径对肿瘤细胞产生杀伤作用,可以与其他全身和局部的抗癌治疗联合应用从而增强疗效并降低整体毒性风险^[37]。因此,在治疗侵袭性实体肿瘤时,TTFields疗法被视为理想选择之一。

TTFields在放疗之前应用时,肿瘤细胞的凋亡效应更加显著。除放疗外,TTFields具有免疫调节效应,与免疫疗法的联合应用在体外和体内均表现出叠加效应,在体外实验中,TTFields疗法与抗PD-1联合治疗在多种细胞系中显示出增强的抗肿瘤免疫作用,并且不会削弱T细胞介导的细胞毒性^[33,38]。对于中枢神经系统领域的胶质母细胞瘤,索拉非尼与TTFields疗法联合应用能够通过产生活性氧促进GBM细胞的凋亡,显著抑制了GBM细胞的迁移、侵袭和血管生成^[39]。同时,研究人员还发现索拉非尼联合TTFields治疗后,与肿瘤进展相关的STAT3表达下降,从而有效抑制了GBM肿瘤细胞的生长^[40]。

多项临床研究对TTFields与多种化疗药物联合应用的安全性和疗效进行了评估,并发现其能够提高疗效,同时具有较低的全身毒性风险。O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(MGMT)的启动子甲基化是与TMZ诱导的DNA损伤修复密切相关的主要酶,可作为判断胶质瘤对TMZ反应性的有用

预测因子^[41]。MGMT基因启动子的甲基化能够阻止MGMT表达,进而在胶质瘤患者接受TMZ治疗过程中获得更好的预后^[42]。然而许多GBM肿瘤的MGMT启动子未甲基化,在肿瘤进展或复发过程中,启动子的甲基化水平可能降低,导致对TMZ产生耐药性。由于复发性GBM耐药性的存在,单一用药的疗效并不理想,其他获得批准的治疗方法包括:烷基化剂洛莫司汀(CCNU)和卡莫司汀(BCNU),与TMZ不同的是它们可以在初步的鸟嘌呤烷基化之后诱导DNA交联^[43]。最新的CeTeG/NOA-09试验证明了CCNU加上TMZ在新诊断MGMT启动子甲基化GBM患者中的优势^[44]。鉴于这些结果,对放化疗后接受TTFields、TMZ和CCNU治疗的新诊断GBM患者数据进行了两个中心的回顾性分析^[45],证实了这种治疗方案的安全性、可行性和初步疗效。最近多中心研究结果支持这些发现^[46]。这些研究将为TTFields的联合治疗及TMZ耐药复发的GBM患者提供了临床依据。

2.3 TTFields治疗的局限性

皮肤损伤是TTFields治疗中最常见的不良事件,尽管大多数是轻度和中度损伤,通常可以通过将阵列移动1~2厘米或局部使用皮质醇来治疗,但严重的感染和溃疡可能会对患者造成永久损伤。TTFields的治疗费用高昂,这也是制约该技术在神经系统肿瘤治疗领域进行推广的重要因素之一,在美国的医保体系内,TTFields治疗被认为是成本获益的,但各个国家医保政策不同。虽然研究人员对TTFields的治疗机制进行了很多探索,但是临床医生对该技术仍持有怀疑的态度。

3 肿瘤光动力治疗在中枢神经系统肿瘤中的研究进展

肿瘤光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)可以辅助治疗中枢神经系统侵袭性肿瘤,利用特定波长的光源,靶向杀伤肿瘤细胞,最大限度避免正常组织损伤。同时能够缩小功能区肿瘤手术切除范围,减少术后并发症,改善肿瘤患者生活质量。

3.1 PDT治疗胶质瘤的研究进展

利用光动力技术治疗肿瘤,需要光源激活肿瘤组织中高浓度光敏剂,产生发挥作用的氧源—单线氧。光源功率与肿瘤的杀伤效果及正常组织的损伤直接相关^[47]。光敏剂已被证实能够在肿瘤细胞内积聚,PDT靶向恶性肿瘤细胞发挥细胞毒性作用。PDT作为手术治疗的辅助手段,能够有

效灭活肿瘤细胞,杀伤肿瘤病灶周围残留肿瘤细胞,是一种可行的脑肿瘤治疗方案。在最新的一项单中心、非随机的I/II期临床研究中,研究人员评估了PDT在儿童和青少年恶性脑肿瘤治疗中的可行性,主要终点是PDT治疗的安全性(I期)以及PDT后的总生存期(OS, II期),次要终点是PDT后的PFS^[48]。纳入的患者病理诊断结果包括颅内间质瘤、间质星形细胞瘤、携带H3K27M突变的弥漫性中线胶质瘤、胶质母细胞瘤和小儿高级别胶质瘤,获得OS和PFS分别是21个月和6个月。但是该临床研究纳入病例较少,并不能获得PDT的确定性结论。同时另外一个团队利用间质光动力iPDT技术对新诊断的胶质瘤患者进行了治疗^[49],结果显示PFS为16.4个月,OS为28.0个月,但该研究对于纳入患者的肿瘤体积进行了限制,选择小的肿瘤体积(直径<4 cm),从而降低因水肿导致的危害风险。相对于胶质瘤经典治疗方案,光动力治疗显著提高了患者的总生存期及无进展生存期,但是不同团队公布的数据中并没有包含胶质瘤的分子分型,如MGMT甲基化的信息,因此光动力针对不同级别胶质瘤的效果有待于多中心大样本的研究。过去的几十年间,针对中枢神经系统侵袭性肿瘤的光动力治疗在临床上取得了良好的效果,但是不同中心之间并没有形成规范治疗的共识。国际上开展中枢神经系统光动力治疗的大中心研究选用的光敏剂、光源参数并不一致。现阶段开发的第三代光敏剂能够应用于临床后会大大提高光动力的靶向性,结合传输高效的光纤设备,相信光动力能够造福更多的侵袭性脑肿瘤患者,尤其是胶质母细胞瘤患者。

3.2 PDT治疗的局限性

尽管PDT的临床治疗取得了显著的成功,但其在临床上的广泛应用受到传统光疗明显光毒性的限制^[50]。光毒性的主要原因是光敏剂的无控分布,当暴露在自然光下时,可以导致正常组织(包括皮肤、血管和肝脏)中发生非靶向效应,导致正常细胞的损伤。此外,光敏剂的不规则分布可能导致在肿瘤细胞中的蓄积较低,限制了PDT的疗效。从技术角度来看,选择性照射肿瘤细胞是一个挑战,需要开发一种能够对光敏剂进行可控持续的递送、直接作用于肿瘤部位的方法。此外,PDT治疗区域需要更多的氧从而获得氧自由基达到杀伤肿瘤的目的,但肿瘤处于高耗氧状态,可能影响治疗效果。

4 总结与展望

近年来,随着医学技术的不断进步,神经系统肿瘤微创治疗在不断发展。利用导航系统和机器人技术的微创手术已成为了现代神经外科治疗的重要手段,使微创手术的精度和安全性得到了大幅提升。此外,免疫治疗、基因治疗和细胞治疗等新技术的出现也为神经系统肿瘤微创治疗提供了更多的选择。尽管神经系统肿瘤微创治疗和新型治疗方法存在一些限制和挑战,但其治疗效果已经在临床应用中得到了肯定。未来的研究方向包括进一步完善微创手术技术和介入治疗技术,探索新型的治疗方法和药物,以期为患者提供更加有效、安全的治疗方案,优化多模态治疗策略,以及探索个体化治疗以制定最佳的治疗方案。

利益冲突声明:

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] McNichols RJ, Gowda A, Kangasniemi M, *et al.* MR thermometry-based feedback control of laser interstitial thermal therapy at 980 nm[J]. *Lasers Surg Med*, 2004, 34(1): 48-55.
- [2] Carpentier A, McNichols RJ, Stafford RJ, *et al.* Laser thermal therapy: real-time MRI-guided and computer-controlled procedures for metastatic brain tumors[J]. *Lasers Surg Med*, 2011, 43(10): 943-950.
- [3] Carpentier A, McNichols RJ, Stafford RJ, *et al.* Real-time magnetic resonance-guided laser thermal therapy for focal metastatic brain tumors[J]. *Neurosurgery*, 2008, 63(Suppl 1): ONS21-8; discussion ONS8-9.
- [4] Missios S, Bekelis K, Barnett GH. Renaissance of laser interstitial thermal ablation[J]. *Neurosurg Focus*, 2015, 38(3): E13.
- [5] Viozzi I, Guberinic A, Overduin CG, *et al.* Laser Interstitial Thermal Therapy in Patients with Newly Diagnosed Glioblastoma: A Systematic Review[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(2): 355.
- [6] Leuthardt EC, Duan C, Kim MJ, *et al.* Hyperthermic Laser Ablation of Recurrent Glioblastoma Leads to Temporary Disruption of the Peritumoral Blood Brain Barrier[J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0148613.
- [7] Hawasli AH, Kim AH, Dunn GP, *et al.* Stereotactic laser ablation of high-grade gliomas[J]. *Neurosurg Focus*, 2014, 37(6): E1.
- [8] Muir M, Traylor JJ, Gadot R, *et al.* Repeat laser interstitial thermal therapy for recurrent primary and metastatic intracranial tumors [J]. *Surg Neurol Int*, 2022, 13: 311.
- [9] Schwarzmaier HJ, Eickmeyer F, von Tempelhoff W, *et al.* MR-guided laser-induced interstitial thermotherapy of recurrent glioblastoma multiforme: preliminary results in 16 patients[J]. *Eur J Radiol*, 2006, 59(2): 208-215.
- [10] Montemurro N, Anania Y, Cagnazzo F, *et al.* Survival outcomes in patients with recurrent glioblastoma treated with Laser Interstitial Thermal Therapy (LITT): A systematic review[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2020, 195: 105942.
- [11] Barnett GH, Voigt JD, Alhuwalia MS. A Systematic Review and Meta-Analysis of Studies Examining the Use of Brain Laser Interstitial Thermal Therapy versus Craniotomy for the Treatment of High-Grade Tumors in or near Areas of Eloquence: An Examination of the Extent of Resection and Major Complication Rates Associated with Each Type of Surgery[J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2016, 94(3): 164-173.
- [12] Di L, Wang CP, Shah AH, *et al.* A Cohort Study on Prognostic Factors for Laser Interstitial Thermal Therapy Success in Newly Diagnosed Glioblastoma[J]. *Neurosurgery*, 2021, 89(3): 496-503.
- [13] de Groot JF, Kim AH, Prabhu S, *et al.* Efficacy of laser interstitial thermal therapy (LITT) for newly diagnosed and recurrent IDH wild-type glioblastoma[J]. *Neurooncol Adv*, 2022, 4(1): v4ac040.
- [14] Mohammadi AM, Hawasli AH, Rodriguez A, *et al.* The role of laser interstitial thermal therapy in enhancing progression-free survival of difficult-to-access high-grade gliomas: a multicenter study[J]. *Cancer Med*, 2014, 3(4): 971-979.
- [15] Shah AH, Semonche A, Eichberg DG, *et al.* The Role of Laser Interstitial Thermal Therapy in Surgical Neuro-Oncology: Series of 100 Consecutive Patients[J]. *Neurosurgery*, 2020, 87(2): 266-275.
- [16] Hafez DM, Liekweg C, Leuthardt EC. Staged Laser Interstitial Thermal Therapy (LITT) Treatments to Left Insular Low-Grade Glioma[J]. *Neurosurgery*, 2020, 86(3): E337-E342.
- [17] Easwaran TP, Lion A, Vortmeyer AO, *et al.* Seizure freedom from recurrent insular low-grade glioma following laser interstitial thermal therapy[J]. *Childs Nerv Syst*, 2020, 36(5): 1055-1059.
- [18] Tovar-Spinoza Z, Choi H. Magnetic resonance-guided laser interstitial thermal therapy: report of a series of pediatric brain tumors[J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2016, 17(6): 723-733.
- [19] Ivan ME, Diaz RJ, Berger MH, *et al.* Magnetic Resonance-Guided Laser Ablation for the Treatment of Recurrent Dural-Based Lesions: A Series of Five Cases[J]. *World Neurosurg*, 2017, 98: 162-170.
- [20] Hatzfeld-Charbonnier AS, Lasek A, Castera L, *et al.* Influence of heat stress on human monocyte-derived dendritic cell functions with immunotherapeutic potential for antitumor vaccines[J]. *J Leukoc Biol*, 2007, 81(5): 1179-1187.
- [21] Voloshin T, Schneiderman RS, Volodin A, *et al.* Tumor Treating Fields (TTFields) Hinder Cancer Cell Motility through Regulation of Microtubule and Actin Dynamics[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(10): 3016.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] Kirson ED, Gurchich Z, Schneiderman R, *et al.* Disruption of

- cancer cell replication by alternating electric fields[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(9): 3288-3295.
- [25] 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.
- [26] Shi W, Blumenthal DT, Oberheim Bush NA, *et al.* Global post-marketing safety surveillance of Tumor Treating Fields (TTFields) in patients with high-grade glioma in clinical practice[J]. *J Neurooncol*, 2020, 148(3): 489-500.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] Li X, Yang F, Rubinsky B. A Theoretical Study on the Biophysical Mechanisms by Which Tumor Treating Fields Affect Tumor Cells During Mitosis[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2020, 67(9): 2594-2602.
- [30] 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.
- [31] Karanam NK, Srinivasan K, Ding L, *et al.* 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(3): e2711.
- [32] Mumblat H, Martinez-Conde A, Braten O, *et al.* Tumor Treating Fields (TTFields) downregulate the Fanconi Anemia-BRCA pathway and increase the efficacy of chemotherapy in malignant pleural mesothelioma preclinical models[J]. *Lung Cancer*, 2021, 160: 99-110.
- [33] 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): 1191-204.
- [34] Davidi S, Jacobovitch S, Shteingauz A, *et al.* Tumor Treating Fields (TTFields) Concomitant with Sorafenib Inhibit Hepatocellular Carcinoma *In Vitro* and *In Vivo*[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(12): 2959.
- [35] Salvador E, Kessler AF, Domrose D, *et al.* Tumor Treating Fields (TTFields) Reversibly Permeabilize the Blood-Brain Barrier *In Vitro* and *In Vivo*[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(10): 1348.
- [36] Chang E, Patel CB, Pohling C, *et al.* Tumor treating fields increases membrane permeability in glioblastoma cells[J]. *Cell Death Discov*, 2018, 4: 113.
- [37] Moser JC, Salvador E, Deniz K, *et al.* The Mechanisms of Action of Tumor Treating Fields[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(20): 3650-3658.
- [38] Diamant G, Simchony Goldman H, Gasri Plotnitsky L, *et al.* T Cells Retain Pivotal Antitumoral Functions under Tumor-Treating Electric Fields[J]. *J Immunol*, 2021, 207(2): 709-719.
- [39] Jo Y, Kim EH, Sai S, *et al.* Functional Biological Activity of Sorafenib as a Tumor-Treating Field Sensitizer for Glioblastoma Therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3684.
- [40] Kim JY, Jo Y, Oh HK, *et al.* Sorafenib increases tumor treating fields-induced cell death in glioblastoma by inhibiting STAT3[J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(10): 3475-3486.
- [41] Wick A, Kessler T, Platten M, *et al.* Superiority of temozolomide over radiotherapy for elderly patients with RTK II methylation class, MGMT promoter methylated malignant astrocytoma[J]. *Neuro Oncol*, 2020, 22(8): 1162-1172.
- [42] Nguyen N, Redfield J, Ballo M, *et al.* Identifying the optimal cutoff point for MGMT promoter methylation status in glioblastoma[J]. *CNS Oncol*, 2021, 10(3): CNS74.
- [43] Kaina B, Christmann M. DNA repair in personalized brain cancer therapy with temozolomide and nitrosoureas[J]. *DNA Repair (Amst)*, 2019, 78: 128-141.
- [44] Herrlinger U, Tzaridis T, Mack F, *et al.* Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10172): 678-688.
- [45] Lazaridis L, Schafer N, Teuber-Hanselmann S, *et al.* Tumour Treating Fields (TTFields) in combination with lomustine and temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146(3): 787-792.
- [46] Lazaridis L, Bumke E, Cacilia Spille D, *et al.* First multicentric real-life experience with the combination of CCNU and temozolomide in newly diagnosed MGMT promoter methylated IDH wildtype glioblastoma[J]. *Neurooncol Adv*, 2022, 4(1): vda137.
- [47] Seung Lee J, Kim J, Ye YS, *et al.* Materials and device design for advanced phototherapy systems[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, 186: 114339.
- [48] Chiba K, Aihara Y, Oda Y, *et al.* Photodynamic therapy for malignant brain tumors in children and young adolescents[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 957267.
- [49] Quach S, Schwartz C, Aumiller M, *et al.* Interstitial photodynamic therapy for newly diagnosed glioblastoma[J]. *J Neurooncol*, 2023, 162(1): 217-223.
- [50] Xu H, Nie W, Dai L, *et al.* Recent advances in natural polysaccharides-based controlled release nanosystems for anti-cancer phototherapy[J]. *Carbohydr Polym*, 2023, 301(Pt A): 120311.

[编辑: 邱颖慧; 校对: 刘红武]

作者贡献:

魏 民: 文献检索及论文撰写

张恒柱: 论文选题、审校及修改