

肿瘤治疗电场及其在胶质瘤治疗中的研究进展

肖友朝,任星光 综述 段虎斌 审校

山西医科大学第一附属医院神经外科,山西 太原 030000

【摘要】 胶质瘤是神经系统最为常见的肿瘤,目前主要治疗方案为手术切除后联合放化疗,即使经标准方案治疗的胶质瘤患者的临床预后结局依旧不理想。因此越来越多的学者不断研究胶质瘤的发病机制,探索安全有效的治疗手段,明确影响患者临床结局的相关因素,以期提高胶质瘤的临床诊治水平。相关研究表明肿瘤治疗电场(TTF)可作为治疗胶质瘤的有效措施,最新的中国脑胶质瘤诊疗规范也将其推荐为胶质瘤可行性的治疗方式。因此本文就胶质瘤的治疗现状、TTF的治疗机制、TTF治疗胶质瘤的研究进展、TTF临床应用上尚存在的局限等方面进行文献学习,并对TTF的临床应用进行展望。

【关键词】 胶质瘤;肿瘤治疗电场;有丝分裂;非均匀电场;总体生存期;无进展生存期

【中图分类号】 R730.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)24-3228-05

Research progress of tumor treating fields and its application in glioma. XIAO You-chao, REN Xing-guang, DUAN Hu-bin. Department of Neurosurgery, the First Clinical Medical College of Shaanxi Medical University, Taiyuan 030000, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Glioma is the most common tumor of the nervous system. At present, the main treatment regimen is surgical resection followed by radiotherapy and chemotherapy, and the clinical outcome of glioma patients treated with standard regimen is still not ideal. Therefore, more and more scholars are constantly studying the pathogenesis of glioma, exploring safe and effective treatment methods, and clarifying the relevant factors affecting the clinical outcome of patients, so as to improve the level of clinical diagnosis and treatment of glioma. Relevant studies have shown that tumor treating fields (TTF) can be an effective measure for the treatment of glioma, and the latest Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of brain glioma also recommend TTF as a feasible treatment for glioma. Therefore, this paper studies the current status of the treatment of glioma, the therapeutic mechanism of TTF, the research progress of TTF in the treatment of glioma, the existing limitations in the clinical application of TTF and other aspects, and looks into the prospect of the clinical application of TTF.

【Key words】 Glioma; Tumor treating fields (TTF); Mitosis; Heterogeneous electric field; Overall survival; Progression-free survival

胶质瘤是神经外科常见的肿瘤,具有易扩散、易侵袭、易复发和高致残致死的特点,尽管近些年来,对胶质瘤的发生发展的认识有极大的提高,有新的技术及方法应用于胶质瘤的临床诊治,但胶质瘤患者的预后结局仍然不是十分理想。肿瘤治疗电场(tumor treating fields, TTF)是胶质瘤的新型治疗措施,被纳入最新的中国胶质瘤诊疗规范,TTF可作为除手术治疗、放射治疗和化学药物治疗之外的治疗方式,用来改善胶质瘤患者的预后。因此本文就胶质瘤治疗现状及其局限性、TTF作用机制、TTF治疗胶质瘤的研究进展等方面进行综述。

1 胶质瘤的概述及治疗现状

胶质瘤是脑内最常见的实质性肿瘤,大多为恶

性,起源于胶质细胞,占颅脑肿瘤的50%左右^[1]。2018年肿瘤数据指出:全球年新发296 851例脑肿瘤,241 037人因脑肿瘤死亡^[2]。胶质瘤具有明显的异质性,I~II级为低级别胶质瘤,III~IV级为高级别胶质瘤。高级别胶质瘤在各个年龄均可发生,但50~60岁是发病率最高的年龄阶段,高级别胶质瘤年发病率为(3~5)/10万^[3]。胶质瘤具有易扩增、易侵袭、易术后复发和易致残致死等特点,脑胶质瘤5年致死率位于全身肿瘤前列(第3位),次于胰腺癌和肺癌^[4]。

胶质瘤的主要治疗为手术治疗、化学药物治疗及放射治疗。切除手术要求最大范围安全切除肿瘤,以缓解临床症状和延长生存期,获得肿瘤标本用以明确病理学诊断和分子遗传学诊断。一些新型辅助手术

基金项目:国家自然科学基金青年基金(编号:30600637);山西省回国留学人员重点资助(编号:2016-重点4);中国博士后科学基金(编号:2019T120195)

通讯作者:段虎斌,主任医师,省优专家,博士,博士生导师,神经外科学和神经生物学博士后,美国哈佛大学、德国杜塞尔多夫大学归国留学人员,山西省学术技术带头人,山西省“131”领军人才,山西省百千万卫生工程临床高端领军人才,山西省高校工委、教委联系的高级专家,E-mail:duanhubin@126.com

技术^[5]的运用有利于肿瘤边界确定,提高切除程度以及重要功能的保护。低级别脑胶质瘤的术后放疗尚未达成共识,治疗策略可据预后风险的高低制订。高级别胶质瘤的放射治疗可使术后患者受益,放疗开始时间可影响生存时间^[6],建议术后尽早(术后 0.5~1.5 个月)开始放疗。放射治疗照射的总剂量推荐 54~60 Gy,对于瘤体较大和(或)位于重要功能区及Ⅲ级间变性胶质瘤,可适当降低总剂量^[7]。但放射治疗可引起急性(小于 6 周)、亚急性(6 周~6 个月)和慢性(6 个月以上)的放射性脑损伤。急性和亚急性放射性脑损伤一般在数周内恢复,糖皮质激素类药物可改善损害情况;急性损伤可有颅内压升高表现、恶心、呕吐、头痛和嗜睡等,偶有在 MRI 上显示弥漫性水肿;亚急性放射性脑损伤表现为嗜睡和疲劳。晚期放射反应常常是进行性和不可逆的;放射性坏死是放射治疗晚期导致的严重脑损伤,发生率为 3%~24%,出现高峰是放射后 3 年。放疗的总剂量和分割剂量影响白质脑病的发生率,合理规划照射总剂量、合适的靶区体积选择等方式可减少放射性脑损伤的发生率^[8]。药物治疗主要采用化学药物,化疗是通过化学药物杀灭肿瘤细胞,化疗可以提高脑胶质瘤患者的无进展生存期和总体生存期^[9],治疗脑胶质瘤的常规药物有替莫唑胺和贝伐单抗,其中替莫唑胺可跨越血脑屏障^[10]。低级别脑胶质瘤的化疗也未达成一致意见。高级别脑胶质瘤药物治疗方面,在 2005 年确立了以 TMZ 同步放疗为基础的 Stupp 方案,并成为胶质母细胞瘤(GBM)的标准治疗模式。

尽管过去的几十年里在诊断和治疗方面取得了明显的进步,却依旧缺乏有效靶分子治疗方案^[11],以及医护一体护理模式的应用可提高胶质瘤患者术后生存质量并降低术后并发症的发生率^[12],但胶质瘤患者的临床预后仍然不理想,胶质母细胞瘤患者的中位生存期仅约 14 个月^[13],寻找有效的治疗方案是胶质瘤诊疗的必然趋势。TTF 作为新颖、安全的脑胶质瘤治疗手段,首先于国外临床中应用,2011 年和 2015 年 FDA 分别批准 TTF 用于复发 GBM 和新诊断 GBM 的患者治疗,并且 2017 年版美国国立综合癌症网络(NCCN)指南^[14]将 Stupp 方案联合 TTF 作为新诊断 GBM 的术后治疗推荐(I 类证据)。2019 年 3 月发布的中国脑胶质瘤诊疗规范中较以往相应指南首次将 TTF 写入诊疗方案中^[4],TTF 成为除手术切除和放化疗之外的胶质瘤治疗方式,并将在脑胶质瘤的治疗中发挥重要作用。

2 TTF 的作用机制

医学中使用的电场包括直流电场以及交流电场,而 TTF 是一种中间频率(10~1 000 kHz)的交流电场。交流电场的频率及强度可决定其生物学作用,低频率(小于 10 kHz)及高频率(高于 1 000 kHz)交变电场被发

现有相应的医学应用^[15],频率小于 1 kHz 的电场可以引起神经、肌肉、心脏等组织细胞膜的去极化,引起一系列的电生理反应,低频电场促进骨骼生长及骨折的愈合;高频交流电场可导致组织加热和细胞膜破裂,在透热或消融技术中得到应用。中频交流电在过去被普遍认为不具有显著的生物学效应^[16],但 KIRSON 等^[17]在 2004 年肿瘤细胞与黑色素瘤动物模型与电场的一项研究中,提示中频电场具有肿瘤细胞生长抑制作用,并被称为 TTF。

细胞的有丝分裂需要胞内物质在不均匀电场作用下发生移动,遗传物质向细胞两极运动,TTF 可减弱该种运动是其具有抑制肿瘤生长作用的基础。细胞包含离子和极性带电分子,例如蛋白质和遗传物质 DNA 等。非分裂细胞中的电场往往是均匀强度电场,电场力不引起离子及极性带电分子的运动或仅引起轻微运动,表现形式为在均匀电场中离子倾向于自由流动,极性带电分子调整电轴,使极性分子电轴与电场线方向同向,而非运动^[18]。分裂细胞中的电场为非均匀电场,可引起极性带电分子朝向更高场强方向移动,不均匀电场引起极性分子向更高场强移动的过程称为“介电泳”^[19],例如遗传物质在分裂中期向细胞两极的运动。但在 TTF 作用为外加电场时,由于 TTF 频率足够高,极性带电分子向细胞两极的运动强度减弱,致使分裂中期的遗传物质不能成功向细胞两极运动,阻碍细胞分裂过程,因此 TTF 对有丝分裂旺盛的肿瘤细胞具有明显的作用,导致细胞凋亡,而对正常的组织细胞作用不明显^[17]。有研究也表明 TTF 对肿瘤细胞的抑制作用也可能与其他机制有关:(1) TTF 通过扰乱纺锤体微管蛋白排列和干扰胞质分裂来阻止有丝分裂并导致细胞死亡^[20];(2) TTF 可干扰特殊蛋白来导致细胞膜破裂并阻止有丝分裂,特殊蛋白包括有丝分裂蛋白 2、6、7^[21],处于 TTF 中的肿瘤细胞在有丝分裂的中期及后期时,存在细胞不可逆的细胞膜破裂,导致细胞的有丝分裂停止并死亡。

3 TTF 的基础实验研究进展

3.1 体外实验方面 2004 年 KIRSON 等^[17]首次发现低强度、中等频率的电场能够对体外培养的肿瘤细胞增殖产生抑制作用,并且该种抑制作用在电场处理后可持续 72 h,电场处理后肿瘤细胞的显微镜分析显示有丝分裂纺锤体的解聚/再聚合受损,导致非典型有丝分裂和细胞破坏。GILADI 等^[22]证明,使用 TTF 治疗胰腺肿瘤,肿瘤的总大小无增加,这与有丝分裂周期的中断和渗透停滞必需的细胞骨架元素的潜在失调有关;更重要的是,他们发现 TTF 治疗的胰腺癌细胞比未治疗的胰腺癌细胞克隆性更低,这反映了 TTF 处理后的肿瘤细胞无法产生新的克隆谱系,可能是由于非整倍体分裂与进一步的有丝分裂不相容造成

的。这些发现进一步得到了 Giladi 的支持,论证了 TTF 对微管失调形成纺锤体装置的破坏作用^[23]。治疗电场处理后的肿瘤细胞更容易受脱氧核糖聚合酶抑制剂和离子电离辐射的影响^[24]。将 TTF 与常规化疗(紫杉醇、阿霉素、环磷酰胺)联合应用,建立剂量-反应曲线,随着药物浓度的增加,细胞增殖能力下降,TTF 联合化疗使剂量-反应曲线向左平移,说明较低剂量的化疗药物在存在 TTF 的情况下能够达到高剂量化疗药物相同的生长抑制作用^[25]。TTF 的应用并不影响外周血中 T 细胞和胶质瘤浸润的 T 细胞发挥免疫功能,这为生物免疫治疗联合 TTF 治疗胶质瘤提供参考^[26]。

3.2 体内实验方面 KIRSON 等^[17]同样首次将 TTF 应用于活体模型并探究其作为治疗方法的可能性,在接种有黑色素瘤小鼠模型中发现 TTF 可使肿瘤大小减少 47% ($P=0.001$)。随后 TTF 扩展应用于肺癌、胰腺癌及脑部肿瘤的动物模型实验研究^[18,23-24,27]。在一项患有黑色素瘤转移至肺部的兔子实验中,TTF 可延长生存期,中位生存期由对照组的 57 d 延长到 TTF 组的 75 d^[28]。另一项荷瘤兔在体的研究中,紫杉醇组抑制肿瘤生长的有效率为 15%,TTF 组为 53%,紫杉醇及 TTF 联合组为 69%,有效率差异具有统计学意义,证明 TTF 对药物抑制肿瘤生长存在增敏效应^[25]。在一项 TTF 与多重耐药肿瘤的实验表明,TTF 可降低肿瘤耐药性,但并不是通过改变药物转运过程,而是通过对肿瘤细胞骨架、微管及线粒体的破坏作用来实现^[29]。

4 TTF 的临床研究进展

4.1 已完成的临床研究 2009 年 NOVOCURE 的一项名为 EF-14 临床实验中,采用 TTF 联合化学药物治疗新诊断胶质瘤患者,对照组单纯采用化疗方案,实验组为 TTF 联合化学药物治疗,患者入组前均已行手术治疗,且两组之间全切与次全切情况无异质性,初步结果表明实验组提高无进展生存期(HR 0.62, 98.7% CI 0.43~0.89, $P=0.001$)和总体生存期(HR 0.74, CI 0.56~0.98, $P=0.03$)^[30]。另外,TTF 治疗组并没有表现出明显的细胞毒性以及该种治疗是可耐受的^[31-32]。该实验最终的结果表明,TTF 联合组与单组使用替莫唑胺组相比,无进展生存期分别为 6.3 个月和 4.0 个月,中位中体生存期为 20.9 个月和 16.0 个月($P=0.001$)^[33]。EF-14 实验证明 TTF 可以增强化疗药物的治疗效果。

在一项针对复发性胶质瘤的临床 3 期 EF-11 ($n=120$) 实验中^[30],实验对象均为胶质母细胞瘤复发者,有些患者是第三次复发。实验组采用 TTF 治疗,对照组采用最适合患者的化学治疗方案,实验结果显示对照组中位生存期 6.0 个月,TTF 组中位生存期为 6.6 个月($P=0.27$);对照组与实验组的疾病无进展期分别为 2.1 个月和 2.2 个月($P=0.13$)。EF-11 实验还显示 TTF 治疗副作用小及存在的不适主要是由电极片接触皮肤所致的过敏反应。综合上述,EF-11 结果显示 TTF

与化学药物相比,在复发胶质母细胞瘤患者中具有同等治疗效果,但 TTF 所致的副作用却更小。

在具有非甲基化 MGMT 启动子的胶质瘤患者中,替莫唑胺因其耐药而不被认为是最优治疗选择^[4]。CLARK 等^[33]最近的一项研究有效地证明了 TTF 在甲基化和非甲基化肿瘤细胞中的效用。因此,对于 MGMT 启动子未甲基化的患者,放疗后应用 TTF 应该是有效的,但值得注意的是,肿瘤细胞可能对 TTF 产生一定的耐受性或抵抗性。

4.2 正在进行的临床实验 以“tumor treating field”“glioblastoma”等为关键词,截止 2020 年 6 月 20 日在国际临床试验网(ClinicalTrials.Gov)数据库可查询到已登记的实验共有 29 项,其中 18 项是研究 TTF 治疗胶质瘤的实验,1 项还未开始招募患者,11 项处于正在招募实验对象阶段,2 项正在进行,3 项已经完成,1 项撤销。在 15 项尚未结束的实验研究中,6 项研究主要涉及放化疗与 TTF 在胶质瘤中的疗效对比分析,2 项关于 TTF 在胶质瘤患者中的临床护理及生活质量分析,1 项为 TTF 治疗胶质瘤患者后的影像学反应的研究,同样还有值得关注的 3 项实验,这 3 项实验研究免疫治疗药物贝伐单抗联合 TTF 治疗胶质瘤的有效性分析。贝伐单抗作为胶质瘤的可备选方案^[34],如若实验结果可达预期结果,将扩宽贝伐单抗的适用范围,提高对胶质瘤患者的治疗有效性。

5 TTF 治疗胶质瘤的局限性

TTF 对胶质瘤有明确的治疗效果,但仍存在局限性以及需要完善的方面:(1)目前相关研究推荐治疗时间每天不少于 18 h,更有利于提高临床疗效,但每日治疗时间过于长将影响患者治疗遵从性;并且患者需要长时间携带设备,TTF 发生设备的体积质量及便携性成为需要解决的问题。(2)目前 TTF 治疗的开展需要患者剃光头发,势必造成部分尤其是女性患者的心理负担,需要进一步对相应接触部件优化,以期减少备皮面积。(3)2016 版中枢神经系统肿瘤分类将病理学特征和分子生物学特性共同纳入分类标准^[35],后续研究应明确具有特定分子生物学的肿瘤患者是否具有更高的敏感性和有效性,从而实现以分子特征为基础的精准医疗。(4)目前表明 TTF 联合化疗与单独化疗相比,并不增加头痛、焦虑、抑郁、意识障碍、癫痫等副作用发生率,皮肤过敏发生率有所上升,可使用相应皮肤软膏减轻过敏症状;但电子置入物(脑起搏器、心脏起搏器)的患者使用 TTF 设备的安全性仍无相应临床实验报告,这些患者的使用依旧需要保持谨慎态度。(5)目前 TTF 临床研究对象主要是成年患者,相关治疗参数也是针对成人所设定,未有针对儿童患者进行单独的相关实验,因此 TTF 的强度、频率以及每天 TTF 的治疗时长在儿童患者是否需要调整?(6)电场治疗效果与电场方向有关,双方向电场及三方向电场

均比单方向电场抑制肿瘤效果好,电场强度在颅内的分布受电阻影响^[36],因此对于提高不同位置的肿瘤的治疗效果,仍需利用磁共振成像(MRI)数据建立头颅模型以更好地设计电场,提高肿瘤位置电场强度,达到更佳治疗效果。

6 展望

目前微创手术^[37]的应用可提高胶质瘤患者的预后,以基因和蛋白分子^[38]为靶标的治疗方式也显示出巨大的前景,但胶质瘤的分子靶向治疗和生物免疫治疗均处于临床实验阶段,并且由于胶质瘤恶性程度高,具有易复发、病死率高等特点,至今尚无令人满意的治疗方案。而TTF作为区别于传统治疗的一种新颖治疗方式,可弥补当前胶质瘤治疗方案的不足。

广泛的基础研究表明,TTF通过干扰阻断肿瘤细胞的有丝分裂来导致肿瘤细胞死亡;临床研究结果显示,胶质瘤术后患者TTF治疗组与胶质瘤术后患者传统放化疗组相比,TTF组可提高无进展生存期和总体生存期,并且显示出更小的细胞毒性和不良反应,这尤其为临床上不耐受放化疗的胶质瘤患者提供可靠的辅助治疗方式。中国胶质瘤诊疗规范将TTF纳入胶质瘤的可行治疗方案将会极大推动TTF在临床中的应用,因此,TTF对于提高胶质瘤患者的治疗水平具有深远的意义,同时,TTF在胶质瘤上令人鼓舞的研究结果,也可为TTF在治疗其他实体肿瘤上提供极具重要意义的参考。

参考文献

- [1] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2018 [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(12): 277-300.
- [2] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [3] PREUSSER M, RIBAUPIERRE SD, ADELHEID W, et al. Current concepts and management of glioblastoma [J]. Ann Neurol, 2011, 70(1): 9-21.
- [4] 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.
- [5] WU JS, GONG X, SONG YY, et al. 3.0-T intraoperative magnetic resonance imaging-guided resection in cerebral glioma surgery: interim analysis of a prospective, randomized, triple-blind, parallel-controlled trial [J]. Neurosurgery, 2014, 61(1): 145-154.
- [6] SUN MZ, OH T, IVAN ME, et al. Survival impact of time to initiation of chemoradiotherapy after resection of newly diagnosed glioblastoma [J]. J Neurosurg, 2015, 122(5): 1144-1150.
- [7] CABRERA AR, KIRKPATRICK JP, FIVEASH JB, et al. Radiation therapy for glioblastoma: executive summary of an American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline [J]. Pract Radiat Oncol, 2016, 6(4): 217-225.
- [8] DOUW L, KLEIN M, FAGEL SS, et al. Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: Long-term follow-up [J]. Lancet Neurol, 2009, 8(9): 779-781.
- [9] STUPP R, HEGI ME, MASON WP, et al. Effects of radiotherapy 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.
- [10] BAO S, WU Q, MCLENDON RE, et al. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response [J]. Nature, 2006, 444(7120): 756-760.
- [11] ZANG LL, KONDEGADEN SM, CHE F, et al. Potential epigenetic-based therapeutic targets for glioma [J]. Front Mol Neurosci, 2018, 11: 408.
- [12] 张和妹, 邢增娜, 廖薇薇, 等. 医护一体化护理模式对脑胶质瘤患者微创手术预后的影响[J]. 海南医学, 2019, 30(21): 2850-2852.
- [13] HO VKY, REIJNEVELD JC, ENTING RH, et al. Changing incidence and improved survival of gliomas [J]. Eur J Cancer, 2014, 50(13): 2309-2318.
- [14] NABORS LB, PORTONOW J, BAEHRING J, et al. NCCN Guidelines Version 1. 2017. Central Nervous System Cancers [J]. Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(11): 1331-1345.
- [15] JACK T, CORNELIA W, DOUGLAS F, et al. An overview of sub-cellular mechanisms involved in the action of TTFs [J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2016, 13(11): 1-7.
- [16] CIFRA M, FIELDS JZ, FARHADI A. Electromagnetic cellular interactions [J]. Prog Biophys Mol Biol, 2011, 105(3): 223-246.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] CLAGUE DS, WHEELER EK. Dielectrophoretic manipulation of macromolecules: the electric field [J]. Physical Review E, 2001, 64(2): 026605.
- [20] SCHNEIDERMAN RS, GILADI M, PORAT Y, et al. Abstract 5521: TTFs reduce cancer cell clonogenic potential through abnormal chromosome segregation during mitosis [J]. Cancer Res, 2014, 74(19): 5521.
- [21] NIDHI G, AARON Y, HOLTZMAN TS, et al. Tumor treating fields perturb the localization of septins and cause aberrant mitotic exit [J]. PLoS One, 2015, 10(5): 1-20.
- [22] GILADI M, SCHNEIDERMAN RS, PORAT Y, et al. Mitotic disruption and reduced clonogenicity of pancreatic cancer cells in vitro and in vivo by tumor treating fields [J]. Pancreatol, 2014, 14(1): 54-63.
- [23] 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.
- [24] GILADI M, WEINBERG U, SCHNEIDERMAN RS, et al. Alternating electric fields (tumor-treating fields therapy) can improve chemotherapy treatment efficacy in non-small cell lung cancer both *in vitro* and *in vivo* [J]. Semin Oncol, 2014, 41: S35-S41.
- [25] 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.
- [26] SIMCHONY H, DIAMANT D, RAM Z, et al. Evaluation of the com-

Hedgehog 信号通路抑制因子 SUFU 在肿瘤中的作用机制研究进展

林晓敏 综述 谢思明 审校

暨南大学口腔医学院, 广东 广州 510632

【摘要】 刺猬信号通路(Hh)首先在普通果蝇中被鉴定,是一种高度保守的信号从细胞膜传递到细胞核的进化途径,其传导失调被证实与一系列恶性肿瘤的发生、发展相关。丝氨酸/苏氨酸激酶 Fused 抑制物(Sufu)是 Hh 信号通路的关键调控因子,主要通过调节该通路的末端转录因子胶质瘤相关癌基因同源物(Gli)的表达来抑制 Hh 信号通路,起肿瘤抑制因子作用。本文主要就 Sufu 调控 Hh 信号通路的分子机制以及 Sufu 蛋白自身活性调控的研究进行综述,旨在为未来肿瘤的诊疗和预防提供依据。

【关键词】 刺猬信号通路; Fused 抑制因子; 胶质瘤相关癌基因; 肿瘤; 调控机制

【中图分类号】 R73-3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2020)24—3232—05

Advances in the mechanism of Hedgehog signaling pathway inhibitor SUFU in tumors. LIN Xiao-min, XIE Si-ming. School of Stomatology, Jinan University, Guangzhou 510632, Guangdong CHINA

【Abstract】 Hedgehog signaling pathway (Hh), first identified in common drosophila, is a highly conserved evolutionary pathway for signaling from cell membrane to nucleus, and its dysregulation has been shown to be associated with the occurrence and development of a series of malignant tumors. As a key regulator of the Hh signaling pathway, the Suppressor of Fused protein (Sufu) mainly inhibits the Hh signaling pathway and acts as a tumor suppressor by regulating the expression of glioma related oncogene (Gli) homologues, the terminal transcription factor of the pathway. This article mainly reviews the molecular mechanism of Sufu's regulation of Hh signaling pathway and the study of Sufu protein's own activity regulation, aiming to provide basis for the diagnosis, treatment and prevention of tumor in the future.

【Key words】 Hedgehog signaling pathway (Hh); Suppressor of fused protein (Sufu); Glioma-related oncogene (Gli); Tumor; Regulatory mechanism

基金项目:广东省科技计划项目-社会发展领域(编号:2014A020212585)

通讯作者:谢思明,副教授, E-mail: xsming@sina.com

- patibility of electric tumor treating fields with key anti-tumoral t-cell functions [J]. *Isr Med Assoc*, 2019, 21(7): 503.
- [27] GILADI M, SCHNEIDERMAN RS, PORAT Y, et al. Mitotic disruption and reduced clonogenicity of pancreatic cancer cells *in vitro* and *in vivo* by tumor treating fields [J]. *Pancreatol*, 2014, 14(1): 54-63.
- [28] KIRSON ED, GILADI M, GURVICH Z, et al. Alternating electric fields (TTFields) inhibit metastatic spread of solid tumors to the lungs [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2009, 26(7): 633-640.
- [29] SCHNEIDERMAN RS, SHMUELI E, KIRSON ED, et al. TTFields alone and in combination with chemotherapeutic agents effectively reduce the viability of MDR cell sub-lines that over-express ABC transporters [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10(1): 229.
- [30] STUPP R, TAILLIBERT S, KANNER AA, et al. Maintenance therapy with tumor-treating fields plus temozolomide *vs* temozolomide alone for glioblastoma [J]. *JAMA*, 2015, 314(23): 2535.
- [31] ZHU JJ, DEMIREVA P, KANNER AA, et al. Health-related quality of life, cognitive screening, and functional status in a randomized phase III trial (EF-14) of tumor treating fields with temozolomide compared to temozolomide alone in newly diagnosed glioblastoma [J]. *J Neurooncol*, 2017, 135(3): 545-552.
- [32] 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]. *Neurooncol*, 2019, 141(2): 467-473.
- [33] CLARK PA, GAAL JT, STREBE JK, et al. The effects of tumor treating fields and temozolomide in MGMT expressing and non-expressing patient-derived glioblastoma cells [J]. *J Clin Neurosci*, 2016, 36(6): 120.
- [34] 陈迪康, 丁晓杰, 张振宇, 等. 贝伐单抗联合亚硝基脲类药物治疗复发高级别胶质瘤的单臂 II 期临床研究[J]. *中国癌症杂志*, 2018, 28(9): 649-656.
- [35] 焦保华, 赵宗茂, 杨建凯. 从神经外科临床角度解读《2016 年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类》[J]. *河北医科大学学报*, 2018, 39(12): 1365-1367, 1370.
- [36] 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.
- [37] 叶诚, 毛捷, 吴昊, 等. 显微镜下肿瘤切除对脑胶质瘤患者预后的影响[J]. *中华全科医学*, 2019, 17(9): 1505-1507, 1546.
- [38] 王帅, 潘景臻, 华实, 等. 分离缺陷蛋白 6 α 在胶质瘤中的表达及其对临床病理和预后的意义[J]. *海南医学*, 2020, 31(10): 1225-1231.

(收稿日期:2020-07-01)