

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.23.047

## 贝伐珠单抗的疗效预测研究现状\*

吴志勇<sup>1</sup> 吴倩<sup>1</sup> 孙德聪<sup>2</sup> 王治宽<sup>1</sup> 石燕<sup>1</sup> 戴广海<sup>1△</sup>

(1 解放军总医院肿瘤综合治疗科 北京 100853; 2 南开大学医学院临床医学系 天津 300071)

**摘要:** 抗血管生成的贝伐珠单抗已被广泛应用于多种恶性肿瘤的治疗。但因其受益人群有限及逐渐出现的获得性耐药,也限制了其对患者总生存的改善。迫切需要寻找有效的预测贝伐珠单抗疗效的预测因子指导临床应用。人们在生物标记物、影像学方面进行了大量探索,但目前尚没有一个公认的普遍适用的临床预测指标,仍需要从多角度出发,进行进一步的基础研究及临床研究去发现和验证有效的疗效预测指标。

**关键词:** 贝伐珠单抗; 肿瘤; 治疗; 疗效预测

**中图分类号:** R735.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)23-4570-04

## Progress in Response Prediction for Bevacizumab in Anti-tumor Therapy\*

WU Zhi-yong<sup>1</sup>, WU Qian<sup>1</sup>, SUN De-cong<sup>2</sup>, WANG Zhi-kuan<sup>1</sup>, SHI Yan<sup>1</sup>, DAI Guang-hai<sup>1△</sup>

(1 Department of Multimodality Therapy Oncology, PLA General Hospital, Beijing, 100853, China;

2. Department of Nankai University College of Medicine, Tianjin, 300071, China)

**ABSTRACT:** Bevacizumab has been widely used in the treatment of a variety of neoplasms. However, some patients do not respond or gradually develop resistance, resulting in rather modest gains in terms of overall survival. It is urgent to find surrogate marker that can guide selection of patients for whom bevacizumab therapy is most beneficial. Although a large number of exploration has been done in biomarkers and imaging, there is no one recognized universally applicable clinical predictors yet. Thus more basic researches and clinical trials should be performed to find out effective surrogate markers in bevacizumab's therapy.

**Key words:** Bevacizumab; Neoplasms; Therapy; Response prediction

**Chinese Library Classification:** R735.9 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2014)23-4570-04

实体瘤的生长和转移有赖于新生血管生成。在血管生成的过程中,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是作用最强的促血管生成因子之一,在肿瘤血管生长过程中发挥着调控作用,其主要与血管内皮细胞上的特异性受体-2(VEGF receptor-2, VEGFR-2)结合从而促进内皮细胞增殖、迁移,引发新生血管生成。随着现代分子生物学技术发展,以VEGF/VEGFR为靶点的抗血管生成的肿瘤治疗策略成为研究热点。

贝伐珠单抗(Bevacizumab BEV)是针对血管表皮生长因子(vascular endothelial growth factor VEGF)的重组人源化单克隆抗体,可以抑制肿瘤新生血管的生成,还通过改变肿瘤内血管和降低间质压力可增加化疗药物的传送发挥协同抗肿瘤作用<sup>[1,2]</sup>。多项大规模临床研究证明,贝伐珠单抗联合化疗明显提高治疗疗效,目前已广泛应用于大肠癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌等多种肿瘤。但并非所有患者均能从抗VEGF单克隆抗体应用中获益。由于贝伐珠单抗价格昂贵,且有引起高血压、增加患者出血、动脉栓塞、胃肠道穿孔风险等副作用,如何能够早期预测贝伐单抗联合化疗的疗效,及早的调整治疗方案并减少不必要的经济负担,已成为当务之急。人们在外周血或组织中的分子生

物标记物、基因学检测、及影像学方面进行了大量探索等。但至今尚未发现具有决定性意义的疗效预测指标<sup>[3,4]</sup>。

## 1 VEGF 及 VEGFR

VEGF是从牛垂体星形滤泡细胞的条件培养基中提纯获得的一种与肝素亲和的生长因子,其可特异性结合活体血管内皮细胞促进血管生成。人类VEGF编码基因位于染色体的6p21.3,是一种同型二聚体,含有8个外显子和7个内含子,分子量为35-45 ku。目前研究发现VEGFs含有7个成员的大家族,分别是:VEGF-A、-B、-C、-D、-E,胎盘生长因子(placenta growth factor, PIGF)和蛇毒VEGF(snake venom VEGF, svVEGF)。细胞膜表面的VEGFR(vascular endothelial growth factor receptor)是VEGF特异结合的结构,也是发挥促进血管生成的基础。其也包括多个亚型:VEGFR-1、-2、-3、神经纤毛蛋白(Neuropilin-1和-2, NRP-1和NRP-2)等。所有的VEGFR的共同特点是受体与配体结合而激活催化域内的酪氨酸激酶插入区,通过受体自身磷酸化而促发细胞内的酶联反应,而发挥作用。各个亚型分布不同,发挥的作用也各不相同。VEGFR-1主要分布于单核细胞和血管内皮细胞,主要起调节内皮细胞分

\* 基金项目:吴阶平基金项目(320.6750.12401);国家自然科学基金项目(81372286)

作者简介:吴志勇(1982-),男,医师,硕士研究生,研究方向:恶性肿瘤的靶向治疗,电话:13811828005, E-mail: dengdeng234@163.com

△通讯作者:戴广海, E-mail: daigh60@sohu.com

(收稿日期:2013-10-18 接受日期:2013-11-15)

化和形成血管管腔的作用[5]。VEGFR-2 仅分布在血管内皮细胞上,主要功能是诱导细胞有丝分裂、增殖和迁移。VEGFR-3 常出现于淋巴管内皮细胞(少数在肿瘤细胞表面),多于与 VEGF-C、-D 结合,发挥促进淋巴内皮细胞增殖的作用。

## 2 贝伐单抗疗效生物分子预测现状

### 2.1 外周血中可能的预测分子

**2.1.1 VEGF-A (VEGF)** 贝伐珠单抗是针对 VEGF-A 设计的单抗,因此血清 VEGF-A 浓度成为第一个被尝试用于预测贝伐单抗疗效的生物学指标,但多项临床研究数据不一致。针对非小细胞肺癌患者的 E4599 研究显示治疗前血浆 VEGF-A 浓度可作为预后因子<sup>[6]</sup>。针对转移性乳腺癌患者的 AVADO 及 AVEREL 研究中血浆 VEGF-A 分析,提示高水平的血浆 VEGF-A 与 PFS 相关<sup>[7,8]</sup>。针对胃癌 AVAGAST 研究显示血浆 VEGF-A 具有潜在预测 PFS 与 OS 的作用,且联合贝伐珠单抗可克服与血浆 VEGF-A 高水平相关的不良预后( $p=0.07$ )<sup>[9,10]</sup>。而也有多项临床试验<sup>[11-14]</sup>则提示治疗前 VEGF-A 水平与疗效无关。上述不一致的结果可能与存在的化疗的疗效有一定相关性,因此可推测血清 VEGF 浓度可能在预测对贝伐珠单抗单药治疗有效的肿瘤(如肾癌,原发性肝癌)会更有意义<sup>[15]</sup>。

VEGF 的在应用贝伐珠单抗前后的变化趋势也可能有一定意义。有研究报道外周血中 VEGF 浓度在用药后出现一过性指数性增长<sup>[16,17]</sup>,其机制可能是贝伐珠单抗与 VEGF 形成惰性复合物,而表现为 VEGF 假性增长<sup>[18]</sup>。这种用药前后 VEGF 浓度变化趋势有可能成为预测贝伐珠单抗疗效的指标,但尚需进一步的临床验证<sup>[15]</sup>。

**2.1.2 VEGF-C、VEGF-D** 大量的临床前研究及临床研究均证明 VEGF-C、VEGF-D、VEGFR-3 表达增高可促进肿瘤淋巴管生成,与多种恶性肿瘤的预后密切相关。有研究显示低水平 VEGF-C 并且治疗后呈上升趋势的患者更有可能于贝伐珠单抗中获益<sup>[19]</sup>。

**2.1.3 可溶性 VEGFR(sVEGFR)** Christopher G 等研究显示治疗前 sVEGFR-1 水平与疗效呈负相关。Burststein 等研究中显示治疗前高水平的 sVEGFR-2、sVEGFR-3,且治疗后呈下降趋势者贝伐珠单抗疗效更佳<sup>[5,20,21]</sup>。

**2.1.4 血管病理生理相关的细胞因子** 血管病理生理相关的细胞因子在某种程度上体现肿瘤血管的存在状态,常见的包括:细胞间粘附因子-1(intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)、血管细胞间粘附因子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、血管紧张素-2(angiotensin 2, Ang-2)、E-选择素(E-selectin)等。研究结果显示:治疗前这些细胞因子,如 VCAM-1、E-selectin、Ang-2,其水平较低者对治疗的反应更好<sup>[22,23]</sup>。作为抗血管治疗疗效预测的发展方向,尚需要更多的研究及实验提供支持。

**2.1.5 其他细胞因子** 有研究,观察血清可溶性 FAS、FAS 配体(FAS ligand, FASL)、肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)对贝伐珠单抗疗效的预测作用,结果发现:用药后 sFAS/sFASL 比值显著降低,与有效率有一定相关性<sup>[24]</sup>。国外研究发现,接受贝伐珠单抗治疗后血清 sTRAIL 上升的患者中位生存期明显长于 sTRAIL 水

平无明显变化的患者,两者的 OS 分别为 20.6 个月 vs 9.4 个月,由此可推测用药前后血 sTRAIL 浓度变化趋势可能与贝伐珠单抗疗效相关<sup>[25,26]</sup>。此类因子对于贝伐珠单抗疗效的预测作用研究结果提示我们,可以从血管的功能角度去观察抗血管治疗药物疗效。

### 2.2 肿瘤组织中可能的预测分子

**2.2.1 磷酸化 VEGFR-2 (phospho-VEGFR-2)** 磷酸化 VEGFR-2 是目前最有预测作用的组织相关生物标记物。炎性乳腺癌患者使用贝伐珠单抗出现 pVEGFR-2 显著下降,并伴有肿瘤细胞显著凋亡<sup>[27]</sup>。临床研究中通过对 VEGFR-2 的 di-Fab 片段进行检测,发现 di-Fab 片段表达多少与疗效反应一致<sup>[2]</sup>。然而,在实际操作中,因为对组织进行磷酸蛋白检测要求立刻保存组织以免受体去磷酸化;另外,能与磷酸化 VEGFR-2 特异性结合的抗体非常少。因此,磷酸化 VEGFR-2 是否能成为有效的预测因子仍需进一步基础及临床研究。

**2.2.2 VEGF-A、B、C、D** 目前关于组织中 VEGF 及其亚型的对于贝伐珠单抗的疗效预测的临床数据也没有形成一致结论。在针对恶性胶质瘤患者应用贝伐珠单抗研究显示,肿瘤组织 VEGF-A 高表达者,疗效更好<sup>[28]</sup>。NO16966 研究显示,肿瘤 VEGF-A 高表达与 PFS 获益相关<sup>[29]</sup>。而 MAX 研究进行疗效预测分析<sup>[30]</sup>,检测肿瘤组织 VEGF-A、B、C、D 及 VEGF-R1、R2 的表达,分析生物标志与生存期的关系,结果显示,仅仅 VEGF-D 低表达与联合贝伐珠单抗治疗后的 PFS 和 OS 延长显著相关。而其他的临床研究则没有得出相似的结论。

**2.2.3 微血管密度(microvessel density, MVD)** MVD 直接反映肿瘤血管增生情况,是预测抗血管治疗疗效的优先考虑指标。关于 MVD(通过检测 CD31 得出)与贝伐珠单抗疗效的关系,目前多中心的研究尚无定论,其原因可能在于肿瘤各部位血流灌注、新陈代谢、与血管密度之间的不一致。多项临床研究关于 MVD 表达与贝伐珠单抗疗效治疗反应的相关性方面,结论也不一致<sup>[14,27,28,31]</sup>。目前较明确的仅在黑色素瘤中观察到其与贝伐珠单抗疗效预测相关,作为其他肿瘤的预测价值尚需进一步研究证实。

**2.2.4 缺氧相关因子** 恶性肿瘤的缺氧状态与其血管结构密切相关。观察肿瘤组织的相关缺氧因子有可能为抗血管治疗提供疗效预测指标,常见的有低氧诱导因子  $2\alpha$ (hypoxia-inducible factor- $2\alpha$ , HIF- $2\alpha$ )、碳酸酐酶 9(carbonic anhydrase 9, CA9)。CA9 是 HIF- $2\alpha$  的下游因子,缺氧时表达增高。在结直肠癌<sup>[31]</sup>和卵巢癌<sup>[34]</sup>患者中发现,CA9 低表达的患者疾病控制率高。而另外一些研究<sup>[27,28]</sup>则没有发现相关性。

### 2.3 VEGF 基因的单核苷酸多态性

由不同基因编码的调节血管再生的各种因子也可能影响着不同机体对 VEGF 多种多样的反应。相关研究显示 VEGF 基因的单核苷酸多态性(single-nucleotide polymorphisms, SNPs)可能与临床疗效相关。在针对转移性乳腺癌患者的 E2100 研究中,通过单核苷酸多态性分析显示 VEGF-2578 AA 和 VEGF 1154-A 基因型预示较好的 OS,而与 RR 及 PFS 无关<sup>[32]</sup>。在针对晚期结肠癌的 BOND-2 研究结果显示 VEGFR2 高表达者 OS 更长。这些发现为抗血管靶向治疗预测因子的寻找提供了新的方向。

### 3 贝伐单抗疗效影像学预测现状

#### 3.1 动态对比增强磁共振成像

动态增强磁共振技术(Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging DCE-MRI)作为一种无创伤、无辐射的检测技术,利用目前已有的MRI造影剂和成像技术,对肿瘤的血流影像动力学进行分析。通过分析造影剂在血管-肿瘤屏障两侧的浓度改变,观察增强模式下的肿瘤血流动力学和微血管通透性相关指标,从而早期判断抗血管治疗疗效。在针对脑胶质母细胞瘤贝伐单抗应用研究中,基于磁共振多参数图像分析,早期预测了贝伐单抗疗效,并相应优化了治疗方案<sup>[31]</sup>。Wu等<sup>[34]</sup>应用DCE-MRI来监测贝伐单抗治疗小鼠皮下异种移植瘤的疗效,证实治疗后某些参数值明显下降,与组织学结果检测一致。Wedam等<sup>[35]</sup>报道局部乳腺浸润性癌患者在使用贝伐单抗治疗一个疗程后,患者肿瘤的相关组织参数下降;结合组织学分析,认为其下降可能与VEGF受体表达下调及细胞凋亡有关。

#### 3.2 CT灌注成像

CT灌注是通过在静脉团注造影剂后对选定层面行动态扫描,从而获得该层面内每一个像素的时间-密度曲线(time-density curve, TDC),根据该曲线利用数学模型计算出瘤体的血流动力学参数,并以此来定量评价组织器官的血液灌注情况<sup>[36]</sup>。其理论基础是核医学的中心容积定律和放射性示踪剂稀释原理。组织灌注值变化反映血管显微解剖学改变的影像学,灌注值变化可标记血管生成情况及肿瘤活性。由于肿瘤性质不同而具有不同的肿瘤血管生成特点,而放疗、化疗均可影响肿瘤血管生成和肿瘤活性,因此,在判断肿瘤性质、评价化放疗的疗效时,灌注CT具有一定价值,同时,根据从灌注值中获得的预后相关信息可以对肿瘤治疗方案的优化也具有重要意义。Koukourakis<sup>[37]</sup>等应用CT灌注技术观察了12例应用贝伐单抗患者,在用药后第7天的血管变化情况,对患者疗效具有一定预测作用,并为调整治疗方案提供参考。Jiang T<sup>[38]</sup>等对接受贝伐单抗联合化疗的中晚期肝癌患者应用CT灌注技术监测抗血管治疗早期疗效具有一定敏感性,并在疗效评价和分析预后方面具有一定作用。

#### 3.3 动态超声造影

动态超声造影技术是通过利用微小物质(散射体)产生的背向散射信号强度与其散射截面积大小成正比原理。因为气体的压缩系数明显大于固体,在探头发射超声频率、散射体大小以及介质物理性质相同条件下,微气泡的散射截面积最大;与周围组织及血细胞相比,微气泡所产生的背向散射信号最强。实时超声造影成像技术是通过使用低机械指数脉冲来减少超声波对微泡的破坏,来实现实时动态观察局部组织血流动力学变化的目的。根据背向散射强度随时间变化规律绘制出的时间-强度曲线(time-intensity curve, TIC),后利用数学模型进行定量分析,实现了肿瘤血流灌注的客观定量评价飞跃。N.Lassau<sup>[39]</sup>等研究表明动态US可用于原发性肝癌病人给予贝伐单抗治疗后肿瘤富血管程度动脉改变的定量评估,评估最早达治疗后3d。肿瘤灌注的早期改变可预期治疗2个月时的肿瘤反应,以及无进展存活时间与总存活时间,并可能成为原发性肝癌病人抗血管生成治疗效果检测的替代方法。与DCE-MRI及CT灌

注成像相比,超声造影具有实时动态观察肿瘤血流灌注全过程的特点,且可多次使用、价廉、无放射性,这使其在肿瘤血管靶向治疗疗效评估方面具有极大的发展潜力<sup>[40]</sup>。

### 4 问题与展望

综上所述,对于预测贝伐单抗的抗肿瘤治疗效果,目前尚没有一个公认的普遍适用的临床预测指标。在生物学标志物检测方面,涉及到VEGF/VEGFR通路相关因子,血管病理生理相关因子(VCAM-1、E-selectin、Ang-2等),缺氧相关因子(HIF-2 $\alpha$ 、CA9等),均没有获得确切的结论。在影像学方面,动态增强磁共振技术,CT灌注成像技术,动态超声造影技术有各自的特色及局限,获得了一定的启示性结论。但如果根据与肿瘤血管相关性,将多项生物学标志物及影像学参数进行优化组合,构建一个综合评价系统,则有可能提高预测的有效性。另外,从根本上来说,还需要通过进一步的基础研究更深入的认识肿瘤血管的特性从而发现有效并且特异性的检测指标,并通过临床研究加以验证,来实现对于抗血管治疗疗效的准确预测。

#### 参考文献(References)

- [1] Jain RK. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy[J]. Nat Med, 2001, 7: 987-989
- [2] Willett CG, Boucher Y, diTomaso E, et al. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has anti vascular effect in human rectal cancer[J]. Nat Med, 2004, 10: 145-147
- [3] Lee M, Ellis, Daniel J, Hicklin. Pathways Mediating Resistance to Vascular Endothelial Growth Factor-Targeted Therapy[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(20): 6371-6375
- [4] Murukesh N, Dive C, Jayson GC. Biomarkers of angiogenesis and their role in the development of VEGF inhibitors[J]. Br J Cancer, 2010, 102(1): 8-18
- [5] Zhang Z, Neiva KG, Lingen MW. VEGF-dependent tumor angiogenesis requires the inverse and reciprocal regulation of VEGFR1 and VEGFR2[J]. Cell Death Differ, 2010, 17(3): 499-512
- [6] Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2006, 355(24): 2542-2550
- [7] Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer[J]. N Engl J Med, 2007, 357(26): 2666-2676
- [8] Gianni L, Romieu G, Lichinitser M. First results of AVEREL, a randomized phase III trial to evaluate bevacizumab (BEV) in combination with trastuzumab (H) + docetaxel (DOC) as first-line therapy for HER2-positive locally recurrent/metastatic breast cancer (LR/mBC)[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(14): 1719-1725
- [9] Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(30): 3968-3976
- [10] Yamaguchi K, Sawaki A, Doi T, et al. Efficacy and safety of capecitabine plus cisplatin in Japanese patients with advanced or metastatic gastric cancer: subset analyses of the AVAGAST study and the To GA study[J]. Gastric Cancer, 2013, 16(2): 175-182

- [11] Goede V, Coutelle O, Neuneier J, et al. Identification of serum angiopoietin-2 as a biomarker for clinical outcome of colorectal cancer patients treated with bevacizumab-containing therapy [J]. *Br J Cancer*, 2010, 103(9): 1407-1414
- [12] Burstein HJ, Chen YH, Parker LM, et al. VEGF as a marker for outcome among advanced breast cancer patients receiving anti-VEGF therapy with bevacizumab and vinorelbine chemotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(23): 7871-7893
- [13] Horn L, Dahlberg SE, Sandler AB, et al. Phase II study of cisplatin plus topotecan and bevacizumab for previously untreated, extensive-stage small cell lung cancer: Eastern Cooperative Oncology Group Study E3501[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(35): 6006-6011
- [14] Han ES, Burger RA, Darcy KM, et al. Predictive and prognostic angiogenic markers in a gynecologic oncology group phase II trial of bevacizumab in recurrent and persistent ovarian or peritoneal cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 119(3): 484-490
- [15] Siegel AB, Cohen EI, Ocean A, et al. Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 2992-2998
- [16] Gordon MS, Margolin K, Talpaz M, et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19: 843-850
- [17] Jayson GC, Mulatero C, Ranson M, et al. Phase I investigation of recombinant anti-human vascular endothelial growth factor antibody in patients with advanced cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2005, 41: 555-563
- [18] Loupakis F, Falcone A, Masi G, et al. Vascular endothelial growth factor levels in immunodepleted plasma of cancer patients as a possible pharmacodynamic marker for bevacizumab activity[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 1816-1818
- [19] Rini BI, Michaelson MD, Rosenberg JE, et al. Antitumor activity and biomarker analysis of sunitinib in patients with bevacizumab-refractory metastatic renal cell carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 3743-3748
- [20] Duda DG, Willett CG, Ancukiewicz M, et al. Plasma Soluble VEGFR-1 Is a Potential Dual Biomarker of Response and Toxicity for Bevacizumab with Chemoradiation in Locally Advanced Rectal Cancer[J]. *Oncologist*, 2010, 15(6): 577-583
- [21] Burstein HJ, Elias AD, Rugo HS, et al. Phase II study of sunitinib malate, an oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 1810-1816
- [22] Baar J, Silverman P, Lyons J, et al. A vasculature-targeting regimen of preoperative docetaxel with or without bevacizumab for locally advanced breast cancer: impact on angiogenic biomarkers [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(10): 3583-3590
- [23] Goede V, Coutelle O, Neuneier J, et al. Identification of serum angiopoietin-2 as a biomarker for clinical outcome of colorectal cancer patients treated with bevacizumab-containing therapy [J]. *Br J Cancer*, 2010, 103(9): 1407-1414
- [24] Yildiz R, Benekli M, Buyukberber S, et al. The effect of bevacizumab on serum soluble FAS/ FASL and TRAIL and its receptors ( DR4 and DR5 ) in metastatic colorectal cancer [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2010, 136(10): 1471-1476
- [25] Bisgin A, Kargi A, Yalcin AD, et al. Increased serum sTRAIL levels were correlated with survival in bevacizumab-treated metastatic colon cancer[J]. *BMC Cancer*, 2012, 12: 58
- [26] Kargi A, Yalcin AD, Erin N, et al. IL8 and serum soluble TRAIL levels following anti-VEGF monoclonal antibody treatment in patients with metastatic colon cancer[J]. *Clin Lab*, 2012, 58: 501-505
- [27] Wedam SB, Low JA, Yang SX, et al. Antiangiogenic and antitumor effects of bevacizumab in patients with inflammatory and locally advanced breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 769-777
- [28] Sathornsumetee S, Cao Y, Marcello JE, et al. Tumor angiogenic and hypoxic profiles predict radiographic response and survival in malignant astrocytoma patients treated with bevacizumab and irinotecan[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(2): 271-278
- [29] Jubb AM, Hurwitz HI, Bai W, et al. Impact of vascular endothelial growth factor-A expression, thrombospondin-2 expression, and microvessel density on the treatment effect of bevacizumab in metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(2): 217-227
- [30] Weickhardt AJ, Williams D, Lee C, et al. Vascular endothelial growth factors (VEGF) and VEGF receptor expression as predictive biomarkers for benefit with bevacizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of the phase III MAXstudy[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29( suppl): abstr 3531
- [31] Hong YS, Cho HJ, Kim SY, et al. Carbonic anhydrase 9 is a predictive marker of survival benefit from lower dose of bevacizumab in patients with previously treated metastatic colorectal cancer [J]. *BMC Cancer*, 2009, 9: 246-255
- [32] Schneider BP, Wang M, Radovich M, et al. Association of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-2 genetic polymorphisms with outcome in a trial of paclitaxel compared with paclitaxel plus bevacizumab in advanced breast cancer: ECOG 2100[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 4672-4678
- [33] Ferl GZ, Xu L, Friesenhahn M, et al. An automated method for nonparametric kinetic analysis of clinical DCE-MRI data: application to glioblastoma treated with bevacizumab[J]. *Magn Reson Med*, 2010, 63(5): 1366-1375
- [34] Wu XM, Jeong EK, Emerson J, et al. Noninvasive Evaluation of Antiangiogenic Effect In a Mouse Tumor Model by DCE-MRI with Gd-DTPA Cystamine Copolymers[J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2009, 7: 41
- [35] Wedam SB, Low JA, Yang SX, et al. Antiangiogenic and antitumor effects of bevacizumab in patients with inflammatory and locally advanced breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 769
- [36] Zhang J, Zhang YT. Clinic application of CT perfusion technique[J]. *Journal of Clinical Radiology*, 2001, 20(10): 803-806
- [37] Koukourakis MI, Mavani I, Kouklakis G, et al. Early antivascular effects of bevacizumab anti-VEGF monoclonal antibody on colorectal carcinomas assessed with functional CT imaging[J]. *Am J Clin Oncol*, 2007, 30(3): 315-318

同时在摄片过程中保证了质量要求,提高了效率<sup>[17,18]</sup>。本研究对 88 例患者的 DR 全脊柱成像进行评价研究,成像质量及图像拼接正、侧位优秀率均较高,与以往 X 线成像质量及拼接结果差异显著,明显降低了重新拍摄的风险,检查操作简单便捷,患者配合时间较短,费用低廉,拼接处过度自然,为脊柱外科临床诊断和治疗提供了可靠的影像学资料,为疾病的早诊断、早治疗提供了良好的技术支持,因此,DR 全脊柱成像技术具备良好的临床推广应用价值。

#### 参考文献(References)

- [1] 宋维通, 李忠, 李旭明, 等. 全脊柱 DR 与 CR 成像质量的对比分析 [J]. 实用放射学杂志, 2008, 24(7): 973-975  
Song Wei-tong, Li Zhong, Li Xu-ming, et al. Comparison of whole spine DR and CR imaging quality analysis of [J]. Journal of Practical Radiology, 2008, 24(7): 973-975
- [2] 李明, 侯铁胜. 脊柱侧凸三维矫形理论与技术 [M]. 上海: 第二军医大学出版社, 2001: 1-7  
Li Ming, Hou Tie-sheng. The theory and technology of scoliosis[M]. Shanghai: Second Military Medical University press, 2001: 1-7
- [3] 陈华平, 蒋书情, 杜云, 等. FotoCanvas 软件在全脊柱摄影中的应用 [J]. 放射学实践, 2009, 24(9): 1044  
Chen Hua-ping, Jiang shu-qing, Du Yun, et al. Application of FotoCanvas software in full spine imaging [J]. Journal of Practical Radiology, 2009, 24(9): 1044
- [4] 中华放射学杂志编委会. 全国放射科 QA、QC 学术研讨会纪要[J]. 中华放射学杂志, 1993, 27(2): 134-136  
Editorial board of Chinese Journal of Radiology. National radiology QA,a summary of the Symposium on QC [J]. Chinese Journal of Radiology, 1993, 27(2): 134-136
- [5] Eysel P. Biomechanical principles of ventral and dorsal instrumentation correction inseoliosis[J]. Orthopade, 2000, 29(6): 507
- [6] 黄崇友, 臧晓方, 能军, 等. 退变腰椎间盘组织细胞凋亡相关蛋白酶 Caspase-10 的表达研究[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(23): 4517-4520  
Huang Chong-you, Zang Xiao-fang, Neng Jun, et al. Expression of degenerative lumbar intervertebral disc cell apoptosis related protein Caspase-10[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2012, 12 (23): 4517-4520
- [7] 郑振耀, 唐盛平, 郭霞, 等. 青少年特发性脊柱侧凸病因研究与进展 (一)[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2002, 12(2): 139-141  
Zheng Zhen-yao, Tang Sheng-ping, Guo Xia, et al. Research and development of adolescent idiopathic scoliosis etiology (a) [J]. Chinese Journal of spine and spinal cord, 2002, 12 (2): 139-141
- [8] M Iqbal, Z Zheng, J S Liu. Slot optical waveguide usage in forming passive optical devices[J]. Recent patents on nanotechnology, 2012, 6 (1): 73-77
- [9] PENG Xue-hua, HE Ling, ZHU Ming, et al. Clinical value of the imaging study for spine scoliosis [J]. Journal of Chongqing Medical University, 2009, 34(10): 1421-1424
- [10] Becky L, Nastally, Mark R, et al. Manipulating slot machine preference in problem gamblers through contextual control[J]. Journal of applied behavior analysis, 2010, 43(1): 125-129
- [11] 张新华. 全下肢和全脊柱 X 线摄影技术的研究[J]. 医疗设备信息, 2005, 20(7): 6  
Zhang Xin-hua. Study on lower limb and spine X-ray photography[J]. Information of Medical Equipment, 2005, 20 (7): 6
- [12] 陈志辉, 刘振. CR 与 DR 全脊柱成像质量对比研究 [J]. 医疗卫生装备, 2011, 32(8): 67-68  
Chen Zhihui, Liu Zhen. comparative study of CR and DR whole spine imaging quality[J]. Chinese Medical Equipment, 2011, 32 (8): 67-68
- [13] 张旭峰, 严壮志. 基于拼接技术的医学 X 光片全景成像[J]. 航天医学与医学工程, 2005, 18(5): 360-364  
Zhang Xu-feng Yan Zhuang-zhi. Medical X - ray imaging based on splicing technology [J]. Space Medicine Medical Engineering, 2005, 18(5): 360-364
- [14] Datir SP, Mitra SR. Morphometric study of the thoracic vertebral pedicle in an Indian population[J]. SPINE, 2004, 29(11): 1174-1181
- [15] Samei E, Flynn MJ. An experimental comparison of detector performance for direct and indirect digital radiography systems[J]. Med Phys, 2003, 30(4): 608-622
- [16] Vittorio M N, Passaro, Mario, et al. Optimizing SOI slot waveguide fabrication tolerances and strip-slot coupling for very efficient optical sensing[J]. Sensors (Basel, Switzerland), 2012, 12(3): 2436-2455
- [17] Carlos Angulo, Barrios. Optical slot-waveguide based biochemical sensors[J]. Sensors (Basel, Switzerland), 2009, 9(6): 4751-4765
- [18] Paolo, Bettotti, Alessandro, et al. Modeling of slot waveguide sensors based on polymeric materials[J]. Sensors (Basel, Switzerland), 2011, 11(8): 7327-7340

(上接第 4573 页)

- [38] Jiang T, Kambadakone A, Kulkarni NM, et al. Monitoring response to antiangiogenic treatment and predicting outcomes in advanced hepatocellular carcinoma using image biomarkers, CT perfusion, tumor density, and tumor size (RECIST) [J]. Invest Radiol, 2012, 47 (1): 11-17
- [39] Lassau N, Koscielny S, Chami L, et al. Advanced Hepatocellular Carcinoma: Early Evaluation of Response to Bevacizumab Therapy at Dynamic Contrast-enhanced US with Quantification-Preliminary Results[J]. Radiology, 2011, 258(1): 291-300
- [40] Rehman S, Jayson GC. Molecular imaging of antiangiogenic agents [J]. Oncologist, 2005, 10(2): 92-103