

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.13.009
文章编号: 1005-8982 (2022) 13-0049-07

实验研究·论著

SFBR联合贝伐珠单抗对结肠癌 脉管系统的影响*

岳宏程¹, 祝德¹, 许加华¹, 何海林¹, 张洪洋¹, 岳兴家¹, 张建文², 熊良庚³

(1.巴中市中心医院 肿瘤科, 四川 巴中 636000; 2.西南医科大学附属医院 肿瘤科,
四川 泸州 646000; 3.重庆市巴南区人民医院 肿瘤科, 重庆 401320)

摘要: **目的** 探讨单次近距离放疗(SFBR)联合贝伐珠单抗对结肠癌脉管系统的影响。**方法** 复制小鼠结肠癌移植瘤模型, 随机分为空白对照组、SFBR组、贝伐珠单抗组、SFBR联合贝伐珠单抗组(以下简称联合组)。治疗结束后第14天计算移植瘤的终体积和肿瘤生长抑制率。运用¹⁸F-FDG micro PET/CT测量肿瘤最大标准摄取值(SUV_{max}), 评估肿瘤代谢活性。采用免疫组织化学法检测肿瘤组织的微血管密度(MVD)、淋巴管密度(LVD)、血管生成拟态密度(VMD)及肿瘤细胞Ki-67阳性表达率。利用流式细胞学技术检测肿瘤细胞凋亡率, 评估肿瘤凋亡情况。**结果** 联合组肿瘤组织中MVD、LVD、VMD低于SFBR组和贝伐珠单抗组($P < 0.05$), SUV_{max}、Ki-67表达水平低于SFBR组和贝伐珠单抗组($P < 0.05$); 而联合组肿瘤抑制率、肿瘤细胞凋亡率高于SFBR组和贝伐珠单抗组($P < 0.05$)。**结论** SFBR联合贝伐珠单抗能降低结肠癌组织中MVD、LVD、VMD, 从而有效抑制结肠癌的生长。

关键词: 结肠癌; 单次近距离放疗; 贝伐珠单抗; 脉管系统

中图分类号: R735.35

文献标识码: A

Effects of SFBR combined with bevacizumab on the vasculature of colon cancer*

Hong-cheng Yue¹, De Zhu¹, Jia-hua Xu¹, Hai-lin He¹, Hong-yang Zhang¹,
Xing-jia Yue¹, Jian-wen Zhang², Liang-geng Xiong³

(1. Department of Oncology, Bazhong Central Hospital, Bazhong, Sichuan 636000, China; 2. Department of
Oncology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China;
3. Department of Oncology, Banan People's Hospital of Chongqing, Chongqing 401320, China)

Abstract: **Objective** To investigate the influence of Single-Fraction Brachytherapy (SFBR) combined with bevacizumab on the vasculature of colon cancer. **Methods** The colon cancer model mice were randomly divided into control group, SFBR group, bevacizumab group and SFBR combined bevacizumab group (united group). On the 14th day after the end of treatment, The tumor volume of mice in each group and tumor growth inhibition rate (TGIR) of treatment groups were calculated. The tumor metabolism was assessed by micro ¹⁸F-FDG PET-CT imaging. The Immunohistochemistry method was used to detect the expression of microvessel density (MVD), lymphatic vessel density (LVD), vasculogenic mimicry density (VMD) and the expression of Ki-67 in tumor tissues of the mice in each group. The apoptotic rate of cancer cells was detected by flow cytometry. **Results** The MVD, LVD and VMD in the united group were lower than those in the SFBR group and bevacizumab group ($P < 0.05$),

收稿日期: 2021-12-20

* 基金项目: 重庆市自然科学基金合作项目 (No: cstc2018jcyjAX0198)

[通信作者] 熊良庚, E-mail: www.fengzhizi.com@163.com

maximum standard uptake value (SUV_{max}) and the expression of Ki-67 in the united group was lower than that in the SFBR group and bevacizumab group ($P < 0.05$), While the TGIR and the apoptotic rate of united group was higher when Compared with those in the SFBR group and bevacizumab group ($P < 0.05$). **Conclusion** SFBR combined with bevacizumab can reduce MVD, LVD and VMD in colon cancer tissue and inhibit the growth of colon cancer effectively.

Keywords: colon cancer; single-fraction brachytherapy; bevacizumab; vasculature

结肠癌是我国常见的恶性肿瘤^[1],该肿瘤组织中微血管(Microvessel, MV)、淋巴管(lymphatic vessel, LV)、血管生成拟态(vasculogenic mimicry, VM)等脉管系统丰富,肿瘤通过其获取营养,并发生侵袭和转移。贝伐珠单抗为传统的抗血管生成分子靶向药物,其通过抑制肿瘤MV生成,从而阻断肿瘤血液供应,达到抑制肿瘤生长的目的。但贝伐珠单抗对LV、VM无效。肿瘤对贝伐珠单抗的敏感性随治疗时间的延长逐渐降低。探索抑制结肠癌的综合治疗方式成为当前结肠癌治疗的研究热点。放疗联合贝伐珠单抗在乳腺癌、大脑胶质瘤的治疗中获得了理想的疗效,毒副作用较轻^[2-3]。但尚未见二者联合治疗结肠癌的报道。本实验通过复制结肠癌移植瘤模型,观察单次近距离放疗(single-fraction brachytherapy, SFBR)联合贝伐珠单抗对结肠癌脉管系统和肿瘤生长的影响,为结肠癌治疗方案的设计提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

结肠癌CT26细胞株由西南医科大学附属医院肿瘤科提供;BALB/c小鼠36只,雌性,4~5周龄,体重16~22 g,购自重庆腾鑫华阜实验动物销售有限公司(合格证编号:11401300024918),饲养于西南医科大学附属医院肿瘤科动物房;Ir¹⁹²三维后装近距离治疗机(荷兰Nucletron公司);贝伐珠单抗注射液(山东齐鲁制药有限公司,规格:100 mg/4 mL);抗小鼠CD31、D2-40单克隆抗体、过碘酸-雪夫(PAS)染色试剂盒(美国Bio World公司)。

1.2 方法

1.2.1 模型复制及处理 取对数生长期的CT26细胞接种于BALB/c小鼠右侧后腿皮肤,约8~10 d后成瘤(可以触及直径约5 mm瘤结节)。成瘤后隔天检查移植瘤生长状态,测量移植瘤长短径,计算其体积(V)。待移植瘤直径达8~10 mm时将小鼠

随机分为4组。①空白对照组:经尾静脉注射生理盐水0.2 mL,注射1 d;②SFBR组:将放疗插植针沿肿瘤长轴插入肿瘤内,对小鼠进行CT扫描,并勾画靶区GTV,制定放疗计划。连接后装放疗机,释放放射源进入插植针中,对肿瘤进行近距离放疗,剂量(Dt)=10 Gy/F×1 d。③贝伐珠单抗组:经尾静脉注射贝伐珠单抗5 mg/kg,0.2 mL,注射1 d。④联合组:在同一天分别进行SFBR和贝伐珠单抗的注射,方法同前。治疗后第14天处死小鼠,剥去肿瘤,切取部分肿瘤组织用于流式细胞术检测,其余部分立即用10%中性甲醛溶液固定,常规石蜡包埋、切片,用于免疫组织化学检测。

1.2.2 移植瘤体积检测 从肿瘤接种后第10天开始,每2天测量小鼠移植瘤的长径(a)与短径(b),按公式计算移植瘤体积: $V=1/2(a \times b^2)$,并求各组肿瘤体积平均值。待移植瘤直径达8~10 mm时将小鼠随机分组并进行治疗,治疗后第14天计算肿瘤生长抑制率(tumor growth inhibition rate, TGIR)。TGIR=(对照组肿瘤V-实验组肿瘤V)/对照组肿瘤V×100%。

1.2.3 肿瘤最大标准摄取值(maximum standard uptake value, SUV_{max})检测 先通过尾静脉注射利多卡因将小鼠麻醉,再进行¹⁸F-FDG micro PET/CT扫描(电压80 kV;电流500 μA;层距1.5 mm)。采用2D FBP重建技术获取肿瘤¹⁸F-FDG分布融合图像并计算SUV_{max}。

1.2.4 肿瘤微血管密度(microvessel density, MVD)检测 按免疫组织化学SP法进行CD31染色,结果由两位高年资的病理医师在光学显微镜下进行判读,内皮细胞染成棕黄色或棕褐色的管腔结构为肿瘤MV,每张切片随机选取5个高倍视野,计数每个视野MV个数,计算5个视野MV的平均值即为MVD。

1.2.5 肿瘤淋巴管密度(lymphatic vessel density, LVD)检测 按免疫组织化学SP法进行D2-40染色,结果由两位高年资的病理医师在光学显微镜下进行判读,内皮细胞染成棕黄色或棕褐色的管

腔结构为肿瘤 LV, 每张切片随机选取 5 个高倍视野, 计数每个视野 LV 个数, 计算 5 个视野 LV 的平均值即为 LVD。

1.2.6 肿瘤血管生成拟态密度(vasculogenic mimicry density, VMD)检测 先按免疫组织化学 SP 法进行 CD31 染色, 再用浓度为 0.5% 的过碘酸氧化 10 min, 蒸馏水清洗后, 用雪夫液(PAS)于避光条件下染 20 min, 吸取 0.5% 偏重亚硫酸钠冲洗 2 次, 每次持续 2 min。结果由两位高年资的病理医师在光学显微镜下进行判读, VM 为 CD31 阴性而 PAS 阳性(红色)的管腔结构。每张切片随机选取 5 个高倍视野, 计数每个视野 VM 个数, 计算 5 个视野 VM 的平均值即为 VMD。

1.2.7 肿瘤细胞 Ki-67 阳性表达率检测 按免疫组织化学 SP 法进行 Ki-67 染色, 结果由两位高年资的病理医师在光学显微镜下进行判读, 细胞核呈黄色或棕黄色为 Ki-67 阳性细胞, 每张切片随机选取 5 个高倍视野, 计数每个视野 Ki-67 阳性细胞占该视野肿瘤细胞的比例, 计算 5 个视野 Ki-67 阳性细胞所占比例的平均值, 即为肿瘤细胞 Ki-67 阳性表达率。

1.2.8 肿瘤细胞凋亡率检测 取新鲜的肿瘤组织研磨、离心制成悬浮液。悬浮液中加入 200 μL 的

Binding Buffer 缓冲液, 调整细胞密度为 1×10^6 个/mL。吸取 195 μL 细胞悬液到流式细胞管中, 向管中加入 5 μL Annexin V-FITC 试剂。5 min 后向管中加入 10 μL 碘化丙啶(PI)试剂, 室温下避光孵育 10 min。孵育结束后向流式细胞管中加入 300 μL 无菌 PBS 液, 当管中液体充分混匀后将流式细胞管放置流式细胞仪上检测。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 比较用单因素方差分析或重复测量设计的方差分析, 进一步两两比较用 LSD- t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗后不同时间点各组小鼠移植瘤体积比较

治疗后不同时间点小鼠移植瘤体积比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点的移植瘤体积有差异($F = 11\ 813.804, P = 0.000$)。②各组的移植瘤体积有差异($F = 398.226, P = 0.000$), 联合组移植瘤体积最小。③各组移植瘤体积在不同时间点的变化趋势有差异($F = 393.829, P = 0.000$)。见表 1 和图 1。

表 1 治疗后不同时间点各组小鼠移植瘤体积的比较 ($n = 8, \text{mm}^3, \bar{x} \pm s$)

组别	0 d	2 d	4 d	6 d
空白对照组	309.25 $\pm$ 12.45	588.13 $\pm$ 26.16	827.25 $\pm$ 23.41	1 178.13 $\pm$ 37.77
SFBR 组	312.25 $\pm$ 13.06	535.38 $\pm$ 20.49	712.25 $\pm$ 24.95	968.75 $\pm$ 31.90
贝伐珠单抗组	316.13 $\pm$ 12.83	577.75 $\pm$ 23.35	797.63 $\pm$ 35.74	1 073.38 $\pm$ 43.01
联合组	315.62 $\pm$ 13.96	480.63 $\pm$ 24.73	517.25 $\pm$ 37.24	688.38 $\pm$ 38.98

组别	8 d	10 d	12 d	14 d
空白对照组	1 543.88 $\pm$ 46.33	1 790.13 $\pm$ 47.31	2 053.75 $\pm$ 40.66	2 247.75 $\pm$ 36.13
SFBR 组	1 167.75 $\pm$ 37.23	1 364.88 $\pm$ 42.32	1 478.63 $\pm$ 47.87	1 734.87 $\pm$ 74.14
贝伐珠单抗组	1 278.38 $\pm$ 41.52	1 529.37 $\pm$ 49.50	1 621.88 $\pm$ 47.39	1 705.63 $\pm$ 52.83
联合组	742.38 $\pm$ 50.47	901.25 $\pm$ 55.11	1 096.38 $\pm$ 62.37	1 192.25 $\pm$ 56.30

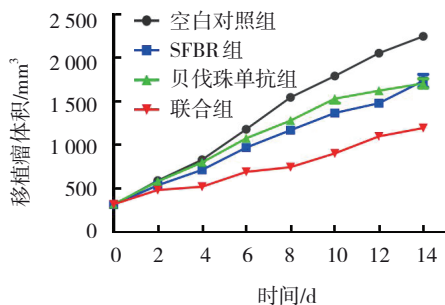


图 1 各组肿瘤体积随时间的变化趋势

2.2 各组小鼠移植瘤终体积、TGIR 及 SUV_{max} 的比较

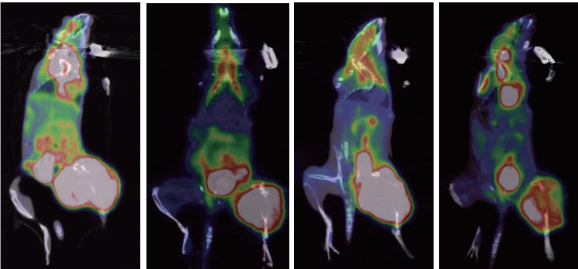
各组小鼠移植瘤终体积比较, 经单因素方差分析, 差异有统计学意义($F = 428.948, P = 0.000$), 联合组移植瘤终体积小于 SFBR 组和贝伐珠单抗组($P < 0.05$), SFBR 组与贝伐珠单抗组间无差异($P > 0.05$)。各治疗组 TGIR 比较, 经单因素方差分析, 差异有统计学意义($F = 180.086, P = 0.000$), 联合组 TGIR 高于 SBRT 组和贝伐珠单抗组($P < 0.05$), SFBR

组与贝伐珠单抗组间无差异($P>0.05$)。各组 SUV_{max} 阳性表达率比较,经单因素方差分析,差异有统计学意义($F=46.586, P=0.000$),联合组 SUV_{max} 低于 SFBR 组和贝伐珠单抗组($P<0.05$),SFBR 组与贝伐珠单抗组之间无差异($P>0.05$)。见表 2 和图 2。

表 2 各组移植瘤终体积、TGIR 及 SUV_{max} 比较
($n=8, \bar{x} \pm s$)

组别	终体积/ mm^3	TGIR/%	SUV_{max}
空白对照组	2 247.75 $\pm$ 36.13	—	3.87 $\pm$ 0.34
SFBR 组	1 734.88 $\pm$ 74.14 ^①	22.82 $\pm$ 3.30	3.46 $\pm$ 0.36 ^①
贝伐珠单抗组	1 705.63 $\pm$ 65.86 ^①	24.12 $\pm$ 2.93	3.62 $\pm$ 0.32
联合组	1 192.13 $\pm$ 52.20 ^{①②③}	46.96 $\pm$ 2.32 ^{②③}	2.11 $\pm$ 0.27 ^{①②③}
F 值	428.948	180.086	46.586
P 值	0.000	0.000	0.000

注：①与空白对照组比较, $P<0.05$; ②与 SFBR 组比较 $P<0.05$; ③与贝伐珠单抗组比较, $P<0.05$ 。



空白对照组 SFBR 组 贝伐珠单抗组 联合组

图 2 各组 ^{18}F -FDG micro PET/CT 扫描图

2.3 各组移植瘤组织 MVD、LVD 及 VMD 比较

各组移植瘤组织 MVD 比较,经单因素方差分析,差异有统计学意义($F=39.269, P=0.000$),联合组 MVD 低于 SFBR 组和贝伐珠单抗组($P<0.05$),贝

伐珠单抗组 MVD 低于 SFBR 组($P<0.05$)。各组移植瘤组织 LVD 比较,经单因素方差分析,差异有统计学意义($F=39.587, P=0.000$),联合组 LVD 低于 SFBR 组和贝伐珠单抗组($P<0.05$),SFBR 组 LVD 低于贝伐珠单抗组($P<0.05$)。各组移植瘤组织 VMD 比较,经单因素方差分析,差异有统计学意义($F=23.789, P=0.000$)。联合组 VMD 低于 SFBR 组和贝伐珠单抗组($P<0.05$),SFBR 组 VMD 低于贝伐珠单抗组($P<0.05$)。见表 3 和图 3、4。

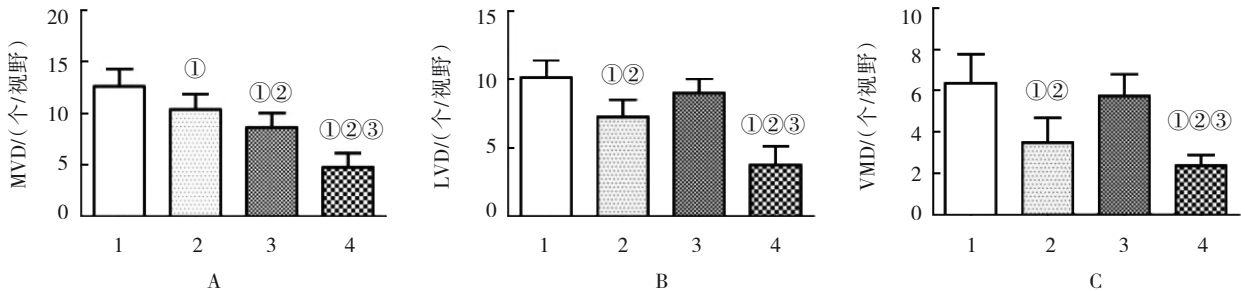
2.4 各组移植瘤细胞 Ki-67 阳性表达率比较

各组移植瘤细胞 Ki-67 阳性表达率比较,经单因素方差分析,差异有统计学意义($P<0.05$),联合组 Ki-67 表达率低于 SFBR 组和贝伐珠单抗组($P<0.05$),SFBR 组低于贝伐珠单抗组($P<0.05$)(见表 4 和图 5)。各组细胞凋亡率比较,经单因素方差分析,差异有统计学意义($P<0.05$)。联合组肿瘤细胞凋亡率高于 SFBR 组和贝伐珠单抗组($P<0.05$),SFBR 组高于贝伐珠单抗组($P<0.05$)(见表 4 和图 6)。

表 3 各组移植瘤组织 MVD、LVD 及 VMD 比较
($n=8, \text{个/视野}, \bar{x} \pm s$)

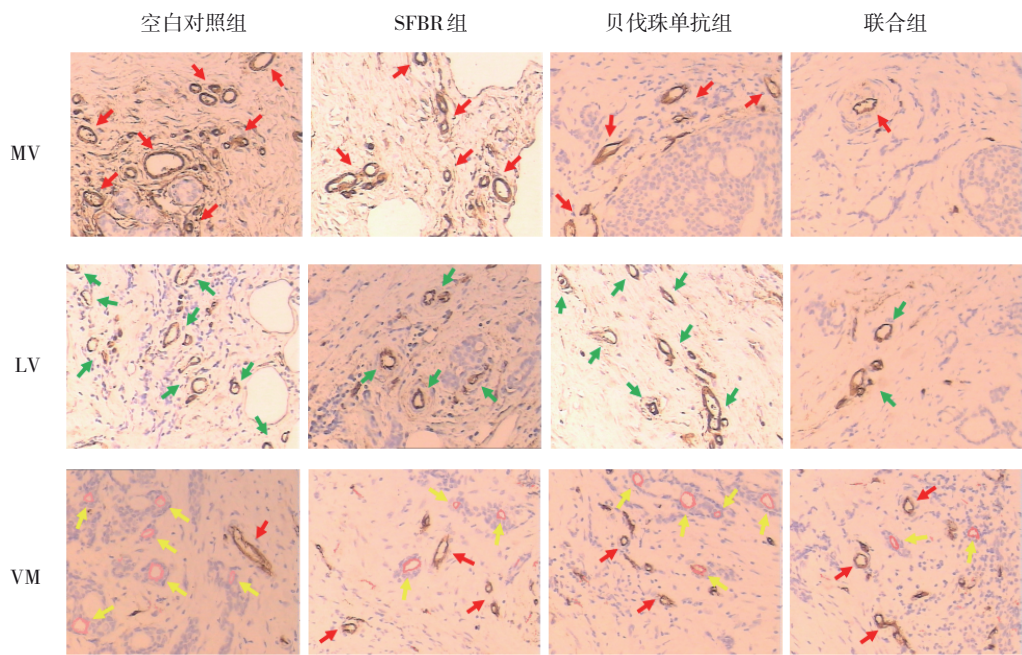
组别	MVD	LVD	VMD
空白对照组	12.63 $\pm$ 1.69	10.13 $\pm$ 1.25	6.38 $\pm$ 1.41
SFBR 组	10.38 $\pm$ 1.51 ^①	7.25 $\pm$ 1.28 ^①	3.50 $\pm$ 1.19 ^①
贝伐珠单抗组	8.63 $\pm$ 1.41 ^{①②}	9.00 $\pm$ 1.07 ^②	5.75 $\pm$ 1.04 ^②
联合组	4.75 $\pm$ 1.39 ^{①②③}	3.75 $\pm$ 1.38 ^{①②③}	2.38 $\pm$ 0.52 ^{①②③}
F 值	39.269	39.587	23.789
P 值	0.000	0.000	0.000

注：①与空白对照组比较, $P<0.05$; ②与 SFBR 组比较 $P<0.05$; ③与贝伐珠单抗组比较 $P<0.05$ 。



A: 各组移植瘤组织 MVD; B: 各组移植瘤组织 LVD; C: 各组移植瘤组织 VMD; ①与空白对照组比较, $P<0.05$; ②与 SFBR 组比较, $P<0.05$; ③与贝伐珠单抗组比较, $P<0.05$ 。

图 3 各组移植瘤组织脉管系统比较



MV 和 LV 为免疫组织化学染色 (×200); VM 为免疫组织化学/PAS 双重染色 (×200); 红色箭头所示棕褐色管腔结构为 MV; 绿色箭头所示棕褐色管腔结构为 LV; 黄色箭头所示红色管腔结构为 VM。

图 4 各组脉管系统表达情况

表 4 各组移植瘤细胞 Ki-67 阳性表达率及凋亡率比较
(n=8, %, $\bar{x} \pm s$)

组别	Ki-67 阳性表达率	凋亡率
空白对照组	83.13 ± 6.81	2.11 ± 0.18
SFBR 组	46.25 ± 7.06 ^①	4.22 ± 0.24 ^①
贝伐珠单抗组	73.00 ± 6.82 ^{①②}	3.53 ± 0.30 ^{①②}
联合组	26.13 ± 8.89 ^{①②③}	6.68 ± 0.28 ^{①②③}
F 值	96.493	455.767
P 值	0.000	0.000

注：①与空白对照组比较, $P < 0.05$; ②与 SFBR 组比较 $P < 0.05$; ③与贝伐珠单抗组比较 $P < 0.05$ 。

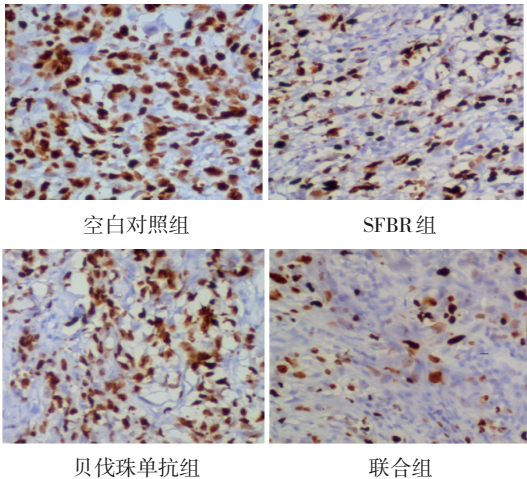


图 5 各组移植瘤细胞 Ki-67 阳性表达率比较
(免疫组织化学染色 ×400)

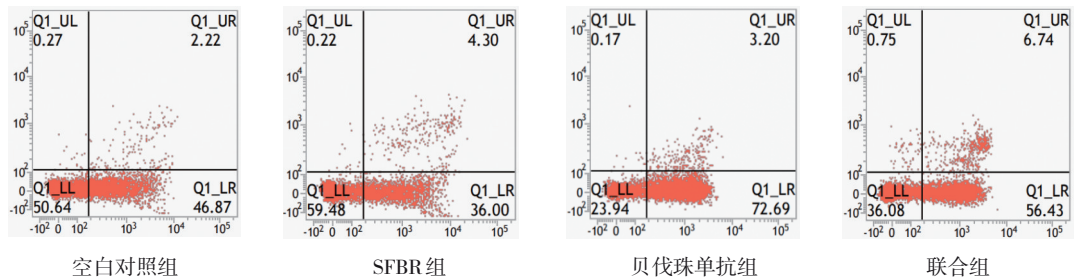


图 6 各组细胞凋亡率比较

3 讨论

结肠癌的治疗是以手术治疗为主,辅以化疗、放疗及靶向治疗的综合治疗。结肠癌易发生脉管转移,术后5年生存率仅为50%左右。传统的外照射治疗结肠癌,由于放疗时间长,肿瘤周围正常器官受到的照射剂量高,放疗后不良反应重^[4]。近距离放疗是近年来受到广泛关注的新型放疗技术。它将放射源直接放置到肿瘤组织内部,在提高肿瘤放射剂量的同时,周围的正常组织接受的放射剂量却大大降低,有效地保护了周围正常器官^[5],放疗相关不良反应明显减少^[6-7]。目前近距离放疗已广泛应用于前列腺癌、乳腺癌、妇科肿瘤的治疗^[8]。

肿瘤MV不仅向肿瘤供应营养物质,其内皮细胞分泌的降解酶还可诱导肿瘤细胞进入MV向远处转移。肿瘤组织中LV与MV呈交联短路式生长,这种结构有利于肿瘤发生LV和MV转移,肿瘤的进展与肿瘤组织中MVD和LVD密切相关^[9-10]。JANI等^[11]发现单次高剂量的射线可直接杀伤MV的内皮细胞,同时使MV渗漏,管腔塌陷,抑制肿瘤MV的生成。本实验以单次10 Gy的高剂量照射肿瘤后,MVD明显减少,符合相关研究^[12]。贝伐珠单抗是一种重组人源化免疫球蛋白G1(IGG1)单克隆抗体,通过与MV内皮细胞表面的生长因子A(VEGF-A)结合,抑制其与VEGF受体-2(VEGFR-2)结合,从而抑制MV生成^[13]。结合本研究表明,单次10 Gy的近距离照射对MV内皮细胞的直接损伤作用尚不如贝伐珠单抗对MV内皮细胞的抑制作用。同时本实验结果表明贝伐珠单抗能抑制MV的生成,但对LVD的生成无明显抑制作用,单次10 Gy的近距离照射却能抑制LV的生成。联合治疗相对于单独使用SFBR和贝伐珠单抗能有效地抑制肿瘤LV的生成。其机制除了射线直接导致LV内皮细胞坏死、凋亡外,射线和贝伐珠单抗同时作用于肿瘤MV,在抑制肿瘤MV生成的同时,高剂量的射线使残存的肿瘤MV发生塌陷闭塞,阻断了血管内皮生长因子D(VEGF-D)等促LV生成的细胞因子进入肿瘤组织内诱导LV生成^[14]。

肿瘤VM是近年来发现的肿瘤组织中特殊的管道,是由肿瘤干细胞围成的类似于血管的管腔结构,为肿瘤提供血液供应^[15]。目前的抗血管生成药物对VM无效。当MV的生成受到抑制时,肿瘤组织

内部呈乏氧环境,可促进VM的形成,肿瘤细胞通过VM继续获得营养并通过其向远处转移^[16-17]。肿瘤组织中VMD与肿瘤的预后呈负相关^[18-19]。TURESSON等^[20]发现射线可直接破坏肿瘤干细胞DNA双链,导致细胞死亡。同时残存的细胞内线粒体、内质网等亚单位肿胀坏死,失去增殖能力,呈亚致死状态,若细胞亚致死状态不能逆转,将发生程序性死亡即细胞凋亡。本研究表明,单次10 Gy近距离照射可抑制LV的生成,而当近距离照射与贝伐珠单抗联合时效果更明显。其机制可能是高剂量的射线使VM的干细胞发生坏死,同时联合治疗有效地抑制了肿瘤MV与LV的生成,使亚致死损伤的干细胞因缺乏相应原料不能自我修复进而发生凋亡。

SUV_{max}是评价肿瘤代谢活性的重要指标。常用来评估肿瘤治疗效果和预测肿瘤的预后,其数值的大小与肿瘤代谢活性成正比,SUV_{max}升高常提示预后不良^[21-22]。Ki-67是一种增殖的细胞标志物,只表达于细胞周期的活跃阶段。Ki-67的表达反映了肿瘤的增殖率。Ki-67高表达提示预后不良^[23-24]。本研究发现,联合治疗除直接损伤肿瘤细胞外,可同时抑制肿瘤MV、LV和VM的生成,使肿瘤细胞能量供应不足,抑制肿瘤的代谢活性,促进肿瘤细胞的凋亡,达到控制肿瘤生长的能力。

综上所述,SFBR联合贝伐珠单抗可有效抑制结肠癌脉管系统的生成,降低肿瘤细胞的代谢活性,促进肿瘤细胞凋亡,从而达到抑制结肠癌生长的作用,具有较高的临床应用价值。但其抑制脉管系统生成的具体机制以及SFBR与贝伐珠单抗最佳的结合方式和时机还有待于进一步的研究。

参考文献:

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7-30.
- [2] MATSUDA K I, SAKURADA K, NEMOTO K, et al. Treatment outcomes of hypofractionated radiotherapy combined with temozolomide followed by bevacizumab salvage therapy in glioblastoma patients aged > 75 years[J]. Int J Clin Oncol, 2018, 23(5): 820-825.
- [3] CLÉMENT-ZHAO A, TANGUY M L, COTTU P, et al. Toxicity of locoregional radiotherapy in combination with bevacizumab in patients with non-metastatic breast cancer (TOLERAB): final long-term evaluation[J]. PLoS One, 2019, 14(8): e0221816.

- [4] HASHIGUCHI Y, MURO K, SAITO Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer[J]. *Int J Clin Oncol*, 2020, 25(1): 1-42.
- [5] TANDERUP K, MENARD C, POLGAR C, et al. Advancements in brachytherapy[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2017, 109: 15-25.
- [6] MURAKAMI Y, SATOH T, TSUMURA H, et al. Quality of life outcomes after low dose-rate brachytherapy for localized prostate cancer: current status and future perspectives[J]. *Int J Urol*, 2019, 26(12): 1099-1105.
- [7] DENG X, WU H, GAO F, et al. Brachytherapy in the treatment of breast cancer[J]. *Int J Clin Oncol*, 2017, 22(4): 641-650.
- [8] CUNHA J A M, FLYNN R, BÉLANGER C, et al. Brachytherapy future directions[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2020, 30(1): 94-106.
- [9] den UIJL S H, van den BROEK E, COUPÉ V M H, et al. Prognostic value of microvessel density in stage II and III colon cancer patients: a retrospective cohort study[J]. *BMC Gastroenterol*, 2019, 19(1): 146.
- [10] AYUSO J M, GONG M M, SKALA M C, et al. Human tumor-lymphatic microfluidic model reveals differential conditioning of lymphatic vessels by breast cancer cells[J]. *Adv Healthc Mater*, 2020, 9(3): e1900925.
- [11] JANI A, SHAIKH F, BARTON S, et al. High-dose, single-fraction irradiation rapidly reduces tumor vasculature and perfusion in a xenograft model of neuroblastoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 94(5): 1173-1180.
- [12] CLÉMENT-COLMOU K, POTIRON V, PIETRI M, et al. Influence of radiotherapy fractionation schedule on the tumor vascular microenvironment in prostate and lung cancer models[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(1): 121.
- [13] NAITO A, KAGAWA Y, KAWAI K, et al. A case of complete pathological response in a patient with advanced ascending colon cancer that invaded the liver and duodenum after FOLFOXIRI plus bevacizumab chemotherapy[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2020, 47(2): 298-300.
- [14] KARNEZIS T, SHAYAN R, CAESAR C, et al. VEGF-D promotes tumor metastasis by regulating prostaglandins produced by the collecting lymphatic endothelium[J]. *Cancer Cell*, 2012, 21(2): 181-195.
- [15] GE H, LUO H. Overview of advances in vasculogenic mimicry - a potential target for tumor therapy[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 2429-2437.
- [16] LI W, ZONG S Q, SHI Q, et al. Hypoxia-induced vasculogenic mimicry formation in human colorectal cancer cells: involvement of HIF-1 α , Claudin-4, and E-cadherin and Vimentin[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 37534.
- [17] ZHANG J X, QIAO L L, LIANG N, et al. Vasculogenic mimicry and tumor metastasis[J]. *J BUON*, 2016, 21(3): 533-541.
- [18] REN H Y, SHEN J X, MAO X M, et al. Correlation between tumor vasculogenic mimicry and poor prognosis of human digestive cancer patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pathol Oncol Res*, 2019, 25(3): 849-858.
- [19] ZHOU Y T, CAI W W, LI Y, et al. Correlations between quantitative parameters of contrast-enhanced ultrasound and vasculogenic mimicry in murine tumor model: a novel noninvasive technique for assessment[J]. *Biol Proced Online*, 2019, 21: 11.
- [20] TURESSON I, SIMONSSON M, HERMANSSON I, et al. Epidermal keratinocyte depletion during five weeks of radiotherapy is associated with DNA double-strand break foci, cell growth arrest and apoptosis: evidence of increasing radioresponsiveness and lack of repopulation; the number of melanocytes remains unchanged[J]. *Radiat Res*, 2020, 193(5): 481-496.
- [21] ZHANG A Y, REN S N, YUAN Y, et al. Prognostic values of ¹⁸F-FDG PET/CT metabolic parameters and clinical figures in locally advanced pancreatic cancer underwent chemotherapy combined with stereotactic body radiation therapy[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(13): e15064.
- [22] REINERT C P, SEKLER J, la FOUGÈRE C, et al. Impact of PET/CT on clinical management in patients with cancer of unknown primary-a PET/CT registry study[J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(3): 1325-1333.
- [23] TEMRAZ S, SHAMSEDDINE A, MUKHERJI D, et al. Ki67 and P53 in Relation to Disease Progression in Metastatic Pancreatic Cancer: a Single Institution Analysis. *Pathol Oncol Res*. 2019, 25(3):1059-1066.
- [24] WANG L S, LIU Z B, FISHER K W, et al. Prognostic value of programmed death ligand 1, p53, and Ki-67 in patients with advanced-stage colorectal cancer[J]. *Hum Pathol*, 2018, 71: 20-29.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 岳宏程, 祝德, 许加华, 等. SFBR 联合贝伐珠单抗对结肠癌脉管系统的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(13): 49-55.

Cite this article as: YUE H C, ZHU D, XU J H, et al. Effects of SFBR combined with bevacizumab on the vasculature of colon cancer[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(13): 49-55.