

动态增强磁共振成像在抗肿瘤血管药物早期临床试验中的应用

李骁扬 田野

【摘要】 动态增强磁共振成像(DCE-MRI)正逐渐被应用于抗肿瘤血管药物的早期临床试验。该文将对传统临床试验药效评价体系应用于抗肿瘤血管分子靶向药物研发中所存在的问题、DCE-MRI的相应技术原理、DCE-MRI临床应用现状与其在临床试验中的优势、存在的问题与展望做一综述,并列举一些近年来应用DCE-MRI技术进行抗肿瘤血管分子靶向药物临床试验的典型案例。

【关键词】 磁共振成像; 动态增强; 肿瘤; 抗血管治疗; 药物评价

The application of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in early-phase clinical trials of antivasular medicine for malignant tumors Li Xiaoyang, Tian Ye. Department of Radiology, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215004, China

Corresponding author: Tian Ye, Email: dryetian@hotmail.com

【Abstract】 The development and research of antivasular medicine has already exerted challenges for traditional clinical trials and its evaluation system. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI), as an uninvaseive method to visualize and assess vascular structure and function, has been gradually utilized in clinical trials of antivasular medicine and improving stepwise with a view to further detecting angiogenesis of tumor and effects of medicine. This review will articulate on defects of traditional evaluation system in clinical trials of antivasular medicine, technological characteristics of DCE-MRI as well as pros and cons of its application in clinical trials. The detailed utilization of DCE-MRI in some early phase clinical trials during recent years will also be orchestrated in this review.

【Key words】 Magnetic resonance imaging; Dynamic contrast-enhanced; Tumors; Antivascula therapy; Drug evaluation

目前越来越多的针对恶性肿瘤血管的分子靶向药物在临床治疗中发挥着日益重要的作用。但由于分子靶向药物与传统细胞毒类药物药理机制的差异,导致传统药物临床试验体系已不能很好地适应分子靶向药物研发的需求,这在药效评价方面表现得尤为突出。在抗肿瘤药物的I期、II期临床试验中,传统上对于药效的评价主要基于肿瘤体积的改变,但基于形态学的判断标准尚不能准确评价抗肿瘤血管分子靶向药物的疗效;而目前针对恶性肿瘤生成的靶向药物越来越多,如果这些药物没有接受准确的药效评价就进入III期临床试验,则必然大幅

增加新药的研发成本。所以,许多研究者建议在I、II期临床试验中采用生物标志物作为药物有效性的证据,以决定其是否进入III期临床试验^[1]。

现今,大量的新技术、新方法被引入抗肿瘤血管分子靶向药物的临床试验。其中,动态增强磁共振成像(dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI)已被广泛应用并逐渐显示出传统技术、方法无可比拟的优势。DCE-MRI是基于对比剂注射前后肿瘤内部信号强度的变化,通过对比剂浓度-时间曲线及一系列能够反映肿瘤内部血液动力学特征的参数来评价抗肿瘤血管分子靶向药物药效。DCE-MRI最常用的3种血流动力学模型分别是Patlak^[2]、Tofts-Kermode^[3]和St. Lawrence-Lee^[4]模型。目前广泛采用的是Tofts双室动力学模型,其公式表示为:

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2014.05.008

基金项目: 国家自然科学基金(81172128, 81372411)

作者单位: 215004, 苏州大学附属第二医院放疗科

通信作者: 田野(Email: dryetian@hotmail.com)

$$C_i(t) = V_p C_p(t) + C_p(t) \cdot K_{trans} \cdot e^{(-K_{trans} \cdot t / V_e)}$$

双室分别代表微血管管腔和细胞外血管外间隙 (extracellular extravascular space, EES), 式中, t 为注射对比剂后的某一时间点; $C_i(t)$ 为该时间点 EES 中对比剂浓度; $C_p(t)$ 为该时间点微血管管腔内对比剂浓度; V_p 为血浆容积; 通过静脉注射的对比剂以时间依赖性的渗漏方式漏至 EES; K_{trans} 为对比剂由血管内转移至 EES 的速度常数; V_e 为对比剂在 EES 的分布容积。 K_{ep} 是对比剂由 EES 转移至血浆的速度常数, 其与 K_{trans} 和 V_e 的关系为: $K_{ep} = K_{trans} / V_e$ ^[5]。定量分析通常需要通过测量器官或肿瘤解剖学位置附近动脉的信号变化获得动脉流入函数, 以弥补因注射速率或心输出量引起的差异^[6]。

1 传统抗肿瘤血管药物临床试验疗效评价体系存在的问题

抗肿瘤血管分子靶向药物的研发对传统细胞毒类抗血管药物早期临床试验及其疗效评价体系是一个巨大的挑战。究其原因:

(1) 抗肿瘤血管分子靶向药物抑制血管生成或者直接破坏血管, 阻碍肿瘤生长与转移, 但其疗效在早期并不一定表现为肿瘤的明显退缩; 另外, 旨在评估药物毒性的 I 期临床试验所使用的药物剂量可能小于治疗剂量, 故而不大可能带来显著疗效。然而在早期临床试验中通用的药效评价标准却是基于肿瘤体积变化的实体瘤疗效评价标准 (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST), 所以在肿瘤尚未开始退缩或者病灶评价为稳定的阶段时, RECIST 标准尚不足以评价抗肿瘤血管分子靶向药物的疗效。此时就需要一些能够确定分子靶向药物抗肿瘤血管作用的指标来进行评价。

(2) 难以利用传统药理学手段确定最佳生物剂量。从传统药理学角度来说, 药物剂量越大, 药效也越明显, 同时不良反应越重, 故而在以往的药物临床试验中, 最大耐受剂量通常也是药物的最佳生物剂量。但是, 对于抗肿瘤血管分子靶向药物, 其疗效往往并不与剂量呈线性相关, 较低的剂量也可以带来最好的疗效^[7]。因此, 对于抗肿瘤血管分子靶向药物, 必须通过能够反映药物抗肿瘤血管作用的指标来确定最佳生物剂量, 而不是一味根据剂量来限制毒性^[8]。

(3) 在抗肿瘤血管分子靶向药物的研发过程中,

需要在体且多时间点评价疗效。对于药物的抗肿瘤血管作用, 传统的药效动力学分析依赖组织切片观察微血管密度、反复测定血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 浓度、循环内皮细胞计数等有创手段, 不可避免地带来了伦理上和操作上的不便^[9]。

2 DCE-MRI 的原理与特征

肿瘤组织为了满足自身增殖需求, 必须分化出一套丰富的微血管网络。在一系列生长因子的刺激下, 实体肿瘤内部血管生成十分活跃, 并存在大量结构和功能均异常的新生微血管。这种异常的血管通透性一般较高, 使得血浆及其他物质不断渗入 EES, 最终导致组织内静水压升高。抗肿瘤血管分子靶向药物即作用于微血管生长的信号通路, 抑制微血管生长, 使其“正常化”, 降低血管通透性及 EES 容积, 减少肿瘤细胞血供, 以达到抑制肿瘤生长的目的。DCE-MRI 根据动态观察对比剂在肿瘤微循环内活动以评价用药前后其血流动力学变化, 已经成为研究肿瘤内部血管功能的主要功能影像学方法之一。

DCE-MRI 成像方法多种多样, 但选用成像序列的关键是权衡时间分辨率、空间分辨率以及解剖覆盖范围^[10]。较好的 DCE-MRI 数据获得方法, 包括对血管通透性和 EES 敏感的 T1 加权像, 以及对组织灌注和血容量敏感的 T2 加权像。目前在抗肿瘤血管药物研发过程中使用较多的是 T1 加权像, 而 T2 加权像主要用于乳腺、肝脏、颅内肿瘤分级和鉴别诊断, 在抗肿瘤血管药物研发中使用较少, 尤其是体部肿瘤, 目前见诸报道的只有用于多型性胶质母细胞瘤的酪氨酸激酶抑制剂 PTK787/ZK222584 的 I 期临床试验^[11]。但是, 由于 T2 加权像对组织灌注灵敏, 能够区分肿瘤进展与治疗后的改变的特点, 未来在抗肿瘤血管分子靶向药物早期临床试验中将有更大的应用空间^[12]。目前常采用的成像序列是 T1 加权快速扰相梯度回波序列 (T1 weighted fast spoiled gradient echo sequence), 该序列具有较好的对比剂灵敏度、较高的信噪比、足够的解剖覆盖范围以及较快的时间分辨率。具体扫描时, 首先是定位像, 得到肿瘤的解剖学信息; 其次是在对比剂注射之前采集的 T1 加权像, 用于测量组织的基线 T1 弛豫时间; 最后是对比剂注射后在不同的

时间点反复采集 T1 加权像。顺磁性对比剂通过微血管内皮渗透至 EES 并在其中弥散,降低组织 T1 弛豫时间,从而增强组织的 T1 信号,数分钟至 1 h 后,对比剂再次回到微血管内并经过静脉排出^[10]。将静脉注射对比剂之后在不同时间点得到的 T1 信号强度转化为肿瘤内部的对比剂浓度,并计算出血流动力学参数,通过对比剂-时间曲线的特征以及血流动力学参数的变化,反映抗肿瘤血管分子靶向药物的疗效^[13]。

利用 DCE-MRI 得到的血流动力学参数可以分为半定量参数和定量参数两类。半定量参数用于描述对比剂浓度-时间曲线特征,例如对比剂浓度曲线下面积(initial area under curve, IAUC)、曲线起始或平均斜率、到达浓度峰值时间、梯度峰值等。半定量参数仅能提供肿瘤内部对比剂浓度变化的信息,并不能直接评价肿瘤血管的任何生理特征。而定量参数则是通过血流动力学模型计算出来的,其包括 3 个最基本的参数: K_{trans} 、 V_e 和 K_{ep} , 3 者之间的换算关系为: $K_{ep}=K_{trans}/V_e$ ^[5]。除此之外,还有肿瘤强化体积 (enhancing tumor volume, ETV)、血浆容积(volume of plasma, V_p)等。在使用数周期抗肿瘤血管分子靶向药物后,肿瘤内部微血管血流灌注及血管通透性下降,导致对比剂经过微血管内皮渗透至 EES 的速率下降,肿瘤内部对比剂浓度降低,故 IAUC、 K_{ep} 、 K_{trans} 、 V_e 在用药后均可能发生不同程度的下降^[14]。

DCE-MRI 可以反映肿瘤内部血管生理功能的变化情况,进而评价药物的抗血管作用;可以对各剂量组参数变化程度进行动态观察、比较,从而确定所用药物的最佳生物剂量;此外,无创性的 DCE-MRI 可以非常方便地检查全身任何部位的病灶,依据科研人员的要求在不同的时间点多次测量,因此更容易被科研人员 and 患者接受。所以, DCE-MRI 可以用来反映抗肿瘤血管分子靶向药物带来的血流动力学变化,并作为评价药效的指标进入早期临床试验。

3 DCE-MRI 在抗肿瘤血管药物早期临床试验中的应用

3.1 DCE-MRI 参数确定药物的抗肿瘤血管作用

由于 DCE-MRI 参数理论上可以反映血管功能变化,且已有的研究已经证实用药后肿瘤组织内

DCE-MRI 参数与微血管密度^[15-16]和血清 VEGF、血管表皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)浓度^[17]等反映抗血管作用的传统指标相关;另有研究表明, DCE-MRI 参数具有良好的重复性,各参数的变异系数均 $<15\%$ ^[18]。所以, DCE-MRI 技术自 2002 年 Dowlati 等^[19]与 Galbraith 等^[20]分别在考布他汀-A4-磷酸(combretastatin A4 phosphate, CA4P)^[19]和 5, 6-二甲黄嘌呤-4-乙酸(5, 6-dimethylxanthene-4-acetic acid, DMXAA)^[20]的早期临床试验中被引入后,其相关参数便逐渐成为抗肿瘤血管分子靶向药物早期临床试验的评价指标之一。

目前,由于药物的种类不同,因此,最佳的 DCE-MRI 评价参数尚无定论。对于抗 VEGF/VEGFR 类药物, K_{trans} 和 60 s 曲线下起始面积(initial area under curve at 60 s, IAUC60)使用较多,并且在试验中二者通常联合使用^[21]。在 Tofts 血流动力学模型中, K_{trans} 描述对比剂从血管内透过内皮细胞弥散入 EES 的速率。由于血管通透表面积(permeability surface area product, PS)和灌注量均可限制对比剂从血管内向 EES 弥散的速率,故 K_{trans} 取决于二者之中较小者。即在灌注不足或者通透性远大于灌注量的肿瘤内部, K_{trans} 决定于灌注量,这种情况多见于颅外肿瘤;若肿瘤内部血液灌注充足而通透性较低时,血管内对比剂未能全部透过内皮进入 EES,则 K_{trans} 决定于 PS,这种情况多见于颅内肿瘤或者颅外经过治疗后的肿瘤^[10]。IAUC60 则是对比剂浓度-时间曲线到第 60 s 时曲线下面积,代表对比剂注射之后 60 s 进入 ROI 内的对比剂总量^[22]。对于酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI)或者血管破坏药物(vascular disrupting agents, VDA)而言, K_{trans} 和 IAUC60 在用药后的变化并不显著^[23],而 DCE-MRI 的 ETV、肿瘤增强分数(tumor enhancing fraction, EF)和血浆容积等可以更好地反映该类药物的药效动力学特征^[24-25]。

迄今大约有近百项抗肿瘤血管分子靶向药物的早期临床试验使用了 DCE-MRI 参数作为确定药物抗血管作用的指标,表 1 仅列举了其中具有代表性的 7 项。如表 1 中所示,对于抗 VEGFR 药物、TKI 与 VDA,用药后每项临床研究中仅有一部分患者出现病灶退缩,而与此同时, DCE-MRI 参数出现的改变差异均具有统计学意义。可见,

表 1 DCE-MRI 参与的抗 VEGFR、酪氨酸激酶抑制剂和血管破坏药物临床试验

Table 1 Clinical trials of anti-VEGFR medicine and tyrosine kinase inhibitor with application of DCE-MRI

药物名称	入组病例数	肿瘤类型	年份	DCE-MRI 参数变化	缓解例数
抗 VEGFR 药物					
贝伐单抗 ^[35]	31	间变性星型细胞瘤	2011	K_{trans} 下降 $\geq 30\%$ (化疗第 4 日至 28 日), ETV 下降 $>40\%$ (化疗第 4 日)	13 例
阿柏西普 ^[36]	47	多种肿瘤	2010	K_{trans} 下降 20%~97% (化疗第 1 日至第 5 日)	3 例
酪氨酸激酶抑制剂					
舒尼替尼 ^[37]	34	原发性肝癌	2009	K_{trans} 下降 50% (化疗第 14 日)	18 例
阿西替尼 ^[38]	36	多种肿瘤	2005	K_{trans} 下降 $>50\%$ (化疗第 2 日至 28 日)	2 例
索拉非尼 ^[33]	56	转移性肾癌	2008	K_{trans} 下降 14%, IAUC90 下降 4% (化疗第 4 周, 200 mg 组); K_{trans} 下降 24%, IAUC90 下降 30% (化疗第 4 周, 400 mg 组)	4 例
血管破坏药物					
DMXAA ^[20]	16	多种肿瘤	2002	IAUC _{24h} 下降 66%	-
CA4P ^[19]	25	多种肿瘤	2002	G_{peak} 下降 ($P < 0.03$)	1 例

注:表中, DCE-MRI: 动态增强磁共振成像; VEGFR: 血管内皮生长因子受体; K_{trans} : 容量转移常数; ETV: 增强肿瘤体积; IAUC: 对比剂浓度曲线下的初始面积; G_{peak} : 梯度峰值; DMXAA: 5, 6-二甲黄嘌呤-4-乙酸; CA4P: 考布他汀-A4-磷酸; “-”表示无此项数据。

DCE-MRI 技术可以更早地确定药物的抗肿瘤血管作用。

3.2 DCE-MRI 参数在优化给药中的应用

DCE-MRI 参数不仅参与确定药物抗血管作用, 还可以明确有效生物剂量。Galbraith 等^[26]在 CA4P 的剂量提升试验研究中, 对入组患者分别接受从 5 mg/m² 至 114 mg/m² 剂量的药物治疗, 结果发现, K_{trans} 只有在剂量大于 52 mg/m² 之后才会出现显著下降, 即在用药后第 4 小时和第 24 小时较基线 K_{trans} 分别下降 37% 和 29%, 而此时肿瘤尚未出现明显退缩。同时通过临床观察患者的不良反应, 发现 68 mg/m² 为其最大耐受剂量, 故而确定了介于有效生物剂量 (52 mg/m²) 和临床最大耐受剂量 (68 mg/m²) 之间的治疗时间, 并为 II 期临床试验确定了剂量范围。Gregorc 等^[27]在天冬酰氨-甘氨酸-精氨酸联合肿瘤坏死因子的剂量提升试验研究中, 将患者分为 4 组: 0.2、0.4、0.8、1.6 mg 组, 其中 1.6 mg 为毒性限制剂量。用药后, 4 个组 K_{trans} 变化程度分别为: -27%、-18%、-37%、+17%, 其中, 0.8 mg 组 K_{trans} 下降程度最大, 故而确定了 0.8 mg 为最佳生物剂量从而进入 II 期临床试验。

另外, DCE-MRI 参数还可以用于优化给药方式。例如, Jonker 等^[28]在关于 Brivanib 的 I 期临床试验中利用 DCE-MRI 测量 K_{trans} 下降程度变化, 比

较了不同给药方式带来的药效差异。即在前期试验证实 800 mg 为 Brivanib 最大耐受剂量的前提下, 给药前先行 DCE-MRI 的基线 K_{trans} 测量, 然后将受试者分成 3 组予以不同方式给药: 800 mg 持续给药、800 mg 间断给药、400 mg 一日两次给药。在给药后第 2、8、26 日进行 DCE-MRI 扫描, 结果表明, 800 mg 持续给药组在第 2、8、26 日的 K_{trans} 下降程度分别为 31%、45%、51%; 400 mg 一日两次组 K_{trans} 下降程度分别为 31%、64%、59%, 均与给药前基线 K_{trans} 差异有统计学意义; 而 800 mg 间断给药组的 K_{trans} 下降程度分别为 44%、31%、34%, 与给药前基线 K_{trans} 差异无统计学意义。因而认为 800 mg 持续给药组以及 400 mg 一日两次组有显著药效, 为 II 期临床试验确定了合理的给药方式。

4 DCE-MRI 在抗肿瘤血管药物早期临床试验中应用的局限与发展

虽然 DCE-MRI 参数作为评价药效的指标已经广泛进入抗肿瘤血管分子靶向药物的早期临床试验, 但就目前应用情况来看, 仍存在以下局限性: ①目前仍然缺乏成熟的商业化软件进行数据采集与分析, 各试验中心所应用的扫描方案以及数据处理模型还需进一步标准化, 以便相互比较; ②所有 DCE-MRI 参数是通过 T1 加权像信号计算得来的,

各参数会受到原始数据采集和图像后处理技术、对比剂用量和类型、动脉输注函数等一系列因素的影响,各临床试验的具体情况不同将导致DCE-MRI参数所反映的真实含义不同^[29]。另外,通用的Tofts血流动力学模型本身存在大量的假设条件,因此,DCE-MRI参数仍不能十分精确地测量血流灌注量与血管通透性,也不能完全反映真实的肿瘤血管功能变化。加之标准化工作仍在进行中,使得多中心间难以比较,阻碍了DCE-MRI技术得到更广泛的应用。所以未来需要研究新的模型与数据处理方法,或者通过多参数分析,来更加精确、详细地描述血管功能变化^[30]。③由于DCE-MRI参数是以功能影像学指标来间接反映药物的抗肿瘤血管作用,所以通过传统评价药效的血清学或者组织学指标来证明DCE-MRI参数灵敏度、特异度和可靠性等,并确认其能够作为试验终点的研究工作,仍需要深入开展。④最终决定一种新药是否有效的标准是Ⅲ期临床试验患者是否能在生存上获益^[31]。但如果目前大量在研的抗肿瘤血管分子靶向药物均进入Ⅲ期临床试验,将浪费大量的资源。所以,FDA于1997年确定在疾病严重或危及生命的情况下,可根据临床观察终点(clinical endpoint)或能合理预测临床效益的代理观察终点(surrogate endpoint)来批准药物,1990年至2002年批准上市和在研的57种抗肿瘤药物中,仅18种依靠传统的生存数据^[32],所以以DCE-MRI为代表的影像学观察终点将为抗肿瘤血管分子靶向药物的研发提供强有力的帮助。另外,目前已有一些临床试验通过生存分析发现某些DCE-MRI参数变化与患者生存结果相关。例如Hahn等^[33]在Sorafenib治疗转移性肾癌的研究中发现, K_{trans} 和 K_{ep} 下降与无进展时间相关,Dahut等^[34]在Cediranib治疗激素抵抗前列腺癌试验中发现基线 K_{trans} 与 K_{ep} 和无进展生存期相关。如果将来DCE-MRI参数能够成为临床结果的预测因素之一,则可能缩短随访时间,节约成本,这也是未来研究的发展方向之一。

5 结论

DCE-MRI技术已被广泛地应用于抗肿瘤血管药物的早期临床试验中。其最大的优势在于:①当病灶尚未出现明显退缩,传统RECIST标准灵敏度尚不足以评价疗效时,DCE-MRI可以明确药物抗肿

瘤血管作用;②与其他评价药物抗肿瘤血管作用的方法相比,DCE-MRI使用方便、无创,患者依从性好。此外,DCE-MRI还能够明确最佳生物剂量,优化给药方式,甚至预测临床结果。虽然目前DCE-MRI技术仍然存在不足,但可以预见,大量的抗肿瘤血管药物的临床试验将为其提供实践与完善的平台,进而成为相关新药临床试验的有效手段。

参 考 文 献

- [1] Leach MO, Brindle KM, Evelhoch JL, et al. The assessment of antiangiogenic and antivascular therapies in early-stage clinical trials using magnetic resonance imaging: issues and recommendations [J]. Br J Cancer, 2005, 92(9): 1599-1610.
- [2] Patlak CS, Blasberg RG. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. Generalizations [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1985, 5(4): 584-590.
- [3] Tofts PS, Kermode AG. Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging. 1. Fundamental concepts [J]. Magn Reson Med, 1991, 17(2): 357-367.
- [4] St Lawrence KS, Lee TY. An adiabatic approximation to the tissue homogeneity model for water exchange in the brain: I. Theoretical derivation [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1998, 18(12): 1365-1377.
- [5] Tofts PS, Brix G, Buckley DL, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI of a diffusible tracer: standardized quantities and symbols [J]. J Magn Reson Imaging, 1999, 10(3): 223-232.
- [6] Leach MO, Morgan PS, Tofts PS, et al. Imaging vascular function for early stage clinical trials using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging [J]. Eur Radiol, 2012, 22(7): 1451-1464.
- [7] Tozer GM. Measuring tumor vascular response to antivascular and antiangiogenic drugs [J]. Br J Radiol, 2003, 76(1): S23-35.
- [8] Gregorc V, Citterio G, Vitali G, et al. Defining the optimal biological dose of NGR-hTNF, a selective vascular targeting agent, in advanced solid tumours [J]. Eur J Cancer, 2010, 46(1): 198-206.
- [9] Murukesh N, Dive C, Jayson GC, et al. Biomarkers of angiogenesis and their role in the development of VEGF inhibitors [J]. Br J Cancer, 2010, 102(1): 8-18.
- [10] Padhani AR. MRI for assessing antivascular cancer treatments [J]. Br J Radiol, 2003, 76(1): S60-80.
- [11] Yung WK, Friedman H, Conrad C, et al. A phase I trial of single-agent PTK 787/ZK 222584 (PTK/ZK), an oral VEGFR tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent glioblastoma multiforme [C]. Chicago: American Society of Clinical Oncology, 2003: 395.
- [12] Cha S, Knopp EA, Johnson G, et al. Dynamic contrast-enhanced T2-weighted MR imaging of recurrent malignant gliomas treated with thalidomide and carboplatin [J]. AJNR Am J Neuroradiol,

- 2000, 21(5): 881-890.
- [13] Parker GJ, Suckling J, Tanner SF, et al. Probing tumor microvasculature by measurement, analysis and display of contrast agent uptake kinetics [J]. *J Magn Reson Imaging*, 1997, 7(3): 564-574.
- [14] Anwar RP, Janet EH. Dynamic contrast-enhanced MRI studies in oncology with an emphasis on quantification, validation and human studies[J]. *Clin Radiol*, 2001, 56(8): 607-620.
- [15] Buckley DL, Drew PJ, Mussurakis S, et al. Microvessel density of invasive breast cancer assessed by dynamic Gd-DTPA enhanced MRI [J]. *J Magn Reson Imaging*, 1997, 7(3): 461-464.
- [16] Stomper PC, Winston JS, Herman S, et al. Angiogenesis and dynamic MR imaging gadolinium enhancement of malignant and benign breast lesions[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 1997, 45(1): 39-46.
- [17] Knopp MV, Weiss E, Sinn HP, et al. Pathophysiologic basis of contrast enhancement in breast tumors[J]. *J Magn Reson Imaging*, 1999, 10(3): 260-266.
- [18] O'Connor JP, Clamp AR, Carano RA, et al. Quantifying antivascular effects of monoclonal antibodies to vascular endothelial growth factor: insights from imaging[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15 (21): 6674-6682.
- [19] Dowlati A, Robertson K, Cooney F, et al. A phase I pharmacokinetic and translational study of the novel vascular targeting agent combretastatin a-4-phosphate on a single-dose intravenous schedule in patients with advanced cancer[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(12): 3408-3416.
- [20] Galbraith SM, Rustin GJ, Lodge MA, et al. Effects of 5, 6-dimethylxanthenone-4-acetic acid on human tumor microcirculation assessed by dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(18): 3826-3840.
- [21] O'Connor JP, Jackson A, Parker GJ, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI in clinical trials of antivascular therapies[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2012, 9(3): 167-177.
- [22] Evelhoch JL. Key factors in the acquisition of contrast kinetic data for oncology[J]. *J Magn Reson Imaging*, 1999, 10(3): 254-259.
- [23] Thorpe PE. Vascular targeting agents as cancer therapeutics [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(2): 415-427.
- [24] McPhail LD, Griffiths JR, Robinson SP. Assessment of tumor response to the vascular disrupting agents 5, 6-dimethylxanthenone-4-acetic acid or combretastatin-A4-phosphate by intrinsic susceptibility magnetic resonance imaging[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 69(4): 1238-1245.
- [25] Koh DM, Blackledge M, Collins DJ, et al. Reproducibility and changes in the apparent diffusion coefficients of solid tumours treated with combretastatin-A4 phosphate and bevacizumab in a two-centre phase I clinical trial[J]. *Eur Radiol*, 2009, 19(11): 2728-2738.
- [26] Galbraith SM, Maxwell RJ, Lodge MA, et al. Combretastatin-A4 phosphate has tumor antivascular activity in rat and man as demonstrated by dynamic magnetic resonance imaging[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(15): 2831-2842.
- [27] Gregorc V, Citterio G, Vitati G, et al. Defining the optimal biological dose of NGR-hTNF, a selective vascular targeting agent, in advanced solid tumours[J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(1): 198-206.
- [28] Jonker DJ, Rosen LS, Sawyer MB, et al. A phase I study to determine the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of a dual VEGFR and FGFR inhibitor, brivanib, in patients with advanced or metastatic solid tumors [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(6): 1413-1419.
- [29] Jackson A, O'Connor JP, Parker GJ, et al. Imaging tumor vascular heterogeneity and angiogenesis using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(12): 3449-3459.
- [30] O'Connor JP, Jackson A, Parker GJ, et al. DCE-MRI biomarkers in the clinical evaluation of antiangiogenic and vascular disrupting agents[J]. *Br J Cancer*, 2007, 96(2): 189-195.
- [31] Rehman S, Jayson GC. Molecular imaging of antiangiogenic agents [J]. *Oncologist*, 2005, 10(2): 92-103.
- [32] Congress U. S. Food and drug administration modernization act of 1997[R]. Virginia: U. S. FDA, 1997: 105-115.
- [33] Hahn OM, Yang C, Medved M, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging pharmacodynamic biomarker study of sorafenib in metastatic renal carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(28): 4572-4578.
- [34] Dahut WL, Madan RA, Karakunnel JJ, et al. Phase II clinical trial of cediranib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *BJU Int*, 2013, 111(8): 1269-1290.
- [35] Kreisl TN, Zhang W, Odia Y, et al. A phase II trial of single-agent bevacizumab in patients with recurrent anaplastic glioma[J]. *Neuro Oncol*, 2011, 13(10): 1143-1150.
- [36] Lockhart AC, Rosenberg ML, Dupont J, et al. Phase I study of intravenous vascular endothelial growth factor trap, aflibercept, in patients with advanced solid tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(2): 207-214.
- [37] Zhu AX, Sahani DV, Duda DG, et al. Efficacy, safety, and potential biomarkers of sunitinib monotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: a phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(18): 3027-3035.
- [38] Liu G, Hope S, Wilding G, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging as a pharmacodynamic measure of response after acute dosing of AG-013736, an oral angiogenesis inhibitor, in patients with advanced solid tumors: results from a phase I study[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(24): 5464-5473.