



于雁教授,主任医师,博士研究生导师。主要从事肺癌、食管癌、恶性胸膜间皮瘤等胸部恶性肿瘤的临床、科研、教学工作。担任中国抗癌协会肺癌专业委员会内科学组委员,中国抗癌协会食管癌专业委员会(第三、四届)委员,中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会(第三届)委员,黑龙江省抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会主任委员,黑龙江省医学会肺癌分会专业委员会副主任委员,黑龙江省抗癌协会(第五届)理事。兼任《中华医学杂志》(英文版)审稿专家,《肿瘤防治与研究杂志》编委,《肿瘤研究与临床杂志》编委,《实用肿瘤学杂志》编委。获得2013年黑龙江省科技进步二等奖。主持国家自然科学基金面上项目2项,发表SCI收录论文20余篇。

人源性肺癌组织移植瘤模型的研究进展

曹守波 金时 于雁

摘要 人源性肺癌组织移植瘤模型(patient-derived xenografts, PDX)是指将肺癌患者的肿瘤组织移植于免疫缺陷鼠进行增殖传代,传代的肺癌组织高度保存肿瘤生长所处的微环境,且保留原发肺癌组织的生物学、组织病理学特征以及肿瘤标志物等,是一种理想的模拟人体内环境的动物模型。该模型对肿瘤临床前期评估、抗肿瘤药物疗效评价、分析生物标志物等具有重要意义,为肺癌的个体化治疗研究带来了新方向。

关键词 肺癌 移植瘤 动物模型 个体化治疗

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2016.20.819

Research progress on patient-derived xenograft models of lung cancer

Shoubo CAO, Shi JIN, Yan YU

Correspondence to: Yan YU; E-mail: yuyan@ems.hrbmu.edu.cn

Department of Medical Oncology, Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China

Abstract Patient-derived xenograft models (PDXs) of lung cancer are obtained by directly implanting lung cancer tissue fragments into immunocompromised mice. The implanted tumor fragments can be proliferated and passaged in these mice models. The PDXs maintain the tumor microenvironment, histological and pathological characteristics, and tumor biomarkers of the original tumor tissues. The PDX also offers an ideal mice model that mimics the human tumor microenvironment. These models have important roles in the pre-clinical evaluation of cancer, the assessment of anti-tumor drug responses, and the analysis of biomarkers. These models also present a new direction for the individualized therapy of lung cancer patients.

Keywords: lung cancer, xenograft tumor, animal model, individualized therapy

肺癌基因检测及靶向治疗的成功开启了肿瘤精准治疗的时代。但是,肿瘤细胞在转移过程中随着基因表型的改变,遗传信息亦可发生变化,以原发肿瘤的基因检测来指导后续多次,多处转移不能达到精准治疗的目的。因此,随着每次转移的发生,再次活检是必要的。而且每次转移或者复发的病灶是否能对新的治疗药物产生反应,达到治疗的效果,又不得而知,是不是可以有一种方法,既可以模拟每例患者的肿瘤特性、基因表型,又可以预测药物治疗效

果,达到真正的私人订制?这就是目前被很多研究者寄予希望的人源性肺癌组织移植瘤(patient-derived xenografts, PDX)模型。

肿瘤学研究最常用的动物模型有细胞系移植瘤模型、基因工程模型和PDX模型^[1]。研究表明,体外多次传代的肿瘤细胞会发生某些基因改变,并且用于移植瘤模型建立的肿瘤细胞在消化酶处理后,细胞结构会发生改变,进而影响其生物学特性^[2-4]。基因工程模型建模耗资较多、时间较长,难以大规模建

作者单位:哈尔滨医科大学附属肿瘤医院内科(哈尔滨市150081)

通信作者:于雁 yuyan@ems.hrbmu.edu.cn

模,且不能确定转基因产物是否会对肿瘤的浸润、转移产生影响^[5-6]。PDX 模型能够保留亲代肿瘤的肿瘤微环境和生物组织学特性,被广泛应用于转化和基础性研究以及肿瘤新疗法的疗效评价^[4,7]。本文就肺癌 PDX 模型的研究进展做一综述。

1 肺癌组织 PDX 模型概述

肺癌 PDX 是指将肺癌患者的肿瘤组织种植于免疫缺陷鼠建立的移植瘤模型。用于模型构建的标本一般来源于手术或穿刺组织。对于新鲜肺癌手术标本,可以直接用于移植瘤模型建立(一般建模时间要求标本离体 1 h 内接种),也可以冰冻于液氮(冻存液为 10% 胎牛血清和 90% 二甲基亚砜),然后 37℃ 复苏用于移植瘤模型构建^[8-9]。用于移植瘤模型建立的组织大小也稍有差异,Hao 等^[8]是将肺癌组织在无菌条件下切成 2 mm³ 大小,然后与基质胶混合。也有研究者将肺癌手术标本切成 15 ~ 30 mm³ 大小^[7,9-10],然后通过套管针将肿瘤组织种植于 NOD/SCID 鼠皮下,用于第 1 代荷肺癌小鼠模型(F1 或 P1)的构建^[4,7]。对于穿刺来源的肺癌标本,由于组织含量少,一般会选择与基质胶混合,轻度离心,通过 26 G 针头种植于 NOD/SCID 鼠皮下^[11-13]。第 1 代移植瘤构建成功后,每周 2 次测量肿瘤长径(L)、短径(W)和小鼠体重,并计算肿瘤体积大小($V=1/2 LW^2$)。待肿瘤长至一定体积(500 ~ 1 500 mm³)或长径长至 1 cm 以上,将移植瘤取出无菌操作移植到新的一批鼠中,用于构建第 2 代荷肺癌小鼠(F2 或 P2)。为了节约成本,第 2 代之后的荷肺癌小鼠一般会选择裸鼠^[4]。重复上述操作过程可获得第 3 代、第 4 代荷肺癌小鼠等。待移植瘤传至第 3 代时,传代相对比较稳定,可用于不同实验需求。这种移植瘤构建模型高度保留亲代肿瘤生长所处的微环境,包括肿瘤细胞、浸润的淋巴细胞、成纤维细胞、细胞外间质和微血管等^[4,14],能更有效地模拟人体内环境。

2 肺癌组织 PDX 模型分类

根据移植瘤部位的不同,可以分为原位移植和异位移植。异位移植是指将肿瘤组织种植于小鼠皮下或肾包膜下。其成瘤率高,且便于观察肿瘤大小、生长状况等。潘泓等^[15]通过对两种异位移植方法对比研究发现,肾包膜下移植较皮下移植成瘤率稍高,但是操作技术更为复杂,需要熟练技术人员的参与,手术对鼠的损伤较大,且肾包膜比较脆弱,操作容易失败。此外,肾包膜下移植比较明显的缺陷是不能直观观测肿瘤的大小及生长状况。原位移植是指将肺癌组织直接接种至小鼠肺组织,是最理想且接近肿瘤生长微环境的移植瘤模型。相比而言,原位移植对外科操作要求更高、花费时间更长、对肿瘤生长

的监测更复杂,需要特殊的成像系统,其移植成功率低。但是原位移植模拟人体内环境的能力要优于异位移植^[16]。

3 肺癌组织 PDX 模型的优缺点

肺癌 PDX 模型的最大优势在于保留了肿瘤生长所处的微环境。移植瘤与原发肿瘤组织有着相同的组织学形态、起源、免疫组织化学以及基因表型等,可以高度模拟人体内环境,同时有利于肿瘤与间质之间相互作用的研究^[4,7]。适合手术治疗的早、中期肺癌患者,通过手术方式可以获得足够的移植瘤标本用于接种于免疫缺陷鼠。而丧失手术治疗机会的晚期患者则可以通过穿刺活检术从原发或转移灶获取相应的肿瘤组织,通过与基质胶混合或接种于肾包膜下的方法构建移植瘤模型,部分解决了建模标本量不足的问题^[4]。PDX 模型构建为肿瘤治疗筛选新型药物提供可靠的体内模型,也可以用于评价药物疗效的研究,为肺癌患者的个体化治疗提供最适宜的治疗方式。此外,耐药是多数抗肿瘤药物治疗失败的重要机制之一,而 PDX 模型的高度保真性使得它可以作为耐药基因筛选的有效平台,高效指导临床用药^[16]。

PDX 模型相比细胞系移植瘤模型具有较大进步,但仍然有其局限性。1)PDX 模型建模时间相对较长。包括接种、移植瘤在鼠体内增殖传代、药物敏感性测试等在内,整个过程需要 2 ~ 16 个月才能完成^[17],而且用于构建模型的成本也相对较高,在临床工作中,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者往往在术后 3 ~ 6 周就需要接受辅助性化疗,而此时 PDX 模型不能满足临床工作需要,这也是限制 PDX 模型广泛应用的技术问题;2)PDX 模型的构建对动物外科学的要求较高。相比于简单的细胞系皮下移植瘤模型而言,其需要更高水平的技术支持,往往需要专门的实验人员进行操作;3)PDX 模型原代移植成功率较低,多数为异位移植,往往需要移植数次或数例才能构建成功。F1 成瘤率较低,F2 较 F1 稍有提高,F3 之后基本可以稳定传代。不同类型肿瘤移植瘤成瘤率差异明显,乳腺癌为 10% ~ 37%^[18-20],头颈部肿瘤建模成功率仅为 17%^[21],而前列腺癌则不足 5%^[22]。肺癌相关研究中,成瘤率也存在差异。Perez-Soler 等^[23]将 100 例肺癌组织块接种于裸鼠皮下,建模成功率为 34%。有研究将 102 例肺癌组织标本接种于 NOD/SCID 鼠皮下,建模成功率为 24.5%^[24]。Zhang 等^[9]收集 31 例手术患者肺癌标本,将标本切成 15 mm³ 大小,冻存于液氮,37℃ 复苏,接种于 SCID 鼠皮下,建模成功率为 32%。Hao 等^[8]将 88 例手术肺癌标本接种于 NOD/SCID 鼠皮下,建模成

功率为26%。卓莹等^[4]将10例肺癌手术标本和1例穿刺标本分别接种于NOD/SCID鼠皮下和肾包膜下,3例可以多次传代,建模成功率为27%。Fu等^[26]将114例NSCLC支气管穿刺标本接种于NOD/SCID鼠皮下,建模成功率为26.32%;4)目前PDX模型的构建多采用原发肺癌组织,通过复发或转移组织建模很少^[6]。此外,PDX模型中转移的发生比较少见^[27],而临床工作中复发和转移的患者化疗效果多不理想,耐药机制和个体化用药方面有待于进一步研究。

4 肺癌组织PDX模型的研究进展

Perez-Soler等^[23]通过将100例NSCLC手术标本异位移植到裸鼠皮下,建成34例可以多次传代的移植瘤模型,并对其进行体内紫杉醇药物敏感性实验。研究表明,移植瘤保留了原发肺癌组织的形态学特征,对紫杉醇治疗的反应率为21%,这与广泛期NSCLC单药紫杉醇治疗的Ⅱ期临床实验结果相一致。有研究^[24-25]将102例新鲜肺癌手术标本接种于免疫缺陷鼠,产生25例稳定传代的模型,传代10代以内的移植瘤模型与原发肿瘤组织有着相同的组织学特征、免疫组织化学表型和基因突变状态,并且在表面蛋白E-cadherin, EpCAM和细胞增殖指标Ki-67的表达方面相一致。体内药物敏感性实验结果显示,紫杉醇(4/25),吉西他滨(3/25),卡铂(3/25)等治疗反应率与临床实验结果基本一致。Zhang等^[9]通过将31例NSCLC手术标本冰冻组织复苏,接种于免疫缺陷鼠皮下,建成10例可以稳定传代的动物模型。并对动物模型进行基因检测,包括EGFR、KRAS基因突变检测和FGFR1和cMET基因扩增检测,最后对该动物模型进行吉非替尼抗肿瘤药物疗效评价。研究结果显示,1例移植瘤模型存在EGFR基因突变(19外显子),1例存在KRAS基因突变,1例存在KRAS基因突变和cMET基因扩增,3例存在FGFR1基因扩增。药物敏感性实验结果显示EGFR基因突变的移植瘤模型对吉非替尼治疗反应良好,而KRAS基因突变和FGFR1基因扩增模型对吉非替尼治疗不敏感,这些结果与临床试验结果一致。此外,有研究还对影响移植瘤模型成功率的因素进行评价,多因素分析结果显示在诸多临床特征中如吸烟状态、性别、病理分级等,肿瘤病理类型是影响其建模成功率的唯一因素,其中鳞状细胞癌相比腺癌更容易成瘤,具体机制有待于进一步研究^[26-27]。Amendt等^[28]研究发现西妥昔单抗对高表达EGFR(EGFR IHC评分 ≥ 200)的NSCLC组织PDX模型抗肿瘤疗效明显。在西妥昔单抗和顺铂联合应用的情况下,高EGFR表达组与低表达组客观反应率差异明显(68% vs. 29%)。国内相关研究中,胡野荣等^[29]将16例肺癌组织标本分别接种

于16只BALB/c、SCID鼠和NOD/SCID鼠皮下,结果发现成瘤率高低依次为SCID鼠56.25%(9/16),BALB/c鼠43.75%(7/16)和NOD/SCID鼠25.00%(4/16)。统计学分析显示3种免疫缺陷鼠在成瘤率方面差异无统计学意义,而移植瘤在形态结构和起源方面均与原发肺癌组织相同。卓莹等^[4]将11例新鲜肺癌组织接种于NOD/SCID鼠,并在裸鼠进行传代,其中3例可以多次传代,PDX模型在免疫组织化学表型、组织病理学和基因突变状态等方面与原发肺癌组织相同,流式细胞仪检测结果表明,移植瘤细胞S期延长,瘤细胞增殖活性强。

小细胞肺癌恶性程度高、早期易发生转移、治疗选择相对较少、预后差。5年生存率仅为5%左右,亟待有效药物的研发来改善小细胞肺癌患者的不良预后,而新药药物疗效的评价依赖于有效的动物模型的建立。而目前小细胞肺癌PDX模型的构建也已经在逐渐开展中,由于小细胞肺癌穿刺活检获取的组织相对较少,在保证足够样本用于病理诊断情况下,用于构建PDX模型的剩余肺癌组织相对较少。Leong等^[11]通过将12例超声内镜引导下穿刺活检获取的小细胞肺癌患者组织轻度离心,并且与等量基质胶混匀,然后将细胞悬液注射到小鼠皮下。第1代移植瘤构建成功的中位时间为104(63~188)d,共建成10例移植瘤模型,其中9例模型与原发小细胞肺癌组织保持有相同的组织病理学特征。Anderson等^[12]通过类似上述方法在12例小细胞肺癌患者中建成8例PDX模型。建模时间为182d,其中PDX模型与原发肺癌组织有相同的起源、免疫组织化学表型、基因突变状态,同时在动物模型内测试化疗药物的敏感性。研究发现PDX模型对依托泊苷和顺铂的化疗敏感性与其相对应的患者相同,对化疗药物比较敏感的移植瘤模型,其对应的患者总生存时间(overall survival, OS)相对较长。

5 PDX模型在个体化治疗中的应用

在肿瘤患者的治疗过程中,不同患者对相同药物或同一患者对不同药物治疗的反应率存在差异,如何选择适合肿瘤患者的治疗方式尤为重要。PDX模型的构建显示对于肿瘤患者个体化治疗的优势。通过免疫缺陷鼠建立的动物模型能有效模拟肿瘤患者的荷瘤环境,以进行针对此患者的个体化用药研究,指导患者的个体化用药^[4,30-32]。Stebbing等^[33]将29例肉瘤患者的肿瘤组织接种于免疫缺陷鼠用于传代,同时患者术后正常接受一线治疗,传代的免疫缺陷鼠用于药物筛选检测,而筛选的结果最终用于指导临床主管医生后续治疗的选择。其中29例患者成功传代22例(76%),6例患者在药物筛选结果得到前

死亡, 剩余 16 例可观察患者的临床治疗效果与 PDX 模型的结果存在关联 81% (13/16)。上述结果提示个体化 PDX 模型的建立可以用于指导某些罕见肿瘤如肉瘤的治疗。另一项针对转移性恶性黑色素瘤患者的研究发现, PDX 模型的组织学、突变状态等与原发肿瘤相似。通过体外药物筛选和对移植瘤模型进行 MEK 抑制剂 trametinib 治疗确立 1 例黑色素瘤患者的治疗方式, 并且发现 BRAF 基因突变可以预测患者和移植瘤模型对 MAPK 靶向治疗的反应率^[34]。PDX 模型的建立在一定程度上可以替代肿瘤患者用于检测对不同化疗药物的敏感性, 从而为肿瘤患者提供最佳的、合适的化疗方案, 并且减少患者因用药带来的毒副反应^[16]。随着科学技术的进步, 期待 PDX 模型的应用能更多与临床结合, 使患者能获得更多的生存获益和更高的生存质量。

6 影响 PDX 模型成功率的因素

PDX 模型构建的成功率与多种因素相关, 移植受体的不同对成功率影响相对较小^[29]。而用于 PDX 模型构建的肿瘤组织自身特性及操作过程对成功率影响较大, 一般要求新鲜肿瘤组织在离体 1 h 内完成接种^[8, 27]。有研究表明, 肺癌病理类型是影响其成功率的唯一因素, 且鳞状细胞癌较腺癌更容易成瘤^[9], 移植瘤部位选择的不同也是影响移植成功率的重要因素^[35]。此外, 原发肿瘤在 PDX 模型中的成瘤率与患者的临床预后相关。Oh 等^[36]对 241 例结直肠癌患者进行 PDX 建模研究, 建模成功率为 62.2%, 对肿瘤患者进行 3 年临床观察发现, 建模成功的原发肿瘤患者的无病生存率 (disease-free survival, DFS) 低于建模失败的患者 (56.1% vs. 81.5%, $P=0.011$)。原发肿瘤在 PDX 模型中的成瘤率是 III 期患者 DFS 的独立负性预后因素 (HR=4.966; 95%CI 为 1.126 ~ 21.905; $P=0.034$)。

综上所述, PDX 模型应用于肺癌的研究已有数年, 尽管它存在原代移植成功率低、建模周期长、成本高、对动物外科学操作要求高等缺点, 但是能够最大程度保留亲代肿瘤的肿瘤微环境和组织生物学特性, 为肺癌治疗筛选新型药物提供可靠的体内模型, 同时有望为肺癌的个体化治疗研究提供新的方向。希望随着科技的不断进步, 逐渐改善该模型的缺陷, 降低成本, 使其真正成为辅助肿瘤治疗研究的有效手段。

参考文献

- [1] Decaudin D. Primary human tumor xenografted models ('tumor-grafts') for good management of patients with cancer[J]. *Anticancer Drugs*, 2011, 22(9):827-841.
- [2] Taylor AC, Shu L, Danks MK, et al. P53 mutation and MDM2 amplification frequency in pediatric rhabdomyosarcoma tumors and cell lines[J]. *Med Pediatr Oncol*, 2000, 35(2):96-103.
- [3] Zhou GX, Gao C, Xu P, et al. Human disease animal model replication methodology[M]. Shanghai Science and Technology Literature Publishing House, 2008, 370-391.[周光兴, 高 诚, 徐 平, 等. 人类疾病动物模型复制方法学[M]. 第 1 版. 上海: 科学技术文献出版社, 2008, 370-391.]
- [4] Zhuo Y, Wu YL, Guo AL, et al. Establishment and its biological characteristics of patient-derived lung cancer xenograft models[J]. *Chin J Lung Cancer*, 2010, 13(6):568-574.[卓 莹, 吴一龙, 郭爱林, 等. 荷人肺癌小鼠皮下移植瘤模型的建立及其生物学特性初探[J]. *中国肺癌杂志*, 2010, 13(6):568-574.]
- [5] Cheng DF, Ye JH, Han BS, et al. Progress in models of pancreatic cancer[J]. *Int J Surg*, 2011, 38(3):173-176.[程东峰, 叶新华, 韩宝三, 等. 胰腺癌动物模型的研究进展[J]. *国际外科学杂志*, 2011, 38(3):173-176.]
- [6] Liu CC, Yan DW. Research progress of patient-derived xenograft model[J]. *Int J Surg*, 2015, 42(1):50-52.[刘琛琛, 严东旺. 人源肿瘤异种移植模型的研究进展[J]. *国际外科学杂志*, 2015, 42(1):50-52.]
- [7] Moro M, Bertolini G, Tortoreto M, et al. Patient-derived xenografts of non small cell lung cancer: resurgence of an old model for investigation of modern concepts of tailored therapy and cancer stem cells[J]. *J Biomed Biotechnol*, 2012, 2012(2):568567.
- [8] Hao C, Wang L, Peng S, et al. Gene mutations in primary tumors and corresponding patient derived xenografts derived from non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Lett*, 2015, 357(1):179-185.
- [9] Zhang XC, Zhang J, Li M, et al. Establishment of patient-derived non-small cell lung cancer xenograft models with genetic aberrations within EGFR, KRAS and FGFR1: useful tools for preclinical studies of targeted therapies[J]. *J Transl Med*, 2013, 11(193):168.
- [10] Ilie M, Nunes M, Blot L, et al. Setting up a wide panel of patient-derived tumor xenografts of non-small cell lung cancer by improving the preanalytical steps[J]. *Cancer Med*, 2015, 4(2):201-211.
- [11] Leong TL, Marini KD, Rossello FJ, et al. Genomic characterisation of small cell lung cancer patient-derived xenografts generated from endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration specimens[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9):e106862.
- [12] Anderson WC, Boyd MB, Aguilar J, et al. Initiation and characterization of small cell lung cancer patient-derived xenografts from ultrasound-guided transbronchial needle aspirates[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5):e0125255.
- [13] Nakajima T, Geddie W, Anayama T, et al. Patient-derived tumor xenograft models established from samples obtained by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration[J]. *Lung Cancer*, 2015, 89(2):110-114.
- [14] Bankert RB, Hess SD, Egilmez NK. SCID mouse models to study human cancer pathogenesis and approaches to therapy: potential, limitations, and future directions[J]. *Front Biosci*, 2002, 7:c44-62.
- [15] Pan H, Ma ZQ, Mao L. Establishment of nude mouse models of patient-derived lung cancer xenograft[J]. *Chin J Oncol*, 2014, 36(8):571-574.[潘 泓, 马志清, 毛 力. 裸鼠皮下及肾被膜下建立人肺癌裸鼠移植瘤模型的初步探索[J]. *中华肿瘤杂志*, 2014, 36(8):571-574.]
- [16] Zhan BX, Wang BL. Patient-derived tumor xenografts models of cancer[J]. *Int J Immunol*, 2014, 37(4):299-306.[展丙香, 王保龙. 基于组织块法建立的移植瘤模型在肿瘤方面的研究进展[J]. *国际免疫学*

- 杂志,2014,37(4):299-306.]
- [17] Siolas D, Hannon GJ. Patient-derived tumor xenografts: transforming clinical samples into mouse models[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(17):5315-5319.
- [18] DeRose YS, Wang G, Lin YC, et al. Tumor grafts derived from women with breast cancer authentically reflect tumor pathology, growth, metastasis and disease outcome[J]. *Nat Med*, 2011, 17(11):1514-1520.
- [19] Marangoni E, Vincent-Salomon A, Auger N, et al. A new model of patient tumor-derived breast cancer xenografts for preclinical assays[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(13):3989-3998.
- [20] Christgen M, Bruchhardt H, Hadamitzky C, et al. Comprehensive genetic and functional characterization of IPH-926: a novel CDH1-null tumour cell line from human lobular breast cancer[J]. *J Pathol*, 2009, 217(5):620-632.
- [21] Peng S, Creighton CJ, Zhang Y, et al. Tumor grafts derived from patients with head and neck squamous carcinoma authentically maintain the molecular and histologic characteristics of human cancers [J]. *J Transl Med*, 2014, 12(1):1.
- [22] van Weerden WM, Bangma C, de Wit R. Human xenograft models as useful tools to assess the potential of novel therapeutics in prostate cancer[J]. *Br J Cancer*, 2009, 100(1):13-18.
- [23] Perez-Soler R, Kemp B, Wu QP, et al. Response and determinants of sensitivity to paclitaxel in human non-small cell lung cancer tumors heterotransplanted in nude mice[J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(12):4932-4938.
- [24] Fichtner I, Rolff J, Soong R, et al. Establishment of patient-derived non-small cell lung cancer xenografts as models for the identification of predictive biomarkers[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(20):6456-6468.
- [25] Merk J, Rolff J, Becker M, et al. Patient-derived xenografts of non-small-cell lung cancer: a pre-clinical model to evaluate adjuvant chemotherapy[J]? *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009, 36(3):454-459.
- [26] Fu S, Zhao J, Bai H, et al. High-fidelity of non-small cell lung cancer xenograft models derived from bronchoscopy-guided biopsies[J]. *Thorac Cancer*, 2016, 7(1):100-110.
- [27] Liu Q, Zheng L, Zhang H. The research progress of patient-derived tumor xenografts[J]. *Translational Med J*, 2014, 2(3):65-68.[刘 情, 郑 琳, 张 灏. 人源性肿瘤组织异种移植模型的研究进展[J]. *转化医学杂志*, 2014, 2(3):65-68.]
- [28] Amendt C, Staub E, Frieze-Hamim M, et al. Association of EGFR expression level and cetuximab activity in patient-derived xenograft models of human non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(17):4478-4487.
- [29] Hu YR, Ren H, Liu ZL, et al. Establishment of patient-derived xenotransplantation models for non-small cell lung cancer in immune deficient mice[J]. *Chin J Cancer*, 2009, 28(8):890-893.[胡野荣, 任泓, 刘哲亮, 等. 人肺癌组织免疫缺陷鼠移植瘤模型的建立[J]. *癌症*, 2009, 28(8):890-893.]
- [30] Dodbiba L, Teichman J, Fleet A, et al. Appropriateness of using patient-derived xenograft models for pharmacologic evaluation of novel therapies for esophageal/gastro-esophageal junction cancers [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3):e0121872.
- [31] Glaser G, Werooha SJ, Becker MA, et al. Conventional chemotherapy and oncogenic pathway targeting in ovarian carcinosarcoma using a patient-derived tumorgraft[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5):e0126867.
- [32] Xue A, Julovi SM, Hugh TJ, et al. A patient-derived subrenal capsule xenograft model can predict response to adjuvant therapy for cancers in the head of the pancreas[J]. *Pancreatology*, 2015, 15(4):397-404.
- [33] Stebbing J, Paz K, Schwartz GK, et al. Patient-derived xenografts for individualized care in advanced sarcoma[J]. *Cancer*, 2014, 120(13):2006-2015.
- [34] Einarsdottir BO, Bagge RO, Bhadury J, et al. Melanoma patient-derived xenografts accurately model the disease and develop fast enough to guide treatment decisions[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(20):9609-9618.
- [35] Williams SA, Anderson WC, Santaguida MT, et al. Patient-derived xenografts, the cancer stem cell paradigm, and cancer pathobiology in the 21st century[J]. *Lab Invest*, 2013, 93(9):970-982.
- [36] Oh BY, Lee WY, Jung S, et al. Correlation between tumor engraftment in patient-derived xenograft models and clinical outcomes in colorectal cancer patients[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(18):16059-16068.
- (2016-07-12 收稿)
(2016-08-22 修回)
(编辑:杨红欣 校对:孙喜佳)



作者简介

曹守波 专业方向为肿瘤微环境以及恶性肿瘤的早期诊断与治疗。

E-mail: cs.bo@163.com