

李雨真,金春晖. PDX模型在胃癌研究方面的应用与挑战 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(1): 146-150.

Li YZ, Jin CH. Application and challenges of a patient-derived xenograft model in the study of gastric cancer [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(1): 146-150.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2021.01.022

PDX模型在胃癌研究方面的应用与挑战

李雨真,金春晖*

(南京中医药大学附属无锡医院,肿瘤科,江苏 无锡 214071)

【摘要】 在我国,胃癌发病率随着人口老龄化的越来越严重将成上升趋势,而它又是死亡率较高的恶性肿瘤。现如今,缺乏有效的抗肿瘤药物是关键因素,故临床前研究至关重要,动物模型与其密切相关。现代研究强调肿瘤的精准治疗,于是人源性异种移植模型(patient-derived xenograft, PDX)应运而生,它与病人原始肿瘤的生物特征有很高的一致性,弥补了传统细胞系模型的不足,为肿瘤研究提供了新的平台选择。本文综述了胃癌 PDX 模型的建立方法,归纳了近年来的研究应用,提出了建立胃癌 PDX 模型的挑战。

【关键词】 胃癌;PDX模型;综述

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2021)01-0146-05

Application and challenges of a patient-derived xenograft model in the study of gastric cancer

LI Yuzhen, JIN Chunhui*

(Wuxi Hospital affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Department of Oncology, Wuxi 214071, China)

【Abstract】 In China, the incidence of gastric cancer has increased with the aging population, and this is a malignant cancer with high mortality. Currently, the lack of effective anti-tumor drugs is a key concern; therefore, preclinical research is crucial, and animal models are important. Modern research emphasizes precise tumor treatment, and patient-derived xenografts (PDX) have emerged from related research. PDX are highly consistent with the biological characteristics of the original tumor, which addresses the deficiencies of the traditional cell line model and provides a new platform for tumor research. In this paper, we review the established method of PDX modelling for gastric cancer. We also summarize the related research and its application in recent years.

【Keywords】 gastric cancer; PDX model; review

在我国,胃癌(gastric cancer, GC)发病率随着人口老龄化的越来越严重将成上升趋势,而它又是死亡率较高的恶性肿瘤^[1-2]。现如今,缺乏有效的抗肿瘤药物是关键因素,故临床前研究至关重要,动物模型与其密切相关^[3]。

现代研究表明,癌症是一种高度异质性疾病,

是由细胞中基因组、表观基因和转录组改变的结合引起,即使源于同一器官的肿瘤也存在着很大的差异性,所以肿瘤的精准治疗尤为重要^[4]。精准肿瘤学是一种癌症治疗的策略,使用癌症的分子谱分析来对患者进行分层,寻找到疾病的原因和治疗的靶点,最终实现对于疾病和特定患者进行个性化精准

【基金项目】 无锡市卫健委精准医学专项项目(J201801)。

【作者简介】 李雨真(1997—),女,硕士研究生,专业:恶性肿瘤中西医结合治疗。E-mail:312576963@qq.com

【通信作者】 金春晖(1978—),男,博士,主任医师,专业:恶性肿瘤中西医结合防治。E-mail:jickim@163.com

治疗的目的^[5]。

传统的细胞系肿瘤模型 (cell line-derived xenograft, CDX) 是将人体肿瘤细胞体外培养、传代, 建立稳定的细胞系后再注入免疫缺陷小鼠体内, 然而该模型不能很好地保留原肿瘤的生物学特性^[6], 故实验数据缺乏真实性与可靠性, 无法提供肿瘤的精准化治疗策略。于是, 人源性异种移植模型 (patient-derived xenograft model, PDX) 应运而生, 它与病人原始肿瘤的生物特征有很高的一致性的, 比如, 方天等^[7]建立的肺癌 PDX 模型与患者原代肿瘤有相同的组织学特点和排列结构, 验证了在组织与基因水平上, PDXs 的患者肿瘤中有相当程度的肿瘤特征可以被保留; 再者, 有研究表明在人群水平上, PDXs 与人类癌症的基因组图谱非常相似, 更广泛地代表了患者间的多样性^[8-9]。总之, 它弥补了传统细胞系模型的不足, 为肿瘤研究提供了新的平台选择。本文总结了胃癌 PDX 模型的建立方法, 归纳了近年来的研究应用, 提出了建立胃癌 PDX 模型的挑战, 现综述如下。

1 胃癌 PDX 模型的建立方法

建立一个完整的 PDX 模型主要取决于三个关键要素它们分别是移植样本, 工具小鼠以及移植部位的选择。

1.1 移植样本的获取及保存

本文主要讨论的是胃癌 PDX 模型的建立, 所以移植样本自然是患者来源的胃肿瘤组织, 可以在手术过程中获得, 也可以直接在胃镜下活检取得。通常, 从切除到植入的最佳时限是 30 min~1 h^[10]。手术和活检样本应立即放入预先装有冷无菌培养基的收集管中, 或者盐水 (0.9% 氯化钠) 和标准组织培养基 (例如 RPMI 或 DMEM) 都是可以短期保存样本的培养基。但是, 如果无法在最佳时限内植入样本, 则应将其保存在已证明可长时间支持细胞生存能力的培养基中。有研究表明, Hypothermosol™ 有助于维护肿瘤细胞活力长达 48 h^[11]。值得一提的是, 在采集样本及处理样本时, 必须严格执行无菌操作, 以防止污染, 降低植入的失败率。

1.2 工具小鼠的选择

大量实验研究表明, 具有免疫缺陷的小鼠更易接收样本, 然而市面上有四种免疫缺陷小鼠系, 它们分别是裸鼠 (nude mice)、重度联合免疫缺陷小鼠 (severe combined immunodeficiency mice, SCID)、非

肥胖糖尿病/重度联合免疫缺陷小鼠 (non-obese diabetic mice/Severe combined immune deficiency mice, NOD/SCID) 以及 NOG 小鼠。有研究者开发了一种通过肿瘤植入指数 (tumor engraftment index, TEI) 定量评估各种小鼠免疫缺陷的方法, 用于帮助实验者们选择合适的研究模型, 其中, NOD-scid-IL2Rg^{-/-} (NSG) 的 TEI 得分最高, 即免疫缺陷程度最大, 适合作为多种人源肿瘤组织的移植宿主^[12], 而 NOD.Cg-Prkdc-scidIL2rgtm1Sug/JicCr1 (NOG) 小鼠的异种移植成功率高、生存时间长等特点也是异种移植良好的模型^[13]。

1.3 移植部位和方式的选择

距离成功的最后一步便是选择恰当的移植方式, 较常见的有皮下移植、肾包膜移植以及原位移植。皮下移植操作简便, 且易于观察和检测移植瘤的大小, 但移植失败率较高, 也无法适用于肿瘤转移的研究; 肾包膜移植操作难度较大但成瘤率较高, 现有研究表明七甲川菁染料 (heptamethine cyanine dyes) 具有肿瘤成像和靶分子的双重功能, 已经可以用于筛选多个不同类型的移植于肾包膜内的 PDX 模型, 包括胃癌、肝细胞癌 (hepatocellular, HCC) 和肾癌 (renal carcinoma, RCC) 等^[14]。原位移植因其容易发生转移的特性, 所以常常用于建立胃癌转移模型。王洁等^[15]利用临床肿瘤标本成功建立胃癌转移模型并验证了移植瘤组织结构与患者基本保持一致。

2 胃癌 PDX 模型的研究应用

2.1 个体化治疗

胃癌 PDX 模型已被证实其肿瘤在病理学特点、遗传表征及对药物反应方面均与原发瘤保持高度一致^[16], 于是, “小鼠替身” 的概念便被引入, 它们代替病人去测试不同药物方案的治疗效果, 从中筛选出最有效的治疗方案, 大大减少了患者因无效治疗而损失的时间及经济成本。众所周知, 曲妥珠单抗在改善 HER-2 阳性胃癌患者的治疗效果中发挥了重要作用。但是, 一旦疾病进展, 就缺乏二线治疗的证据。受此启发, Aguilar-Mahecha 等^[17]将一例 HER-2 阳性胃癌伴有肺肝转移的患者进行“阿凡达” 试验, 以测试 T-DM1 能否作为该患者的二线治疗药物。其中治疗决策由 PDX 数据指导, 并用连续血液标本 ctDNA 标记监测治疗反应。研究结果表明, 在治疗选择有限的患者中, 使用 PDX 模型识别

个性化有效疗法是十分可行的,并且 ctDNA 的水平是反应和疾病进展的敏感预测指标,并且优于 CEA 测试。

2.2 潜在靶点的验证与靶向药物的研究

到目前为止,适用于胃癌患者的靶向治疗药物品种并不多,所以,潜在靶点的探索和新型靶向药物的研究至关重要。近几年来,PDX 模型为潜在靶点方面做出了不少的贡献。例如,Wang 等^[18]建立了 9 个 PDX 模型,验证了一些关键分子如 EGFR、HER-3、MET 和 PDL-1,并在其中的一个 PDX 模型中发现携带 c-Met 或 FGFR-2 基因扩增的大部分胃癌患者可以受益于 c-Met 或 FGFR-2 靶向治疗或联合靶向治疗。Zhu 等^[19]研究发现了抗 CLDN18.2 ADC 和抗 CLDN18.2 CD3 双特异性分子对已建立的胃和胰腺腺癌患者来源的肿瘤具有疗效,证实了 CLDN18.2 是治疗胃和胰腺腺癌的潜在药物靶标。Seo 等^[20]首次报告 GPR177 在胃癌患者中高表达,建立胃癌 PDX 模型表明 GPR177 可作为预后标志物的新型候选药物,也是胃癌患者有治疗希望的靶标。Zhang 等^[21]通过 PDX 模型验证了环状 RNA circNRIP1 的肿瘤促进剂作用,发现 circNRIP1 抑制剂可通过 AKT1/mTOR 信号传导途径阻断胃癌细胞的恶性行为,为 circNRIP1 抑制剂用于胃癌治疗提供了依据。Corso 等^[22]建立了一个包括 100 位患者来源的异种移植、原代细胞系和细胞质的广泛、多层次的胃癌模型平台。根据组织学、微卫星稳定性、Epstein-Barr 病毒(EBV)状态和分子结构对样本进行分类,从中鉴定了 micro satellite instability (MSI) 信号通路,并有助于进展期胃癌的精准治疗。

与此同时,一些新的生物标志物也在 PDX 模型中得到验证。例如,Li 等^[23]发现患者血浆 cfDNA 中羟甲基胞嘧啶(5-Hydroxymethylcytosine 5hmC)水平升高的基因富含 PDX 模型血浆 cfDNA 中 5hmC 水平较高的基因,验证了癌症患者血浆 cfDNA 与原发肿瘤的相关性,表明循环 cfDNA 的 5hmC 生物标志物对结直肠癌和胃癌的预测能力很强,优于传统生物标志物。近期的一项研究建立胃癌 PDX 模型验证了 Tfr1 是胃癌的潜在识别生物标志物,并发现负载阿霉素的 HF_n 纳米载体(doxorubicin HF_n nanocarrier, HF_n-Dox)对 GC-PDX 肿瘤具有优异的抗肿瘤作用,为疾病的诊断和治疗提供了新的方法^[24]。

PDX 模型在靶向药物研究方面也发挥了自身

的价值,例如,Chen 等^[25]采用分子谱清晰的 5 株人 GC 细胞系和 8 个患者源性异种移植瘤(PDX)模型评价阿法替尼的抗肿瘤活性和机制,发现阿法替尼对 EGFR/HER2 高扩增(拷贝数 26)或过表达(HC34)的 PDX 模型具有很强的抗肿瘤作用,为未来的临床开发阿法替尼作为单一疗法或联合治疗胃癌提供了强有力的证据。

2.3 人-鼠共临床试验

“共同临床试验”结合了 PDX 模型临床前实验和患者 I/II 期临床试验的一种研究,旨在开发个性化抗癌治疗的精密医学^[26]。一项奥拉帕利(olaparib)和替莫唑胺(temozolomide)联合治疗方案在复发性小细胞肺癌(small-cell lung cancer, SCLC)患者中的 I/II 期研究以及在患者源性异种移植瘤(PDXs)中进行生物标志物发现的联合临床试验研究中发现此方案在来自 4 名患者的 PDX 模型中的疗效与在现实中看到的情况相同,并且在 PDX 模型中对“OT”的敏感性和耐药性的候选生物标志物,也在患者样品中得到了验证^[27]。然而遗憾的是,关于胃癌的相关研究寥寥无几,可能与现在胃癌 PDX 库的 PDX 数量较少有关,所以,胃癌 PDX 模型还有很大的前景,等待更多的研究者们去探索和挖掘。

3 建立胃癌 PDX 模型的挑战

3.1 淋巴瘤的转化

与其他肿瘤 PDX 模型不同的是,胃癌 PDX 模型有着较高的淋巴瘤(lymph-gland, LT)发生率^[28]。对于形成这些 LT 的原因,不同的人有着不同的观点,一些人认为是来源于患者的肿瘤浸润淋巴细胞的被激活和过度生长^[29]。一些人认为,在人体内处于潜伏状态的 EBV 感染的 B 细胞,在被移植到缺乏功能性免疫细胞的小鼠后,活化形成了淋巴瘤^[22]。还有一些人认为,慢性炎症引起淋巴细胞浸润增加,而胃癌病例中的基底炎症发生率高,于是增加了胃癌 PDX LT 的形成率^[28-31]。目前,有研究表明,常规利妥昔单抗给药对减少肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)和肝细胞癌 PDX 模型中淋巴瘤的产生效果显著,但尚无有效的方法来预防 EBV 相关的 B 细胞淋巴瘤^[32]。

3.2 建模时间长

肿瘤异种移植通常需要漫长的 4~8 个月的等待,还需要产生足够的组织来试验药物疗效。而晚期患者并没有足够的时间也没有足够的金钱,所

以,缩短建模时间以及加快药物敏感性测试显得尤为重要。对于前者,有学者提出以斑马鱼胚胎作为受体构建胃癌 PDX 模型可相对节约时间成本^[33];对于后者,有研究者开发了一种 miniPDX 模型,将患者来源的肿瘤细胞注入中空纤维胶囊内,快速有效地检测药物敏感性的方法^[34]。此方法在一例 Mini-PDX 模型结合 DNA-WES/RNA 分析指导转移性十二指肠腺癌患者个体化治疗的研究中得到验证^[35]。

3.3 传代不稳定性

在连续传代过程中,人类基质逐渐被小鼠基质而取代,导致肿瘤的特殊调节机制以及诸如间质液压力等物理特性的改变,从而扰乱肿瘤微环境,使得相关药物的研究存在较大的误差^[36]。一项针对 24 种癌症的 1110 个 PDX 样本的研究发现,在 PDX 传代期间获得的拷贝数改变 (copy number alteration, CNA) 与患者肿瘤进展期间获得的拷贝数改变有所不同,于是基因组改变是否会对模型产生负面影响的问题也随之而来^[37]。

3.4 无法评估免疫疗法

如前所述,建立 PDX 模型的关键之一是使用免疫缺陷宿主菌株进行肿瘤植入和繁殖。因此无法准确评估免疫疗法,例如疫苗和免疫调节剂以及激活抗肿瘤免疫系统的药物疗效^[38]。Lin 等^[39]将人类 CD34 + HSPC 或 PBMC 移植到 CDX 或 PDX 小鼠模型中,成功建立了 PBMCs-CDXs, PBMCs-PDX 和 auto-PBMCs-PDX 人源化免疫重建小鼠系统模型,为药物开发,评估免疫疗法以及指导临床决策提供有希望的平台。

3.5 保存困难,耗费较大

为了 PDX 模型后续再移植效率的提高,实验室需要有长期的低温有效冷冻保存的条件。并且,以该类模型为基础的肿瘤精准医学研究需要研究者投入大量的人力物力财力。目前,全球已建成的 PDX 库包括美国国家癌症研究所 (NCI) 的患者模型存储库、异种移植公共存储库 (PRoXe)、欧洲 EuroPDX 资源等大规模 PDX 模型平台^[40],都是国家级多机构平台通过一系列复杂而困难的程序以确保实验方案的实施。而人源性类器官 (patient-derived organoids, PDOs) 是经过体外三维培养构建的多细胞团,不仅能够无限增值,还可以通过基因改造技术,实现疾病模型的建立,相对 PDX 模型来说可以节省大量的时间与资源^[41-42]。

4 总结

现如今,癌症的研究朝着精准医学发展,强调个体化治疗,但是在个性之中也别忽视了共性。目前已有多个胃癌 PDX 模型库,涵盖了常见的病理类型、甲胎蛋白 AFP 分泌型及 HER2 阳性型^[43],为精准医学提供了良好的研究平台,但是,库中模型数量还远远达不到临床试验的需求,因此,更大样本量的胃癌 PDX 库的建立需要后继者们共同来完成。与此同时,胃类器官及胃癌类器官与 PDX 互相补充,联合使用,进一步完善了肿瘤体外及体内的研究设计。相信在不久的将来,治疗手段的丰富应用,抗胃癌药物的大量研发会使胃癌病人对疾病不再恐惧。

参考文献:

- [1] 杨之洵. 中国胃癌发病趋势及预测 [J]. 中国肿瘤, 2019, 28 (5): 321-326.
- [2] 白慧霞. 中国胃癌发病率及死亡率研究进展 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(7): 192.
- [3] Choi YY, Lee JE, Kim H, et al. Establishment and characterisation of patient-derived xenografts as preclinical models for gastric cancer [J]. Sci Rep, 2016, 6: 22172.
- [4] Cho SY. Patient-derived xenografts as compatible models for precision oncology [J]. Lab Anim Res, 2020, 36: 14.
- [5] Garraway LA, Verweij J, Ballman KV. Precision oncology: an overview [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(15): 1803-1805.
- [6] Kuwata T, Yanagihara K, Iino Y, et al. Establishment of novel gastric cancer patient-derived xenografts and cell lines: pathological comparison between primary tumor, patient-derived, and cell-line derived xenografts [J]. Cells, 2019, 8(6): 585.
- [7] 方天, 黄海荣, 程熙, 等. 肺癌人源性肿瘤组织异种移植模型的组织学变化及其 p63、napsin A 和 TTF-1 的表达差异 [J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(9): 60-64.
- [8] Rosfjord E, Lucas J, Li G, et al. Advances in patient-derived tumor xenografts: from target identification to predicting clinical response rates in oncology [J]. Biochem Pharmacol, 2014, 91 (2): 135-143.
- [9] Gao H, Korn JM, Ferretti S, et al. High-throughput screening using patient-derived tumor xenografts to predict clinical trial drug response [J]. Nat Med, 2015, 21(11): 1318-1325.
- [10] Francesco G, Tabbò Fabrizio, Luca B, et al. The influence of tissue ischemia time on RNA integrity and patient-derived xenografts (PDX) engraftment rate in a non-small cell lung cancer (NSCLC) biobank [J]. PLoS One, 2016, 11 (1): e0145100.
- [11] Marissa M, Mccarthy CR, Kulick AR, et al. Establishing and maintaining an extensive library of patient-derived xenograft models [J]. Front Oncol, 2018, 8: 19.
- [12] Ye W, Jiang Z, Li GX, et al. Quantitative evaluation of the

- immunodeficiency of a mouse strain by tumor engraftments [J]. *J Hematol Oncol*, 2015, 8: 59.
- [13] 李媛, 闫平. 免疫缺陷小鼠平台上的人肿瘤异种移植研究进展 [J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2012, 33(1): 137-140.
- [14] 师长宏. 七甲川萜类化合物在肿瘤模型活体成像研究中的应用 [J]. *实验动物与比较医学*, 2019, 39(5): 337-341.
- [15] 王洁, 赵宁宁, 张彩勤, 等. 基于临床肿瘤标本的胃癌转移模型建立 [J]. *中国实验动物学报*, 2019, 27(1): 7-12.
- [16] Choi YY, Lee JE, Kim H, et al. Establishment and characterisation of patient-derived xenografts as preclinical models for gastric cancer [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 22172.
- [17] Aguilar-Mahecha A, Joseph S, Cavallone L, et al. Precision medicine tools to guide therapy and monitor response to treatment in a HER-2+ gastric cancer patient: Case report [J]. *Front Oncol*, 2019 (9): 698.
- [18] Wang H, Lu J, Tang J, et al. Establishment of patient-derived gastric cancer xenografts: a useful tool for preclinical evaluation of targeted therapies involving alterations in HER-2, MET and FGFR2 signaling pathways [J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 191.
- [19] Zhu G, Foletti D, Liu X, et al. Targeting CLDN18. 2 by CD3 bispecific and ADC modalities for the treatments of gastric and pancreatic cancer [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 8420.
- [20] Seo J, Kee HJ, Choi HJ, et al. Inhibition of Wntless/GPR177 suppresses gastric tumorigenesis [J]. *BMB Reports*, 2018, 51(5): 255-260.
- [21] Zhang X, Wang S, Wang H, et al. Circular RNA circNRP1 acts as a microRNA-149-5p sponge to promote gastric cancer progression via the AKT1/mTOR pathway [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 20.
- [22] Corso S, Isella C, Bellomo SE, et al. A comprehensive PDX gastric cancer collection captures cancer cell-intrinsic transcriptional MSI traits [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(22): 5884-5896.
- [23] Li W, Zhang X, Lu X, et al. 5-Hydroxymethylcytosine signatures in circulating cell-free DNA as diagnostic biomarkers for human cancers [J]. *Cell Res*, 2017, 27(10): 1243-1257.
- [24] Cheng X, Fan K, Wang L, et al. TIR1 binding with H-ferritin nanocarrier achieves prognostic diagnosis and enhances the therapeutic efficacy in clinical gastric cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 92.
- [25] Chen Z, Liu Z, Zhang M, et al. EPHA2 blockade reverses acquired resistance to afatinib induced by EPHA2-mediated MAPK pathway activation in gastric cancer cells and avatar mice [J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(9): 2440-2449.
- [26] Clohessy JG, Pandolfi PP. Mouse hospital and co-clinical trial project from bench to bedside [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2015, 12(8): 491-498.
- [27] Farago AF, Drapkin BJ, Charles A, et al. Abstract CT048: Phase 1/2 study of olaparib tablets and temozolomide in patients with small cell lung cancer (SCLC) following failure of prior chemotherapy [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(13): CT048-CT048.
- [28] Zhang L, Liu Y, Wang X, et al. The extent of inflammatory infiltration in primary cancer tissues is associated with lymphomagenesis in immunodeficient mice [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 9447.
- [29] Nelson, BH. CD20⁺ B cells: The other tumor-infiltrating lymphocytes [J]. *J Immunol*, 2010, 185(9): 4977-4982.
- [30] 师长宏. 肿瘤患者来源的异种移植 (PDX) 模型 [J]. *实验动物与比较医学*, 2018, 38(3): 165-168.
- [31] Fujii E, Kato A, Chen YJ, et al. Characterization of EBV-related lymphoproliferative lesions arising in donor lymphocytes of transplanted human tumor tissues in the NOG mouse [J]. *Exp Anim*, 2014, 63(3): 289-296.
- [32] Leiting JL, Hernandez MC, Yang L, et al. Rituximab decreases lymphoproliferative tumor formation in hepatopancreaticobiliary and gastrointestinal cancer patient-derived xenografts [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 5901.
- [33] Wu JQ, Zhai J, Li CY, et al. Patient-derived xenograft in zebrafish embryos: a new platform for translational research in gastric cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 160.
- [34] Zhang F, Wang W, Long Y, et al. Characterization of drug responses of mini patient-derived xenografts in mice for predicting cancer patient clinical therapeutic response [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2018, 38(1): 60.
- [35] Zhao P, Chen H, Wen D, et al. Personalized treatment based on mini patient-derived xenografts and WES/RNA sequencing in a patient with metastatic duodenal adenocarcinoma [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2018, 38(1): 54.
- [36] Junttila MR, Sauvage FJ. Influence of tumour micro-environment heterogeneity on therapeutic response [J]. *Nature*, 2013, 501(7467): 346-354.
- [37] Ben-David U, Ha G, Tseng YY, et al. Patient-derived xenografts undergo mouse-specific tumor evolution [J]. *Nat Genet*, 2017, 49(11): 1567-1575.
- [38] Yoshida, GJ. Applications of patient-derived tumor xenograft models and tumor organoids [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 4.
- [39] Lin S, Huang G, Cheng L, et al. Establishment of peripheral blood mononuclear cell-derived humanized lung cancer mouse models for studying efficacy of PD-L1/PD-1 targeted immunotherapy [J]. *MAbs*, 2018, 10(8): 1301-1311.
- [40] Byrne AT, Alferez DG, Amant F, et al. Interrogating open issues in cancer precision medicine with patient-derived xenograft [J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(4): 254-268.
- [41] 刘宏飞, 陈晓红, 黄志刚, 等. 类器官和人源性肿瘤组织异种移植模型在肿瘤研究中的应用 [J]. *中国比较医学杂志*, 2019, 29(3): 103-108, 122.
- [42] 范圣先, 尹健一, 王萌, 等. 胃类器官及胃癌类器官的构建与应用 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2018, 21(11): 1315-1320.
- [43] 徐农, 徐馨, 毛晨宇, 等. 基于 PDX 模型的胃癌个性化治疗研究进展 [J]. *中国肿瘤临床*, 2018, 45(18): 922-925.

[收稿日期] 2020-06-10