

# 基于胰腺癌患者来源异种移植模型的化疗药物筛选

张贺<sup>1,2</sup>, 陈薛<sup>1</sup>, 张彩勤<sup>1</sup>, 赵勇<sup>1</sup>, 谭邓旭<sup>1</sup>, 师长宏<sup>1\*</sup>

(1. 第四军医大学实验动物中心, 西安 710032; 2. 原沈阳军区总医院医务部, 沈阳 110015)

**【摘要】 目的** 利用胰腺癌 PDX 模型, 评估临床化疗药物治疗效果, 筛选个体化治疗方案。**方法** 将新鲜的胰腺癌手术标本移植裸鼠皮下, 建立 PDX 模型并稳定传代; 利用 STR 基因分型检测 PDX 模型肿瘤组织的溯源性; 选择临床使用的奥沙利铂、吉西他滨和伊立替康三种化疗药物进行治疗, 并测量肿瘤体积; 利用 TGD 值数学模型方法, 辅以血浆 CA19-9 检测评估三种化疗药物的治疗效果。**结果** PDX 模型肿瘤组织样本的溯源性为 99.99%, 与原发瘤保持一致; 与对照组相比, 伊立替康组和吉西他滨组均具有显著的治疗效果 ( $P=0.001$ ), 且吉西他滨抑瘤效果更为明显; 伊立替康的药物毒性作用最小, 吉西他滨次之。**结论** 成功建立胰腺癌 PDX 模型并稳定传代, 通过 TGD 值数学模型法筛选, 发现吉西他滨抑制肿瘤生长效果最为显著, 推荐其作为该胰腺癌个体化治疗首选药物。

**【关键词】** 胰腺癌; PDX 模型; 个体化治疗; 药物筛选; TGD 值数学模型

**【中图分类号】** Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2018) 01-0029-07

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2018.01.005

## Chemotherapeutic drug screening based on patient-derived pancreatic cancer xenograft (PDX) models

ZHANG He<sup>1,2</sup>, CHEN Xue<sup>1</sup>, ZHANG Caiqin<sup>1</sup>, ZHAO Yong<sup>1</sup>, TAN Dengxu<sup>1</sup>, SHI Changhong<sup>1\*</sup>

(1. Laboratory Animal Center, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China. 2. Department of Medical Administration, the General Hospital of Shenyang Military Region, Shenyang 110015)

Corresponding author: SHI Changhong. E-mail: changhong@fmmu.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To evaluate the therapeutic effect of chemotherapeutic drugs on pancreatic carcinoma based on patient-derived xenograft (PDX) models, and to screen an individualized treatment strategy. **Methods** Fresh human pancreatic carcinoma tissues were subcutaneously transplanted into nude mice to establish PDX models which could be stably passaged. The traceability of PDX models was determined by STR analysis. The PDX models were treated with three different clinical chemotherapeutic drugs oxaliplatin, gemcitabine and irinotecan, respectively, and the tumor volumes were measured at different times. The therapeutic effect of those drugs was assessed by TGD mathematical model and plasma CA19-9 test. **Results** The traceability of patient-derived xenograft samples was up to 99.99%. Compared with the control group, the treatment with irinotecan and gemcitabine inhibited tumor growth significantly ( $P=0.001$ ), and gemcitabine had even better result. The minimum toxic effect in the mice was induced by irinotecan treatment, followed by gemcitabine treatment. **Conclusions** Pancreatic carcinoma PDX models are successfully established and can be stably passaged. Gemcitabine shows the most inhibitory effect on tumor growth based on TGD mathematical model assessment, and deserves to be recommended as the preferred drug for individual treatment of pancreatic carcinoma.

**【Key words】** pancreatic carcinoma; patient-derived xenograft (PDX) model; individualized treatment; drug screening; TGD mathematic model; nude mice

Conflict of interest statement: We declare that we have no conflict of interest statement.

**【基金项目】** 国家自然科学基金 (No. 31572340, No. 31772546); 军队实验动物专项课题 (No. SYDW2016-006)。

Funded by National Natural Science Foundation of China (No. 315723240, No. 31772546); Laboratory Animal Foundation of Military (No. SYDW2016-006)。

**【作者简介】** 张贺 (1981-), 博士生, 主治医师, 研究方向: 人类疾病动物模型制作。E-mail: alwayszhz@163.com

**【通信作者】** 师长宏 (1973-), 教授, 博士生导师。E-mail: changhong@fmmu.edu.cn

胰腺癌是一种恶性程度很高的消化系统肿瘤<sup>[1]</sup>,根据美国癌症协会(American Cancer Society, ACS)统计,胰腺癌死亡率列癌症相关死亡率第 4 位<sup>[2-3]</sup>,在我国位列恶性肿瘤发病率第 7 位<sup>[4]</sup>。胰腺癌患者确诊时多为晚期,临床疗效十分有限,5 年生存率低至 6%,约 20% 的患者有手术机会,术后 5 年生存率仅为 25%<sup>[1]</sup>。因此提高胰腺癌临床治疗并筛选出适合的个体化治疗药物至关重要。

随着肿瘤生物学的发展,越来越多的新技术应用于肿瘤研究。人源异种移植技术(patient-derived xenograft, PDX)应用于肿瘤生物学研究,使得人们对肿瘤的特性有了更进一步的了解。利用免疫缺陷小鼠,建立肿瘤 PDX 模型能够很好地保持患者肿瘤的遗传特性和异质性<sup>[5]</sup>。有研究证实 PDX 模型保持了原发肿瘤的病理学特征和生物学特性,临床一致性高,具有靶向性药物筛选的独特优势。PDX 模型的药物筛选结果可以指导临床用药<sup>[6]</sup>,避免了无效化疗药物对患者的毒副作用,节省患者的时间和费用,为肿瘤个体化治疗的提供了新思路<sup>[7]</sup>。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 实验动物

30 只 SPF 级雄性裸鼠,6~7 周龄,体重 22~25 g,由常州卡文斯实验动物有限公司提供【SCXK(苏)2016-0010】。饲养于第四军医大学实验动物中心 SPF 级屏障设施中【SYXK(陕)2014-001】。环境温度 23~25℃,相对湿度 40%,12 h 昼夜交替,饲料经辐照处理,饮用水经高压灭菌处理,动物自由摄食和饮水。

#### 1.1.2 伦理审查及肿瘤标本

本研究动物实验通过了第四军医大学实验动物福利及伦理委员会批准(编号:14013)。胰腺癌肿瘤标本(编号:D64310)来自第四军医大学西京医院消化病医院,肿瘤标本的取得经过患者本人及家属同意,并签署知情同意书,仅供实验研究。人体标本实验均通过西京医院医学伦理委员会的批准(批准编号:2015432)。

#### 1.1.3 试剂及药物

基质胶由美国 BD 公司生产,DMSO 购自 Sigma 公司,胎牛血清由浙江天杭生物科技股份有限公司生产,苏木精和伊红染色液购自北京雷根(Leagene)生物技术有限公司,组织基因组 DNA 提取试剂盒由

天根生化科技(北京)有限公司生产。临床三种注射用化疗药物盐酸吉西他滨(商品名称:健择 Gemzar)、奥沙利铂和盐酸伊立替康注射液(商品名称:开普拓/CAMPTO)分别购自美国 Eli Lilly and Company 公司、中国齐鲁制药(海南)有限公司和 Pfizer(Perth) Pty Limited Technology Park 公司。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 PDX 模型的建立和肿瘤组织溯源性检测

将患者新鲜的肿瘤组织(命名为 P0 代)剪碎为 3 mm<sup>3</sup>,混合适量的基质胶,利用穿刺针移植到裸鼠背部皮下,命名为 P1 代,成瘤后生长至 800 mm<sup>3</sup>~1 000 mm<sup>3</sup>时,异氟烷麻醉小鼠,手术获取肿瘤组织,在另一只裸鼠皮下进行传代,命名为 P2 代,以此类推。冻存肿瘤组织(冻存液成分为:10% DMSO + 90% 胎牛血清)。取 P3 代瘤组织,利用试剂盒提取基因组 DNA,送西京医院司法鉴定中心进行 STR 基因分型检测。

#### 1.2.2 实验分组及药物治疗

将 P3 代肿瘤剪成 1 mm<sup>3</sup> 组织块,分别接种于 30 只裸鼠皮下。待瘤组织长至 100 mm<sup>3</sup>~150 mm<sup>3</sup>时,随机分为四组( $n=5$ ):对照组(control)、盐酸吉西他滨治疗组(gemcitabine)、奥沙利铂治疗组(oxaliplatin)和盐酸伊立替康治疗组(irinotecan)。药物浓度、给药方式和给药频率,见表 1。利用游标卡尺测量肿瘤体积,分别测量皮下肿瘤的长度( $l$ )和宽度( $w$ ),肿瘤体积( $V$ )计算公式为: $V=1/2 \times (w^2 \times l)$ 。

奥沙利铂治疗组,药物浓度为 5 mg/kg,每周注射 3 次;盐酸吉西他滨治疗组,药物浓度为 50 mg/kg,每周注射 2 次;盐酸伊立替康治疗组,药物浓度为 100 mg/kg,每周注射 1 次;均为腹腔注射。

#### 1.2.3 药物疗效的评价

治疗开始后每周测量肿瘤体积两次,当瘤体积达到 1000 mm<sup>3</sup> 或饲养天数达到 48 d,无论哪个数据先到即终止该组实验。根据文献<sup>[8]</sup>提供的方法,建立 TGD 值数学模型。

$$TTE = \frac{\log_{10}(\text{endpoint volume}) - b}{m}$$

$$TGD = T - C$$

采用 TGD(tumor growth delay)值评价治疗效果<sup>[8]</sup>,T 表示某治疗组 TTE 值的中位数,C 表示对照组 TTE 值的中位数,均以 d 为单位,TGD 值与对照组差异呈正相关。TTE 值(time to endpoint)表示达到治疗终点的时间,以 d 为单位;endpoint volume 表

示到达治疗终点时的肿瘤体积,以  $\text{mm}^3$  为单位;取每一个测量时间点的肿瘤体积对数,并绘制线性关系曲线,  $m$  为斜率,  $b$  为截距,横坐标为实验进展天数,纵坐标为肿瘤体积对数。将 endpoint volume 代入公式,本实验 endpoint volume 为  $1000 \text{ mm}^3$ ,计算 TTE 值。任何没有达到终点体积  $1000 \text{ mm}^3$  的实验对象, TTE 值以实验整体结束时间为准。如果出现治疗相关的动物死亡,如药物毒性作用,该动物的 TTE 值以死亡时间计算;如果出现非治疗相关动物死亡,如饮食或环境因素等,不予计算该动物的 TTE 值。

1.2.4 肿瘤组织的形态学观察

取肿瘤组织,4% 多聚甲醛固定,石蜡包埋切片,进行 HE 染色,光学显微镜下观察。

1.2.5 血浆中 CA19-9 的检测

治疗结束后,各组 PDX 模型心脏采血,  $5000 \text{ r/min}$  离心  $10 \text{ min}$ ,分离上层血浆,送西京医院检验科检测 CA19-9 含量。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件对数据进行分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,部分计量资料以 median 表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验。

2 结果

2.1 PDX 模型肿瘤的生长曲线

根据 PDX 模型肿瘤生长情况,连续测定肿瘤体积,绘制标本 D64310 移植瘤的生长曲线,见图 1。生长曲线显示肿瘤呈现指数生长趋势,符合肿瘤生长的特点。

2.2 肿瘤组织溯源性 STR 检测

STR 检测显示检测所用的十六个基因座均检测到信号,见图 2。表明经过传代后, P3 代肿瘤组织与患者术后 P0 代肿瘤组织同源性为 99.99%。

2.3 肿瘤组织形态学观察

瘤组织 HE 染色后,对比原发瘤与裸鼠不同代瘤组织形态,结果见图 3,肿瘤组织腺体生长丰富,肿瘤细胞处于增值旺盛阶段,原发瘤(P0 代)组织形态与裸鼠 P1 代、P2 代和 P3 代移植瘤无明显差异。

2.4 疗效评价及药物筛选

药物的治疗效果通过肿瘤体积的变化进行评价。根据实验动物福利及伦理要求,当肿瘤体积过大,影响动物正常的生理活动时,应停止实验。同时,肿瘤体积和重量呈正相关,随着肿瘤体积的增

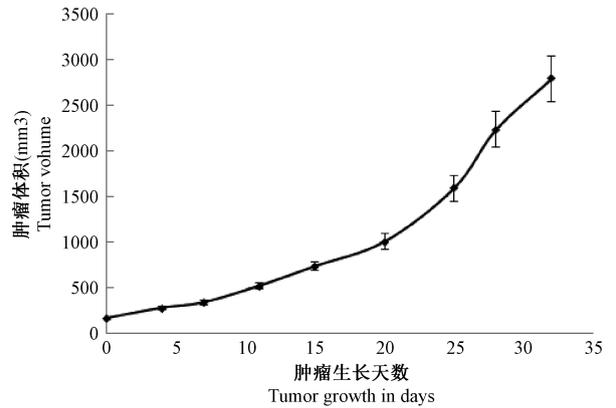


图 1 PDX 模型生长曲线

Fig. 1 Growth curve of PDX model

加,其重量占裸鼠体重的比例也越高,通过体重评价药物毒性作用的可行性就越低。本研究项目中肿瘤体积达到  $1000 \text{ mm}^3$  时,终止该组实验。肿瘤体积的变化趋势见图 4a。

各实验组肿瘤体积变化趋势用中位数表示。如图所示,对照组肿瘤体积增长最明显,呈指数生长趋势,在第 20 天左右时,体积达到  $1000 \text{ mm}^3$ ,即终止实验;奥沙利铂治疗组肿瘤体积增大趋势仅次于对照组,在第 32 天测量肿瘤体积时,达到  $1000 \text{ mm}^3$ ,终止实验;盐酸伊立替康治疗组治疗开始时肿瘤体积增大趋势明显,在第 20 天以后,变化趋势较为平缓,体积基本稳定在  $500 \text{ mm}^3$  左右,到达第 48 天时终止实验;盐酸吉西他滨治疗组肿瘤呈减小的趋势,肿瘤体积变化趋势很平稳,体积一直维持在  $200 \text{ mm}^3$  之内,到达第 48 天时终止实验。

采用 TGD 值数学模型法来评价临床化治疗效果,确定药物筛选结果,见表 1。

表 1 治疗效果评价表

Tab. 1 Evaluation of the therapeutic effects

组别 Groups	Median			P
	TTE	m	TGD	
对照组 (Control)	20.7	0.0383	-	-
奥沙利铂 (Oxaliplatin)	30.4	0.0245	9.7	0.05
吉西他滨 (Gemcitabine)	48	-0.0098	27.3	0.001 **
伊立替康 (Irinotecan)	48	0.0056	27.3	0.001 **

注:盐酸吉西他滨治疗组、盐酸伊立替康治疗组分别与对照组相比差异有显著性, \*\*  $P < 0.01$ 。

Note. Gemcitabine and Irinotecan compared with control respectively, \*\*  $P < 0.01$ .

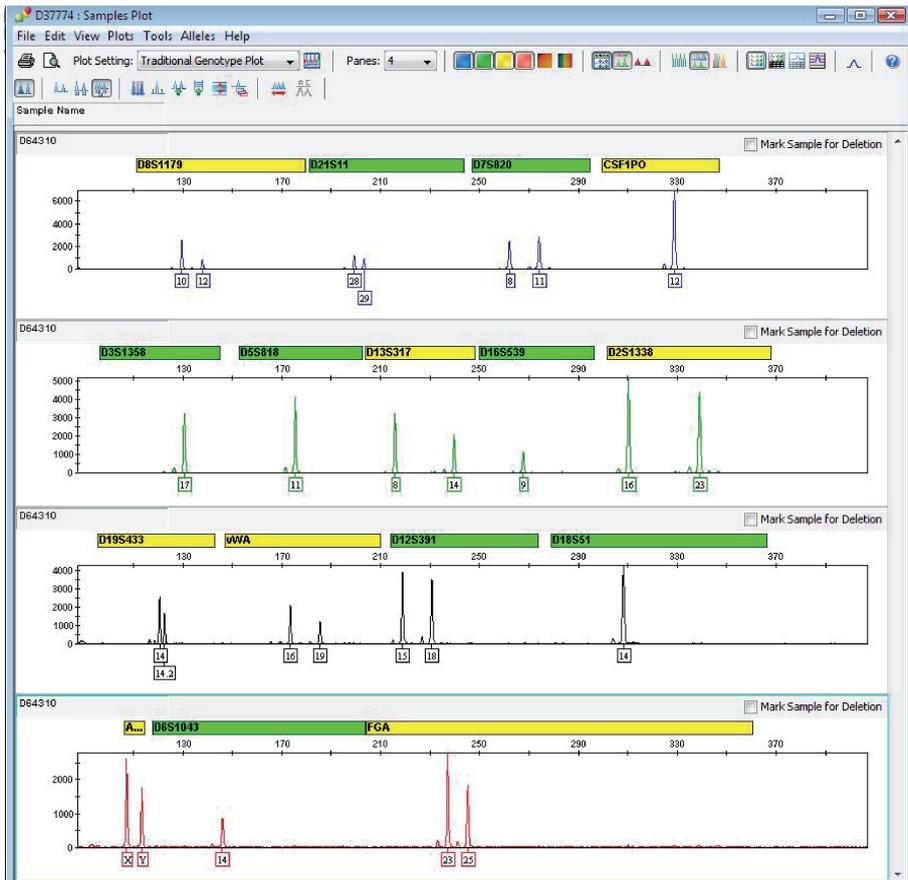
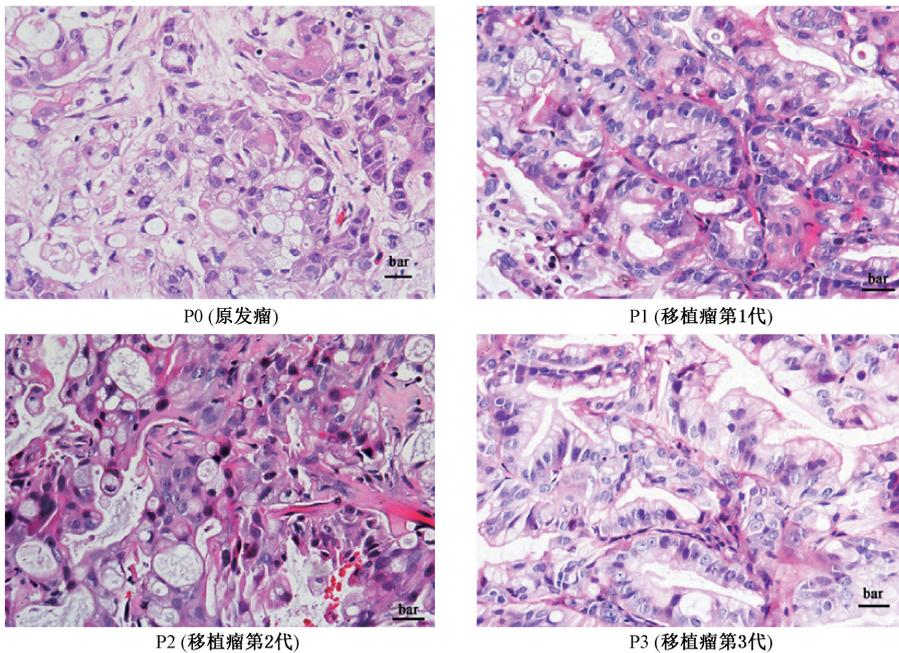


图 2 STR 检测结果

Fig. 2 Results of STR detection

图 3 肿瘤组织各代 HE 染色结果 (bar = 20  $\mu\text{m}$ )Fig. 3 Histology of tumor samples from different passages (HE staining, bar = 20  $\mu\text{m}$ )

对照组 TTE 值最小,表明该组达到肿瘤体积终点用时最短,奥沙利铂治疗组次之,盐酸伊立替康治疗组和盐酸吉西他滨治疗组理论上达到肿瘤体积终点用时很长或不会达到肿瘤体积终点,采用实验终点时间作为 TTE 值;对照组 m 值最大,奥沙利铂治疗组次之,盐酸伊立替康治疗组 m 值为正数最小,三组肿瘤体积呈增长趋势,盐酸吉西他滨治疗组 m 值为负数,表明该组肿瘤体积呈减小趋势。盐酸伊立替康治疗组和盐酸吉西他滨治疗组两组 TGD 值最大,奥沙利铂治疗组最小。采用独立样本 *t* 检验方法对比治疗组和对照组,盐酸伊立替康治疗组和盐酸吉西他滨治疗组两组  $P=0.001$ ,差异有显著性。

### 2.5 药物毒性评价结果

通过对裸鼠体重和状态的观察,进行药物毒性评价。当裸鼠体重下降高于本身体重的 20% 时,药物累计剂量为裸鼠的最大耐受剂量(maximum tolerated dose, MTD),此时停止治疗。待体重恢复时继续治疗,停药时裸鼠的体重和肿瘤体积连续称量。裸鼠体重变化结果,见图 4b。

如图所示,对照组体重略有下降趋势,但不显著;奥沙利铂治疗组体重下降最为明显,而且幅度最大,在实验第 15 天左右出现最低值,然后体重逐步回升,说明药物对体重影响最大,药物毒性强;盐酸吉西他滨治疗组裸鼠体重下降较明显,在第 11 天左右出现最低值,略高于奥沙利铂治疗组最低值,而后逐步回升并稳定在 20 g 以上,表明盐酸吉西他滨治疗组药物毒性小于奥沙利铂治疗组;盐酸伊立替康治疗组裸鼠体重下降最为缓慢,在第 28 天左右出现最低值,而且高于奥沙利铂治疗组和盐酸吉西他滨治疗组体重最低值,而后逐步回升稳定在 20 g 以上,该组药物对体重影响最小,表明药物毒性最小。

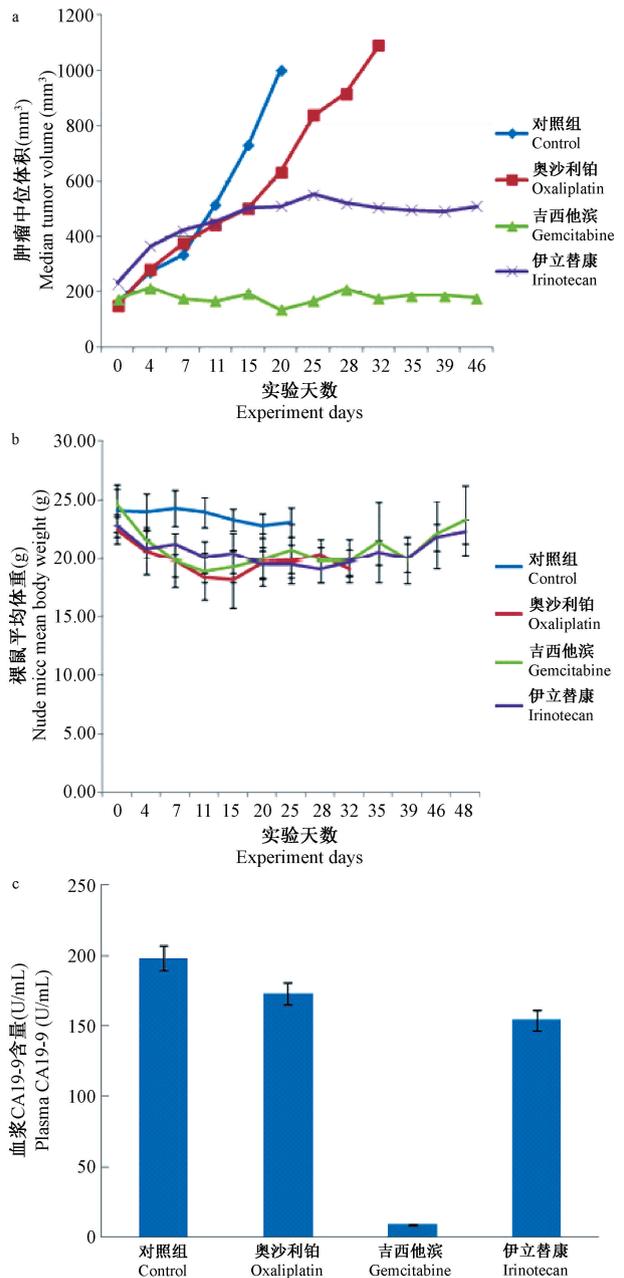
### 2.6 血浆中 CA19-9 的检测结果

血浆 CA19-9 含量是胰腺癌临床诊断的重要指标,见图 4c。在实验中可以作为治疗效果和靶向药物筛选的辅助评价指标。

盐酸吉西他滨治疗组血浆 CA19-9 含量最低,平均含量为 9.1 U/mL,盐酸伊立替康治疗组平均含量为 154 U/mL,奥沙利铂治疗组平均含量为 172.9 U/mL,对照组最高,平均含量为 198.35 U/mL。

### 2.7 各实验组组织形态学观察

各实验组瘤组织 HE 染色结果,见图 5。对照组肿瘤组织导管样腺腔丰富,癌细胞活跃;奥沙利铂治疗组腺腔减少,但是仍可见活跃癌细胞;盐酸伊立替康治疗组大部分腺腔消失,正常组织细胞替代癌细



注:a. 肿瘤体积变化趋势, b. 治疗过程体重变化趋势, c. 血浆 CA19-9 含量。

图 4 PDX 模型疗效及毒性评价

Note. a. Variation tendency of tumor volume. b. Body weight during the treatment. c. Content of plasma CA19-9.

Fig. 4 Assessment of therapeutic effect and toxicity for the PDX models

胞;盐酸吉西他滨治疗组肿瘤组织特征已经不明显,趋于正常。

## 3 讨论

PDX 模型较好的保持了原发性瘤中大多数的关键基因和信号通路活性<sup>[6,9]</sup>,能够更好的模拟肿瘤患者亲本基因学特征<sup>[10]</sup>,而且不同肿瘤患者来源的 PDX 模型其生物学和遗传学特性会有所不同,对

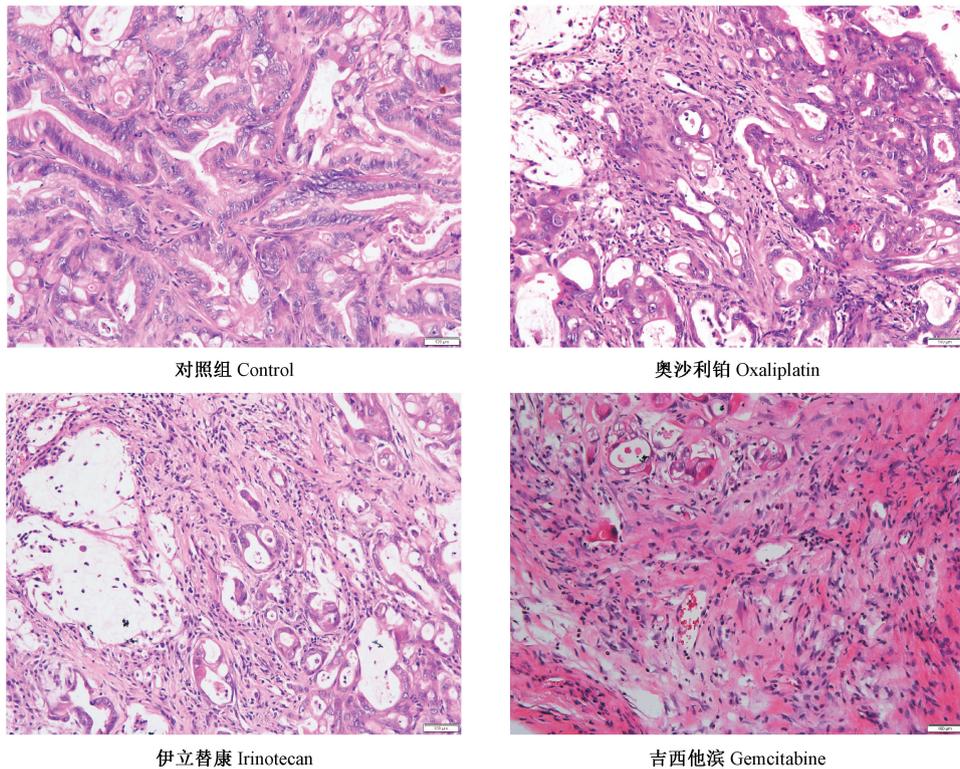


图 5 各组治疗后的组织学改变 HE 染色 (bar = 100  $\mu$ m)

Fig. 5 Histological changes of the xenograft tissues after chemotherapy (HE staining)

单一模型有效的靶向药物,不适用于来源不同的其他模型<sup>[11]</sup>。这些特征恰好满足靶向药物筛选和个体化治疗的要求,为不同肿瘤患者筛选出适合的药物,提供优化的治疗方案,克服肿瘤多药耐药等问题。因此,PDX 模型应用于肿瘤生物学实验具有独特优势<sup>[12]</sup>。目前,美国国家癌症研究所 (National Cancer Institute, NCI) 针对基因改变这一肿瘤发生发展的核心内容,在肿瘤的靶向治疗中,开发了一种新的临床实验,称为“NCI-MATCH” (NCI-Molecular Analysis for Therapy Choice)<sup>[13]</sup>,同时进行新型抗肿瘤药物的研发方面。该实验的特点是利用 PDX 模型,针对不同靶点给予针对性的靶向药物,实验分组和靶点的选择是通过基因测序来完成的,而不是按照传统的癌症病种和部位划分。这种基因水平的分组方式,不仅是个体化医疗和精准医疗的体现,也是一种共性研究,它打破了以往传统的分类界限,从不同的癌种中提取出了共性的基因学特征,更有利于靶向治疗的开展。

利用 PDX 模型进行临床化治疗和靶向药物筛选时,需要解决三个关键问题。①选择稳定传代的 PDX 模型<sup>[14]</sup>。建立 P1 代的 PDX 模型尚不能应用于实验研究,人源肿瘤的异体生长状态不稳定,应选

择生长状态稳定的 P3-P8 代模型进行实验研究<sup>[15]</sup>。②传代后 PDX 模型的溯源性评价<sup>[16]</sup>。人源肿瘤组织在裸鼠皮下进行生长,理论上肿瘤细胞具有无限增值的潜能,但是随着裸鼠体内传代次数的增加,鼠源成分会逐渐替代人源成分。有研究表明<sup>[17]</sup>,不同种类的肿瘤 PDX 模型被鼠源成分替代的速率是不相同的,一般认为经过 8~10 次传代以后,肿瘤组织的人源性不能保证。因此,对实验中肿瘤组织进行溯源性检测十分必要。STR (short tandem repeat) 基因座检测被称作第二代 DNA 指纹技术,并已广泛用于遗传制图、连锁分析、亲子鉴定、个体识别、疾病基因定位和物种多态性研究等领域<sup>[18]</sup>,是肿瘤组织溯源性重要的评价指标。③治疗效果的评价。常用肿瘤体积的变化来判定药物疗效,在测量肿瘤体积时同一个肿瘤不同的研究人员测量会出现不同的结果,人为系统误差太大。本研究建立 TGD 值数学模型的方法<sup>[8]</sup>,最大限度的减小了系统误差,对每一个实验样本建立数学模型,准确模拟出肿瘤生长情况,同时辅助以血浆 CA19-9 含量检测和组织形态学观察,综合评价治疗效果。

TGD 值数学模型能够准确模拟出每一个实验对象肿瘤生长情况,通过 m 值可以准确判断肿瘤的

生长趋势,值越大表明肿瘤生长速度越快,若  $m$  值为负数,表明肿瘤体积呈减小趋势;TGD 值表示治疗组比对照组达到肿瘤终点体积的延后时间,值越大表明与对照组差异越大,说明治疗效果越好。本研究通过肿瘤体积变化趋势表和 TGD 值疗效评价表可以看出,无药物干预的对照组  $m$  值最大,肿瘤增长趋势最为明显,奥沙利铂治疗组次之, $m$  值略小于对照组,肿瘤体积增长趋势较为明显,TGD 值与对照组相比差异性不显著 ( $P = 0.05$ ),表明奥沙利铂治疗组对于该肿瘤抑瘤效果不明显;盐酸伊立替康治疗组  $m$  值略小于奥沙利铂治疗组,肿瘤体积呈现小幅增长趋势,从体积变化趋势看出,治疗中后期,该组肿瘤体积呈现平稳趋势,药物起效时间较晚,但抑瘤效果明显,TGD 值与对照组相比差异极显著 ( $P = 0.001$ ),表明药物作用效果持久,能够抑制肿瘤生长;盐酸吉西他滨治疗组  $m$  值为负数,表明肿瘤体积呈现减小趋势,而且体积始终控制在一定的范围内,没有较大的波动,TGD 值与对照组相比差异极显著 ( $P = 0.001$ ),表明该组药物作用最为明显,抑瘤效果最好。辅助血浆 CA19-9 含量检测,盐酸吉西他滨治疗组含量最低,表明肿瘤细胞分泌 CA19-9 的能力最弱,胰腺癌特征已经不明显,治疗效果最优,靶向性最好。通过组织形态学观察也可以看出,盐酸吉西他滨治疗组肿瘤特征已不明显,导管样腺体结构较少,细胞形态呈现正常化,并有转归趋势。通过体重变化趋势评价药物毒性,盐酸伊立替康治疗组药物毒性作用最小,对裸鼠体重影响最小,盐酸吉西他滨治疗组次之,而且在治疗中后期,各组裸鼠体重上升,对照肿瘤体积变化趋势图,表明药物的疗效不是通过牺牲体重达到的。

综合以上各类因素,推荐吉西他滨作为 D64310 患者的首选化疗药物,考虑体重下降过快、明显消瘦等强烈药物毒性反应,可以选择伊立替康进行维持治疗。通过对该患者来源的肿瘤组织建立 PDX 模型进行药物筛选,能够得出指导临床实际用药的结果,为肿瘤的临床治疗提供了有效的个体化方案。

#### 参 考 文 献(References)

[ 1 ] Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, et al. Pancreatic cancer [J]. *Lancet*, 2016, 388(10039): 73-85.  
 [ 2 ] Smith RA, Andrews KS, Brooks D, et al. Cancer screening in the United States, 2017: a review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(2): 100-121.  
 [ 3 ] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7-30.

[ 4 ] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.  
 [ 5 ] 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): 135-43.  
 [ 6 ] Cho SY, Kang W, Han JY, et al. An integrative approach to precision cancer medicine using patient-derived xenografts [J]. *Mol Cells*, 2016, 39(2): 77-86.  
 [ 7 ] Malaney P, Nicosia SV, Davé V. One mouse, one patient paradigm: New avatars of personalized cancer therapy [J]. *Cancer Lett*, 2014, 344(1): 1-12.  
 [ 8 ] Jason CH, Laura AM, Adam CM, et al. Novel patient-derived xenograft mouse model for pancreatic acinar cell carcinoma demonstrates single agent activity of oxaliplatin [J]. *J Translat Med*, 2016, 14(1): 129-143.  
 [ 9 ] Tai CJ, Wang H, Wang CK, et al. Bevacizumab and cetuximab with conventional chemotherapy reduced pancreatic tumor weight in mouse pancreatic cancer xenografts [J]. *Clin Exp Med*, 2017, 17(2): 141-150.  
 [ 10 ] Guo S, Qian W, Cai J, et al. Molecular pathology of patient tumors, patient-derived xenografts, and cancer cell lines [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(16): 4619-4626.  
 [ 11 ] Izumchenko E, Meir J, Bedi A, et al. Patient-derived xenografts as tools in pharmaceutical development [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2016, 99(6): 612-621.  
 [ 12 ] David JM, David MC, Patrick JR, et al. Using a rhabdomyosarcoma patient-derived xenograft to examine precision medicine approaches and model acquired resistance [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61(9): 1570-1577.  
 [ 13 ] Monsma DJ, Cherba DM, Eugster EE, et al. Melanoma patient derived xenografts acquire distinct Vemurafenib resistance mechanisms [J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(4): 1507-1518.  
 [ 14 ] Julien S, Ana MT, Ludovic L, et al. Characterization of a large panel of patient-derived tumor xenografts representing the clinical heterogeneity of human colorectal cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18: 5314-5328.  
 [ 15 ] Mattie M, Christensen A, Chang M S, et al. Molecular characterization of patient-derived human pancreatic tumor xenograft models for preclinical and translational development of cancer therapeutics [J]. *Neoplasia*, 2013, 15: 1138-1150.  
 [ 16 ] Perez MR, Fleming JB. Patient-derived tumor xenograft models promise, potential and practice [M]. New York: Academic Press, 2016, 49-82.  
 [ 17 ] Hui G, Joshua MK, Stéphane F, et al. High-throughput screening using patient-derived tumor xenografts to predict clinical trial drug response [J]. *Nature Med*, 2015, 21: 1318-1325.  
 [ 18 ] Katherine BG, Rachel AA, Peter MV, et al. STR allele sequence variation: Current knowledge and future issues [J]. *Forensic Sci Int Genet*, 2015, 18: 118-130.