

• 综述 •

肿瘤药物敏感性预测模型及其在膀胱癌中的应用*

应毅蝶¹ 曾蜀雄¹ 许传亮^{1△}

[摘要] 目前,在精准医疗背景下,需要研究不同抗肿瘤药物对患者的治疗效果,并将最敏感的药物作用于患者,从而实现肿瘤的个体化治疗。而药物敏感性的研究依赖于高度还原患者肿瘤特征的肿瘤模型。目前,常见的肿瘤模型包括致癌物动物模型、移植物动物模型、肿瘤细胞株培养、3D 培养模型、类器官、转基因动物模型、微流体器官芯片模型,这些药敏性预测模型已经越来越多地用于肿瘤研究与治疗,并且取得了一定的效果。在膀胱癌领域这些模型应用仍较少,因此亟需将这些模型引入膀胱癌的诊治中。本综述将介绍多种药敏性预测模型基本特点,在临床研究中的应用及其前景。

[关键词] 膀胱癌;精准医疗;个体化治疗;肿瘤模型

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2020.03.015

[中图分类号] R737.14 **[文献标志码]** A

Cancer models to predict drug response and its application in bladder cancer research

YING Yidie ZENG Shuxiong XU Chuanliang

(Department of Urology, Changhai Hospital of Naval Medical University, Shanghai, 200433, China)

Corresponding author: XU Chuanliang, E-mail: chuanliang_xu@126.com

Abstract Nowadays, in the context of precision medicine, the treatment of cancer requires analyzing the responses of each patient to different anti-cancer drugs, and then administer the most effective drug to the patient to achieve individualized medicine. This process requires cancer models which faithfully recapitulate the characteristics of the tumor. To date, models of cancer usually include: carcinogen-based animal models, engraftment models, cancer cell-line models, 3D culture models, organoids, genetically-engineered mouse models, microfluidic organ-on-a-chip. These models are being applied more frequently in cancer research and treatment, and have yielded certain results. However, relatively few models of bladder cancer have been described. Thus, it's urgent to introduce these models into the diagnosis and treatment of bladder cancer. This review focuses on the basic characteristics of various models which predict drug response, the application of these models in clinical research and its future prospect.

Key words bladder cancer; precision medicine; individualized medicine; cancer model

膀胱癌是常见的泌尿生殖系肿瘤,但近几十年晚期膀胱癌的治疗以及预后没有明显改善^[1]。目前随着各种新的生物技术例如转基因技术等的发展,对于肿瘤的理解更加深入,肿瘤的治疗方法也由传统的化疗、放疗发展到更加精准的疗法,例如靶向治疗、免疫治疗等^[2]。随着肿瘤疗法种类的增加,如何为每一例患者选择最合适疗法以增加疗效、减少不良反应和经济负担成为难题。目前,肿瘤药物敏感性预测模型在肿瘤精准治疗中的作用逐渐突显,例如转基因鼠模型在急性早幼粒细胞白

血病的治疗中发挥作用,找到了不同基因患者对应的最敏感药物,提高药物疗效^[3]。将这些模型引入膀胱癌诊治中将有助于对患者进行个体化治疗,使患者受益。

1 晚期膀胱癌新疗法的探索及其临床应用

晚期转移性膀胱癌的一线治疗方法是以顺铂为基础的全身化疗,通常为 MVAC 方案,包括甲氨蝶呤、长春花碱、阿霉素和顺铂 4 种药物;或者 GC 方案,包括吉西他滨和顺铂 2 种药物^[4]。MVAC 方案最早报道于 1985 年,治疗晚期膀胱癌的总体客观反应率是 71%^[5]。相比于当时最为有效的单药顺铂化疗方案, MVAC 方案可以将患者的总体生存期从 8.2 个月延长到 12.5 个月,但是该方案的毒性也更大^[6]。随后发展的 GC 方案在疗效基本相同的情况下大大减少了毒性反应^[7]。然而在

* 基金项目:国家自然科学基金项目(No:81802515, 81972391,81772720,81572509);上海市青年科技英才扬帆计划(No:18YF1422700);第二军医大学青年启动基金(No:2017QN11)

¹ 海军军医大学附属长海医院泌尿外科(上海,200433)

[△] 审校者

通信作者:许传亮, E-mail: chuanliang_xu@126.com

临床实践中,传统化疗方案的反应率只有 46%~49%^[8],或者由于肾功能损害等原因无法耐受。

而近年来,针对晚期膀胱癌新的药物不断出现,例如在最近研究热点的免疫治疗领域。在一项纳入了 542 例晚期膀胱癌患者的临床试验中,实验组接受了 PD-1 抗体帕博利珠单抗(Pembrolizumab),对照组接受传统化疗药物,实验组的中位总体生存期延长了 2.9 个月(10.3 个月 vs. 7.4 个月)^[9]。在另一项试验中,Arjun 等^[10]将 PD-L1 抗体阿特珠单抗(Atezolizumab)作为不适合顺铂治疗的尿路上皮癌患者的一线治疗方案,其客观反应率为 23%。此外其他临床试验也表明 PD-1 抗体纳武单抗(Nivolumab)^[11],PD-L1 抗体德瓦鲁单抗(Durvalumab)^[12]、PD-L1 抗体爱武单抗(Avelumab)^[13-14]对于晚期尿路上皮癌患者有效。近年有 5 种免疫检查点抑制剂通过 FDA 批准用于治疗膀胱癌,包括阿特珠单抗、帕博利珠单抗、德瓦鲁单抗、爱武单抗以及纳武单抗^[15-16],此外帕博利珠单抗和阿特珠单抗也被写入 2017 年欧洲泌尿外科指南,作为不适合或不耐受顺铂的晚期膀胱癌患者的一线用药^[17]。

在膀胱癌靶向治疗领域也取得一定进展。膀胱癌靶向治疗药物主要包括 mTOR 抑制剂、FGFR 抑制剂、EGFR 抑制剂以及 VEGFR 抑制剂^[18]。一项研究 mTOR 抑制剂依维莫司治疗晚期不适合铂类药物化疗的尿路上皮癌患者的临床试验中,该药取得了与传统化疗药物类似的疗效^[19]。另一项利用 FGFR 抑制剂 BGJ398 治疗含有 FGFR3 基因突变尿路上皮癌患者的试验表明该药物达到 64.2%的疾病控制率^[20]。另一项二期临床试验中,Loriot 等^[21]将 FGFR 抑制剂 erdafitinib 用于 99 例含有 FGFR 突变的晚期膀胱癌患者,患者对该药的反应率达到 40%。而该药也在 2019 年 4 月由 FDA 批准用于治疗转移性膀胱癌^[22]。此外还有一系列膀胱癌靶向药物正在进行临床试验,例如 FGFR 抑制剂 vofatamab 联合帕博利珠单抗(NCT02925533)、酪氨酸激酶抑制剂帕唑帕尼 pazopanib(NCT01620970)、AuroraA 激酶抑制剂 Alisertib(NCT02109328)、EGFR 抑制剂厄洛替尼(NCT00749892)等。

从上述膀胱癌治疗方式的变化可以看出,随着技术的进步,膀胱癌的治疗越来越精准化,未来随着膀胱癌疗效预测模型的发展,可以为每一例患者找到最敏感药物,使用最敏感药物对抗肿瘤,以增加疗效。

2 肿瘤药物敏感性预测模型在精准治疗中的应用

传统肿瘤的化疗对于同类型肿瘤采取基本相同的方法,但是在目前精准医疗背景下,需要更加

精确的治疗方案,因此新的肿瘤模型正在逐渐被应用于个体化治疗的研究。

2.1 体外模型

尽管这是十分常见的肿瘤模型,但是利用体外模型直接进行临床试验的研究相对匮乏,这些实验多局限于回顾性地比较抗肿瘤药物在模型以及临床中的效果。

2.1.1 普通细胞培养 普通细胞培养是指将肿瘤细胞置于人造环境中进行传代培养,其中直接利用患者肿瘤组织的细胞进行培养称作患者源性细胞株(patient-derived cell lines,PDC)。对于 PDC 的大规模的研究已有报道, Lee 等^[23]建立了 462 株多种肿瘤的 PDC 模型,分别用 60 种药物对其进行测试,并用回顾性分析的方法比较了其中 31 例患者的临床数据与试验结果,发现它们之间有着良好的一致性,证明这种模型用于临床的可行性。但其缺陷在于目前仅用于临床前的基础研究。

2.1.2 类器官 类器官是指使干细胞在生物基质中生长,形成具有类似器官的空间形态结构的组织^[24]。已经有多种患者源性结直肠癌^[25-26]、膀胱癌^[27]、子宫肉瘤^[28]、子宫内膜癌^[28]、前列腺癌^[29]、胰腺癌^[30]、乳腺癌^[31]等类器官建立的报道,建立的这些类器官对于药物的反应与原肿瘤基本一致。并且 Vlachogiannis 等^[32]在一项临床试验中对比了胃肠道多种肿瘤建立的类器官和相应患者对于传统化疗药和靶向药的药敏性数据,类器官在预测患者药物反应时敏感性为 100%,特异性为 93%,阳性预测价值为 88%,阴性预测价值为 100%,证明了指导临床决策的潜力。但这些试验同样有着小样本量以及缺少前瞻性研究的缺点。

2.1.3 器官芯片模型 器官芯片是指利用微制造工艺制造出具有开口的小腔道,再将细胞和细胞外基质贴附于这些腔道表面,并将培养基灌注于腔道中以支持细胞存活^[33-34]。目前已经建立了肝脏、肾、肠道、肺等正常器官芯片和乳腺癌、肺癌的肿瘤芯片^[35]。Xu 等^[36]使用新鲜的肺癌手术切除标本建立了器官芯片模型,将不同浓度的靶向药吉非替尼和传统抗肿瘤药物顺铂等作用于肿瘤,确定了每个患者的最佳药物浓度,显示了将这种模型用于个体化治疗的潜力。此外 Akay 等^[37]将 3 例患者来源的胶质母细胞瘤培养于微流体芯片,并测试药物替莫唑胺和贝伐珠单抗的疗效,发现两药联用相比替莫唑胺单药效果好。这些实验的缺陷同样在于缺少大样本前瞻性研究。

2.2 动物模型

传统膀胱癌动物模型一般为皮下模型,近年原位模型的应用越来越广泛^[38]。动物模型在肿瘤个体化治疗中很有前景的应用是进行共临床试验

(co-clinical trial)。共临床试验是指建立模拟患者的动物模型,对患者进行临床实验的同时也对相应动物进行相同治疗,有助于同时评估药物在患者和模型中的反应、基于基因改变将患者分组、研究耐药机制、研究新的药物组合疗效等。目前共临床试验一般使用转基因动物模型(genetically-engineered mouse models, GEMM)和PDX模型^[39-40]。

2.2.1 转基因动物模型 是指通过诱导动物(通常为小鼠)癌基因或抑癌基因突变以产生肿瘤^[41]。目前已经建立了转基因肝细胞癌、肺癌、脑肿瘤、胰腺癌、乳腺癌等 GEMM^[41]。一些肿瘤的 GEMM 也已用于共临床试验。最早的共临床试验的例子是急性早幼粒细胞白血病(APL),通过转基因技术产生了含有不同基因改变的 APL 小鼠,其治疗结果与临床观察到的数据基本相同,例如含 PML-RAR α 基因的小鼠对三氧化二砷和维甲酸联合治疗有效,而含 PLZF-RAR α 基因的小鼠对于伏立诺他和维甲酸联合治疗有效^[3]。但是这项试验的缺点是医生在治疗结束后才得到小鼠的治疗数据,不能及时调整治疗方案。也有其他肿瘤进行共临床试验的研究,例如利用 GEMM 的前列腺癌的共临床试验阐明了 PTEN 和 TP53 共同丢失或者 PTEN 和 LRF 共同丢失导致了前列腺癌对于去势治疗抵抗^[42];在含有 EML4-ALK 基因融合的 GEMM 以及患者中同时观察到,相比传统细胞毒药物,ALK 抑制剂 crizotinib 有着更好的效果,它使患者无进展生存期以及整体生存率延长^[43]。这些研究将有利于优化患者治疗方案。

2.2.2 肿瘤移植动物模型 肿瘤移植动物模型是指将来源于小鼠或者人体的肿瘤细胞或组织直接移植入裸鼠等免疫缺陷小鼠体内从而建立肿瘤模型。其中将来源于患者的肿瘤组织块直接移植入小鼠体内称为人源肿瘤异种移植(patient-derived xenograft, PDX)^[44-45]。目前已经建立并研究了包括乳腺癌^[46]、胰腺癌^[47]、结直肠癌^[48]、小细胞肺癌^[49]、非小细胞肺癌^[48]、膀胱癌^[50-51]等 PDX 模型。而在共临床试验领域,使用 PDX 模型的一个经典病例是 1 例胰腺癌部分切除术后的患者,术后使用一线化疗药吉西他滨行辅助治疗,但是疾病迅速进展。而此时其 PDX 模型显示对于丝裂霉素 C (MMC)有效,随即用 MMC 进行治疗,病情得到控制,术后随访 3 年无症状^[52]。这项试验的优势在于临床与实验室的数据实时互通。但这一案例中建立 PDX 时间过长,导致不能在治疗起始使用最敏感药物。为了解决耗时较长的问题,国内 Zhan 等^[53]利用 Mini-PDX 技术检测 12 例胆囊癌患者的最敏感药物并对患者进行个体化治疗,相比传统化疗方案,该方法治疗下患者的中位总生存期为

18.6 个月,而传统化疗组为 13.9 个月,中位无病生存期为 17.6 个月,而传统化疗组为 12 个月,证明了这项技术在指导个体化治疗中的效果。Mini-PDX 还用于 1 例十二指肠腺癌患者的研究,发现患者对于化疗药 S-1 联合顺铂的疗效最佳,并使患者获得了 34 个月的无病生存期^[54]。

3 肿瘤药物敏感性预测模型在膀胱癌中的应用

3.1 致癌物模型

这是最早的用于评估膀胱癌化疗效果的模型之一。通常使用硝基呋喃噻唑甲酰胺(FANFT)、N-丁基-N-(4-羟丁基)亚硝胺(BBN)及 N-甲基亚硝基脲(MNU)这 3 种药物来诱导产生尿路上皮癌^[55]。尿路上皮对 BBN 特别易感,且产生的膀胱癌形态与人类尿路上皮十分相似^[1]。这种模型的目前未用于膀胱癌个体化治疗。

3.2 体外培养模型

普通细胞株培养的应用较为广泛,其中永生细胞株包括 RT4、UM-UC-3、5637、T-24、J82 等^[56]。目前也有成功培养膀胱癌 PDC 的报道^[57]。利用细胞系预测肿瘤对化疗药顺铂反应的研究已有报道,该项研究对不同的细胞系的外泌体进行测序,并利用生信方法研究与顺铂药物反应相关的基因和蛋白表达等,随后以回顾性研究的方法与癌症基因组图谱(the cancer genome atlas, TCGA)中的患者临床数据做对比,发现基因改变与化疗药反应基本一致^[58]。据此,临床医生在选择化疗药物方面可以做到更加精准。在类器官培养领域, Lee 等^[27]建立了多株膀胱癌类器官,这些类器官包括从低级别非肌层浸润型膀胱癌到高级别肌层浸润型膀胱癌等不同病理类型,也包括了同一患者不同疾病进程,并对其进行药敏测试,将 40 种不同类型药物作用于这些类器官,这些药物包括传统化疗药、临床应用的靶向药以及尚处于研发阶段的靶向药物,发现类器官对于药物的反应与其基因改变对应,例如含 FGFR 基因激活突变的类器官株对于 FGFR 抑制剂有反应;复发肿瘤和肌层浸润性肿瘤有着更强的药物抵抗,这也与临床相符。随后,研究人员将类器官药敏试验结果进一步在异种移植动物模型中进行验证,发现体外试验与体内试验结果相一致。这项试验可以进一步与临床结合,进行大样本临床试验,以便将其成功转化到临床。

3.3 移植动物模型

目前已可较容易地建立膀胱癌的 PDX 模型,并且对于 PDX 和患者肿瘤的比较表明其分子、病理等特征高度相似,而将 EGFR/HER2 抑制剂 lapatinib 和 FGFR3 抑制剂 BGJ398 等靶向药物作用于相应小鼠后延长了其无进展生存期^[50-51, 59]。Zeng 等^[60]利用含 PI3K/AKT 通路相关基因异常

的 PDX 模型研究了 PI3K 抑制剂 pictilisib 治疗这些小鼠的可行性,以便将患者分型,进行个体化治疗。而人源化小鼠膀胱癌模型研究也有新进展,Gong 等^[61]通过将人类淋巴细胞和膀胱癌细胞株同时移植入小鼠的方式成功建立人源化小鼠模型,而 Wang 等^[62]使用 PD-1 抑制剂 pembrolizumab 观察到免疫疗法在人源化小鼠中的抗肿瘤效果。

3.4 转基因动物模型

对于膀胱癌 GEMM 的研究相对较少,目前常用改变小鼠 Upk2 启动子或者 Krt19 启动子建立小鼠膀胱癌模型。但是随着相关研究对膀胱癌的基因及分子机制了解更透彻,例如已发现低级别乳头状癌通常有 HRAS 和 FGFR3 基因的激活突变,而高级别乳头状癌通常有 P16^{INK4a} 基因的丢失;原位癌和侵袭性膀胱癌常有 TP53 和 RB 基因的改变等,因此目前也可使 TP53 和 PTEN 共同失活等方式建立侵袭性膀胱癌模型,Puzio-Kuter 等^[63]在建立这种膀胱癌模型后进行分析,发现对于这种基因改变,可以通过阻断 mTOR 通路治疗侵袭性膀胱癌^[1,63-67]。而新的 CRISPR/Cas9 技术也已应用于膀胱癌模型构建,例如 Al-Ahmadie 等^[68]利用该技术敲除膀胱癌细胞系的 CDH1 基因建立浆细胞样膀胱癌体外模型用于研究这种亚型,但是目前还没有结合临床进行实验的研究。

3.5 器官芯片模型

Gheibi 等^[69]利用膀胱癌 PDX 模型中的肿瘤组织在微流体设备下培养,并将吉西他滨、顺铂以及一种小分子 PI3K 抑制剂 GDC-0941 作用于微流体模型与 PDX,以进行药敏性试验,结果表明 PDX 以及其相应的微流体模型对于同一种药物反应基本一致。随后,他们进一步利用直接取自患者的肿瘤组织建立微流体模型,同样测试了对于上述 3 种药物的反应。但是该项试验并未进一步探究患者对于这些药物的反应是否与微流体模型一致,进一步试验可以重视与临床的结合,使其真正在临床发挥作用。

4 总结与展望

目前肿瘤靶向治疗是一种有效的肿瘤精准治疗方式,而多种肿瘤药物敏感性预测模型也用于个体化治疗的探索,目前已有使用这些模型进行个体化治疗并使患者获益的案例报道。尽管这些模型展示了良好的前景,但目前在临床中的应用尚处于起步阶段,还面临着一些亟待解决的问题,一方面是这些技术较新,研究较少,对于工艺、材料等要求较高,成本也较为高昂;另一方面建立模型通常所需时间较长,限制了其应用。将膀胱癌药物敏感性预测模型用于共临床试验以便实时指导临床决策,并着重改进技术以减少建立模型并预测药物敏感

性时间,是实现膀胱癌个体化治疗的一条可行之路。随着未来这些问题的解决,膀胱癌药物敏感性预测模型将有助于临床医生对膀胱癌这种疾病有着更深入的认识,最终使患者获益。

[参考文献]

- 1 Kobayashi T, Owczarek TB, McKiernan JM, et al. Modelling bladder cancer in mice: opportunities and challenges[J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(1): 42-54.
- 2 Kamat AM, Hahn NM, Efsthathiou JA, et al. Bladder cancer[J]. *Lancet*, 2016, 388(10061): 2796-2810.
- 3 Nardella C, Lunardi A, Patnaik A, et al. The APL paradigm and the "co-clinical trial" project[J]. *Cancer Discov*, 2011, 1(2): 108-116.
- 4 Juffs HG, Moore MJ, Tannock IF. The role of systemic chemotherapy in the management of muscle-invasive bladder cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2002, 3(12): 738-747.
- 5 Sternberg Cora N, Yagoda A, Scher Howard I, et al. Preliminary Results of M-VAC (Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin and Cisplatin) for Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium[J]. *J Urol*, 1985, 133(3): 403-407.
- 6 Loehrer PJ, Einhorn LH, Elson PJ, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study[J]. *J Clin Oncol*, 1992, 10(7): 1066-1073.
- 7 von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(17): 3068-3077.
- 8 Alfred Witjes J, Lebre T, Compérat EM, et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer[J]. *Eur Urol*, 2017, 71(3): 462-475.
- 9 Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(11): 1015-1026.
- 10 Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10031): 1909-1920.
- 11 Sharma P, Callahan MK, Bono P, et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(11): 1590-1598.
- 12 Massard C, Gordon MS, Sharma S, et al. Safety and Efficacy of Durvalumab (MEDI4736), an Anti-Pro-

- grammed Cell Death Ligand-1 Immune Checkpoint Inhibitor, in Patients With Advanced Urothelial Bladder Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(26): 3119–3125.
- 13 Apolo AB, Infante JR, Balmanoukian A, et al. Avelumab, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody, In Patients With Refractory Metastatic Urothelial Carcinoma; Results From a Multicenter, Phase Ib Study[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(19): 2117–2124.
- 14 Patel MR, Ellerton J, Infante JR, et al. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(1): 51–64.
- 15 Lattanzi M, Balar AV. Current Status and Future Direction of Immunotherapy in Urothelial Carcinoma [J]. *Curr Oncol Rep*, 2019, 21(3): 24.
- 16 黄传书, 蒋国松, 黄超. 膀胱癌治疗基础及临床转化研究的前沿和热点[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2017, 32(10): 735–740.
- 17 Alfred Witjes J, Lebre T, Comp  rat EM, et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer[J]. *Eur Urol*, 2017, 71(3): 462–475.
- 18 Alifrangis C, McGovern U, Freeman A, et al. Molecular and histopathology directed therapy for advanced bladder cancer[J]. *Nat Rev Urol*, 2019, 16(8): 465–483.
- 19 Milowsky MI, Iyer G, Regazzi AM, et al. Phase II study of everolimus in metastatic urothelial cancer [J]. *BJU Int*, 2013, 112(4): 462–470.
- 20 Pal SK, Rosenberg JE, Hoffman-Censits JH, et al. Efficacy of BGJ398, a Fibroblast Growth Factor Receptor 1–3 Inhibitor, in Patients with Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma with Alterations[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(7): 812–821.
- 21 Loriot Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(4): 338–348.
- 22 Montazeri K, Bellmunt J. Erdafitinib for the treatment of metastatic bladder cancer[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2020, 13(1): 1–6.
- 23 Lee JK, Liu Z, Sa JK, et al. Pharmacogenomic landscape of patient-derived tumor cells informs precision oncology therapy[J]. *Nat Genet*, 2018, 50(10): 1399–1411.
- 24 Drost J, Clevers H. Organoids in cancer research[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(7): 407–418.
- 25 Weeber F, van de Wetering M, Hoogstraat M, et al. Preserved genetic diversity in organoids cultured from biopsies of human colorectal cancer metastases[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(43): 13308–13311.
- 26 Crespo M, Vilar E, Tsai SY, et al. Colonic organoids derived from human induced pluripotent stem cells for modeling colorectal cancer and drug testing [J]. *Nat Med*, 2017, 23(7): 878–884.
- 27 Lee SH, Hu W, Matulay JT, et al. Tumor Evolution and Drug Response in Patient-Derived Organoid Models of Bladder Cancer[J]. *Cell*, 2018, 173(2): 515–528.
- 28 Pauli C, Hopkins BD, Prandi D, et al. Personalized In Vitro and In Vivo Cancer Models to Guide Precision Medicine[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(5): 462–477.
- 29 Gao D, Chen Y. Organoid development in cancer genome discovery[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2015, 30: 42–48.
- 30 Boj SF, Hwang CI, Baker LA, et al. Organoid models of human and mouse ductal pancreatic cancer [J]. *Cell*, 2015, 160(1–2): 324–338.
- 31 Sachs N, de Ligt J, Kopper O, et al. A Living Biobank of Breast Cancer Organoids Captures Disease Heterogeneity[J]. *Cell*, 2018, 172(1–2): 373–386.
- 32 Vlachogiannis G, Hedayat S, Vatsiou A, et al. Patient-derived organoids model treatment response of metastatic gastrointestinal cancers [J]. *Science*, 2018, 359(6378): 920–926.
- 33 Selimovic S, Dokmeci MR, Khademhosseini A. Organs-on-a-chip for drug discovery[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2013, 13(5): 829–833.
- 34 Horvath P, Aulner N, Bickle M, et al. Screening out irrelevant cell-based models of disease[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15(11): 751–769.
- 35 Bhatia SN, Ingber DE. Microfluidic organs-on-chips[J]. *Nat Biotechnol*, 2014, 32(8): 760–772.
- 36 Xu Z, Gao Y, Hao Y, et al. Application of a microfluidic chip-based 3D co-culture to test drug sensitivity for individualized treatment of lung cancer[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(16): 4109–4117.
- 37 Akay M, Hite J, Avci NG, et al. Drug Screening of Human GBM Spheroids in Brain Cancer Chip[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 15423.
- 38 徐鑫, 国林义, 徐涛, 等. 高分子纳米载药体系膀胱灌注治疗在原位膀胱癌动物模型中的初步应用[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2019, 34(11): 895–900.
- 39 Lunardi A, Pandolfi PP. A co-clinical platform to accelerate cancer treatment optimization [J]. *Trends Mol Med*, 2015, 21(1): 1–5.
- 40 Byrne AT, Alferez DG, Amant F, et al. Interrogating open issues in cancer precision medicine with patient-derived xenografts[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(4): 254–268.
- 41 Kersten K, de Visser KE, van Miltenburg MH, et al. Genetically engineered mouse models in oncology research and cancer medicine[J]. *EMBO Mol Med*, 2017, 9(2): 137–153.
- 42 Lunardi A, Ala U, Epping MT, et al. A co-clinical approach identifies mechanisms and potential therapies for androgen deprivation resistance in prostate cancer[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(7): 747–755.
- 43 Chen Z, Akbay E, Mikse O, et al. Co-clinical trials dem-

- onstrate superiority of crizotinib to chemotherapy in ALK-rearranged non-small cell lung cancer and predict strategies to overcome resistance[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(5):1204—1211.
- 44 Aparicio S, Hidalgo M, Kung AL. Examining the utility of patient-derived xenograft mouse models[J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(5):311—316.
- 45 Zitvogel L, Pitt JM, Daillere R, et al. Mouse models in oncoimmunology[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(12):759—773.
- 46 Zhang X, Claerhout S, Prat A, et al. A renewable tissue resource of phenotypically stable, biologically and ethnically diverse, patient-derived human breast cancer xenograft models[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(15):4885—4897.
- 47 Garrido-Laguna I, Uson M, Rajeshkumar NV, et al. Tumor engraftment in nude mice and enrichment in stroma-related gene pathways predict poor survival and resistance to gemcitabine in patients with pancreatic cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(17):5793—5800.
- 48 Bertotti A, Migliardi G, Galimi F, et al. A molecularly annotated platform of patient-derived xenografts("xenopatients") identifies HER2 as an effective therapeutic target in cetuximab-resistant colorectal cancer[J]. *Cancer Discov*, 2011, 1(6):508—523.
- 49 Fiebig HH, Neumann HA, Henss H, et al. Development of three human small cell lung cancer models in nude mice[J]. *Recent Results Cancer Res*, 1985, 97:77—86.
- 50 Pan CX, Zhang H, Tepper CG, et al. Development and Characterization of Bladder Cancer Patient-Derived Xenografts for Molecularly Guided Targeted Therapy[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8):e0134346.
- 51 Jager W, Xue H, Hayashi T, et al. Patient-derived bladder cancer xenografts in the preclinical development of novel targeted therapies[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(25):21522—21532.
- 52 Villarreal MC, Rajeshkumar NV, Garrido-Laguna I, et al. Personalizing cancer treatment in the age of global genomic analyses: PALB2 gene mutations and the response to DNA damaging agents in pancreatic cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10(1):3—8.
- 53 Zhan M, Yang RM, Wang H, et al. Guided chemotherapy based on patient-derived mini-xenograft models improves survival of gallbladder carcinoma patients[J]. *Cancer Commun(Lond)*, 2018, 38(1):48.
- 54 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.
- 55 周洁, 曾甫清. 原位膀胱肿瘤实验动物模型研究进展[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2004, 19(1):56—58.
- 56 Oliveira PA, Gil da Costa RM, Vasconcelos-Nobrega C, et al. Challenges with in vitro and in vivo experimental models of urinary bladder cancer for novel drug discovery[J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2016, 11(6):599—607.
- 57 张廷继, 陈一戎, 王志平, 等. 顺铂诱导原代培养人膀胱癌细胞的凋亡[J]. *中国癌症杂志*, 2001, 11(1):47—49.
- 58 Nickerson ML, Witte N, Im KM, et al. Molecular analysis of urothelial cancer cell lines for modeling tumor biology and drug response[J]. *Oncogene*, 2017, 36(1):35—46.
- 59 Bernardo C, Santos LL. Patient-Derived Bladder Cancer Xenografts[J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1655:169—175.
- 60 Zeng SX, Zhu Y, Ma AH, et al. The Phosphatidylinositol 3-Kinase Pathway as a Potential Therapeutic Target in Bladder Cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(21):6580—6591.
- 61 Gong Z, Xu H, Su Y, et al. Establishment of a Novel Bladder Cancer Xenograft Model in Humanized Immunodeficient Mice[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37(4):1355—1368.
- 62 Wang M, Yao LC, Cheng M, et al. Humanized mice in studying efficacy and mechanisms of PD-1-targeted cancer immunotherapy[J]. *Faseb J*, 2018, 32(3):1537—1549.
- 63 Puzio-Kuter AM, Castillo-Martin M, Kinkade CW, et al. Inactivation of p53 and Pten promotes invasive bladder cancer[J]. *Genes Dev*, 2009, 23(6):675—680.
- 64 Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma[J]. *Nature*, 2014, 507(7492):315—322.
- 65 Netto GJ, Tafe LJ. Emerging Bladder Cancer Biomarkers and Targets of Therapy[J]. *Urol Clin North Am*, 2016, 43(1):63—76.
- 66 Mitra AP, Cote RJ. Molecular pathogenesis and diagnostics of bladder cancer[J]. *Annu Rev Pathol*, 2009, 4:251—285.
- 67 Zhang ZT, Pak J, Shapiro E, et al. Urothelium-specific expression of an oncogene in transgenic mice induced the formation of carcinoma in situ and invasive transitional cell carcinoma[J]. *Cancer Res*, 1999, 59(14):3512—3517.
- 68 Al-Ahmadie HA, Iyer G, Lee BH, et al. Frequent somatic CDH1 loss-of-function mutations in plasmacytoid variant bladder cancer[J]. *Nat Genet*, 2016, 48(4):356—358.
- 69 Gheibi P, Zeng S, Son KJ, et al. Microchamber Cultures of Bladder Cancer: A Platform for Characterizing Drug Responsiveness and Resistance in PDX and Primary Cancer Cells[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):12277.

(收稿日期:2019-05-08)