

中国抗癌协会推荐



精准肿瘤学

主编 詹启敏 钦伦秀



科学出版社



扫描全能王 创建

内 容 简 介

本书共分6个部分、46章,系统整合了精准肿瘤学研究成果与临床实践,全面介绍了精准肿瘤学总论、精准肿瘤学技术、肿瘤精准预防及诊断、肿瘤精准治疗、肿瘤精准治疗的临床实践,以及精准肿瘤学研究,本书内容丰富、科学、实用,与临床研究成果紧密结合,使肿瘤诊治过程更加精准。

本书可供肿瘤专业及相关专业临床医师、医学研究人员及医疗管理人员参考使用。

图书在版编目(CIP)数据

精准肿瘤学 / 詹启敏, 钦伦秀主编. —北京: 科学出版社, 2022.10

ISBN 978-7-03-073049-7

I. ①精… II. ①詹…②钦… III. ①肿瘤学 IV. ①R73

中国版本图书馆CIP数据核字(2022)第161344号

责任编辑: 郝文娜 / 责任校对: 张 娟

责任印制: 赵 博 / 封面设计: 吴朝洪

版权所有, 违者必究。未经本社许可, 数字图书馆不得使用

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

三河市泰图印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2022年10月第 一 版 开本: 889×1194 1/16

2022年10月第一次印刷 印张: 24 1/2

字数: 751 000

定价: 218.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)



扫描全能王 创建

参编者名单

- 主 编 詹启敏 钦伦秀
副主编 沈琳 郝继辉 徐 骁 韩宝惠 刘 强
参编者 (按姓氏汉语拼音排序)
- 白士浩 上海交通大学系统生物医学研究院
常瑾嘉 复旦大学附属肿瘤医院
陈 可 上海交通大学系统生物医学研究院
陈策实 中国科学院昆明动物研究所
陈锦飞 南京大学医学院附属泰康仙林鼓楼医院
陈志翱 复旦大学附属肿瘤医院肿瘤研究所
陈忠杰 天津医科大学肿瘤医院
程书文 南京大学医学院附属泰康仙林鼓楼医院
丁乃清 南京大学医学院附属鼓楼医院
高 静 中国医学科学院肿瘤医院深圳医院
关 明 复旦大学附属华山医院
郭伟剑 复旦大学附属肿瘤医院
还 林 复旦大学附属肿瘤医院肿瘤研究所
韩宝惠 上海交通大学附属胸科医院
韩泽广 上海交通大学系统生物医学研究院
郝继辉 天津医科大学肿瘤医院
何祥火 复旦大学附属肿瘤医院肿瘤研究所
胡 欣 复旦大学附属肿瘤医院肿瘤研究所
黄若凡 复旦大学附属华山医院
姜 曼 青岛大学附属医院
李 超 复旦大学附属华山医院
李 薇 中国科学院昆明动物研究所
李丹丹 中山大学肿瘤防治中心
刘 杰 复旦大学附属华山医院
刘 强 大连医科大学肿瘤中心
陆 录 复旦大学附属华山医院
罗 宸 复旦大学附属华山医院
罗振恺 中国医学科学院肿瘤医院
彭 智 北京大学肿瘤医院
钱海利 中国医学科学院肿瘤医院
钦伦秀 复旦大学附属华山医院
尚雪莹 上海交通大学系统生物医学研究院
沈 琳 北京大学肿瘤医院
沈晓勇 浙江大学医学院附属第一医院
孙豪庭 复旦大学附属华山医院
孙孟红 复旦大学附属肿瘤医院



汪 洋	复旦大学附属华山医院
王 娜	上海交通大学系统生物医学研究院
王超群	复旦大学附属华山医院
王朝霞	南京医科大学第二附属医院
王辰辰	复旦大学附属肿瘤医院
王海涛	天津医科大学第二医院
王静远	中国医学科学院肿瘤医院深圳医院
王久红	中山大学肿瘤防治中心
王文捷	上海立迪生物技术股份有限公司
王秀超	天津医科大学肿瘤医院
王雅坤	中国医学科学院肿瘤医院深圳医院
王郁杨	青岛大学附属医院
王振宁	中国医科大学附属医院
魏 嘉	南京大学医学院附属鼓楼医院
闻丹忆	上海立迪生物技术股份有限公司
吴劲松	复旦大学附属华山医院
肖志强	中南大学湘雅医院
徐 晓	杭州市第一人民医院
徐天蔚	南京医科大学第二附属医院
许蜜蝶	复旦大学附属肿瘤医院
许明炎	深圳海普洛斯生物科技有限公司
杨济萌	复旦大学附属华山医院
杨璐宇	复旦大学附属华山医院
殷保兵	复旦大学附属华山医院
俞 亮	中国医学科学院肿瘤医院
袁 颖	南京大学医学院附属鼓楼医院
袁家佳	北京大学肿瘤医院
詹启敏	北京大学医学部
张 莉	新疆医科大学第一附属医院
张传涛	青岛大学附属医院
张海增	中国医学科学院肿瘤医院
张巨波	复旦大学附属华山医院
张清媛	哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
张庆华	上海华盈生物医药科技有限公司
张士哲	复旦大学附属华山医院
张晓春	青岛大学附属医院
章 程	中国医学科学院肿瘤医院深圳医院
赵 曙	哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
赵天锁	天津医科大学肿瘤医院
赵一鸣	上海交通大学附属胸科医院
郑 敏	中国科学院昆明动物研究所
朱 迎	复旦大学附属华山医院
朱文伟	复旦大学附属华山医院
邹建玲	复旦大学附属肿瘤医院
编写秘书 殷保兵	杨济萌



在过去很长一段时间,肿瘤临床前研究模型主要以体外培养的肿瘤细胞系或肿瘤细胞系来源动物模型为主,虽然肿瘤细胞系依然是目前肿瘤研究的很好支撑,但随着精准医疗的推广,常规的肿瘤细胞系由于缺乏肿瘤异质性、长久体外分化、与患者特征差异较大等缺点,已无法满足当前精准研究的需求。近几年,以 CR (conditional

reprogramming) 细胞、类器官 (organoid)、PDX (patient-derived xenograft) 模型等为代表的临床前拟人化精准研究模型的陆续推广,促进肿瘤精准研究大步向前。本章对目前常用的几种临床前精准研究模型及其在肿瘤精准研究中的应用进行一一介绍。

第一节 条件重编程模型

一、条件重编程技术培养体系简介

条件重编程 (conditional reprogramming, CR) 技术是 2012 年由美国乔治城大学的 Richard Schlegel 团队开发的一种体外快速扩增患者组织样本的技术方法。CR 培养体系是在人诱导多能干细胞培养体系 (human induced pluripotent stem cell, hiPSC) 的基础上改良并经过验证的细胞培养体系,专用于培养组织来源的上皮细胞。该培养体系可使原代细胞在体外长期稳定传代培养,并保持组织来源的原代细胞的遗传稳定性和生物学特征。CR 培养体系是将新鲜消化分离得到的人源肿瘤细胞或正常细胞与成纤维饲养层细胞 (feeder 细胞) 在含有 Rho 相关激酶 (Rho associated kinase, ROCK) 抑制剂 (Y-27632) 的培养基中共培养。因为 ROCK 抑制剂具有提高骨髓源性间充质干细胞和人角质形成细胞增殖的能力,并能够诱导细胞无限增殖,所以使用含有 ROCK 抑制剂的培养基来培养人源肿瘤细胞或正常细胞,能够在不需要外源病毒或基因转染的情况下诱导其在体外无限增殖,并实现体外快速扩增患者来源组织样本细胞的目的。

对于传统的细胞培养体系而言,在长期传代培养过程中细胞的表现型、染色体组型、蛋白表达谱等会发生改变,此外,肿瘤细胞在体外培养过

程中会逐渐失去肿瘤原代细胞的异质性,与此同时,正常组织细胞由于端粒酶等因素限制,本身一直为非永生状态,所以其无法在体外长期培养,限制了肿瘤发生与发展分子机制的深入探究。在精准医疗时代,构建易于操作且成功率高的患者来源组织细胞研究模型是迫切的需要。CR 培养体系满足以上的需求,可将培养的肿瘤细胞或正常细胞快速转化为“干样重编程”状态,使得细胞能够保持其原始核型的基础上高度增殖,并在一定程度上恢复了细胞的分化能力,因此将这种培养方法命名为“条件重编程”,由此获得的细胞也被称为条件重编程细胞 (CR 细胞)。

二、条件重编程培养体系的特征和应用范围

CR 培养体系适用于多种组织,如皮肤、前列腺、肺、乳腺、肾、唾液腺和肝细胞等,近期研究表明神经内分泌等内分泌组织同样适用。而且,该技术适用于多种哺乳类动物,如小鼠、大鼠、犬、雪貂、马和牛等。因为 CR 细胞保留了组织的细胞谱系并维持细胞培养过程中的细胞异质性,所以可在 CR 培养体系的基础上获取患者来源的原代细胞系,并可进一步构建异种移植模型,也可以用于从 PDX 或类器官培养物中培养原代细胞系。研究数据表明,经 CR 技术扩增后,



环境的相似度下降，特别是人的基质细胞组分与免疫细胞的互作，而即使成功构建双人源化 PDX 模型，也只能从有限的角度去模拟人体肿瘤和免疫的相互作用，仍然无法完全反映体内肿瘤免疫反应的真实情况。可能 PDX 模型在实际操作中，还会遇到其他上述未提到的缺点，但不算是拟人化程度多高的体外研究模型，总会与患者体内情

况有一定差异，毕竟整个患者机体非常复杂，作为一种“患者替身”，PDX 模型成为患者得到临床前研究平台，因此在药物开发及其他临床前研究中具有传统动物模型无法比拟的优势，研究人员可以根据自己的研究需求来选择相应的 PDX 模型进行研究。

第四节 展 望

由于肿瘤细胞存在着高度的异质性，单一的检测手段或治疗方案都不可能使所有肿瘤患者获益，目前主流的基于多组学的肿瘤精准医学也仅能帮助一小部分患者，肿瘤精准医学的发展与进步离不开各种新兴的功能性检测技术。在临床前药物研发阶段，CR 细胞、类器官及 PDX 模型技术已经广泛应用于药物筛选、疗效预测、患者分层、生物标志物鉴定及伴随诊断等方面，极大提升临床试验成功率的的同时，也节省了大量的时间和经费。2018 年，美国贝斯以色列女执事医疗中心 (BIDMC) 启动了一项将类器官技术加入到胰腺癌疫苗的临床试验，并且在 2018 年 2 月开放的第二个胰腺癌“HOPE Trial” (Harnessing organoids for personalized therapy) 研究中，将类器官技术作为胰腺癌个体化精准医疗的评估工具，以提高患者的临床获益。在临床前研发阶段，已有医药企业利用 MiniPDX 药敏检测技术结合多组学分析，更高效地筛选确认了新药的临床适应证及可作为后续临床试验伴随诊断的生物标志物。我国多家医药企业也在临床 I / II a 期试验将 MiniPDX 药敏检测技术加入到探索性研究中，评估 MiniPDX 药敏结果与临床疗效的一致性，为药物 III 期临床

试验提供潜在的伴随诊断方法，以帮助患者入组并提高患者临床获益。同时，对于肿瘤驱动基因不明确的患者，越来越多的医药企业在临床试验方案设计中引入功能性检测，功能性检测正在成为临床试验患者入组的设计新思路。此外，已有与拟人化模型相关的研究处于伴随诊断报批的阶段，尽管尚未成为标准，但功能性检测技术用于肿瘤的伴随诊断必然是未来的发展趋势。在临床治疗阶段，基于 CR 细胞、类器官和 PDX 模型的药敏检测等功能性检测技术也都发挥着积极作用。目前，与上述患者来源生物模型相关的前瞻性和回顾性临床试验也在积极推进中，相信随着大量模拟临床数据的收集和总结，拟人化模型运用于药敏检测和疗效指导的可行性，以及与各个肿瘤或各个药物的临床疗效一致性将得到更加充分的验证，为肿瘤患者的个性化用药提供精细的指导。无论是临床前药物筛选和研发阶段，还是临床个性化治疗阶段，CR 细胞、Organoid、PDX 及其衍生模型等拟人化模型相关的功能性检测技术必将成为肿瘤精准医学不可或缺的重要工具。

(章程 王静远 王文婕 闻丹忆 高静)

参考文献

- Bar-Ephraim YE, Kretschmar K, Clevers H, 2020. Organoids in immunological research. *Nat Rev Immunol*, 20(5):279-293.
- Beglyarova N, Banina E, Zhou Y, et al, 2016. Screening of conditionally reprogrammed patient-derived carcinoma cells identifies ERCC3-MYC interactions as a target in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*, 22(24):6153-6163.
- Chen ZH, Huang WW, Tian TT, et al, 2018. Characterization and validation of potential therapeutic targets based on the molecular signature of patient-derived xenografts in gastric cancer. *J Hematol Oncol*, 11(1): 20.
- Chen ZH, Liu ZT, Zhang MQ, et al, 2019. EPHA2 blockade reverses acquired resistance to afatinib induced by EPHA2-mediated MAPK pathway activation in gastric cancer cells and avator mice. *Int J Cancer*, 145(9): 2440-2449.
- Chen ZH, Xu YY, Gong JF, et al, 2020. Pyrotinib combined with CDK4/6 inhibitor in HER2-positive metastatic gastric cancer: a promising strategy from AVATAR mouse to patients. *Clin Transl Med*, 10(4): e148.
- Choi BK, Kim SH, Kim YH, et al, 2018. Cancer immunotherapy using tumor antigen-reactive T cells

