

• 基础研究 •

腺样囊性癌 TrkC 差异表达的 PDX 模型的建立与鉴定*

马廷耀[#], 王雪莲[#], 陈晓红[△], 许春萍, 武骏, 江凌燕, 许洪波, 周晶, 宋晓明, 李文伟
100730 北京, 首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科(马廷耀、王雪莲、陈晓红、武骏、江凌燕、许洪波、周晶); 100716 北京, 亦康(北京)医药科技有限公司(许春萍、宋晓明、李文伟)

[摘要] **目的:** 建立并鉴定腺样囊性癌(adenoid cystic carcinoma, ACC)关于原肌球蛋白受体激酶 C (trypomycin-receptor kinase C, TrkC) 差异表达的人源肿瘤异种移植模型(patient-derived tumor xenograft, PDX)。 **方法:** 收集北京同仁医院头颈外科收治的腺样囊性癌患者的新鲜肿瘤组织, 皮下接种至免疫缺陷鼠体内, 并不断传代至新一批的小鼠体内直至肿瘤稳定生长。分析患者 ACC 肿瘤组织在免疫缺陷动物体内自然生长状态下的组织病理特征。 **结果:** 本次实验共收集 ACC 标本 10 例, 其中 5 例成功建立 PDX 模型, 3 例完成鉴定。建立的 PDX 模型病理形态和组织结构与患者肿瘤组织保持一致; 3 例 PDX 模型 TrkC 表达呈现不同的特点。 **结论:** PDX 模型可以很好地保留患者的肿瘤异质性, 有助于深入研究 ACC 发病机理, 为以 TrkC 为靶点的临床前药物筛选提供动物模型。

[关键词] 腺样囊性癌; 人源肿瘤异种移植模型; 生长速度; TrkC

[中图分类号] R739.87; R73-35+2 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.03.002

引文格式: Ma TY, Wang XL, Chen XH, et al. Establishment and identification of PDX model for differentially expressed of TrkC in adenoid cystic carcinoma[J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(3):208-214. [马廷耀, 王雪莲, 陈晓红, 等. 腺样囊性癌 TrkC 差异表达的 PDX 模型的建立与鉴定[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(3):208-214.]

Establishment and Identification of PDX Model for Differentially Expressed of TrkC in Adenoid Cystic Carcinoma

Ma Tingyao[#], Wang Xuelian[#], Chen Xiaohong, Xu Chunping, Wu Jun, Jiang Lingyan, Xu Hongbo, Zhou Jing, Song Xiaoming, Li Wenwei

[#]Contributed equally

Department of Otolaryngology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China (Ma Tingyao, Wang Xuelian, Chen Xiaohong, Wu Jun, Jiang Lingyan, Xu Hongbo, Zhou Jing); Yicon (Beijing) Medical Science And Technology Co., Ltd., Beijing 100716, China (Xu Chunping, Song Xiaoming, Li Wenwei)

Corresponding author: Chen Xiaohong, E-mail: trchxh@163.com

This study was supported by grants from Beijing Municipal Administration of Hospital (NO. XMLX201701).

[Abstract] **Objective:** To establish and identify a patient-derived tumor xenograft (PDX) model for the differential expression of TrkC in adenoid cystic carcinoma (ACC). **Methods:** Fresh tumor tissue of patients with ACC treated in the department of otolaryngology in Beijing Tongren Hospital were collected, subcutaneously inoculated into immunodeficient mice, and continuously passed into a new batch of mice until the tumors stably grew. The histopathological characteristics of ACC

tissue in natural state of immunodeficient animals were analyzed. **Results:** Ten ACC samples were collected in this experiment. PDX models were successfully established for 5 cases. Pathology, morphology and structure of established PDX models were consistent with those of patients' tumor tissue; TrkC expression in the 5 PDX models showed different

[收稿日期] 2019-12-19 [修回日期] 2020-02-18

[#]共同第一作者

[基金项目] *北京市医院管理局临床技术创新项目(编号:XMLX201701)

[通讯作者] [△]陈晓红, E-mail: trchxh@163.com

characteristics. **Conclusion:** The PDX model can well preserve the tumor heterogeneity, which is conducive to the in-depth study of the pathogenesis of ACC, and provides an animal model for preclinical screening of TrkC-targeted drugs.

[**Key words**] Adenoid cystic carcinoma; Patient-derived tumor xenograft models; Growth rate; NT-3; TrkC

腺样囊性癌(adenoid cystic carcinoma, ACC)是源于分泌腺的一种罕见肿瘤,最常发生在头颈部的小唾液腺,占有唾液腺恶性肿瘤的约 10% ~ 22%^[1-2]。这类疾病的临床特点为初期生长缓慢、周围神经侵袭性、晚期局部隐匿性扩散与多发远处转移,其中以肺部转移最为多见;患者在 5 年后生存率急剧下降,10 年的生存率较低(37%~57%)^[3]。

目前,该病的主要治疗方式仍是原发部位的手术治疗,术后予以辅助放疗。但 ACC 的嗜神经侵袭(perineural invasion, PNI)特性易导致手术切缘阳性,增加远处转移风险。而对于远处转移,尚没有确切疗效的细胞毒性药物及针对性的靶向药物。因此嗜神经性是 ACC 预后不良的关键因素,也是药物研发的重要突破点。有研究表明,神经营养因子 3(neurotrophic factor, NT-3)及其特异性受体原肌球蛋白受体激酶 C(trypomyosin-receptor C, TrkC)在涎腺腺样囊性癌(salivary adenoid cystic carcinoma, SACC)中,通过调节 SACC 细胞与施万细胞(Schwann cells, SC)的相互作用,促进了 PNI 和 SACC 患者的预后不良。通过阻断 NT-3 / TrkC 轴来中断 SACC 细胞与 SC 的相互作用可能是 SACC 患者中抗 PNI 治疗的有效策略^[4]。

针对 ACC 的有效药物研发,需建立 ACC 的研究工具。目前,国内有 ACC 的细胞系两株,分别是 SACC-83、SACC-LM,但这些细胞系已经构建有近 30 年,脱离人体培养时间过长,丢失较多人体内生物学特性。人源肿瘤异种移植模型(patient-derived tumor xenograft, PDX)是将新鲜肿瘤组织切成组织小块直接移植至免疫缺陷小鼠体内,从而很好地保持了肿瘤的异质性。由于没有经过任何人工培养,其生物学特性保持地更为完整,从而与临床相似度更高,是目前研究最合适的肿瘤动物模型。有鉴于此,我们尝试从北京同仁医院头颈外科收集新鲜的 ACC 肿瘤组织,藉此构建有 TrkC 表达差异的 PDX 模型研究,现报告如下。

1 资料和方法

1.1 新鲜肿瘤组织采集

1.1.1 组织收集来源 本次研究共收集了 10 例患者肿瘤组织进行了 PDX 实验。10 例患者的肿瘤组织均经我院病理科确诊为 ACC 组织。其中成功 5

例,3 例完成了鉴定。在完成鉴定的 3 例患者中,一例(ACC001)肿瘤组织来源于头皮转移灶,病理类型为实性型;一例(ACC004)来源于右侧上颌窦,病理类型为筛状型;一例(ACC008)来肿瘤组织源于左侧上颌窦,病理类型为高级别转化型。另外两例的 PDX 肿瘤组织尚在鉴定中,一例(ACC009)来源于左侧鼻腔,病理类型为混合型;另一例(ACC011)来源于会厌喉面,病理类型为实性型。本次研究获得首都医科大学附属北京同仁医院伦理委员会审批立项(编号:2016-09-13)。

1.1.2 主要器具 无菌操作器械:眼科剪、眼科镊子、手术剪、手术钳、手术刀、无菌培养皿(直径 90 mm)、无菌手套、手术衣、口罩、帽子、无菌隔离服。其他配套器械:3 L 保温壶、冰袋、标本管(50 mL BD 离心管)、冰箱。

1.1.3 试剂 青霉素(0.48g/瓶,80 万 IU),链霉素(1g/瓶,100 万 IU),改良型 RPMI-1640 培养基, D-Hanks 溶液。

1.1.4 组织保存液的配制 使用含 100IU/mL 青霉素和 100 μ g/mL 链霉素的 1640 培养基,调整 pH 值为 7.4,0.22 μ m 膜抽滤灭菌,分装到标本管中 4 $^{\circ}$ C 保存备用。

1.1.5 标本采集 手术摘取新鲜肿瘤组织由主刀医生进行。医师选取质量较好的瘤组织,避开溃疡坏死部位,切取瘤块体积约为 0.5cm \times 0.5cm \times 1cm 左右大小,尽量保证足够多的肿瘤组织。尤其注意的是要在手术台无菌条件下切剪取瘤组织,保持肿瘤组织标本无菌。将取下的肿瘤组织块放入盛有保存液的标本管中,加盖后塑料薄膜(封口膜)密封保存。将装有新鲜肿瘤标本试管放入装有冰袋的保温壶,送交肿瘤实验室。整个运送过程在 6 小时内完成。

1.2 建立人 ACC PDX 皮下移植瘤模型

1.2.1 实验动物 NCG 小鼠,江苏集萃药康生物科技有限公司。

1.2.2 实验动物屏障系统 1)笼具(规格:370mm \times 180mm \times 157mm):名称:独立送风隔离笼具;型号:独立通风系统(independent ventilation system, IVC),VNP72G3-2 型;购自苏州市苏杭科技器材有限公司;2)饲养环境:无特定病原体屏障环境中,IVC 饲养:恒定温度(22 $^{\circ}$ C ~ 26 $^{\circ}$ C)和湿度(40% ~ 70%)。

1.2.3 主要设备及器具 包括 YT-CJ-2ND + 型超净工作台、套管针(棱牌注射穿刺针)、眼科剪、眼科镊、康宁一次性使用培养皿、YDS-175-216 型液氮生物容器、冻存管、速冻管、游标卡尺。

1.2.4 动物饲养及使用 1) 每只笼具的标记内容;2) 采用打耳洞法动物标记;3) 动物无菌饲养尾箱,工作照明 12 小时,动物照明 12 小时;4) 观察动物活动指标。

1.2.5 肿瘤原代接种方法 开启超净工作台,将改良型 RPMI-1640 培养基分别倒入 3 个培养皿中,从保温壶中取出标本管,用眼科镊将其中的肿瘤组织放到一只培养皿中清洗,清洗后放入第二个培养皿,持眼科剪与眼科镊,对肿瘤组织进行修剪,剪除脂肪、纤维及坏死组织,将组织块放到另一只培养皿中,然后将其修剪成约 2mm × 2mm × 2mm。每个套管穿刺针芯内放入 1~2 个瘤块,注入酒精消毒后的动物背部皮下进行原代接种。每只动物共接种四个点,分别是左、右前肢肩胛骨皮下脂肪垫处,与之对应的左、右靠臀部皮下处。

1.2.6 肿瘤传代接种 颈椎脱位方法处死第一代(标记为 P0)接种的动物,酒精消毒皮肤。使用眼科剪剪开瘤体处皮肤,眼科镊分离瘤体与皮肤,边分离边剪开皮肤,直至将整个瘤体分离并放入盛有 1640 培养基的培养皿中。使用眼科剪与眼科镊修剪瘤体,剪除脂肪、纤维及坏死组织,选取鱼肉样长势旺盛的瘤组织块做转接。移至另一盛有 1640 培养基的培养皿中,将瘤块修剪成 2mm × 2mm × 2mm 大小,转接方法和转接部位与肿瘤原代接种方法相同。将第一代(P0)小鼠皮下肿瘤组织转接到第二代(P1)3 只小鼠皮下。余下瘤块分别用于作病理、速冻和冻存。按上述方法,将第二代(P1)肿瘤一直转接到第四代(P5)供长期保存。从第三代(P4)开始测量小鼠体重和肿瘤体积。用游标卡尺测量小鼠活体肿瘤的长径 a 和短径 b,按照公式 $V = 1/2a \times b^2$ 计算活体肿瘤的体积,绘制出生长曲线图。

1.3 免疫组化染色方式

1.3.1 标本处理 标本经 10% 中性甲醛固定,常规石蜡包埋,制备 5 μm 厚度空白切片(10 张/标本),苏木精—伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色证实为 ACC。

1.3.2 主要试剂 TrkC 兔抗人单克隆抗体(克隆系)购自 Cell Signaling Technology 公司,免疫组化二抗试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.3.3 检测方法 & 结果判读 采用免疫组化染色

PV 二步法试剂盒检测 ACC 切片组织中 TrkC 表达,操作步骤严格按照试剂盒说明书进行,以已知 ACC 组织为阳性对照,以免源 IgG 单克隆抗体替代一抗做阴性对照。Leica 光学显微镜下观察检测结果,阳性信号为棕色,TrkC 定位于细胞膜。

2 结果

2.1 患者临床资料

5 例完成 PDX 建立的患者中,初发病例 3 例,占 60% (3/5),复发病例 2 例,占 40% (2/5)。5 例患者的临床信息汇总如下(表 1)。一例患者肿瘤原发部位为左侧颞下窝,病理类型为实性型,治疗方式为手术切除后行根治性放疗,33 个月后复发,52 个月发生全身转移;一例患者肿瘤原发部位为右侧上颌窦,病理类型为筛状型,治疗方式为手术切除,取材组织来源于原发灶;一例患者为男性,年龄 66 岁,肿瘤原发部位为左侧上颌窦,病理类型为高级别转化型,治疗方式为手术切除,19 个月后复发,二次手术切除后行根治性放疗,取材组织来源于鼻咽部复发灶;一例患者为男性,年龄 67 岁,肿瘤原发部位为左侧鼻腔,病理类型为混合型,治疗方式为手术切除后行根治性放疗,取材组织来源于左侧鼻腔;一例患者为男性,年龄 58 岁,肿瘤原发部位为会厌喉面,病理类型为实性型,治疗方式为手术切除后行根治性放疗,取材组织来源于喉肿物。5 例患者的病理信息汇总如下(表 2)。

2.2 ACC PDX 模型建立

一共接种 10 例,确定生长的模型有 5 例:其中 1 例处于 P4 代(ACC001),1 例处于 P3 代(ACC004),1 例处于 P1 代(ACC008),2 例处于 P0 代(ACC009 与 ACC011);确定建模失败的有 5 例。总体而言,建模成功率为 50%。

2.3 PDX 病理分析

在裸鼠体内成功荷瘤后,我们对比了成瘤前、后的 HE 染色和免疫组化检查,观察标本荷瘤前后的组织类型变化,结果显示病理特点和肿瘤形态基本一致(图 1)。ACC001 病人中可见实性型 ACC,肿瘤细胞为基底样,胞质少,呈实性巢团状在纤维间质内浸润性生长,纤维间质黏液样变性,而 ACC001 PDX 中,肿瘤细胞为基底样,胞质少,大部分呈实性巢团状生长方式,形态同 ACC001 病人;ACC004 病人及 PDX:筛状型 ACC,如图所示肿瘤大部分呈筛状生长方式,此型以微囊腔隙的肿瘤细胞巢为其形态学特点,本例局部可见鳞状上皮化生;ACC008

PDX: 图片显示高级别转化区域: 肿瘤细胞核多形性、泡状核、核仁明显, 核分裂像多见, 与 ACC008 病人基本符合。

表 1 5 例 PDX 患者临床信息

Table 1. Clinical Information of 5 PDX Patients

Num	Age	Sex	Primary site	His-sub	Treatment	Follow-up (month)	LR (month)	DM (month)	Survival	G
ACC001	33	Female	Left infratemporal fossa	Solid	S + C + R	55	33	Systemic metastasis (52)	Death	P4
ACC004	56	Female	Right maxillary sinus	Cribriform	S + R	13	-	Lumbar metastasis (3)	Sur-T	P3
ACC008	66	Male	Left maxillary sinus	HGT	S + R	32	19	Lung metastasis (17)	Sur-T	P1
ACC009	67	Male	Left nasal cavity	Mixed type	S + R	3	-	-	Sur-T	P0
ACC011	58	Male	Epiglottis	Solid	S + R	2	-	-	Sur-T	P0

PDX = patient-derived tumor xenograft; Num = number; His-sub = histological subtype; LR = local recurrence; DM = distant metastasis; G = generation; S + C + R = surgery + chemotherapy + radiotherapy; S + R = surgery + radiotherapy; Sur-T = survival with tumor; HGT = high grade transformation.

表 2 5 例 PDX 患者病理信息

Table 2. Pathological Information of 5 PDX Patients

Num	His-sub	ki-67	P53	P63	CD117	S100	PNI	ITT	B-I
ACC001	Solid	25%	+	-	+	+	/	/	/
ACC004	Cribriform	10%	-	+	+	+	/	/	+
ACC008	HGT	30%	+	+	+	-	+	-	+
ACC009	Mixed type	25%	-	+	+	+	+	-	/
ACC011	Solid	2%	-	+	+	+	+	-	+

PDX = patient-derived tumor xenograft; Num = number; His-sub = histological subtype; PNI = perineural invasion; ITT = intravascular tumor thrombus; B-I = bone invasion; HGT = high grade transformation.

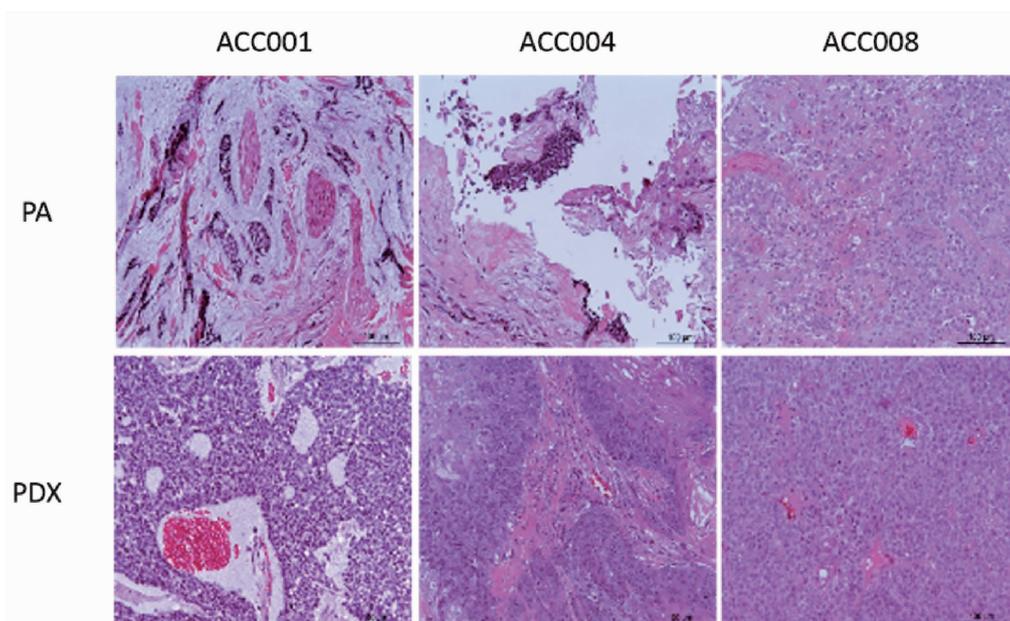


图 1 患者及 PDX 肿瘤组织病理形态对照 (20 × 10)

Figure 1. Histopathology of Tumors in PA and PDX (20 × 10)

Most of the tumor tissue of patients (acc001 and acc004) were used for inoculation, and only a few were fixed, so there were few tumor cells. The pathological characteristics and morphology of an xenograft tumor was consistent with those of a patient's tissue. PA: Patient; PDX: Patient-derived tumor xenograft.

2.4 TrkC 的免疫组化及 PDX 肿瘤生长曲线

TrkC 在 ACC004 PDX 模型肿瘤组织中不表达, 在 ACC001 和 ACC008 PDX 模型肿瘤组织中呈现强阳性表达, 其阳性率接近百分之百(图 2)。根据前文中所述实验方法, 计算活体肿瘤体积, 绘制出生长

曲线图(图 3)。因 ACC008 为 P1 代, 暂不到量瘤的代数, P3 以后才看肿瘤生长状态量, 图中仅描述了 ACC001 与 ACC004 的情况。可看出肿瘤生长速度较快, 且呈前期缓慢, 后期加快的趋势。ACC001 生长速度明显快于 ACC004。

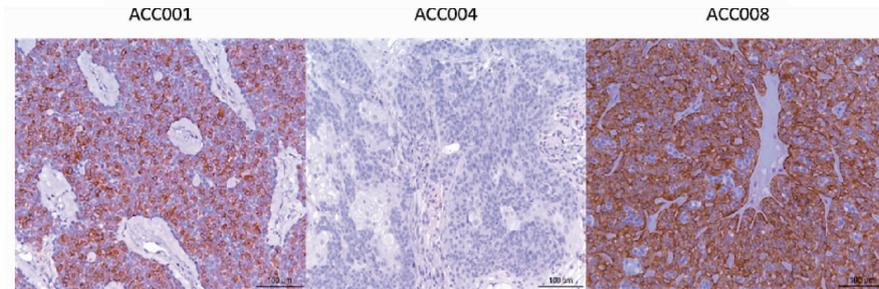


图 2 3 例 PDX 中 TrkC 的免疫组化结果 (20 X 10)

Figure 2. Immunohistochemical Results of TrkC in 3 Cases of PDX (20 × 10)

ACC004: Negative; ACC001: Positive; ACC008: Strong positive.

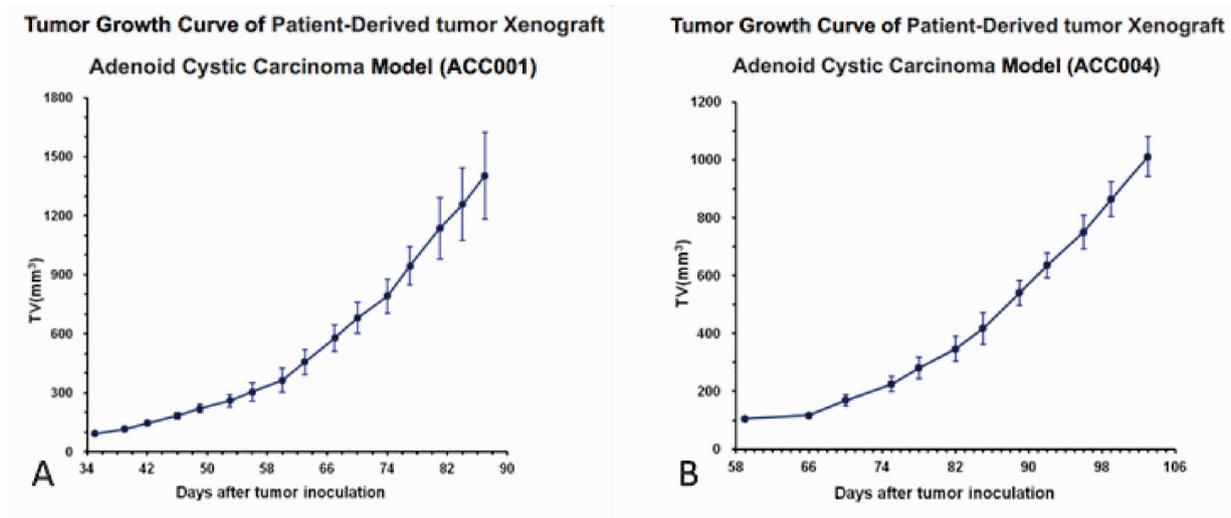


图 3 PDX 肿瘤生长曲线

Figure 3. Tumor Growth Curve of Patient-Derived Tumor Xenograft

3 讨论

ACC 是一种原发于腺体的恶性肿瘤, 也是头颈部唾液腺肿瘤中最常见的恶性肿瘤之一。ACC 最显著的临床特征是局部复发率和远处转移率较高, PNI 的发生率可高达 48%^[5]。据报道, 患者的 5 年生存率为 80.8%, 局部复发率为 40%, 淋巴结转移率为 3.8%, 远处转移率为 28.5%^[6]。影响患者预后的主要因素是局部复发和远处转移, 特别是肺部转移。由于 ACC 对普通的细胞毒化疗药物不敏感, 故目前对该病的肺部转移尚没有特别有效的化疗药物治疗。另外, 靶向治疗也没有显示出稳定的临床疗效, 免疫治疗也因为这类肿瘤的突变负荷低而没有显示出明显的临床应答反应。因此, 筛选有效药

物控制肿瘤远处转移, 是目前 ACC 研究的重点与难点。

筛选针对远处转移的有效药物需要建立药物筛选的合理模型。然而, 据文献报道, 目前国际上常用 6 株的 ACC 细胞系(即 ACC2、ACC3、ACCM、ACC-NS、ACCS 和 CAC2)存在交叉污染和错误识别^[7]。而对于国内的 ACC 细胞系 SACC-83, 目前尚不确定其是否存在交叉污染或错误识别等问题。即使是没有被污染的体外细胞系, 由于通常其脱离人体时间培养时间长, 多代培养及传代使得无法完全反映肿瘤在人体内的生物学状态, 药效评价效果有限。因此, 建立原代的动物体内生长模型, 或许是筛选 ACC 有效药物的最好方法之一。肿瘤动物模型是临床前评估抗肿瘤药物疗效和预测药物毒性的有效

工具, PDX 模型是最常用的动物模型之一。PDX 模型通过直接转移、体内培养的方式很好地保留了肿瘤异质性, 这对于药物的研究有极为重要的临床意义。

ACC 具有嗜神经生长特性, 被侵袭的神经组织为肿瘤细胞提供了良好的庇护所, 导致手术难以完全切净。有研究表明, 临床上发生 PNI 的 SACC 患者接受放化疗的疗效显著低于无 PNI 的对照组患者^[8-9]。这说明 PNI 特性是 SACC 的重要不良预后因素。最新的研究表明, PNI 的发生和 SC 与肿瘤细胞间存在的一种特殊亲和力有关, 这可能是通过神经营养因子 (neurotrophin, NT) 与其 TrkC 之间的结合实现的^[10]。有研究发现 NT-3 激活 SACC 细胞的 TrkC 特异性受体, 通过下游 Ras、Erk1/2、Ark 和 Bcl 信号通路来提高 SACC 的侵袭能力^[11]。孙沫逸等^[12]研究发现 TrkC 在无嗜神经性的腺泡细胞癌中无表达, 而 ACC 中 TrkC 阳性率高达 90.6% (29/32), 有无嗜神经性侵袭是造成 TrkC 差异表达的重要原因。目前暂未发现有文献表明 TrkC 的差异表达和病理类型有明显相关性。因此, 针对 TrkC 靶向抑制剂的研究有望成为药物控制 ACC 远处转移的重要突破点。

在本研究中, 我们收集 10 例腺样囊性癌患者的新鲜肿瘤组织, 皮下接种至免疫缺陷鼠体内。一般情况下, 模型建立需 2~4 个月, 若在 6 个月内仍未观察到肿瘤生长, 则表示建模失败^[13-15]。成功传代建立 PDX 模型 5 例。考虑到移植成功率和肿瘤生长的均一性, 我们一般选择 P2 代以上的肿瘤 (即传代两次以上) 开展体内药效测试。为了保证和患者肿瘤组织的一致性, 每次传代后需要做 HE 染色确认病理组织结构的一致, 并且传代不超过 10 次。根据患者免疫组化的表达差异, 可尝试定制 PDX 模型, 进行个体化药物治疗及放化疗敏感性实验。本研究中病理特点和形态鉴定一致的有 3 例, 并在 3 例 PDX 模型中, 检测出了 TrkC 的差异表达。TrkC 差异表达的 PDX 模型建立有助于评估 TrkC 在 ACC 肺转移进展中的影响。如图 3 中我们可看到相较于 ACC004, ACC001 的肿瘤生长速度明显较快, 生长趋势稳定, 有望进展为肺转移。这一差异的原因或与 TrkC 的阳性表达有关, 但因 PDX 模型例数较少且无相同病理类型对照, 有待在下一步研究中补充认定。此外对于 TrkC 表达阴性的 ACC004 PDX 模型与表达阳性的 ACC001 与 ACC008 PDX 进行药物实验, 有望实现 TrkC 靶点抑制剂研发与疗效评估, 极

有可能为预后较差的 ACC 病理类型提供新的治疗思路。

当然, PDX 模型仍有一些无法避免的缺陷, 内源性原发性肿瘤与环境的相互作用无法通过皮下植入来维持, 远距离转移的肿瘤特异趋向性几乎没有体现。在未来的研究中, 我们需要增加 PDX 模型数量, 进行与患者同步的药物实验。通过 PDX 肿瘤生长曲线进行疗效评价。

综上所述, 在本项研究中, 我们成功建立了 ACC PDX 小鼠模型中的 TrkC 差异表达模型, 这将为今后 ACC 进行个体化的药物选择, 如根据 TrkC 表达差异, 进行药物筛选和设计临床试验奠定了基础。

作者声明: 本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任; 并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存, 可接受核查。

学术不端: 本文在初审、返修及出版前均通过中国知网 (CNKI) 科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议: 经同行专家双盲外审, 达到刊发要求。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权: 本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Demiraya M, Sahinbasb H, Atahanc S, et al. Successful treatment of c-kit-positive metastatic adenoid cystic carcinoma (ACC) with a combination of curcumin plus imatinib: A case report [J]. Complement Ther Med, 2016, 27: 108-113.
- [2] Gandhi AK, Roy S, Biswas A, et al. Adenoid cystic carcinoma of head and neck: A single institutional analysis of 66 patients treated with multi-modality approach [J]. Indian J Med Paediat Oncol, 2015, 36(3): 166-171.
- [3] Balamucki CJ, Amdur RJ, Werning JW, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck [J]. American J Otolaryngol, 2012, 33(5): 510-518.
- [4] Li H, Yang ZH, Wang WQ, et al. NT-3/TrkC axis contributes to the perineural invasion and the poor prognosis in human salivary adenoid cystic carcinoma [J]. J Cancer, 2019, 10(24): 6065-6073.
- [5] Amit M, Binenbaum Y, Trejo-Leider L, et al. International collaborative validation of intraneural invasion as a prognostic marker in adenoid cystic carcinoma of the head and neck [J]. Head Neck, 2015, 37(7): 1038-1045.

[6] He SZ, Li PD, Zhong Q, et al. Clinicopathologic and prognostic factors in adenoid cystic carcinoma of head and neck minor salivary glands : A clinical analysis of 130 cases[J]. American J Otolaryngol, 2016,38(2) :157-162.

[7] Phuchareon J, Ohta Y, Woo JM, et al. Genetic profiling reveals cross-contamination and misidentification of 6 adenoid cystic carcinoma cell lines : ACC2, ACC3, ACCM, ACCNS, ACCS and CAC2[J]. PLoS One, 2009, 4(6) : e6040.

[8] Amit M, Binenbaum Y, Sharma K, et al. Analysis of failure in patients with adenoid cystic carcinoma of the head and neck. An international collaborative study[J]. Head Neck, 2014, 36(7) : 998-1004.

[9] Panaccione A, Chang MT, Carbone BE, et al. NOTCH1 and SOX10 are essential for proliferation and radiation resistance of cancer stem-like cells in adenoid cystic carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(8) :2083-2095.

[10] Demir IE, Boldis A, Pfitzinger PL, et al. Investigation of schwann cells at neoplastic cell sites before the onset of cancer invasion [J]. J Nat Cancer Inst, 2014, 106(8) : dju184.

[11] Ivanov SV, Panaccione A, Brown B, et al. TrkC signaling is activated in adenoid cystic carcinoma and requires NT-3 to stimulate invasive behavior[J]. Oncogene, 2013, 32(32) :3698-3710.

[12] 孙沫逸,王磊,陆斌,等. 酪氨酸激酶 C 与涎腺腺样囊性癌嗜颅神经侵袭的关系[J]. 中华神经外科疾病研究杂志,2004,3(4) :334-336.

[13] Mortan CL, Houghton PJ. Establishment of human tumor xenografts in immunodeficient mice [J]. Nat Protocol,2007,2(2) : 247-250.

[14] 朱亚如,黄卫妹,吴源周,等. 人源性的小细胞肺癌异种移植动物模型及耐药模型的建立[J]. 中国肺癌杂志,2019,22(1) :6-14.

[15] 马丽君,战军,张宏权. 人乳腺癌 PDX 模型的研究进展[J]. 中国科学:生命科学,2016,46(6) :695-704.



· 读者 · 作者 · 编者 ·

《肿瘤预防与治疗》2021 年征订启事

《肿瘤预防与治疗》系《中国科技论文统计源期刊》(即《中国科技核心期刊》),CN51 - 1703/R,ISSN1674 - 0904,大 16 开,月刊,每月 25 日出版。

本刊主要报道国内外肿瘤防治研究领域的新成果、新进展。开设栏目有专家述评、国际交流、应用基础研究、临床研究、临床经验与技术交流、肿瘤流行病学、综述与讲座、短篇与个案报道等。所征稿件内容:肿瘤流行病学、基础研究、肿瘤病理、临床研究、临床诊治经验、病例报告、国外研究动态等。

敬请读者及作者踊跃投稿,欢迎订阅,每期定价 15.00 元,全年订价 180.00 元。需订阅者请到当地邮局订阅,邮发代号 62 - 142,错过订阅时间可直接向编辑部订阅,款汇至成都市武侯区人民南路四段 55 号《肿瘤预防与治疗》编辑部。

邮编:610041; 电话:028 - 85420233

E - mail:zlyfyzl@163.com; 网址:www.zlyfyzl.cn

欢迎订阅,欢迎使用网上投稿。

本刊编辑部