

# 类器官药物敏感性检测指导肿瘤精准治疗临床应用专家共识 (2022年版)

类器官药物敏感性检测指导肿瘤精准治疗临床应用专家共识(2022年版)编写专家组

**【摘要】**在精准医疗时代,随着肿瘤靶向治疗及免疫治疗的快速发展,患者对个体化精准药物治疗的需求越来越高。除了基于肿瘤分子分型指导患者精准药物选择外,近几年新兴的功能性检测技术也为个体化精准治疗提供帮助。采用患者肿瘤组织体外培养的三维类器官能很好地保留肿瘤组织的细胞结构、分子特征,且其药物敏感性检测在预测患者疗效中的准确性较高,因此广受关注。目前,虽然类器官在指导临床治疗中的应用尚处于起步阶段,但是利用肿瘤类器官指导患者治疗的需求日趋增长,为了推动肿瘤类器官药物敏感性检测在临床中的规范应用,国内相关领域专家基于国内外的研究报道数据,制定了本专家共识,且后续将继续根据研究进展进行修订。

**【关键词】**肿瘤类器官;药物敏感性;精准治疗;专家共识

**【中图分类号】** R730.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-5671(2022)03-0234-06

**DOI:** 10.3969/j.issn.1674-5671.2022.03.01

近几年,基于组学的肿瘤分子分型检测指导临床精准药物治疗取得显著成效,其中最具代表性的是肺癌精准靶向药物治疗。随着新技术的快速发展和对癌症机制的深入了解,对临床诊疗有意义的分子靶点也将陆续被挖掘。但是,不同肿瘤的生物行为差异较大,且并非所有肿瘤都具有明确的驱动基因<sup>[1]</sup>,因此不同类型肿瘤检测出的可靶向作用基因的变异比例高低不一。据报道,所有类型肿瘤中仅10%~15%的患者有机会根据其分子变异或表达情况获得匹配的精准药物治疗<sup>[2]</sup>,这与临床上理想的精准治疗尚有差距。近期,以类器官(organoids)、条件重编程(conditional reprogramming, CR)细胞、人源肿瘤异体移植瘤(patient-derived xenograft, PDX)模型等拟人化模型为代表的功能性检测技术为临床精准药物治疗带来新的选择<sup>[3-5]</sup>。其中,类器官具有体外操作周期短且与人体来源组织结构、分子特征、药物反应等保持高度一致的优势,因此广受青睐。

在肿瘤精准治疗方面,类器官最常应用的范畴是基于其药物敏感性指导患者个性化药物选择。为了推动肿瘤类器官药物敏感性检测在临床中的应用,中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会组织国内相关领域

专家,基于目前国内外研究报道数据制定本专家共识。由于类器官在指导临床治疗中的应用尚处于起步阶段,因此本共识主要基于目前国内外报道数据、围绕肿瘤类器官药物敏感性检测指导临床应用展开,后续会根据肿瘤类器官的研究进展,对本共识进行修订。

## 1 肿瘤类器官概述

肿瘤类器官是将患者来源的新鲜肿瘤组织经体外三维(3D)细胞培养系统建立的、与患者肿瘤特征高度相似的一种立体模型,因此“类器官”也常被称为“微器官”,即类似组织器官之意<sup>[6]</sup>。基于目前国内外研究,肿瘤类器官培养方法有多种,如工程基质胶细胞支架法、微流控培养法、旋转生物反应器法等。其中,工程基质胶细胞支架法目前应用较多<sup>[7]</sup>,不同团队常根据自身需求选择合适的培养方法。此外,不同类型肿瘤由于生物行为差异较大,体外类器官建模的成功率也有差异。如目前上皮来源肿瘤(如结直肠癌、胃癌等)的体外类器官培养报道较多,成功率较高,但非上皮来源肿瘤的体外类器官培养报道相对较少。对于培养成功的类器官,大部分研究证实其与患者肿瘤病理组织学特征、分子特征、药物敏感性、遗传

稳定性等保持较高的一致性,且可在体外长期培养与稳定传代<sup>[8-11]</sup>,因此肿瘤类器官已逐渐被推荐为临床指导个性化用药的体外模型之一。有报道类器官准确性可达80%<sup>[12-19]</sup>,也因此受到全球该领域专家的广泛关注和积极探索,这为类器官的临床应用及本共识的制定提供了积极的证据。当然,目前大部分数据均基于观察性研究、共临床研究(co-clinical trial)及前瞻性个案报道,但是肿瘤类器官研究不断开展,尤其是正在进行或即将开展的基于类器官的前瞻性、干预性、大样本临床研究结果将为本共识的再次修订提供重要依据。

专家共识:肿瘤类器官是直接来源于患者肿瘤组织的离体三维模型,已被证实与患者肿瘤的病理组织学特征、分子特征、药物敏感性等保持高度一致,同时因其药物敏感性预测患者疗效准确性较高而得到全球专家的广泛关注和临床应用探索。在临床实践中,医师可视患者具体情况,并在征得患者知情同意情况下,选择性建议其进行基于类器官的药物敏感性检测,为患者后续用药选择提供参考。

## 2 可用于肿瘤类器官药物敏感性检测的药物类型

随着新药研发的快速发展,抗肿瘤药物数量越来越多,临床主要的抗肿瘤药物类型可归纳为三大类,包括细胞毒药物(化疗药物如紫杉醇、顺铂/卡铂、5-FU等)、靶向药物(靶向EGFR、HER2、VEGFR等靶点的药物)以及以免疫检查点抑制剂为代表的免疫治疗药物(PD-1抗体、PD-L1抗体等)。在临床实践用药中,为了更好地杀灭肿瘤,大部分患者接受联合用药治疗如化疗药物联合、靶向药物联合化疗、免疫药物联合化疗、靶向联合免疫治疗等,只有少部分患者接受单一的化疗药物、靶向药物或免疫药物治疗。肿瘤类器官药物敏感性检测类似体外培养细胞系的药物敏感性检测,既可以检测化疗药物又可以检测大部分靶向药物;既可以对单一药物进行检测,也可以对药物组合进行检测。

化疗药物主要通过作用于肿瘤细胞的DNA、蛋白质等发挥作用,几乎所有的化疗药物都没有明确的疗效预测标志物,因此基因分子分型检测对化疗药物的精准选择指导性有限。对于细胞类型主要为肿瘤细胞的类器官来说,大部分化疗药物均可在肿瘤类器官中检测其敏感性,相关研究也已较多<sup>[20]</sup>。但对于某

些需经过体内代谢生成抗肿瘤活性成分发挥作用的化疗药物(如卡培他滨、伊立替康等),其原形药物不可以直接用于类器官药物敏感性检测,在没有更好的替代检测情况下,建议用相应的活性代谢产物进行药物敏感性检测,如用5-FU代替卡培他滨、用SN-38代替伊立替康等<sup>[21]</sup>,因此在检测化疗药物敏感性时,还要考虑其是否需要体内代谢发挥作用。

对于已获批临床应用或正在进行临床研究的靶向药物,大部分药物的应用具有明确的获益群体筛选标志物,因此基因分子分型检测对这部分药物的选择非常重要,如EGFR敏感突变、ALK/ROS1融合、c-KIT突变、HER2过表达/扩增、KRAS野生型、MET扩增/突变等。大部分靶向药物特异性针对肿瘤细胞进行杀灭,除了根据基因分子分型进行药物选择外,同样可以在肿瘤类器官中进行药物敏感性检测以指导患者用药<sup>[18,20]</sup>。在临床实践中也会结合患者的基因分子分型与类器官药物敏感性检测结果进行综合判断<sup>[22-23]</sup>。但对于某些靶向药物,如抗血管生成靶向药物,其在进行类器官药物敏感性检测前,还需考虑其具体的作用位点及其发挥作用机制。如阿昔替尼(axitinib)通过作用于血管内皮细胞的VEGFR-1/2/3发挥作用,但体外培养的肿瘤类器官中并不包含血管结构,因此不可用单独的肿瘤类器官进行抗血管生成药物的药物敏感性检测,可通过对肿瘤类器官血管化进行药物敏感性检测。

免疫治疗药物如免疫检查点抑制剂发挥作用需要体内肿瘤免疫微环境参与。利用患者肿瘤组织培养的肿瘤类器官,虽然在最初几代(一般是最初的1~2代)类器官中能检测出比例较低的免疫细胞,但这些免疫细胞数量和构成远无法代表患者体内肿瘤免疫微环境组成,因此不建议用单独的肿瘤类器官进行免疫治疗药物的药物敏感性检测,免疫治疗药物的应用应遵从临床诊疗指南或共识。若未来条件成熟,可通过肿瘤类器官与免疫细胞共培养技术进行药物敏感性检测<sup>[24-26]</sup>。

专家共识:体外单独的肿瘤类器官模型可用于大部分化疗药物和靶向药物的药物敏感性检测,在选择药物或药物组合进行药物敏感性检测前,需要分析药物作用靶点及其作用机制后再确定选择的药物类型。基于肿瘤类器官衍生的多类型细胞共培养技术正在深入优化探索中,这将为更多药物或药物组合提供药物敏感性检测。

### 3 肿瘤类器官药物敏感性检测的应用场景

作为精准医疗时代的一种新型检测技术,肿瘤类器官药物敏感性检测指导患者用药选择仍处于起步阶段<sup>[15,17-18,27-30]</sup>,应以“一切以患者为中心,提高患者治疗获益”为宗旨,并根据患者的个人需求及临床医师的综合评估,选择性建议进行肿瘤类器官药物敏感性检测。在临床实践中,对于临床诊疗指南有明确标准且证据级别较高的治疗方案,推荐患者按照指南规范优先选择。而对于标准治疗失败的患者、目前尚缺乏标准治疗的罕见或难治性肿瘤患者以及现有指南推荐级别较低且很可能无法从指南推荐方案中获益的患者等,在征得患者知情同意下,可建议进行肿瘤类器官培养和药物敏感性检测,为其药物选择提供参考,同时也可以鼓励患者参加合适的临床试验。

在临床实践中,尤其在精准医疗时代,“同病异治,异病同治”现象愈加凸显,因此医师的经验性治疗尤为重要。同样的,肿瘤类器官药物敏感性检测的应用场景也并非一成不变,除了上述应用场景,医师还可在下述情况下根据患者意愿推荐其进行肿瘤类器官药物敏感性检测:(1)多原发肿瘤患者或临床治疗很棘手的患者无法决定治疗策略时,可根据类器官生长情况及药物敏感性检测结果,建议选择的药物方案与顺序;(2)在临床上,医师可根据患者情况向其推荐超说明书适应症的药物,在遵守相应法律法规条件下,可建议患者进行类器官药物敏感性检测,综合判断超说明书适应症药物的潜在疗效;(3)研究者发起的基于肿瘤类器官药物敏感性指导患者个性化治疗的前瞻性临床研究<sup>[31]</sup>。总之,肿瘤类器官药物敏感性检测的应用场景因人而异,未来随着该技术的不断完善及医师和患者对该领域认识的提高,其应用可能越来越多。此外,在体外肿瘤类器官培养成功后,临床医师可根据对患者肿瘤及治疗情况的综合判断,决定拟优先检测的药物或药物组合,从而为患者用药选择提供参考。

专家共识:在包括但不限于下述情况时,可选择性推荐患者进行肿瘤类器官药物敏感性检测,如标准治疗失败的肿瘤患者;缺乏标准治疗方案的罕见或难治性肿瘤患者;现有指南推荐级别较低且很可能无法从推荐方案中获益的患者;多原发肿瘤且无法决定治疗策略的患者;超说明书适应症用药的患者等。药物

敏感性检测的药物或药物组合,由临床医师根据患者综合病情和治疗情况决定。

### 4 肿瘤类器官药物敏感性检测的一般流程

肿瘤类器官药物敏感性检测通常是患者在医疗机构采集肿瘤组织样本后,若医疗机构具有检测条件,则在医疗机构内部的检测部门进行检测;若医疗机构不具备检测条件,则将样本送至第三方检测单位进行检测,最后检测单位或部门将检测报告反馈给患者或接诊医师,为治疗提供参考。检测流程通常包含以下几个关键环节:患者签署知情同意书(包括样本采集知情同意书及类器官药物敏感性检测知情同意书)、肿瘤组织采集与送检、肿瘤类器官培养与药物敏感性检测和结果判读等。

#### 4.1 签署知情同意书

肿瘤类器官药物敏感性检测涉及患者肿瘤组织的采集和使用,以及后续可能应用的药物干预性治疗等环节,药物敏感性检测不管是在医疗机构还是在第三方检测单位进行,在开展之前必须与患者签署知情同意书,在遵守相应法律法规和规章制度的前提下开展<sup>[32]</sup>。若患者参与前瞻性临床研究,则该临床研究必须经单位伦理委员会审核批准,并在相关的临床研究登记平台进行注册公示。由于类器官药物敏感性检测是较新的探索性应用技术,目前尚无统一的流程标准,因此不同检测单位与患者签署知情同意书的内容或方式也可能不同,患者按照检测单位要求执行即可。

患者肿瘤组织样本主要在医疗机构通过手术或活检等手段采集,采集样本前会常规签署一份样本采集知情同意书,知情同意书的内容不同医疗机构大同小异。采集的肿瘤组织样本在医疗机构或第三方检测单位进行药物敏感性检测前,检测单位会与患者签署一份肿瘤类器官药物敏感性检测相关知情同意书,就一系列相关事项或问题向患者说明,包括但不限于下述方面:(1)送检的肿瘤组织由于体积、肿瘤细胞含量或肿瘤组织污染等原因,不能保证类器官100%培养成功;(2)培养成功的类器官,拟开展多少药物或药物组合的药物敏感性检测;(3)该药物敏感性检测结果仅供临床治疗参考,无法完全反映患者用药实际疗效情况;(4)整个药物敏感性检测过程中每阶段的收费标准;(5)预计检测报告的反馈时间;(6)送检的组织样本

仅用于药物敏感性检测,不做他用;(7)剩余组织样本的处理方式。取得检测报告后,后续治疗无论是否根据类器官药物敏感性检测结果进行选择,医师均会按常规诊疗流程为患者制定治疗方案。

专家共识:肿瘤类器官药物敏感性检测一定是建立在患者知情同意的前提下,开展药物敏感性检测前,签署知情同意书必不可少,以维护患者权益、确保肿瘤组织样本的合理合法使用。

#### 4.2 肿瘤组织采集、保存、运输注意事项

肿瘤组织的质量直接决定类器官培养成功与否,因此类器官培养前的肿瘤组织采集、保存、运输环节很重要<sup>[32-33]</sup>。如上所述,肿瘤组织样本常在医疗机构通过手术或活检等手段采集,因此在采集样本时,应要求采集人员在保证患者安全及满足常规病理检测需求前提下,尽量多采集肿瘤细胞含量高的肿瘤组织(所取的肿瘤组织量目前并无标准,均可尝试培养),并尽量缩短组织样本在空气中暴露的时间,以减少污染概率;采集的肿瘤组织样本尽快置于装有专用样本保存液(保存液由检测单位提前备好)的无菌管中,低温(尽量保持在4℃左右,温度略微浮动影响不大)下快速运转至检测单位(尽量保证采样后2~4 h内送到,时间略微浮动对组织影响不大);若检测单位为采样所在的医疗机构,一般可及时转运;若样本需送至第三方检测单位,应尽量保证样本及时送达。若因客观原因致使样本送达时间较长,检测单位在收到样本后也应尽量处理样本尝试类器官培养。此外,在提供肿瘤组织样本时,应同时尽可能提供患者详细的肿瘤信息,如肿瘤类型/分期、采样的肿瘤部位、患者前期接受的抗肿瘤治疗情况、采样方法、标本采集时间等,这些信息对样本处理或判断后续类器官培养成功率等具有参照价值。

专家共识:拟进行肿瘤类器官培养的肿瘤组织应尽量满足下述标准,包括肿瘤细胞含量尽量高的较大体积的组织样本,保存在装有专用样本保存液的无菌管中,4℃低温环境下快速转运,提供足够的患者肿瘤信息。上述标准应尽量满足,但若有偏差,依然建议进行尝试性类器官培养,不应轻易浪费组织样本。

#### 4.3 肿瘤类器官培养、药物敏感性检测、结果呈现与判读

肿瘤类器官培养与药物敏感性检测技术要求较

高,目前均在具有检测资质的医疗机构或第三方检测单位进行,虽然不同检测单位采用的方法可能不同,但均具备了可靠的质量控制体系和操作流程,类器官的建立以及鉴定的标准也已有研究报道<sup>[32,34]</sup>。本共识主要围绕“如何基于类器官药物敏感性结果指导临床精准治疗”展开,对肿瘤类器官培养及药物敏感性检测的详细操作细节和步骤(如组织消化、培养基成分、换液、药物浓度梯度设计、测试的复孔数、数据读取设备等)不做描述。

类器官药物敏感性检测结束后,检测结果由医疗机构或第三方检测单位以纸质版或电子版报告形式呈现,并反馈给患者或接诊医师。不同检测单位出具的报告结果呈现方式可能不同,药物敏感性检测报告有以肿瘤生长抑制(tumor growth inhibition, TGI)形式呈现,以半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>)形式呈现,还有以几分类法(如二分类法分出的敏感和耐药,三分类法分出的敏感、一般、耐药等)呈现<sup>[18]</sup>。但是,无论以何种方式呈现结果,检测单位均会根据其内部标准和参照数据,对检测结果做总结性概述,为临床医师提供参考。此外,报告中一般尽可能展示其他详细信息,如样本处理后类器官培养当天的细胞显微镜下图片、用药前显微镜下的类器官图片、培养成功的类器官大概数量/直径、药物敏感性检测曲线图、药物敏感性结果判断的参考文献信息等。

如前所述,虽然检测报告中会给出结论性描述,但是由于肿瘤类器官药物敏感性检测是一种新型的探索性应用技术,基于目前的报道数据,尚无法按照临床诊疗指南给出推荐的用药等级。由于肿瘤疾病的复杂性,进行类器官培养与药物敏感性检测的患者大多是临床治疗较棘手的患者,建议有条件的单位组织多学科讨论,根据患者具体病情,对类器官药物敏感性检测结果及患者样本的基因分型等结果进行综合判断,为患者制定最安全且和最有可能获益的单一或联合用药策略。

专家共识:肿瘤类器官药物敏感性检测报告应尽可能提供比较详细的信息及关键结论性描述,药物敏感性检测结果仅供参考,检测报告建议组织多学科团队根据患者具体病情及其他检测结果如基因检测结果、病理结果等综合判读,从而为患者制定最安全和最有可能获益的治疗策略。

## 5 小结

肿瘤类器官作为一种新型的体外拟人化模型进行药物敏感性检测得到全球专家的高度关注和积极探索应用,但其指导临床患者药物治疗选择还处于初始阶段,目前仅能为患者药物选择提供参考,不能完全代表患者用药后的体内真实情况。类器官个体化药物敏感性检测指导临床治疗的相关立法以及标准、指南和配套制度仍在不断完善<sup>[35]</sup>。目前,患者可通过具有检测条件的医疗机构或第三方检测单位送样检测,详情可根据实际情况咨询就诊医师或检测人员。

本共识为国内第一个基于类器官指导肿瘤精准药物治疗的专家共识,尚处于初级共识阶段,未来将根据临床实践不断积累循证医学证据,逐步完善修订,建立相应的技术标准和临床指南,最终纳入临床医疗服务

法规体系监管。随着类器官研究的不断深入和进步,其应用前景会越来越广泛,包括建立大规模涵盖肿瘤患者群体的、可重复再生的、多样化的类器官模型库等,并基于类器官模型库的药物敏感性检测结果对患者进行分型,以指导精准治疗<sup>[36]</sup>。此外,随着研究的深入,目前亟需攻克的瓶颈如进一步优化条件提高检测的时效性、提高多种肿瘤的培养成功率、类器官血管化、类器官与免疫细胞共培养等也将会迎刃而解,并助力更多药物的敏感性检测<sup>[37]</sup>。未来,类器官与其他模型及技术(如动物体内PDX模型、包括DNA/RNA/蛋白测序在内的各种组学分析、人工智能、基因编辑等)相辅相成应用<sup>[38]</sup>,也将为临床提供更精准的治疗策略。

利益冲突声明:本共识由专家组内部成员针对性讨论得出,讨论过程中,所有参与者均不存在利益冲突,共识专家组成员与生物医药企业之间也无利益关系。

## 编写专家组成员

### 学术顾问

于金明 山东省肿瘤医院  
邢金良 空军军医大学  
沈琳 北京大学肿瘤医院

### 组长

玉树滨 北京大学深圳医院

### 执笔专家

高静 北京大学深圳医院  
朱宇 广东省类器官工程技术研究中心  
黄卫人 深圳市第二人民医院(深圳大学第一附属医院)  
李刚 南方医科大学南方医院  
陈伟 中山大学附属第七医院  
蔡建 中山大学附属第六医院

### 参与专家

孟元光 解放军总医院妇产医学部  
蔡志伟 上海交通大学医学院附属仁济医院  
张东生 中山大学附属肿瘤医院  
陈磊 海军军医大学东方肝胆外科医院

高栋 中国科学院分子细胞科学卓越创新中心  
李苏 中山大学附属肿瘤医院  
卢媛媛 空军军医大学西京医院  
常建华 中国医学科学院肿瘤医院深圳医院  
刘雅洁 北京大学深圳医院  
张瑜 中南大学湘雅医院  
金晶 中国医学科学院肿瘤医院深圳医院  
颜宏利 海军军医大学长海医院  
苏建忠 温州医科大学附属眼视光医院  
翁德胜 中山大学附属肿瘤医院  
殷保兵 复旦大学附属华山医院  
周立江 辽宁中医药大学附属医院  
王巍 佛山市人民医院  
章程 北京大学肿瘤医院  
郑桐森 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院  
邹冬玲 重庆大学附属肿瘤医院  
王辉 中山大学附属第六医院

### 秘书组

杨方 北京大学深圳医院  
廖海燕 北京大学深圳医院

## 参考文献

- [1] HAHN W C, BADER J S, BRAUN T P, et al. An expanded universe of cancer targets[J]. Cell, 2021, 184(5): 1142-1155.
- [2] SHELTON C A, WHITCOMB D C. Precision medicine for pancreatic diseases[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2020, 36(5): 428-436.
- [3] HEINRICH M A, MOSTAFA A, MORTON J P, et al. Translating complexity and heterogeneity of pancreatic tumor: 3D in vitro to in vivo models[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2021, 174: 265-293.

- [4] LESAVAGE B L, SUHAR R A, BROGUIERE N, et al. Next-generation cancer organoids[J]. *Nat Mater*, 2022, 21(2): 143-159.
- [5] RONALDSON-BOUCHARD K, BALDASSARRI I, TAVAKOL D N, et al. Engineering complexity in human tissue models of cancer[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, 184: 114181.
- [6] DROST J, CLEVERS H. Organoids in cancer research[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(7): 407-418.
- [7] MARSEE A, ROOS F J M, VERSTEGEN M M A, et al. Building consensus on definition and nomenclature of hepatic, pancreatic, and biliary organoids[J]. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(5): 816-832.
- [8] JURJ A, PASCA S, BRAICU C, et al. Focus on organoids: cooperation and interconnection with extracellular vesicles - Is this the future of in vitro modeling? [J]. *Semin Cancer Biol*, 2021. DOI: 10.1016/j.semcancer.2021.12.002.
- [9] KRIEGER T G, LE BLANC S, JABS J, et al. Single-cell analysis of patient-derived PDAC organoids reveals cell state heterogeneity and a conserved developmental hierarchy[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5826.
- [10] RAHMANIAN M, SEYFOORI A, GHASEMI M, et al. In-vitro tumor microenvironment models containing physical and biological barriers for modelling multidrug resistance mechanisms and multi-drug delivery strategies[J]. *J Control Release*, 2021, 334: 164-177.
- [11] WU Y, LI K, LI Y, et al. Grouped-seq for integrated phenotypic and transcriptomic screening of patient-derived tumor organoids[J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(5): e28.
- [12] CHAN A S, YAN H H N, LEUNG S Y. Breakthrough Moments: Organoid Models of Cancer[J]. *Cell Stem Cell*, 2019, 24(6): 839-840.
- [13] KIM S C, PARK J W, SEO H Y, et al. Multifocal Organoid Capturing of Colon Cancer Reveals Pervasive Intratumoral Heterogeneous Drug Responses[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(5): e2103360.
- [14] LI M, IZPISUA BELMONTE J C. Organoids - Preclinical Models of Human Disease[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(6): 569-579.
- [15] SEPPÄLÄ T T, ZIMMERMAN J W, SURI R, et al. Precision medicine in pancreatic cancer: Patient derived organoid pharmacotyping is a predictive biomarker of clinical treatment response[J]. *Clin Cancer Res*, 2022. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-4165.
- [16] TUVESON D, CLEVERS H. Cancer modeling meets human organoid technology[J]. *Science*, 2019, 364(6444): 952-955.
- [17] VLACHOGIANNIS G, HEDAYAT S, VATSIUO A, et al. Patient-derived organoids model treatment response of metastatic gastrointestinal cancers[J]. *Science*, 2018, 359(6378): 920-926.
- [18] WENSINK G E, ELIAS S G, MULLENDERS J, et al. Patient-derived organoids as a predictive biomarker for treatment response in cancer patients[J]. *NPJ Precis Oncol*, 2021, 5(1): 30.
- [19] CHEN P, ZHANG X, DING R, et al. Patient-Derived Organoids Can Guide Personalized-Therapies for Patients with Advanced Breast Cancer[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(22): e2101176.
- [20] VIVARELLI S, CANDIDO S, CARUSO G, et al. Patient-Derived Tumor Organoids for Drug Repositioning in Cancer Care: A Promising Approach in the Era of Tailored Treatment[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(12): 3636.
- [21] SAKAI S, KOBUCHI S, ITO Y, et al. Assessment of Drug-drug Interaction and Optimization in Capecitabine and Irinotecan Combination Regimen using a Physiologically Based Pharmacokinetic Model[J]. *J Pharm Sci*, 2022, 111(5): 1522-1530.
- [22] MORICE P M, COQUAN E, WEISWALD L B, et al. Identifying patients eligible for PARP inhibitor treatment: from NGS-based tests to 3D functional assays[J]. *Br J Cancer*, 2021, 125(1): 7-14.
- [23] MACIAS R I R, CARDINALE V, KENDALL T J, et al. Clinical relevance of biomarkers in cholangiocarcinoma: critical revision and future directions[J]. *Gut*, 2022. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327099.
- [24] FORSYTHE S D, ERALI R A, SASIKUMAR S, et al. Organoid Platform in Preclinical Investigation of Personalized Immunotherapy Efficacy in Appendiceal Cancer: Feasibility Study[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(18): 5141-5150.
- [25] RINGQUIST R, GHOSHAL D, JAIN R, et al. Understanding and improving cellular immunotherapies against cancer: From cell-manufacturing to tumor-immune models[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 179: 114003.
- [26] BAR-EPHRAIM Y E, KRETZSCHMAR K, CLEVERS H. Organoids in immunological research[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(5): 279-293.
- [27] LIU X, MELTZER S J. Gastric Cancer in the Era of Precision Medicine[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2017, 3(3): 348-358.
- [28] KIM S Y, KIM S M, LIM S, et al. Modeling Clinical Responses to Targeted Therapies by Patient-Derived Organoids of Advanced Lung Adenocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(15): 4397-4409.
- [29] DE WITTE C J, ESPEJO VALLE-INCLAN J, HAMI N, et al. Patient-Derived Ovarian Cancer Organoids Mimic Clinical Response and Exhibit Heterogeneous Inter- and Inpatient Drug Responses[J]. *Cell Rep*, 2020, 31(11): 107762.
- [30] KIM S C, PARK J W, SEO H Y, et al. Multifocal Organoid Capturing of Colon Cancer Reveals Pervasive Intratumoral Heterogeneous Drug Responses[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(5): e2103360.
- [31] GROSSMAN J E, MUTHUSWAMY L, HUANG L, et al. Organoid Sensitivity Correlates with Therapeutic Response in Patients with Pancreatic Cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(4): 708-718.
- [32] DRIEHUIS E, KRETZSCHMAR K, CLEVERS H. Establishment of patient-derived cancer organoids for drug-screening applications[J]. *Nat Protoc*, 2020, 15(10): 3380-3409.
- [33] JACOB F, MING G L, SONG H. Generation and biobanking of patient-derived glioblastoma organoids and their application in CAR T cell testing[J]. *Nat Protoc*, 2020, 15(12): 4000-4033.
- [34] VENINGA V, VOEST E E. Tumor organoids: Opportunities and challenges to guide precision medicine[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(9): 1190-1201.
- [35] WANG H, BROWN P C, CHOW E C Y, et al. 3D cell culture models: Drug pharmacokinetics, safety assessment, and regulatory consideration[J]. *Clin Transl Sci*, 2021, 14(5): 1659-1680.
- [36] 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.
- [37] GUNTHER C, WINNER B, NEURATH M F, et al. Organoids in gastrointestinal diseases: from experimental models to clinical translation[J]. *Gut*, 2022. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-326560.
- [38] BRANCATO V, OLIVEIRA J M, CORRELO V M, et al. Could 3D models of cancer enhance drug screening? [J]. *Biomaterials*, 2020, 232: 119744.

[收稿 2022-05-19][修回 2022-06-05][编辑 罗惠予/游雪梅]