



· 指南与共识 ·

肿瘤类器官诊治平台的质量控制标准中国专家共识（2022年版）

中国抗癌协会肿瘤多学科诊疗专业委员会，中国抗癌协会肿瘤内分泌专业委员会

[摘要] 近年来，类器官技术的发展为开发新的、更接近真实病理生理学状态的人类癌症模型开辟了新途径。源自患者的肿瘤类器官保留了原始肿瘤的组织病理学特征、遗传特征和分子生物学特征等表型，不仅可作为识别和测试新型抗癌药物的优良模型，也可通过肿瘤类器官的药物敏感性检测反馈患者的临床反应，为肿瘤患者的个体化精准治疗提供可靠的依据。然而，与传统的组织样本库相比，活体类器官生物库的建立需要更严格的质量控制和更高水平的技术标准。随着类器官研究的不断深入，肿瘤类器官已广泛覆盖多种实体瘤，类器官技术亦在2017年被评为生命科学领域年度技术，但国内对肿瘤类器官构建、鉴定及药物敏感性检测尚无质量控制标准，同时亦缺乏肿瘤类器官用于精准治疗的专家共识。因此，根据全球范围内多个团队基于患者来源的肿瘤类器官的药物敏感性检测在肿瘤精准治疗中已发表的研究数据，中国抗癌协会肿瘤多学科诊疗专业委员会、中国抗癌协会肿瘤内分泌专业委员会针对肿瘤类器官药物敏感性检测的临床应用与质量控制制订了《肿瘤类器官诊治平台的质量控制标准中国专家共识（2022年版）》，希望通过本共识，提高中国临床工作者及医学研究者对于类器官药物敏感性检测的认识，规范类器官诊治平台的质量控制，指导类器官药物敏感性检测在国内肿瘤精准治疗方案选择中的临床应用。本共识将根据未来开展的基于类器官的各项研究成果定期更新。

[关键词] 类器官；诊治平台；质量控制；共识；肿瘤

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.07.010

中图分类号：R73-3 文献标志码：A 文章编号：1007-3639(2022)07-0657-12

Chinese experts consensus on quality control standards for tumor organoids diagnosis and treatment platform (2022 version) The Society of Cancer Multidisciplinary Diagnosis and Treatment, China Anti-Cancer Association; The Society of Cancer Endocrinology, China Anti-Cancer Association

Correspondence to: ZOU Dongling, E-mail: cqzl_zdl@163.com; ZHAO Hong, E-mail: zhaohong@cicams.ac.cn; YU Jia, E-mail: j-yu@ibms.pumc.edu.cn.

[Abstract] Recently, advances in organoid technology have opened new avenues for the development of novel models of human cancer. Patient-derived tumor organoids retain phenotypes such as histopathological, genetic and molecular features of the original tumor. The generation of cancer, more closer to the real pathophysiological status organoids from primary patient material enables a range of therapeutic agents to be tested in the resulting organoid cultures that not only can be an excellent and innovative platform for drug discovery, but also through sensitivity test of the drug candidates can predict patient response to therapy, thereby holding great promise for personalized medicine. However, compared to traditional biobanks, living biobanks from patient-derived organoids requires stricter quality control and higher level of technical standards. With further research of organoids, a variety of solid tumors have been covered. Organoid technology was named technology of the year in life sciences in 2017. There is no quality control standard for the construction, identification and drug-screening applications of patient-derived cancer organoids in China, and there is also a lack of experts consensus for drug sensitivity test to guide precise tumor treatment. Therefore, based on the advances of patient-derived tumor organoids at home and abroad in the precision medicine, the Multidisciplinary Diagnosis and Treatment

基金项目：国家自然科学基金面上项目（82073129）；重庆市卫生适宜技术推广项目（2021jstg001）。

通信作者：邹冬玲（ORCID: 0000-0001-9158-8783），医学博士，副主任医师，重庆大学附属肿瘤医院妇科肿瘤中心主任，E-mail: cqzl_zdl@163.com；赵宏（ORCID: 0000-0003-0323-5190），医学博士，主任医师，中国医学科学院肿瘤医院肝胆外科副主任，E-mail: zhaohong@cicams.ac.cn；余佳（ORCID: 0000-0003-3499-5133），医学博士，研究员，中国医学科学院基础医学研究所科研处处长，E-mail: j-yu@ibms.pumc.edu.cn。

Professional Committee of China Anti-cancer Association and the Tumor Endocrinology Professional Committee of China Anti-cancer Association have formulated “Chinese experts consensus on quality control standards for tumor organoids diagnosis and treatment platform (2022 version)”, which improves the understanding of Chinese clinicians and medical researchers on organoids’ drug sensitivity test, standardizes the quality of tumor organoids diagnosis and treatment platform, and guide its clinical application in the domestic precision medicine. This consensus will be regularly updated based on the further research on organoids.

[**Key words**] Organoids; Diagnosis and treatment platform; Quality control; Consensus; Tumor

在过去的几十年里, 尽管某些类型癌症的治疗取得了实质性进展, 但癌症仍是全球主要的健康问题^[1]。目前通过预防性疫苗和早期筛查可以在一定程度上减少癌症死亡人数, 但是开发新的、更有针对性的个体化精准疗法可提高患者的生存率。然而, 由于许多癌症模型的缺点和不适用性, 开发新型治疗方案常要面临将科学知识从实验室转化为临床应用的挑战^[2]。目前常用的人类癌症模型包括癌细胞系和患者来源的异种肿瘤移植的动物模型, 尽管这两类模型为癌症的研究作出了重要贡献, 但仍有一些局限性, 衍生的癌细胞系可能已经发生了重大的遗传变化, 无法再现原始肿瘤的遗传异质性; 而动物模型对患者肿瘤亚群的植入效率有限, 且模型生成耗时、造价昂贵, 甚至可能经历动物特异性肿瘤进化而不能真实有效地模拟患者的致病过程^[3-4]。近年来新兴的体外三维培养技术(如类器官)为开发新的、更接近真实病理生理学状态的人类癌症模型开辟了新途径^[5]。类器官可以在患者来源的健康和肿瘤组织中高效生长, 这种临床前研究模型对于将癌症基础研究成果更有效地转化为新治疗方案至关重要, 有可能实现针对患者的精准药物测试和个体化治疗方案开发。

基于患者来源的肿瘤类器官个体或生物库的药物敏感性检测在肿瘤精准治疗研究中具有较大的潜力。为推动与实现肿瘤类器官药物敏感性检测在临床个体化治疗中的应用, 中国抗癌协会肿瘤多学科诊疗专业委员会、中国抗癌协会肿瘤内分泌专业委员会基于目前国内外的研究数据, 制订了《肿瘤类器官诊治平台的质量控制标准中国专家共识(2022年版)》。本共识主要围绕患者来源的肿瘤类器官诊治平台质量控制展开, 由从事肿瘤临床、流行病学统计、循证医学、伦理、生物样本库等多学科专家组成, 以关键

词“organoids”“cancer organoids”“organoids biobank”“类器官”“肿瘤类器官”“类器官样本库”分别在PubMed、Embase、Cochrane Library等国外数据库和中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库及中国知网全文数据库等国内数据库搜索近10年的高质量文献, 经过共同修改、讨论, 采用牛津大学循证医学中心证据分级系统在国内首次形成本共识意见草案。后续将同步国内外围绕肿瘤类器官多方面的研究数据, 每年对该共识进行更新。

1 肿瘤类器官介绍

将组织衍生的干细胞嵌入细胞外基质凝胶后, 干细胞通过自组织的方式形成由多种细胞类型组成的三维结构, 并高效地生长成自组织的器官型结构, 称为类器官^[5-6]。类器官代表了过去10年中取得的重大技术突破, 现在被广泛用作发育和疾病研究模型, 在再生治疗、药物开发和个体精准医疗等方面显示出巨大的潜力。目前科研人员不仅成功建立了多种正常组织来源的类器官, 如肠类器官^[7-8]、肝脏类器官^[9]、肺类器官^[10]等, 并且成功培养出多种肿瘤类器官, 如原发性结肠癌^[11-12]、转移性结肠癌^[13]、胰腺癌^[14]、胃癌^[15]、肝癌^[16]和乳腺癌^[17]等肿瘤类器官。这些肿瘤类器官在表型及遗传方面均类似于癌组织来源的肿瘤, 不仅在体外保留了原始肿瘤的组织病理学特征, 而且在免疫缺陷小鼠异种移植后也保留了组织病理学特征^[5]。因此源自患者的肿瘤类器官不仅可作为识别和测试新型抗癌药物的优良模型, 也可通过测试常规临床用药方案检测患者肿瘤类器官的药物敏感性, 并将体外结果与患者的临床反应关联比较进而设计和完善患者的个性化治疗方案。

迄今, 对不同癌种类器官生物库进行的各种规模药物筛选已经产生了可喜的结果, 多项

研究^[11, 16-24]表明, 肿瘤类器官可在一定程度上准确地预测癌症患者临床用药方案、晚期癌症患者放疗化疗等的效果, 类器官的遗传分析与药敏测试或可揭示肿瘤耐药性的因果表观遗传和(或)遗传变化, 将遗传标记与药物敏感性差异相关联, 可用于将个体患者分层至特定的治疗方案。同时, 已成功建立的类器官-免疫共培养方案^[25-26], 不仅允许未来在个体患者的类器官上建立基于T细胞的免疫疗法离体测试系统, 也将大大提高患者肿瘤类器官药物敏感性测试的精准度。这些研究成果均为该共识的制订提供了有力支持。随着科学家们对类器官临床应用的重视, 现在及未来不断开展的基于类器官的前瞻性、干预性等临床研究成果也将为该共识的更新与修订提供重要依据。

专家共识1: 体外培养的肿瘤类器官来源于患者自体肿瘤组织, 保留了原始肿瘤的组织病理学特征、遗传特征和分子生物学特征等表型。有鉴于此, 基于肿瘤类器官进行的药物敏感性检测可在一定程度上准确反馈患者的临床疗效, 进而在临床实践中, 征得患者知情同意后, 医师可通过患者自体肿瘤类器官药敏结果来选择性建议患者用药及治疗方案, 为癌症患者的个体化精准治疗提供有力的支持(Ⅱ类推荐)。

2 肿瘤类器官诊治平台的应用

2.1 适用人群

小鼠肠上皮干细胞产生了成体干细胞来源的类器官。继而, 第一个患者来源的肠上皮细胞成功生成类器官。该方案随后用于正常或肿瘤上皮组织的类器官培养^[27]。目前, 患者来源的组织类器官培养体系及药物筛选流程已经广泛建立。Van De Wetering等^[11]及Fuji等^[12]均成功建立了患者来源的结直肠癌原发及转移灶类器官平台, 他们均对类器官及原始肿瘤进行了大规模的基因组特征分析, 比较了两者的遗传变化谱, 研究表明, 类器官与原始肿瘤非常相似, 肠癌类器官能够用于高通量药物筛选, 可以检测基因及药物关联, 为精准医疗提供了可能性。2019年

Kopper等^[28]报道了患者来源的卵巢癌类器官的建立及药物筛选的研究工作, 他们从32例患者中建立了56个可以长期生存及传代的卵巢癌类器官系, 涵盖了卵巢癌的所有主要亚型, 该研究对卵巢癌类器官及患者相关病变的组织学和基因组特征进行了比较, 发现卵巢癌类器官可维持肿瘤的组织学特征(如核细胞异型性)及生物标志物的表达, 且类器官和相应的肿瘤保持高度相似的基因组水平, 表明卵巢癌类器官可以很好地代表患者, 可用于药物筛选分析。

不仅恶性肿瘤上皮组织来源的类器官培养模型可以建立, 其他的非上皮组织来源的实体肿瘤类器官及恶性体液来源的肿瘤类器官培养模型也有了广泛研究。Linkous等^[29]成功建立了患者的神经胶质瘤干细胞和人类胚胎干细胞衍生的脑类器官, 并发现脑类器官肿瘤学行为与患者表型密切相关, 这为离体模拟原代神经胶质瘤和高通量药物筛选的系统提供了很好的体外模型。Ubink等^[30]及Chen等^[31]分别构建了结直肠癌恶性腹水、卵巢高级别浆液性癌恶性胸腹水来源的类器官体外模型, 经过鉴定这些模型能够很好地代表原始肿瘤的组织学和遗传学特征, 可以用于化疗药物的筛选分析。

除上述提及的患者来源的肿瘤类器官培养模型, 越来越多的实体肿瘤组织原发及转移灶的肿瘤类器官模型被建立, 并经过组织病理学及基因组学的鉴定, 提示类器官与原组织高度相似, 类器官可以很好地代表原肿瘤组织, 可以作为高通量药物筛选平台。除上述提及的实体肿瘤类器官以外, 目前已有的实体肿瘤类器官模型有原发及转移性胃癌、头颈部鳞癌[包括口腔内(口底、舌头和牙龈/牙槽)、咽、喉、唾液腺、鼻腔和颈部原发及转移性恶性肿瘤]、原发性卵巢癌、原发性宫颈癌、原发性乳腺癌、原发及转移性前列腺癌、原发性胰腺癌、原发性肝癌、转移性结直肠癌、原发性膀胱癌、输尿管癌、肾癌、食管癌、软组织恶性肿瘤、骨恶性肿瘤、肺癌、小肠癌、肾上腺癌、子宫肿瘤、阑尾癌、胆囊癌、胆管癌、原发及转移性黑色素瘤、胶质母细胞瘤、脑膜瘤、垂体瘤等^[13-18, 21, 27-39]。

专家共识2: 推荐类器官高通量药物筛选检测用于多种原发性及转移性实体恶性肿瘤患者。包括但不限于呼吸系统、消化系统、泌尿生殖系统、神经系统、皮肤、头颈部及淋巴结原发和(或)转移性实体肿瘤等(Ⅰ类推荐)。

2.2 运用场景

患者来源的实体肿瘤类器官模型可以作为高通量药物检测平台来实现个性化治疗。目前已建立了针对不同癌种、不同疾病阶段、不同治疗方案的类器官药物筛选模型来检测临床有效性。有研究^[40]表明, 基于类器官药物筛选模型的个体化检测方法是可行的, 不同治疗方式或治疗阶段的肿瘤患者癌组织均可以构建类器官药物筛选模型, 并可为患者带来临床获益。

有报道, 乳腺癌^[41]和卵巢癌^[42]新辅助治疗后的肿瘤组织, 膀胱癌和乳腺癌^[43-44]复发性、术后、晚期的肿瘤组织, 胃癌^[45]和乳腺癌^[46]化疗耐药后的肿瘤组织, 以及结肠癌^[47]放疗抵抗后的肿瘤组织等均可建立类器官药物筛选模型, 可以为患者选择合适和有效的治疗方案。除此之外, 多基因检测异常的实体恶性肿瘤患者及部分罕见、疑难实体恶性肿瘤患者更需要类器官药物筛选模型, 可以在降低不良反应和治疗成本的基础上, 更快地为患者找到有效的治疗方案^[48]。

专家共识3: 不同治疗方式或治疗阶段的实体肿瘤患者均可以构建类器官药物筛选模型并从中获益。推荐原发及继发性耐药、手术难切除、难治性、复发性、放疗抵抗、多基因检测异常及部分罕见、疑难实体肿瘤患者进行类器官药物敏感性检测(Ⅱ类推荐)。

2.3 伦理及知情同意

类器官面临的伦理问题类似于再生医学, 涉及个人信息和生物样本数据信息等, 其伦理原则贯穿于整个生物医学研究周期^[49-50]。由于目前尚缺乏人源性类器官库相应的法律法规和管理办法, 因此涉及人源性类器官的生命科学和医学研

究活动均应当接受伦理委员会审查, 保障组织细胞提供者的利益、国家生物样本和信息安全。提供者充分知情采样时机、样本处理及应用等, 理解并签署知情同意书^[51]。过程中始终秉承“尊重、公正、互惠、不伤害”的伦理原则, 充分告知人源性类器官模型仅用于药物敏感性检测。

随着类器官的发展, 相关应用包括药物敏感性检测也面临诸多伦理挑战, 不同检测单位必须按照该单位的要求与患者签署知情同意书。知情同意书应采用通俗易懂的语言, 详尽阐明类器官培养及药物检测相关问题^[52]。例如: ①类器官构建的成功率; ②药物敏感性检测包含的具体药物, 检测结果只作为临床治疗的参考, 最终实际用药及疗效根据临床而定; ③送检组织样本仅用于药物敏感性检测, 剩余组织处理方式也应具体告知, 保护隐私, 保证生物信息安全; ④预计检测报告的反馈时间段及所提供的检测报告信息应具备准确性、真实性、充分性; ⑤类器官库建立的监管及药物敏感性检测过程中的参与人员等。最终医师根据药敏结果、患者实际情况和其他检测结果等, 综合制订治疗方案, 保证临床应用安全^[53]。

专家共识4: 肿瘤类器官诊治平台涉及的构建及运用等范畴必须经过伦理委员会严格审查, 签署患者知情同意书, 充分告知类器官培养及药物敏感性检测具体事项, 维护患者权益、确保肿瘤组织样本的合理合法使用, 最终临床治疗方案需综合决策(Ⅰ类推荐)。

2.4 临床干预范围

肿瘤类器官的药物敏感性检测具备高通量、高特异性等特点, 是通过利用患者自身肿瘤组织在体外培养出的肿瘤类器官进行抗肿瘤药物敏感性测试并用于指导临床用药决策^[54]。近年来, 随着类器官培养技术的不断成熟, 多个团队开展了关于肿瘤类器官药物敏感性检测的临床应用研究, 在纳入的2018—2021年发表的17项肿瘤类器官药物敏感性检测的临床应用研究中, 基于肿瘤类器官药物性敏感检测的临床疗效预测

总体灵敏度为84% (95% CI: 0.56~0.95), 特异度为81% (95% CI: 0.68~0.89)^[40], 覆盖多个瘤种, 包括结直肠癌^[20, 24, 55-56]、胃癌^[21, 57]、胰腺癌^[45, 58]、食管癌^[59]、乳腺癌^[17]、卵巢癌^[42, 60]、头颈部鳞癌^[32]、黑色素瘤^[36]、恶性胶质瘤^[61]及间皮瘤^[62]等, 涉及肿瘤的不同阶段, 包括无转移的早期肿瘤和有转移的晚期肿瘤, 其中以肠道肿瘤相关研究最为常见, 临床相关性高。一项研究^[21]纳入了21例转移性消化系统肿瘤患者, 与患者临床疗效对比, 肿瘤类器官药物敏感性检测在预测抗肿瘤药物的有效性方面, 灵敏度为100%, 特异度为93%, 阳性预测值为88%, 阴性预测值为100%。国内一项包含71例(96份样本)IV期结直肠癌患者的盲法验证研究^[63]中, 57例患者的77份(80.21%)样本被成功培养, 患者来源的肿瘤类器官模型预测化疗方案疗效的灵敏度、特异度和准确度分别为63.33%、94.12%和79.69%。因此, 肿瘤类器官药物敏感性检测具有确切的临床预测价值。目前通过评估肿瘤类器官药物敏感性检测预测抗癌药物(包括化疗和靶向治疗)临床疗效的多项前瞻性临床研究正在进行中。NCT04279509是一项单中心临床研究, 旨在前瞻性地确定使用肿瘤类器官的高通量药物敏感检测是否可以为难治性实体肿瘤(包括头颈部鳞癌、结直肠癌、乳腺癌和上皮性卵巢癌)患者提供有效的个体化治疗方案选择。NCT04768270旨在研究肿瘤类器官药物敏感性检测是否有助于指导上皮性卵巢癌患者的精准治疗。NCT0455473则是一项关于肿瘤类器官药物敏感性检测是否可作为高级别浆液性卵巢癌临床疗效预测模型的II期观察性研究。未来这些结果的发布会进一步更新肿瘤类器官药物敏感性检测在临床疗效预测中的认知, 为肿瘤类器官药物敏感性检测的临床应用提供更高级别的循证医学证据。

专家共识5: 推荐进展期、晚期、原发耐药、复发性、难治性、疑难、罕见肿瘤患者以及存在标准药物治疗方案禁忌或严重不良反应的肿瘤患者进行类器官药物敏感性检测, 可结合二代

测序结果, 制订个体化治疗方案(包括化疗药物、靶向治疗药物及新型抗肿瘤抗体类药物的单药治疗或多药联合治疗)(II类推荐)。

2.5 肿瘤类器官生物样本库的建立

除了传统的以组织和生物分子为基础的生物样本库外, “活体生物样本库”的建立正受到越来越多的关注, 其代表之一就是类器官生物样本库。类器官模型的发展为研究人员提供了前所未有的机遇来产生与病理生理学和基因组学高度相似并保留患者特定特征的微型器官。迄今为止, 类器官已成功地从多种人体组织中产生, 既包括肠、脑、肾等正常组织^[64-66], 也包括结直肠癌、乳腺癌、肺癌、卵巢癌、胃癌等多种实体肿瘤组织^[17, 24, 67-71]。类器官可以传代和冷冻保存, 为建立对患者具有更高临床相关性的活体生物库提供了机会, 这将极大地促进广泛领域的转化研究, 包括药物开发和测试、再生医学及个性化医疗相关研究。

然而, 与传统的组织样本库相比, 活体类器官生物库的建立需要更严格的质量控制和更高水平的技术标准。患者来源的类器官最重要的优势是保留了供体的分子和功能特征^[11, 62, 72]。因此, 提供详细的患者信息与生成的类器官的效用直接相关。患者信息除了包含性别、年龄、种族、职业等基本特征外, 还要包括既往疾病诊疗史和药物使用情况、家族史、现有疾病治疗情况及药物反应等。患者详细资料的记录构成了使用类器官作为工具来探索个性化治疗方法和(或)临床生物标志物的基础。由于肿瘤组织样本的质量直接影响类器官的构建成功率及生成的类器官的质量与功能^[19], 因此, 用于生成类器官的肿瘤组织样本的信息记载也至关重要。应详细记录肿瘤组织的采集时间、采样方法(从活检组织中获取或从手术标本中获取)、来源部位(原发灶、转移灶或恶性胸腹水)、体积大小、病理学类型和分化程度、肿瘤分期、是否接受过抗肿瘤治疗等。此外, 组织离体后的储存方式、从获得组织到开始类器官培养的时间、组织样本的宏观特征及具有代表性的微观组织学特征(如H-E染

色、免疫组织化学)均应详细记录。类器官库除了需存储患者、组织和类器官的详细信息外,还应存储原代肿瘤组织和所生成的类器官的分子谱(包括但不限于基因组、转录组、表观组、蛋白组等数据信息),进一步与临床数据整合,形成类器官大数据中心。由于类器官的分子谱在体外扩增培养过程中可能会发生变化^[33, 73-74],因此,应在类器官的不同培养阶段表征其分子谱,如在类器官构建之初、冻存入库之前、复苏之后。提供源自用于生成类器官的原始组织及类器官的基因型将大大增加其未来的应用领域。

专家共识6: 类器官生物样本库在研究中的价值和未来用途主要取决于所提供的用于生成类器官的患者和组织样本的信息,因此,关于患者和组织样本的临床信息均应详细记录。推荐将患者和组织样本的临床信息与类器官的相关信息整合,可更好地进行大数据的分析和挖掘,服务于基础与转化研究(Ⅰ类推荐)。

2.6 肿瘤类器官相关临床试验及转化

近年来,多种肿瘤类器官在临床药物筛选中表现出巨大的潜力,肿瘤类器官与患者的药物反应一致,可用于预测患者的治疗反应^[21, 24, 58],填补了传统临床前模型在明确药物疗效方面的缺陷。依托多样化的“实验室患者”类器官库,能充分发挥类器官模型在新药靶点发现和验证^[16]、转化研究^[75]、类器官临床试验^[76]等方面的优势和潜力。如果将肿瘤类器官作为辅助临床决策的工具,则其将主要在两个方面引起变革:一是个性化、精准化医疗,即确定特定患者最有效的治疗方法;二是用于药物研发,即在一组特定的肿瘤类器官上对抗肿瘤药物进行测试。

患者来源的肿瘤类器官有预测肿瘤患者化疗、放疗及靶向治疗等反应的潜能^[24, 58]。在临床实践中对于需要进行化疗或靶向治疗的肿瘤患者,特别是晚期复发转移或耐药、罕见肿瘤的患者,在已知抗肿瘤药物疗效有限的前提下,对肿瘤组织进行类器官培养,高通量地进行药物敏感性检测,针对个体选择更为敏感的药物组合方

案,从而提高疗效,更符合个体化治疗的发展趋势^[60]。患者来源的肿瘤类器官能否准确反映患者的临床反应还需要更多的队列研究来验证。

临床前药物试验的重点在于明确药物疗效及毒性。近年来,由于法规的完善及越来越严格的临床试验标准,新兴抗癌药物大部分无法通过临床试验立项导致无法应用于临床,研发成本急剧升高。其中影响最为显著的因素是在药物的前期开发过程中没有与人体临床疗效高度相关的临床前模型进行药物疗效评价,多数药物虽然在基础研究中显示出良好效果,但应用于人体后却无法获得满意的疗效。依托多样化的“实验室患者”类器官群体,进行大规模抗癌药物的研发能够更好地模拟人体对于药物的反应,更准确地评价治疗效果,减少后期临床试验失败的风险,同时节省研发时间,降低研发成本。

专家共识7: 类器官能够再现原始肿瘤的病理生理学特征及分子表型,与体内肿瘤治疗反应有较好的相似度,在肿瘤精准治疗方面具有巨大的潜力,但仍需大量的前瞻性临床研究来验证类器官模型的检测效力(Ⅰ类推荐)。

3 肿瘤类器官药物敏感性检测的一般流程

患者肿瘤类器官药物敏感性检测一般需要7个步骤:①患者同意做肿瘤类器官药物敏感性检测,签署知情同意书;②采集肿瘤样本;③类器官构建与培养;④类器官生长状态评估;⑤类器官鉴定;⑥药物敏感性检测;⑦检测结果评价及临床用药比较,为患者的治疗方案提供参考。

4 肿瘤类器官药物敏感性检测的质量控制

类器官药物敏感性检测的准确性取决于类器官培养过程中各个阶段的质量控制,主要涉及组织细胞的获得、类器官的稳定扩增及冻存和鉴定等过程。

4.1 肿瘤组织样本采集、保存、运输

患者肿瘤组织样本通常是在医疗机构通过手术、镜检、穿刺等手段采集,然后送至第三方检测平台进行类器官的培养及药物敏感性检测。整个过程中,肿瘤组织质量的好坏(是否新鲜)

直接影响着类器官培养的成功率，因此肿瘤组织样本采集、保存、运输是类器官培养成功的前提^[19, 77]。

患者肿瘤组织样本采集必须在签署患者知情同意书后在病理科医师配合下进行，应采集肿瘤细胞含量高的肿瘤组织。采集的肿瘤组织样本的大小依据采集方式不同而略有区别，对于手术切除样本组织，建议蚕豆大小为宜；对于镜检及穿刺样本组织，建议至少以钳取3次或粗针穿刺3次的组织量为宜。样本采集过程中，应尽量缩短组织样本离体时间，以尽量保证质量并减少污染概率。

采集的肿瘤组织样本必须迅速放入装有肿瘤样本专用保存液的无菌管中保存，低温（4℃左右）保存下快速运转至检测平台，尽量保证采样后2~4 h内送到，肿瘤组织在专用保存液中低温（4℃）储存长达72 h仍可成功建立类器官。因此，当肿瘤组织样本离体后由于某些不可控因素导致不能及时送检，即使体外保存时间较长，检测平台在收到样本后，也应尽量处理样本并尝试类器官培养，避免损失珍贵样本。运输至检测平台的样本需同时匹配患者精确的临床资料，这些信息对于判断类器官构建成功率及类器官库的建立等具有重要的参照价值。

专家共识8：拟进行肿瘤类器官培养的肿瘤组织应尽量满足下述标准，采集富含肿瘤细胞的新鲜组织样本，4℃低温保存、快速转运，及时构建类器官，提供精准的患者临床信息（Ⅰ类推荐）。

4.2 组织细胞状态评估

肿瘤组织中含有的坏死细胞较多，所以直接用肿瘤组织形成类器官效率较差。分辨坏死组织和鲜活组织十分重要。需要将坏死组织去掉来保证得到更多的活细胞量。

获得较多的肿瘤组织是得到纯度较高的肿瘤细胞的前提，脂肪组织、结缔组织等的存在将影响组织的消化程度，使细胞从组织中解离不充分，影响后续类器官培养且有可能造成类器官污

染。所以实体组织消化的第一步是尽可能去掉非上皮组织。

消化充分是能够从组织中获得足量细胞的基础。剪碎组织（大小为1~3 mm³），用酶消化法解离组织成单个细胞或小的细胞团。不同的肿瘤组织消化条件不同，具体需要参考相应肿瘤组织的消化方案。为保障细胞活性，整个操作过程应在37℃下快速完成或在低温环境下进行。消化后得到的细胞数应不少于10⁴，细胞活力通过细胞自动计数仪检测且应在90%以上^[19]。

专家共识9：获得足量的活性较强的肿瘤细胞是类器官培养成功的关键，当消化后获得的细胞数量至少大于10⁴，且细胞存活率大于90%时，认为组织消化合格，可进行后续操作，否则不建议继续进行类器官培养（Ⅰ类推荐）。

4.3 肿瘤类器官状态评估

对于不同癌种、同一癌种的不同病理学类型或不同转移部位等，类器官构建成功率和培养状态具有明显差异^[11, 17]。在类器官培养初期，生长较不稳定，显微镜下每天动态观察其生长状态，一般7 d内可见类器官基本形态，14 d内可见类器官明显生长趋势，被认为状态佳^[78]。对类器官状态进行密切观察的同时，严格把控扩增时机，于快速生长期进行传代扩增，多数为1~3周，否则类器官的衰老和凋亡将影响传代后类器官的存活率和生长状态。类器官传代可采用机械法或酶消化法，应采用显微镜密切观察过程，适时终止消化。2~3 d后类器官形态再次形成，并有明显生长趋势，代表类器官扩增后的生长状态佳。药物敏感性检测的成功率大部分取决于肿瘤类器官的生长状态，保证类器官的稳定生长至关重要^[28]。

专家共识10：因类器官来源于不同的人源性组织样本，因此其构建成功率及生长形态具有个体化差异，可呈囊性、致密性、低黏附性。虽类器官生长周期不同，但普遍7 d内可见类器官形成，3周内可传代扩增。药物敏感性检测报告中

应详实记录类器官的生长动态, 其稳定生长是获得快且准的药物敏感性检测结果的重要影响因素 (I类推荐)。

4.4 肿瘤类器官的鉴定

肿瘤类器官培养成功后, 需进行评估及验证, 其目的是鉴定类器官是否与原始肿瘤组织具有一致性, 即是否能够再现原肿瘤的表型特征, 这是后续进行类器官药物敏感性检测的重要前提。类器官的鉴定可通过H-E染色、免疫组织化学、免疫荧光及基因测序等方法, 从形态学、组织病理学及分子遗传学等多个维度进行^[28, 43]。在获取肿瘤类器官进行鉴定时, 应尽可能保证类器官的纯净及完整性, 如用类器官回收液尽可能将基质胶去除干净、分散类器官时应采用阔口移液器吸嘴或剪切移液器吸嘴以防止类器官结构被破坏等。

采用形态学及组织病理学对类器官进行评估鉴定, 具有成本低、时效快、普及性高的优势, 符合类器官药物敏感性检测的时效性要求。将类器官沉淀经过石蜡包埋及切片后进行H-E染色及免疫组织化学分析, 具有代表性的肿瘤类器官模型除在H-E染色下具有与原始肿瘤组织一致的形态学表型外, 还应表达与来源肿瘤一致的最重要和最普遍的肿瘤生物标志物, 例如, 乳腺癌的标志物雌激素受体、孕激素受体和人表皮生长因子受体2^[17], 肠癌的标志物Ki-67增殖指数、尾型同源框基因2及细胞角蛋白20^[17], 卵巢癌的标志物成对盒基因8、P53、Wilm肿瘤基因1等^[28]。

采用基因测序对类器官进行评估鉴定, 较组织病理学的评估鉴定方式具有更高的精准度, 且能获得肿瘤分子谱表达模式, 从而更好地捕获肿瘤内及肿瘤间的异质性, 既有助于在后续类器官药物敏感性检测中分析分子靶向药物的疗效, 又有助于类器官样本库大数据的完善和建立。但由于基因测序时间长、费用相对高, 目前用于类器官药物敏感性检测方面仍有滞后性及普及性欠佳的问题, 因此, 可考虑在类器官的基础研究及转化研究中采用基因测序的鉴定方式。

专家共识11: 肿瘤类器官的鉴定是进行药物敏感性检测的重要前提, 推荐采用组织病理学方式来鉴定肿瘤类器官, 以保证后续类器官药物敏感性检测结果的可信度。推荐基因测序的鉴定方式用于肿瘤类器官的基础及转化研究, 暂不推荐用于类器官药物敏感性检测的临床实践服务 (II类推荐)。

4.5 肿瘤类器官药物敏感性检测结果的分析与判读

类器官药物敏感性检测报告会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, 反馈给患者及其接诊医师。不同检测单位出具的报告中, 结果呈现方式可能不同, 大体有几种形式: 对药物的敏感性报告有的以肿瘤生长抑制形式、半数抑制浓度形式、剂量曲线斜率形式或曲线下面积形式呈现^[11, 19], 有的以几分类法, 如二分类法分出的敏感和耐药或三分类法分出的敏感、一般、耐药等形式呈现。最终检测结果将会根据各检测平台内部标准和参照数据进行总结性概述。例如, 基于该患者肿瘤类器官药物敏感性检测结果, 该患者可能对伊利替康单药或卡铂与多西他赛联合治疗有效, 以上结果供临床参考。此外, 报告还应尽可能展示其他详细信息, 如样本处理当天的类器官图片与培养成功的类器官图片 (标记数量范围/直径)、用药前与用药后类器官图片、药物敏感性检测曲线图、检测结果量化数值、检测结果总结性概述、药物敏感性结果判断的参考文献等信息。

肿瘤类器官药物敏感性检测虽是目前最前沿的体外检测技术, 具有出具结果所需时间短、药物筛查通量高、预测效果准确等特点, 但仍属于正在探索的一种检测方式, 目前技术还不够成熟, 仍在不断完善中, 虽然检测报告中会给出某种结论性描述, 但基于目前的研究基础, 尚无法按照临床诊疗指南给出推荐的用药等级。进行肿瘤类器官药物敏感性检测以晚期、复发性、多线耐药等肿瘤患者为主, 其病情复杂, 再加上不同专业的人看待结果的视角和见解不同, 因此不能仅根据该检测报告描述就盲目地为患者用药。应

该请包含临床医师、药学专家、检测人员、分子病理学专家等在内的多学科诊疗团队，结合患者病情与肿瘤样本的其他检测结果，参考药物敏感性检测报告，进行综合分析判断，为患者制订最安全且最有可能获益的治疗方案。

专家共识12：推荐肿瘤类器官药物敏感性检测报告应尽可能提供较为详尽的信息及关键性的结论，药物敏感性检测结果仅供参考，推荐检测报告应组织多学科团队根据患者具体病情及其他检测结果综合判读，为患者制订最安全且最有可能获益的治疗方案（Ⅰ类推荐）。

5 肿瘤类器官药物敏感性高通量检测及展望

5.1 肿瘤类器官药物敏感性高通量检测的应用场景

利用肿瘤类器官进行药物敏感性高通量检测，目前主要是药物研发企业和类器官第三方检测平台将其应用于新药研发的各个阶段，涉及新药研发（如活性化合物高通量筛选）、临床前研究（如药效评价和毒性评价）、准临床研究（如药物适应证探索和生物标志物发现）。对于已上市药物，肿瘤类器官药物敏感性高通量检测主要应用于药物新增适应证的研究及联合用药方案评价。

在临床实践中，对于经历过指南所推荐方案治疗失败并且没有合适临床试验参加的患者，在征得患者知情同意的情况下，可建议患者进行肿瘤类器官培养和药物敏感性高通量检测，对已上市抗肿瘤药物进行筛选，为这些患者选择临床用药提供参考。

5.2 肿瘤类器官药物敏感性高通量检测的实施基础

肿瘤类器官药物敏感性高通量检测涉及患者类器官在微孔板（通常为384和1 536孔板）中的分装、大规模药物微量施加、药物敏感性判读等多个关键环节。这些步骤通常需要依靠自动化设备完成，例如，利用自动分液器或移液工作站完成患者类器官在微孔板中的分装，利用自动微量加样仪完成不同剂量、不同种类药物的快速施

加，利用高内涵细胞成像分析系统、酶标或化学发光细胞活性分析系统完成药物敏感性判读。未来可以整合肿瘤类器官药物敏感性高通量检测关键环节的自动化设备，建立自动化工作站进行肿瘤类器官药物敏感性高通量检测。除常规384和1 536孔板外，高通量芯片也是类器官药敏性测试的未来发展方向，具有通量高、检测灵敏度高、类器官用量少、试剂和仪器成本低、易于实现自动化操作等优势^[79-80]。由于肿瘤类器官药物敏感性高通量检测通常由第三方检测平台完成且费用昂贵，在检测前务必向患者及其家属充分说明并签署知情同意书。

专家共识13：对于经历过指南所推荐方案治疗失败并且没有合适临床试验参加的患者，在遵守相应的法律法规和征得患者知情同意的情况下，可建议患者进行肿瘤类器官培养和药物敏感高通量检测，对已上市抗肿瘤药物进行筛选，为这些患者进行临床用药提供参考（Ⅰ类推荐）。

利益冲突声明：所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] BALANIS, NGUYEN L V, EAVES C J. Modeling the process of human tumorigenesis [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15422.
- [3] BEN-DAVID U, HA G, TSENG Y Y, et al. Patient-derived xenografts undergo mouse-specific tumor evolution [J]. *Nat Genet*, 2017, 49(11): 1567-1575.
- [4] BYRNE A T, ALFEREZ D G, AMANT F, et al. Interrogating open issues in cancer precision medicine with patient-derived xenografts [J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(4): 254-268.
- [5] DROST J, CLEVERS H. Organoids in cancer research [J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(7): 407-418.
- [6] LI M, IZPISUA BELMONTE J C. Organoids—preclinical models of human disease [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(6): 569-579.
- [7] PUSCHHOF J, PLEGUEZUELOS-MANZANO C, MARTINEZ-SILGADO A, et al. Intestinal organoid cocultures with microbes [J]. *Nat Protoc*, 2021, 16(10): 4633-4649.

- [8] SUGIMOTO S, KOBAYASHI E, FUJII M, et al. An organoid-based organ-repurposing approach to treat short bowel syndrome [J] . Nature, 2021, 592(7852): 99-104.
- [9] HENDRIKS D, ARTEGIANI B, HU H L, et al. Establishment of human fetal hepatocyte organoids and CRISPR-Cas9-based gene knockin and knockout in organoid cultures from human liver [J] . Nat Protoc, 2021, 16(1): 182-217.
- [10] ROCK J R, ONAITIS M W, RAWLINS E L, et al. Basal cells as stem cells of the mouse trachea and human airway epithelium [J] . Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(31): 12771-12775.
- [11] VAN DE WETERING M, FRANCIES H E, FRANCIS J M, et al. Prospective derivation of a living organoid biobank of colorectal cancer patients [J] . Cell, 2015, 161(4): 933-945.
- [12] FUJII M, SHIMOKAWA M, DATE S, et al. A colorectal tumor organoid library demonstrates progressive loss of niche factor requirements during tumorigenesis [J] . Cell Stem Cell, 2016, 18(6): 827-838.
- [13] 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 USA, 2015, 112(43): 13308-13311.
- [14] BOJ S F, HWANG C I, BAKER L A, et al. Organoid models of human and mouse ductal pancreatic cancer [J] . Cell, 2015, 160(1/2): 324-338.
- [15] BARTFELD S, BAYRAM T, VAN DE WETERING M, et al. *In vitro* expansion of human gastric epithelial stem cells and their responses to bacterial infection [J] . Gastroenterology, 2015, 148(1): 126-136.e6.
- [16] BROUTIER L, MASTROGIOVANNI G, VERSTEGEN M M, et al. Human primary liver cancer-derived organoid cultures for disease modeling and drug screening [J] . Nat Med, 2017, 23(12): 1424-1435.
- [17] 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.e10.
- [18] GAO D, VELA I, SBONER A, et al. Organoid cultures derived from patients with advanced prostate cancer [J] . Cell, 2014, 159(1): 176-187.
- [19] DRIEHUIS E, KRETZSCHMAR K, CLEVERS H. Establishment of patient-derived cancer organoids for drug-screening applications [J] . Nat Protoc, 2020, 15(10): 3380-3409.
- [20] OOF T S N, WEEBER F, DIJKSTRA K K, et al. Patient-derived organoids can predict response to chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients [J] . Sci Transl Med, 2019, 11(513): eaay2574.
- [21] 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.
- [22] 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: 4165.
- [23] CHEN P, ZHANG X, DING R B, et al. Patient-derived organoids can guide personalized-therapies for patients with advanced breast cancer [J] . Adv Sci (Weinh), 2021, 8(22): e2101176.
- [24] YAO Y, XU X Y, YANG L F, et al. Patient-derived organoids predict chemoradiation responses of locally advanced rectal cancer [J] . Cell Stem Cell, 2020, 26(1): 17-26.e6.
- [25] NOZAKI K, MOCHIZUKI W, MATSUMOTO Y, et al. Co-culture with intestinal epithelial organoids allows efficient expansion and motility analysis of intraepithelial lymphocytes [J] . J Gastroenterol, 2016, 51(3): 206-213.
- [26] CATTANEO C M, DIJKSTRA K K, FANCHI L F, et al. Tumor organoid-T-cell coculture systems [J] . Nat Protoc, 2020, 15(1): 15-39.
- [27] PAULI C, HOPKINS B D, PRANDI D, et al. Personalized *in vitro* and *in vivo* cancer models to guide precision medicine [J] . Cancer Discov, 2017, 7(5): 462-477.
- [28] KOPPER O, DE WITTE C J, LÖHMUSSEAR K, et al. An organoid platform for ovarian cancer captures intra- and interpatient heterogeneity [J] . Nat Med, 2019, 25(5): 838-849.
- [29] LINKOUS A, BALAMATSIAS D, SNUDELR M, et al. Modeling patient-derived glioblastoma with cerebral organoids [J] . Cell Rep, 2019, 26(12): 3203-3211.e5.
- [30] UBINK I, BOLHAQUEIRO A C F, ELIAS S G, et al. Organoids from colorectal peritoneal metastases as a platform for improving hyperthermic intraperitoneal chemotherapy [J] . Br J Surg, 2019, 106(10): 1404-1414.
- [31] CHEN H, GOTIMER K, DE SOUZA C, et al. Short-term organoid culture for drug sensitivity testing of high-grade serous carcinoma [J] . Gynecol Oncol, 2020, 157(3): 783-792.
- [32] DRIEHUIS E, KOLDERS S, SPELIER S, et al. Oral mucosal organoids as a potential platform for personalized cancer therapy [J] . Cancer Discov, 2019, 9(7): 852-871.
- [33] LÖHMUSSEAR K, OKA R, ESPEJO VALLE-INCLAN J, et al. Patient-derived organoids model cervical tissue dynamics and viral oncogenesis in cervical cancer [J] . Cell Stem Cell, 2021, 28(8): 1380-1396.e6.
- [34] DROST J, KARTHAUS W R, GAO D, et al. Organoid culture systems for prostate epithelial and cancer tissue [J] . Nat Protoc, 2016, 11(2): 347-358.
- [35] 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.
- [36] VOTANOPOULOS K I, FORSYTHE S, SIVAKUMAR H, et al. Model of patient-specific immune-enhanced organoids for immunotherapy screening: feasibility study [J] . Ann Surg Oncol, 2020, 27(6): 1956-1967.
- [37] OU L L, WANG H S, HUANG H, et al. Preclinical platforms to study therapeutic efficacy of human $\gamma \delta$ T cells [J] . Clin Transl Med, 2022, 12(6): e814.

- [38] MAGILL S T, VASUDEVAN H N, SEO K, et al. Multiplatform genomic profiling and magnetic resonance imaging identify mechanisms underlying intratumor heterogeneity in meningioma [J] . *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4803.
- [39] NYS C, LEE Y L, ROOSE H, et al. Exploring stem cell biology in pituitary tumors and derived organoids [J] . *Endocr Relat Cancer*, 2022, 29(7): 427–450.
- [40] 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.
- [41] BANDA M, MCKIM K L, MYERS M B, et al. Outgrowth of erlotinib-resistant subpopulations recapitulated in patient-derived lung tumor spheroids and organoids [J] . *PLoS One*, 2020, 15(9): e0238862.
- [42] 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.
- [43] LEE S H, HU W H, MATULAY J T, et al. Tumor evolution and drug response in patient-derived organoid models of bladder cancer [J] . *Cell*, 2018, 173(2): 515–528.e17.
- [44] SHARICK J T, WALSH C M, SPRACKLING C M, et al. Metabolic heterogeneity in patient tumor-derived organoids by primary site and drug treatment [J] . *Front Oncol*, 2020, 10: 553.
- [45] UKAI S, HONMA R, SAKAMOTO N, et al. Molecular biological analysis of 5-FU-resistant gastric cancer organoids; KHDRBS3 contributes to the attainment of features of cancer stem cell [J] . *Oncogene*, 2020, 39(50): 7265–7278.
- [46] DRAIN A P, ZAHIR N, NORTHEY J J, et al. Matrix compliance permits NF- κ B activation to drive therapy resistance in breast cancer [J] . *J Exp Med*, 2021, 218(5): e20191360.
- [47] CHEN B S, ALVARADO D M, ITICOVICI M, et al. Interferon-induced IDO1 mediates radiation resistance and is a therapeutic target in colorectal cancer [J] . *Cancer Immunol Res*, 2020, 8(4): 451–464.
- [48] PUCA L, BAREJA R, PRANDI D, et al. Patient derived organoids to model rare prostate cancer phenotypes [J] . *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2404.
- [49] BOLLINGER J, MAY E, MATHEWS D, et al. Patients' perspectives on the derivation and use of organoids [J] . *Stem Cell Reports*, 2021, 16(8): 1874–1883.
- [50] BREDENOORD A L, CLEVERS H, KNOBLICH J A. Human tissues in a dish: the research and ethical implications of organoid technology [J] . *Science*, 2017, 355(6322): eaaf9414.
- [51] BOERS S N, VAN DELDEN J J M, BREDENOORD A L. Broad consent is consent for governance [J] . *Am J Bioeth*, 2015, 15(9): 53–55.
- [52] SCHUTGENS F, CLEVERS H. Human organoids: tools for understanding biology and treating diseases [J] . *Annu Rev Pathol*, 2020, 15: 211–234.
- [53] BOERS S N, VAN DELDEN J J, CLEVERS H, et al. Organoid biobanking: identifying the ethics: organoids revive old and raise new ethical challenges for basic research and therapeutic use [J] . *EMBO Rep*, 2016, 17(7): 938–941.
- [54] BALLARD D, BOYER C, ALEXANDER J. Organoids—preclinical models of human disease [J] . *N Engl J Med*, 2019, 380(20): 1981–1982.
- [55] CHALABI M, FANCHI L F, DIJKSTRA K K, et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers [J] . *Nat Med*, 2020, 26(4): 566–576.
- [56] NARASIMHAN V, WRIGHT J A, CHURCHILL M, et al. Medium-throughput drug screening of patient-derived organoids from colorectal peritoneal metastases to direct personalized therapy [J] . *Clin Cancer Res*, 2020, 26(14): 3662–3670.
- [57] STEELE N G, CHAKRABARTI J, WANG J, et al. An organoid-based preclinical model of human gastric cancer [J] . *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2019, 7(1): 161–184.
- [58] TIRIAC H, BELLEAU P, ENGLE D D, et al. Organoid profiling identifies common responders to chemotherapy in pancreatic cancer [J] . *Cancer Discov*, 2018, 8(9): 1112–1129.
- [59] LI X D, FRANCIES H E, SECRIER M, et al. Organoid cultures recapitulate esophageal adenocarcinoma heterogeneity providing a model for clonality studies and precision therapeutics [J] . *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2983.
- [60] PHAN N, HONG J J, TOFIG B, et al. A simple high-throughput approach identifies actionable drug sensitivities in patient-derived tumor organoids [J] . *Commun Biol*, 2019, 2: 78.
- [61] MAZZOCCHI A R, RAJAN S A P, VOTANOPOULOS K I, et al. *In vitro* patient-derived 3D mesothelioma tumor organoids facilitate patient-centric therapeutic screening [J] . *Sci Rep*, 2018, 8(1): 2886.
- [62] JACOB F, SALINAS R D, ZHANG D Y, et al. A patient-derived glioblastoma organoid model and biobank recapitulates inter- and intra-tumoral heterogeneity [J] . *Cell*, 2020, 180(1): 188–204.e22.
- [63] WANG T, PAN W J, ZHENG H, et al. Accuracy of using a patient-derived tumor organoid culture model to predict the response to chemotherapy regimens in stage IV colorectal cancer: a blinded study [J] . *Dis Colon Rectum*, 2021, 64(7): 833–850.
- [64] LANCASTER M A, RENNER M, MARTIN C A, et al. Cerebral organoids model human brain development and microcephaly [J] . *Nature*, 2013, 501(7467): 373–379.
- [65] NISHINAKAMURA R. Human kidney organoids: progress and remaining challenges [J] . *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(10): 613–624.
- [66] LUKONIN I, SERRA D, CHALLET MEYLAN L, et al. Phenotypic landscape of intestinal organoid regeneration [J] . *Nature*, 2020, 586(7828): 275–280.
- [67] GANESH K, WU C, O'ROURKE K P, et al. A rectal cancer organoid platform to study individual responses to chemoradiation [J] . *Nat Med*, 2019, 25(10): 1607–1614.

- [68] SHI R S, RADULOVICH N, NG C, et al. Organoid cultures as preclinical models of non-small cell lung cancer [J] . Clin Cancer Res, 2020, 26(5): 1162-1174.
- [69] KIM M, MUN H, SUNG C O, et al. Patient-derived lung cancer organoids as *in vitro* cancer models for therapeutic screening [J] . Nat Commun, 2019, 10(1): 3991.
- [70] ROSENBLUTH J M, SCHACKMANN R C J, GRAY G K, et al. Organoid cultures from normal and cancer-prone human breast tissues preserve complex epithelial lineages [J] . Nat Commun, 2020, 11(1): 1711.
- [71] YAN H H N, SIU H C, LAW S, et al. A comprehensive human gastric cancer organoid biobank captures tumor subtype heterogeneity and enables therapeutic screening [J] . Cell Stem Cell, 2018, 23(6): 882-897.e11.
- [72] YAN H H N, SIU H C, HO S L, et al. Organoid cultures of early-onset colorectal cancers reveal distinct and rare genetic profiles [J] . Gut, 2020, 69(12): 2165-2179.
- [73] HU H L, GEHART H, ARTEGIANI B, et al. Long-term expansion of functional mouse and human hepatocytes as 3D organoids [J] . Cell, 2018, 175(6): 1591-1606.e19.
- [74] SHIOTA J, SAMUELSON L C, RAZUMILAVA N. Hepatobiliary organoids and their applications for studies of liver health and disease: are we there yet? [J] . Hepatology, 2021, 74(4): 2251-2263.
- [75] YUN J, LEE S H, KIM S Y, et al. Antitumor activity of amivantamab (JNJ-61186372), an EGFR-MET bispecific antibody, in diverse models of EGFR exon 20 insertion-driven NSCLC [J] . Cancer Discov, 2020, 10(8): 1194-1209.
- [76] WANG Y, JIANG T, QIN Z, et al. HER2 exon 20 insertions in non-small cell lung cancer are sensitive to the irreversible pan-HER receptor tyrosine kinase inhibitor pyrotinib [J] . Ann Oncol, 2019, 30(3): 447-455.
- [77] DEKKERS J F, VAN VLIET E J, SACHS N, et al. Long-term culture, genetic manipulation and xenotransplantation of human normal and breast cancer organoids [J] . Nat Protoc, 2021, 16(4): 1936-1965.
- [78] MAENHOUDT N, DEFRAÏE C, BORETTO M, et al. Developing organoids from ovarian cancer as experimental and preclinical models [J] . Stem Cell Reports, 2020, 14(4): 717-729.
- [79] HU Y W, SUI X Z, SONG F, et al. Lung cancer organoids analyzed on microwell arrays predict drug responses of patients within a week [J] . Nat Commun, 2021, 12(1): 2581.
- [80] WANG Y C, JEON H. 3D cell cultures toward quantitative high-throughput drug screening [J] . Trends Pharmacol Sci, 2022, 43(7): 569-581.

(收稿日期: 2022-06-10 修回日期: 2022-07-01)

《肿瘤类器官诊治平台的质量控制标准中国专家共识 (2022年版)》专家组

顾问:

于金明 山东省肿瘤医院
周琦 重庆大学附属肿瘤医院
林鑫华 复旦大学

组长:

邹冬玲 重庆大学附属肿瘤医院
赵宏 中国医学科学院肿瘤医院
余佳 中国医学科学院基础医学研究所

组员 (按姓名汉语拼音字母排序):

陈磊 海军军医大学国家肝癌科学中心
陈晓军 复旦大学附属妇产科医院
贺永 浙江大学
何密斯 重庆大学附属肿瘤医院
胡慧丽 山东大学
蒋明 浙江大学
焦石 复旦大学
李亚斐 陆军军医大学

梁俊波 中国医学科学院基础医学研究所
刘鹏 清华大学
马艳妮 中国医学科学院基础医学研究所
饶栓 南方医科大学南方医院
汪希鹏 上海交通大学医学院附属新华医院
夏百荣 中国科学技术大学附属第一医院
严俊 南方医科大学南方医院
殷刚 中南大学湘雅医院
张瑜 中南大学湘雅医院
周圣涛 四川大学华西第二医院

执笔人:

赵冰 复旦大学
宋伟 中国医学科学院基础医学研究所
王海霞 重庆大学附属肿瘤医院

秘书:

朱雪萍 重庆大学附属肿瘤医院
汪玲 重庆大学附属肿瘤医院