

专家共识

DOI: 10.19538/j.fk2024070112

子宫颈癌类器官规范化建立及临床转化应用探索 专家共识(2024年版)

中国妇幼健康研究会妇产科精准医疗专业委员会
上海市医学会妇科肿瘤学分会

关键词:子宫颈癌;类器官;临床转化研究;个性化治疗

Keywords: cervical cancer; organoid; clinical translational research; individual therapy

中图分类号:R737.3 文献标志码:A

子宫颈癌作为女性生殖系统常见的恶性肿瘤,其较高的发病率严重影响了妇女健康及生命安全。全球每年新发病例数约50万例,我国每年新发和死亡病例数已超全球1/4^[1-3]。虽然通过手术和同步放化疗可以在一定程度上减少子宫颈癌患者的死亡例数,但中晚期子宫颈癌以及不同病理亚型(鳞癌、腺癌、神经内分泌癌、胃型腺癌等)的子宫颈癌对放化疗敏感性存在较大差异,这与临床上理想的精准治疗尚有差距。传统的子宫颈癌模型,如子宫颈癌细胞系经过体外无限传代后在遗传和表型等方面发生了重大改变,丢失了原始癌组织的异质性^[4];患者来源的异种肿瘤移植动物模型(patient-derived xenograft, PDX)成功率低、周期长、费用高、缺乏人体免疫系统,还可能出现动物源的特异性肿瘤进化,难以真实反映患者的发病过程和药物反应,缺乏大规模临床个性化精准治疗和药物开发等领域应用的可行性^[5-6]。类器官技术为子宫颈癌个性化治疗和药物开发的临床前研究带来了新的机遇和手段。与传统模型相比,在组织形态、基因和蛋白表达、基因型、肿瘤异质性、表观遗传、药物反应等方面,肿瘤类器官具有与来源组织高度一致的优势;且体外操作周期短、药物检测费用低,利于个性化治疗方案筛选和药物开发。该技术也逐渐得到临床和基础研究的认可^[7-12]。

尽管子宫颈癌类器官在临床个性化治疗和生物医药开发中具有较大的潜力和优势,但仍处于早期研究阶段,有关子宫颈癌类器官的规范化建立、临床药物测试、样本库的建立等仍缺乏统一的标准。为推动我国子宫颈癌的诊疗和防治,结合类器官前沿技术,由中国妇幼健康研究

会妇产科精准医疗专业委员会和上海市医学会妇科肿瘤学分会组织,复旦大学附属妇产科医院牵头,协同国内从事子宫颈癌临床诊疗、类器官研究领域的专家和学者,在充分调研国内外相关研究的基础上制定本共识。主要围绕子宫颈癌类器官的规范化建立和临床转化进行探索,经过共同讨论后撰写而成,在国内子宫颈癌领域形成意见草案,未来将继续跟踪国内外子宫颈癌类器官基础研究和临床数据,对其进行持续更新和修订。

1 子宫颈癌类器官规范化建立标准

子宫颈癌类器官的成功构建涉及到多个步骤和复杂的条件,目前已发表的子宫颈癌类器官数据尽管不多,但是已经涉及到的病理分型涵盖了鳞癌、腺癌、小细胞神经内分泌癌、透明细胞癌^[13-17]。目前,构建子宫颈癌类器官的成功率约为50%~70%^[14]。正常子宫颈来源的类器官也有相关报道^[18-20],在研究子宫颈癌发病机制方面也是非常重要的体外模型。

1.1 法律法规和医学伦理 类器官属于人类遗传资源,为了维护国民健康、社会公共利益和国家安全,在构建和应用类器官过程中必须遵守《中华人民共和国生物安全法》《中华人民共和国人类遗传资源管理条例》等法律、法规和相关制度。在收集、保藏和使用患者来源的类器官之前,必须与患者及家属充分沟通,尊重提供者的隐私权,事先取得明确的知情同意,签署知情同意书,确保提供者健康并保护其合法权益。在开展临床前科研项目,以及类器官药物敏感性筛查检测等临床研究方面,必须经过相关单位的伦理委员会审查批准。

子宫颈癌类器官的建立和临床转化探索,与其他人源性类器官一样,同样面临诸多的伦理挑战及临床转化过程中需要关注的问题^[11,18,21-29]。在构建前、构建过程中、构建后的使用等多个环节中,存在的问题和相关注意事项,可概括为以下几个方面:(1)构建的目的。无论是向患者签

基金项目:国家自然科学基金(82173188);上海市科委项目(22Y31900500, 21Y11906900);上海申康医院发展中心项目(SHDC22021307, SHDC22024218, SHDC22024303)

通信作者:华克勤,复旦大学附属妇产科医院妇产科,上海200090,电子信箱:huaqeqin@126.com

署知情同意书,亦或是用于临床研究均需要伦理委员会的审查批准,必须清晰阐明宫颈癌类器官构建的目的。与其他肿瘤类器官不同之处在于其来源除了手术样本外,还可以通过宫颈脱落细胞涂片获得。宫颈脱落细胞涂片主要用于宫颈癌的早期筛查,但是检测结果不是100%。通过该途径获得的宫颈类器官包括正常宫颈类器官、癌前病变和肿瘤类器官。这些类器官构建的目的不仅可用于药物敏感性筛选和科学研究,而且在一定程度上还可提高宫颈癌的确诊率,做到早期发现,并可减少患者多次复查的痛苦。但基于此目的的宫颈癌类器官构建涉及到成功率等问题,主要原因是宫颈作为与外界相通的组织器官,污染的概率大大增加。在辅助诊断过程中,必须向患者交代该检查的意义及存在的问题。(2)构建的成功率。由于样本本身存在污染等情况、个体差异性、病理特点不同,类器官构建的成功率无法保证100%^[13-17]。在临床试验阶段或转化应用时,应向患者及家属详细说明。(3)临床药物敏感性筛查。据报道,利用类器官药敏检测指导精准治疗可减少患者用药成本^[30]。但在实际操作过程中还需要注意:入组到临床转化研究中,涉及到临床个性化药物敏感性筛查,必须详细说明具体的用药方案,筛查结果仅作为临床治疗的参考,实际治疗方案将根据所有临床检查结果、宫颈癌治疗指南、患者的身体情况等综合判定(对于较小组织或脱落细胞检查来源获得的肿瘤类器官,需要扩增后方可进行药敏检测,周期会延长到1~2个月以上),且需标明筛查后的剩余样本不做他用。目前类器官用于药物敏感性筛查属于临床试验类技术项目,仍处于研究探索阶段,尚未纳入临床收费范围。未来经过临床大样本试验达到临床指导性标准后,有望纳入诊疗指南。对于规模较大、具备完善的检验中心或者中心实验室的医疗机构,可以独立开展宫颈癌临床药物敏感性筛查。对于规模较小的医疗机构,开展宫颈癌类器官辅助诊疗科研项目需要与第三方检验机构合作开展临床转化和临床试验。无论哪种情况,均应提前与患者详细说明临床试验的目的,获得患者和家属的知情同意书,并通过伦理委员会批准^[11,22]。(4)出具检测报告。医院独自出具检测报告,亦或第三方出具检测报告需要的时间范围,报告的具体内容,以及对报告内容的详细解读,给出客观详尽的结论和解释说明(可参考基因检测报告)。(5)类器官生物样本库的建立。生物样本库的建立对于研究肿瘤的发病机制、开发新的治疗靶点以及前瞻性和回顾性的临床研究具有重要意义^[15,31-36]。但是在建立类器官生物库的过程中,要充分考虑宫颈癌类器官为活性样本,与普通的组织和血液保存不同,需要特殊的仪器和环境,样本库建立的成本等。样本库建立后,需要专人专管,使用过程中合理合规,样本库的入库和出库资料需要完善,并妥善保管,以防泄露和非法使用。

推荐意见1:宫颈癌类器官属于人类遗传资源,体外

培养构建以及应用过程中必须遵循国家的法律法规和相关制度,建立完善的监管制度,征得患者本人及家属的知情同意方可开展相关的研究和转化应用。在开展相关的临床前研究和转化应用过程中,必须经过相关单位和上级机构的伦理委员会审核批准。在提供个性化药物筛查临床服务项目中,必须客观给出相应的报告。

1.2 类器官构建前注意事项 宫颈癌类器官成功构建需要充分的前期准备工作以及操作过程中需要注意诸多事项。参考已发表的本专业领域及其他癌种类器官构建的方法^[20,37-38],在此基础上总结如下。操作过程中,需要根据实际情况调整。

1.2.1 取样标准 宫颈癌类器官的成功构建,前提条件是保证取样精准,操作和保存无菌化,最大限度保证细胞的活性。无论哪种组织来源,都要确保临床的其他诊疗在不受干扰和影响的前提下进行。主要问题和注意事项包括:(1)样本选择。针对手术标本,由医生确认肿瘤病灶位置,肿瘤实质颜色一般为灰白色,质地较脆或较韧。使用无菌剪刀切割病灶,避开溃烂、坏死、污物附着的病灶区域,不易区分时可以在肿瘤病灶中间位置取样,或多点取样分别培养。组织大小取决于样本来源,中晚期肿瘤组织较大,组织标本在0.5~1.0 cm³,构建的成功率较高;组织较小或者宫颈涂片来源的细胞,构建成功率将会降低,且达到足够样本用于鉴定和药物测试的周期较长。(2)无菌操作。所有涉及类器官构建的耗材须为无菌包装的产品,包括离心管和吸头等耗材;所有涉及类器官培养的试剂,除能明确无菌无污染的情况,均需要通过无菌的0.22 μm过滤器除菌,以防止发生污染;所有操作过程尽量在手术室和(或)细胞间超净台等无菌环境中进行。(3)样本清洗。采集组织样本后,置于含有抗生素的生理盐水充分清洗表面血液后放入4℃预冷的离体组织保存液中并封口,防止液体渗漏发生污染;该操作可以在手术室内相对无菌的环境中进行。样本本身清洁度较好的情况下,也可直接置于组织保存液,转运到实验室进行下一步操作。保证运输过程中组织要全部浸入保存液,短途运输建议3~5 mL保存液,长途运输建议10~12 mL保存液,运输温度4℃。(4)宫颈脱落细胞来源的类器官。在进行宫颈脱落细胞学检查后,将Pap刷直接放在装有组织保存液的容器内,通过轻轻搅动释放刷上的微小组织和细胞团,直接离心收集样本。

1.2.2 运输和保存条件 通常情况下,样本获取后需要立刻转运至实验室进行分离和培养,从样本离体到处理的时间尽量控制在6 h内。依靠第三方检验的医疗机构,限于条件,样本在短期内无法处理,可将样本置于专用的组织保存液中,4℃冰箱内暂时保存,对于活性较好的样本,保存时间可延长至12~24 h,但可能增加构建失败的风险。

类器官构建前样本质检:为提高类器官构建成功率,应满足以下样本质量要求:(1)样本以肿瘤组织为主,去除

明显的结缔组织、脂肪和血管组织后,将样本剪碎,显微镜下可见到较多的肿瘤细胞团脱落,细胞透亮,细胞膜完整,无明显凋亡。(2)样本新鲜程度:离体时间小于6 h,细胞活性高;样本颜色鲜亮,无明显的坏死组织及脓性渗出物。(3)样本洁净度:无污物附着,组织保存液清澈,无明显的污染物悬浮。

推荐意见2: 子宫肿瘤类器官构建前需要满足以下标准:精准采集癌细胞丰富的新鲜样本,避开正常组织;全程无菌操作确保样本无污染;4℃低温保存、运输,并快速送达实验室分离培养,防止细胞崩解造成活性降低导致构建失败。

1.3 类器官构建流程 对于子宫肿瘤类器官的构建尚无统一的标准。目前已经建立了正常和不同病理类型的癌前病变组织、癌组织、Pap刷来源的类器官,成功率仍有较大的差异。Löhmussaar等^[14]利用Pap刷来源的细胞构建的鳞癌类器官成功率50%(11/22),腺癌类器官成功率25%(1/4),内宫颈管来源的类器官成功率82%(10/12),外宫颈来源的类器官成功率93%(25/27);Hu等^[15]利用癌前病变和鳞癌组织构建的类器官成功率分别在84.6%(22/26)和83.3%(15/18);Huang等^[16]建立67例子宫肿瘤类器官,总体成功率77%,其中鳞癌类器官72.7%(48/66)、腺癌类器官90.5%(19/21);Maru等^[13]构建成功1例子宫透明细胞癌来源的类器官;Tanaka等^[17]构建11例小细胞神经内分泌子宫肿瘤类器官的成功率为100%。

成功构建类器官涉及到多个操作步骤,根据已有文献^[13-17,20,37-40]主要包括以下流程和方法:(1)样本前准备工作。包括相关仪器提前开机、耗材灭菌处理、相关试剂提前准备充足等。(2)组织解离。针对手术样本,需要对组织进行充分的解离,获得足够的肿瘤细胞并保证细胞的活性。摸索不同病理分型组织样本的解离条件,如解离试剂的浓度、所需的温度和时间等。常用解离试剂包括胶原酶、胰酶、乙二胺四乙酸(EDTA)等其中的1种或几种的混合。也可使用商品化的解离试剂。子宫颈涂片来源的微小组织和细胞团,解离时间相对缩短。操作过程中尽量避免样本的丢失。(3)细胞收集。解离后的单细胞或者细胞团需要彻底清洗,尽量去除残留的细胞碎片、红细胞和细胞外基质。为了保证细胞的活性以及避免丢失细胞,可以多次解离,多次收集。(4)细胞计数。为了保证接种的类器官达到较好的生长环境,药物筛选过程中细胞数量一致,细胞接种前通过台盼蓝染色和细胞计数仪确定活细胞数,一般建议总细胞数目 $>10^5$ 个,活细胞率 $>80%$ 为宜,保证细胞数量足够,达到成功构建和药物筛选的要求。(5)培养方式的选择。目前类器官培养方式包括有基质胶(Matrigel等)和无基质胶(低黏附悬浮)2种方式。针对常规的类器官构建一般选择有基质胶的方法,但是对于药物筛选建议选择无基质胶的方式,操作简单,防止基质胶的干扰。(6)扩增培养。对于原始组织较小,原代类器官无法满足药物

筛选或者构建类器官库等,需要经过扩增培养。在此过程中,培养基的选择尤为重要。现有的子宫肿瘤类器官的培养基配方基于已有文献建立,为了提高活性,保证类器官与源组织的一致性,大多选择无动物血清来源的、成分明确的配方。鉴于已报道子宫肿瘤类器官病例数较少,培养基的普适性仍需要进一步验证。针对不同病理分型的子宫肿瘤类器官,培养基成分可能会有部分调整,包括生长因子等成分的种类和浓度等。(7)类器官传代。子宫肿瘤类器官在体外培养到一定时间后,内部细胞增多,体积增加,实体类型器官中心容易坏死,一般在直径达到150~200 μm 时需要传代。传代过程涉及解离、清洗等多个步骤,应尽量避免细胞丢失,并保证细胞最大的活性。(8)子宫肿瘤类器官保存。对于建库的子宫肿瘤类器官,需要长期保存。其步骤与传代过程相同,仅在最后一步需要将解离后的单个类器官或者类器官团放在专用的类器官冻存液中,对于实体类器官需要解离成小的细胞团可以提高复苏的成功率。最后经过程序性降温可低温保存(短期在 -80°C 储存,长期保存在液氮中)。(9)类器官鉴定。子宫肿瘤类器官是否构建成功,需要有特异性的鉴定方法,以确保构建的类器官与原始来源组织具有较高的一致性。鉴定方法包括以下几个方面,可以根据类器官构建目的选择性开展:①形态学:包括HE染色等,从细胞形态上判断与原始组织相似的程度;②免疫组化和免疫荧光:类器官培养后达到100~200 μm 即可进行相应的组织学鉴定,主要参考临床病理诊断,选择子宫肿瘤特异性抗体进行鉴定;③流式细胞仪:针对建库的子宫肿瘤类器官,需要考虑到类器官中肿瘤细胞的比例和数量,采用流式细胞仪可以定量某一特定子宫肿瘤细胞类型;④多组学鉴定:为保证类器官与原始组织一致性,可以选择多组学多角度验证类器官中的癌细胞与原始组织在基因组、转录组、蛋白组、代谢组、表观遗传等方面的一致性,该鉴定需要在建立类器官方法过程中进行,并且需要确立一致性所需要达到的标准;⑤单细胞测序:单细胞测序可以在细胞水平更加精准监测细胞的组成、分类、基因表达、肿瘤内以及不同病理分型肿瘤间的异质性,该鉴定需要在建立类器官方法过程中进行。其中多组学鉴定和单细胞测序可以进一步提高临床药物敏感性筛选的准确性。在临床实际应用中,可以与基因检测联合使用。

推荐意见3: 类器官构建流程较复杂,需要建立一套标准的操作流程。取样后主要包括组织解离、肿瘤细胞收集、细胞计数、培养及传代、冻存保种、鉴定等步骤。不同病理分型的子宫肿瘤类器官构建仍需要大量样本测试,摸索最佳的实验条件和优化配套的试剂,确保类器官体外长期存活。标准的流程要达到可靠、可重复的要求,这对于临床个性化治疗方案筛选、药物开发和类器官库构建尤为重要。

1.4 子宫肿瘤类器官库建立 患者来源的类器官库在医

药领域具有非常重要的应用价值,是极其宝贵的生物资源。目前针对不同癌症建立了多种类器官库,样本数量也逐渐增加^[29,35-36,41-42]。这些类器官库的建立大多基于某一项研究开展,部分癌种的样本数量多达几百例,包括胃肠道肿瘤、肺癌、乳腺癌、前列腺癌等。国内外针对肿瘤类器官库尚未建立相关的法律法规和监管制度,其建立流程尚无统一的标准。但其建立的意义和社会价值逐渐得到临床医生、科研人员和药企的重视,构建类器官库的流程及注意事项也在逐渐得以推进和探索。目前针对宫颈癌构建的类器官数量较少,需要更多的本专业领域人员开发和利用,推动宫颈癌临床前研究和临床转化应用。

1.4.1 建立宫颈癌类器官库的意义和社会价值 在医学、生命科学和医药领域需要可靠的体外和体内模型研究疾病的发病机制,发现新的诊断标志物和治疗靶点,筛选药物的治疗效果和毒性等。现有的体外模型主要是细胞模型。目前已经建立的宫颈癌细胞模型包括10余种细胞系,临床病理分型尚不全面,这些细胞系无法满足宫颈癌的机制研究以及药物的临床前研究。临床组织样本为疾病机制研究、诊断标志物和治疗靶点开发方面提供了重要的线索,但在临床前药物开发和药物敏感性测试方面无法提供有价值的帮助。患者来源的宫颈癌类器官不仅可以用于研究发病机制、寻找新靶点,而且还可用于临床前的药物测试和临床治疗过程中的个性化药敏评估,对于宫颈癌的诊疗和药物开发具有非常重要的意义和社会价值^[43-51]。

1.4.2 规范化建立类器官库 类器官来源临床样本,无论出于何种目的,其前提都需要通过伦理委员会审查,并告知家属签署知情同意书。参考国内外已有文献^[15,28,31-36,40],需要注意的几项关键问题包括:(1)信息管理。基本信息及相关特异信息,即宫颈癌的病理分型分期、人乳头瘤病毒(HPV)检测、临床治疗方案、治疗效果等。(2)类器官保种。随着类器官数量的增加,类器官妥善保存尤其重要。要求每一种类器官5代以前都要留有种子细胞,这样才能保证每个患者的类器官保存具有连续性,为以后的研究提供多种细胞类型。(3)正常及癌前病变的类器官。正常宫颈及癌前病变的类器官在研究宫颈癌发病机制、筛选诱发癌症风险因素等方面具有重要意义。由于宫颈细胞学涂片检查属于无创筛查手段,获得细胞较容易,患者依从性较好,因此在建立宫颈癌类器官库的同时,可以考虑用宫颈细胞学涂片构建正常以及癌前病变的样本库,为科学研究提供具有生物活性的样本来源。(4)宫颈癌类器官库监管。目前类器官库的构建均由医疗机构或特定的具有《人类遗传资源保藏资质》的企业开展,因此需要制定严格的监管制度,并配备专门的管理人员,保证类器官信息的安全,维持类器官的活性,同时防止患者隐私信息泄露。主要包括文字和电子资料的保管,类器官定期复苏、传代保种,类器官使用的登记信息和备案等内容。

1.4.3 宫颈癌类器官库的应用 类器官库的建立对于疾病机制研究、药物靶点筛选以及临床前药物开发具有非常重要的科学价值。目前对类器官库转化的探索和共识,主要包括:科学研究方向,如机制研究和诊疗靶点的开发;药物开发方向,如药物临床前研究等^[32-33,52-54]。在应用方面不可避免的会产生经济价值,这部分内容包括类器官建立和维持所需要的费用,应由使用者承担^[55-56]。在转化应用过程中,需要注意的事项包括:(1)类器官提供者的知情同意书,内容需要提及该样本将可能被用于科学研究和药物开发,未来可能产生的经济价值等。患者有权随时申请终止其样本的继续使用。(2)样本的规范化使用。由于目前尚未形成完善的类器官库监管制度,可参考其他临床样本使用制度和规范,样本需要专人专管,其他使用人员需要按照样本所属机构的规章制度进行申报和使用,并提交伦理委员会审核和备案。在与医药企业合作开发过程中,需要保证样本和相关信息的安全性,尤其在与国际合作过程中,应该遵守中国的法律法规和监管制度,保护我国公民的信息安全。无论是科研用途,亦或是药企联合开发新药,类器官的使用都应该遵循“严进严出”的原则。

推荐意见4:宫颈癌类器官属于具有活性的样本,对于宫颈癌基础研究、临床转化应用具有非常重要的价值和意义。在构建类器官库的过程中,需要制定规范化的标准、管理制度,合理合规利用类器官库。此外,类器官库的建立需要耗费大量的人力、物力,在保证患者合法权益的前提下,必要时医疗机构可联合企业共同研发,将类器官库进行合理的转化,产生更有价值的社会效益和经济效益。

2 宫颈癌类器官个体化诊疗的应用探索

大多数早期宫颈癌患者在接受手术和放疗的标准治疗方案后可取得较好的疗效,但由于患者遗传背景的异质性,对标准化治疗的结局仍存在较大差异,表现为肿瘤的生长速度、侵袭能力、药物敏感性及患者预后等^[57]。此外,对于罕见病理类型、晚期和复发、转移性宫颈癌患者,建立可靠的体外模型探索个体化治疗方案尤为重要。类器官模型凭借其良好的仿生性及体外培养的便利性,已在多种实体性肿瘤(膀胱癌、肺癌、结直肠癌、头颈部鳞癌、肝癌、卵巢癌等)中进行了放疗、靶向药物的敏感性探索^[2,34-35,58-60]。研究表明,类器官模型不仅可以很好地保留原发肿瘤的异质性,而且可在一定程度上预测患者对于药物的敏感性,预测准确率可达80%以上^[60-61]。因此,利用患者来源的肿瘤类器官进行药物敏感性预测具有重要的临床应用价值^[58,62-63]。

基于宫颈癌癌种的特殊性,本共识推荐个体化诊疗的应用探索尤其适用于以下人群:(1)对局部晚期宫颈癌患者进行同步放疗敏感性的评估。(2)对非HPV相关型子宫颈腺癌(胃型腺癌等)及罕见病理类型(如宫颈小

细胞神经内分泌癌及透明细胞癌等)患者的治疗方案进行评估。(3)对复发转移性宫颈癌患者或现有治疗方案均失败的晚期宫颈癌患者的治疗方案进行评估,可尝试筛选指南以外新的治疗方案。具体的临床个性化治疗方案需要结合患者的病情和类器官体外药物敏感性试验结果综合评估后确定,来预测其疗效。

2.1 同步放化疗敏感性评估 同步放化疗是局部晚期子宫颈癌的标准治疗方案,但近半数晚期子宫颈癌及腺癌患者仍存在复发或远处转移,5年生存率为50%~70%^[64-65],罕见病理亚型患者(子宫颈神经内分泌癌、胃型腺癌、透明细胞癌等)对同步放化疗的治疗反应仍十分有限^[66-68]。因此,亟需对此类患者进行同步放化疗敏感性评估。类器官平台的构建提供了有效的预测模型。已有研究表明,类器官对联合方案的其中一种疗法敏感时,患者将取得良好的临床疗效;对联合方案的每一种疗法都不敏感时,患者的临床疗效较差^[59-60]。在临床实践中,可以利用子宫颈癌类器官模型(晚期子宫颈鳞癌、腺癌、神经内分泌癌、胃型腺癌及透明细胞癌等)对不同放疗、化疗(顺铂、卡铂和紫杉醇等)方案进行敏感性检测,从而指导临床治疗方案的选择。

2.2 个体化治疗方案敏感性评估 目前,子宫颈癌药物治疗包括化疗药物(顺铂、卡铂、紫杉醇等)、免疫检查点抑制剂(抗PD-1/PD-L1药物等)及抗血管生成药物(贝伐珠单抗等)^[69-71]。抗血管生成药物及免疫检查点抑制剂与化疗药物联合使用被推荐为PD-L1阳性复发或转移性子宫颈癌的一线治疗方案^[72]。免疫检查点抑制剂联合靶向药物、化疗或放疗等临床试验也正在进行中,联合使用这类药物仍然需要更多的临床前及临床研究数据支持。类器官的药物敏感性检测方法与体外培养细胞系相似,既可对单一药物进行检测,也可对不同联合方案及剂量进行检测,进而为临床治疗方案提供实验依据。药物敏感性的评估方法主要是对比给药前后细胞的活力,检测结果以半数抑制浓度(IC₅₀)、剂量-反应曲线、曲线下面积(AUC)的形式呈现^[37]。其他体外试验相关数据如药物干预前后类器官形态、数量、大小等也可作为体外药物敏感性的参考特征。

2.2.1 化疗药物敏感性检测 肿瘤类器官可以用来检测化疗药物对癌细胞的直接影响^[73]。部分源自患者的肿瘤类器官已被用来评估对化疗药物的敏感性,从而指导临床治疗。一项回顾性研究对比了9例胰腺癌类器官的药物反应与患者临床疗效,结果表明类器官对于化疗药物的反应与临床患者的表现具有较高的一致性^[74]。此外,7例来源于卵巢癌类器官已用于考察临床治疗效果与体外类器官药敏测试的相关性,探索药物敏感性与基因组的相关性及生物标志物的预测价值^[2]。

已有研究表明,子宫颈小细胞神经内分泌癌类器官对不同化疗药物(顺铂、卡铂、紫杉醇、拓扑替康)的敏感性存在明显个体化差异^[17]。Maru等^[13]探索了1例子宫颈透明

细胞癌类器官对化疗药物及靶向药物的敏感性,提示子宫颈透明细胞癌可能对紫杉醇、顺铂、吉西他滨及间质表皮转化因子(mesenchymal-epithelial transition factor, MET)抑制剂敏感。这些研究提示,子宫颈癌类器官在不同病理类型尤其是罕见病理类型药物敏感性探索及新药物靶点的发现方面具有不可替代的作用。通过子宫颈癌类器官对治疗方案敏感性进行检测,可以避免盲目向非获益患者提供相关药物,有助于个体化精准治疗;结合类器官的遗传与转录组学特征,可以筛选药物敏感或耐药的生物学标志物。而对接受类器官指导治疗的患者进行大规模的前瞻性临床试验仍需进一步开展^[75-76]。

2.2.2 免疫检查点抑制剂及抗血管药物敏感性检测 类器官不仅可以测试化疗敏感性,而且也可以评估免疫治疗的效果。目前常见的类器官培养方法以单纯的肿瘤上皮细胞为主,对于免疫治疗的敏感性检测仍需建立类器官免疫化平台。文献报道患者自体肿瘤活化的T细胞可在类器官微环境中富集,进而识别和杀伤肿瘤类器官^[77],为患者细胞免疫治疗的个性化评估提供了理论和实验依据。例如,在非小细胞肺癌(NSCLC)类器官中对抗PD-L1抗体与丝裂原活化的细胞外信号调节激酶(MEK)抑制剂或单独抗PD-1/PD-L1方案的疗效研究,显示MEK抑制剂的诱导作用会增加细胞毒性和免疫反应性,从而使联合疗法的药物反应率明显高于单一疗法^[78]。Dong等^[79]通过共培养的方式评估 $\gamma\delta$ T细胞对患者来源的正常和子宫颈癌类器官的细胞毒性,发现 $\gamma\delta$ T仅对子宫颈癌类器官具有细胞毒性作用,主要通过DNA损伤、细胞周期检查点等途径发挥作用。HPV抗原肽刺激后的外周免疫细胞(PBMCs)与子宫颈癌类器官共培养后,免疫细胞发挥了对子宫颈癌类器官的细胞毒性杀伤作用,通过这种方式可以筛选增强免疫细胞抗肿瘤能力的病毒源蛋白肽^[15]。因此,未来可通过多种方法[如气液界面法(ALI)、共培养芯片等]尝试构建免疫化子宫颈癌类器官;探索免疫检查点抑制剂治疗、免疫细胞治疗等的敏感性将是未来的重要方向^[80]。

现有肿瘤类器官培养方式的局限性主要是缺乏内皮细胞等血管化微环境,尤其是肿瘤特异的内皮细胞,因此在抗血管药物敏感性检测方面尚未正式开展。利用单细胞测序技术分析子宫颈癌组织细胞成分及比例,将子宫颈癌细胞系、子宫颈癌相关成纤维细胞及血管内皮细胞,按照组织内细胞比例构建多细胞组分的3D子宫颈癌类器官模拟肿瘤血管微环境,为建立患者来源血管化的子宫颈癌类器官提供了新思路^[81]。未来可以依靠细胞分选方法分离肿瘤内特异的内皮细胞,结合器官芯片、3D打印、组织工程等技术构建血管化的子宫颈癌类器官,联合免疫细胞共培养方法,以同时评估抗血管化和免疫治疗联合方案^[82-83]。

推荐意见5:基于子宫颈癌类器官的个体化治疗应用探索推荐用于局部晚期子宫颈癌或罕见病理亚型子宫颈癌或转移性、复发性和持续性子宫颈癌患者。体外培养的

类器官模型可以用于同步放化疗敏感性的评估、化疗药物及靶向药物敏感性的评估,但仍需要大样本的实验数据提高其预测的可靠性和稳定性,并建立标准化的评估方案;对于免疫治疗和抗血管生成药物敏感性评估,推荐构建类器官免疫化和血管化平台。治疗方案的选择由医生根据患者具体病情及治疗效果进行个体化评估,类器官的体外预测效果与疗效仍需通过前瞻性和回顾性研究进行综合评价。

3 新药开发的临床前研究

抗肿瘤药物,尤其是靶向药物的开发虽然在目前药物开发市场中占据很大比例,但其批准率在各个领域中却是最低的,即使美国食品药品监督管理局(FDA)批准的药物在不同患者体内也表现出异质性的治疗反应和预后^[82]。因此,与传统2D细胞系相比,利用更具异质性及仿生性的类器官平台进行药物筛选及临床前研究的准确性和可重复性更高^[41]。

肿瘤类器官在高通量药物筛选方面具有广阔的临床应用价值,已在多个领域发挥作用。例如,利用结直肠癌(CRC)类器官筛选包括靶向药物及化疗药物在内的83种药物^[34];利用乳腺癌类器官筛选表皮生长因子受体(EGFR)/蛋白激酶B(AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTORc)通路抑制剂相关药物^[35]。值得关注的是,这些类器官在药物反应中表现出患者间和肿瘤内的异质性,说明类器官可以作为新药开发的临床前研究平台,但体外实验敏感性与患者体内试验结果之间的联系仍有待进一步验证。

推荐意见6: 子宫癌类器官可以作为药物开发的工具进行高通量药物筛选,探索有效靶点。对于多次治疗失败且无指南或共识推荐治疗方案的患者,可以考虑在符合伦理和明确知情同意的前提下,建议使用类器官平台,对批准上市的抗肿瘤药物进行高通量筛选,为患者提供最新的可能的治疗方案。

4 展望

子宫癌类器官的建立对于子宫癌发病机制研究、靶点开发、指导临床个性化治疗和药物临床前研究具有重要的意义和价值。目前针对子宫癌类器官尚未开展大规模的临床研究,类器官样本数量和利用患者来源的类器官进行个性化治疗案例较少。随着对类器官研究的深入,越来越需要不同学科的技术融合。特别是解决血管化和组织模式问题,必然需要跨生物工程和材料科学的合作,如微流控技术可能为血管化提供途径,而新型材料可能为组织成型提供合适的微环境。此外,动物模型标准化对于类器官技术标准化或许具有启示意义。经过动物模型的研究和应用,已经建立了符合标准的高质量、高品质的实验动物,并实现了动物模型的个性化定制,国际上也

有相关标准和指导原则供参考。对类器官的标准化来说,可借鉴动物模型的标准化管理思路,对类器官从制备到实验操作的整个链条制定详细的标准和参数,融入3D生物打印、微流控技术、活体实时监测、人工智能以及大数据等相关技术,助力类器官技术走向标准化和规模化,解决诸多子宫癌治疗中未被满足的临床需求。因此,需要更多的临床医生和多学科交叉的科研人员开展相关研究,推动子宫癌类器官规范化建立和临床转化应用探索,为子宫癌的防治提供更多更可靠的信息和依据。

本共识为国内首个子宫癌类器官规范化建立和临床转化探索的专家共识,尚处于初级阶段,未来将根据国内外的研究进展不断积累循证医学证据,逐步增补修订,建立更加完善的、具有指导性意义和更加精准的标准和指南。随着科学技术的不断进步,有望构建血管化的类器官,并实现免疫细胞与类器官共培养,使得该模型更接近体内复杂的肿瘤微环境,更能反映原始组织的特点和对药物的反应。此外,在药物开发过程中,仍局限在药物的药效评价,对药物代谢和毒性测试等方面仍需要联合其他模型(如多器官芯片,动物模型等)综合评估。

利益冲突声明: 该共识由本领域专家组成员内部讨论整理,所有参与者不存在任何利益冲突,共识专家组成员与企业之间无任何利益关联。

执笔专家: 邱君君(复旦大学附属妇产科医院);王丽(复旦大学生物医学研究院);丁岩(复旦大学附属妇产科医院)

参与共识制定与讨论专家(按姓氏汉语拼音顺序): 陈小军(复旦大学附属肿瘤医院);陈雄(上海市第一人民医院宝山分院);陈继明(常州市第二人民医院);陈娜(中国医学科学院北京协和医院);程文俊(江苏省人民医院);戴毅(中国医学科学院北京协和医院);丁景新(复旦大学附属妇产科医院);狄文(上海交通大学医学院附属仁济医院);冯炜炜(上海交通大学医学院附属瑞金医院);高庆蕾(华中科技大学同济医学院附属同济医院);郭红燕(北京大学第三医院);姜桦(复旦大学附属妇产科医院);李斌(中国医学科学院肿瘤医院);林仲秋(中山大学附属孙逸仙纪念医院);凌斌(中日友好医院);刘开江(上海交通大学医学院附属仁济医院);娄阁(黑龙江省肿瘤医院);楼薇华(上海交通大学医学院附属仁济医院);陆雯(同济大学附属妇产科医院);马彩玲(新疆医科大学第一附属医院);马湘一(华中科技大学同济医学院附属同济医院);孟元光(解放军总医院妇产医学部);米鑫(北京市顺义区妇幼保健院);丘瑾(上海交通大学医学院附属同仁医院);沈杨(东南大学附属中大医院);宋坤(山东大学齐鲁医院);孙秀丽(北京大学人民医院);孙贇(上海交通大学医学院附属仁济医院);孙智晶(中国医学科学院北京协和医院);滕银成(上海交通大学医学院附属第六人民医院);王丹波(辽宁省肿瘤医院);

王丽华(上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院);王世军(首都医科大学宣武医院);王育(同济大学附属妇产科医院);王玉东(上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院);万小平(同济大学附属妇产科医院);汪辉(浙江大学医学院附属妇产科医院);汪利群(江西妇幼保健院);汪希鹏(上海交通大学医学院附属新华医院);王国云(山东省立医院);温灏(复旦大学附属肿瘤医院);吴大保(中国科学技术大学附属第一医院);吴晓梅(云南省第一人民医院);吴小华(复旦大学附属肿瘤医院);吴琰婷(复旦大学附属妇产科医院);向阳(中国医学科学院北京协和医院);薛翔(西安交通大学附属第二医院);尧良清(复旦大学附属妇产科医院);易晓芳(复旦大学附属妇产科医院);臧荣余(复旦大学附属中山医院);张师前(山东大学齐鲁医院);张蔚(武汉大学中南医院);张旭垠(复旦大学附属妇产科医院);赵卫东(安徽中医药大学第一附属医院);郑莹(四川大学华西第二医院);周先荣(复旦大学附属妇产科医院);朱琳(山东大学第二医院)

参考文献

- [1] Marth C, Landoni F, Mahner S, et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(Suppl 4):iv72-iv83.
- [2] de Witte CJ, Espejo Valle-Inclan JE, Hami N, et al. Patient-derived ovarian cancer organoids mimic clinical response and exhibit heterogeneous inter- and inpatient drug responses[J]. *Cell Reports*, 2020, 31(11):107762.
- [3] Marth C, Landoni F, Mahner S, et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(Suppl 4):iv262.
- [4] McMillin DW, Negri JM, Mitsiades CS. The role of tumour-stromal interactions in modifying drug response: challenges and opportunities[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12(3):217-228.
- [5] 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.
- [6] Liu L, Wu M, Huang A, et al. Establishment of a high-fidelity patient-derived xenograft model for cervical cancer enables the evaluation of patient's response to conventional and novel therapies[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1):611.
- [7] Koster S, Gurumurthy RK, Kumar N, et al. Modelling Chlamydia and HPV co-infection in patient-derived ectocervix organoids reveals distinct cellular reprogramming[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):1030.
- [8] Drost J, Clevers H. Organoids in cancer research[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(7):407-418.
- [9] LeSavage BL, Suhar RA, Broguiere N, et al. Next-generation cancer organoids[J]. *Nat Mater*, 2022, 21(2):143-159.
- [10] Xu H, Jiao D, Liu A, et al. Tumor organoids: applications in cancer modeling and potentials in precision medicine [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1):58.
- [11] 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. 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)[J]. *中国癌症杂志*, 2022, 32(7):657-668.
- [12] 马丁. 精准医疗在宫颈癌防治中的应用[J]. *实用妇产科杂志*, 2017, 33(6):403-406.
- [13] Maru Y, Tanaka N, Ebisawa K, et al. Establishment and characterization of patient-derived organoids from a young patient with cervical clear cell carcinoma [J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(9):2992-3005.
- [14] Löhmußaar 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.
- [15] Hu B, Wang R, Wu D, et al. A promising new model: establishment of patient-derived organoid models covering HPV-related cervical pre-cancerous lesions and their cancers[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(12):e2302340.
- [16] Huang H, Pan Y, Huang J, et al. Patient-derived organoids as personalized avatars and a potential immunotherapy model in cervical cancer[J]. *iScience*, 2023, 26(11):108198.
- [17] Tanaka M, Kondo J, Kaneko K, et al. Heterogenous chemosensitivity of a panel of organoid lines derived from small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix [J]. *Hum Cell*, 2021, 34(3):889-900.
- [18] Seol HS, Oh JH, Choi E, et al. Preclinical investigation of patient-derived cervical cancer organoids for precision medicine[J]. *J Gynecol Oncol*, 2023, 34(3):e35.
- [19] Kusakabe M, Taguchi A, Tanikawa M, et al. Application of organoid culture from HPV18-positive small cell carcinoma of the uterine cervix for precision medicine [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(7):8476-8489.
- [20] Gurumurthy RK, Koster S, Kumar N, et al. Patient-derived and mouse endo-ectocervical organoid generation, genetic manipulation and applications to model infection [J]. *Nat Protoc*, 2022, 17(7):1658-1690.
- [21] 耿姗姗, 张莉. 商业化基因检测应用的法律规制研究[J]. *河南社会科学*, 2019, 27(12):41-47.
- [22] 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. 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)[J]. *中国癌症防治杂志*, 2022, 44(3):234-239.
- [23] Jackson R, Lukacs JD, Zehbe I. The potentials and pitfalls of a human cervical organoid model including langerhans cells [J]. *Viruses*, 2020, 12(12):1375.
- [24] Maru Y, Kawata A, Taguchi A, et al. Establishment and molecular phenotyping of organoids from the squamocolumnar junction region of the uterine cervix [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(3):694.
- [25] Mollaki V. Ethical challenges in organoid use [J]. *BioTech*

- (Basel), 2021, 10(3):12.
- [26] Harris AR, Walker MJ, Gilbert F. Ethical and regulatory issues of stem cell-derived 3-dimensional organoid and tissue therapy for personalised regenerative medicine[J]. *BMC Med*, 2022, 20(1):499.
- [27] Kutle I, Polten R, Hachenberg J, et al. Tumor organoid and spheroid models for cervical cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(9):2518.
- [28] Li Y, Tang P, Cai S, et al. Organoid based personalized medicine: from bench to bedside[J]. *Cell Regen*, 2020, 9(1): 21.
- [29] Zhou Z, Cong L, Cong X. Patient-derived organoids in precision medicine: drug screening, organoid-on-a-chip and living organoid biobank[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 762184.
- [30] 李晓荟, 敖超群, 肖敦明, 等. 肿瘤类器官药敏检测技术用于支持卵巢癌患者精准用药的经济价值[J]. *中国卫生资源*, 2022, 25(5):565-569, 576.
- [31] Botti G, Di Bonito M, Cantile M. Organoid biobanks as a new tool for pre-clinical validation of candidate drug efficacy and safety[J]. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*, 2021, 13(1): 17-21.
- [32] Xie X, Li X, Song W. Tumor organoid biobank-new platform for medical research[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):1819.
- [33] Li H, Liu H, Chen K. Living biobank-based cancer organoids: prospects and challenges in cancer research [J]. *Cancer Biol Med*, 2022, 19(7):965-982.
- [34] van de Wetering M, Francies HE, Francis JM, et al. Prospective derivation of a living organoid biobank of colorectal cancer patients[J]. *Cell*, 2015, 161(4):933-945.
- [35] 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.
- [36] Jacob F, Salinas RD, Zhang DY, et al. A patient-derived glioblastoma organoid model and biobank recapitulates inter- and intra-tumoral heterogeneity [J]. *Cell*, 2020, 180(1): 188-204.e22.
- [37] Driehuis E, Kretschmar K, Clevers H. Establishment of patient-derived cancer organoids for drug-screening applications[J]. *Nat Protoc*, 2020, 15(10):3380-3409.
- [38] 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.
- [39] Raghavan S, Winter PS, Navia AW, et al. Microenvironment drives cell state, plasticity, and drug response in pancreatic cancer[J]. *Cell*, 2021, 184(25):6119-6137.e26.
- [40] Lin H, Wang Y, Cheng C, et al. Standard: human intestinal cancer organoids[J]. *Cell Regen*, 2023, 12(1):24.
- [41] Beshiri ML, Tice CM, Tran C, et al. A PDX/organoid biobank of advanced prostate cancers captures genomic and phenotypic heterogeneity for disease modeling and therapeutic screening[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(17):4332-4345.
- [42] Yan HHN, Siu HC, 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.
- [43] Lancaster MA, Knoblich JA. Organogenesis in a dish: modeling development and disease using organoid technologies [J]. *Science*, 2014, 345(6194):1247125.
- [44] Dedhia PH, Bertaux-Skeirik N, Zavros Y, et al. Organoid models of human gastrointestinal development and disease [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(5):1098-1112.
- [45] Skardal A, Shupe T, Atala A. Organoid-on-a-chip and body-on-a-chip systems for drug screening and disease modeling[J]. *Drug Discov Today*, 2016, 21(9):1399-1411.
- [46] Huch M, Knoblich JA, Lutolf MP, et al. The hope and the hype of organoid research [J]. *Development*, 2017, 144(6): 938-941.
- [47] Rossi G, Manfrin A, Lutolf MP. Progress and potential in organoid research [J]. *Nat Rev Genet*, 2018, 19(11): 671-687.
- [48] Bleijs M, van de Wetering M, Clevers H, et al. Xenograft and organoid model systems in cancer research[J]. *EMBO J*, 2019, 38(15):e101654.
- [49] Yan HHN, Chan AS, Lai FPL, et al. Organoid cultures for cancer modeling[J]. *Cell Stem Cell*, 2023, 30(7):917-937.
- [50] Lau HCH, Kranenburg O, Xiao H, et al. Organoid models of gastrointestinal cancers in basic and translational research [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(4):203-222.
- [51] Haider S, Beristain AG. Human organoid systems in modeling reproductive tissue development, function, and disease [J]. *Hum Reprod*, 2023, 38(8):1449-1463.
- [52] Chew NJ, Lim Kam Sian TCC, Nguyen EV, et al. Evaluation of FGFR targeting in breast cancer through interrogation of patient-derived models [J]. *Breast Cancer Res*, 2021, 23(1): 82.
- [53] Ding S, Hsu C, Wang Z, et al. Patient-derived micro-organospheres enable clinical precision oncology[J]. *Cell Stem Cell*, 2022, 29(6):905-917.e6.
- [54] Herpers B, Eppink B, James MI, et al. Functional patient-derived organoid screenings identify MCLA-158 as a therapeutic EGFR × LGR5 bispecific antibody with efficacy in epithelial tumors[J]. *Nat Cancer*, 2022, 3(4):418-436.
- [55] Annaratone L, De Palma G, Bonizzi G, et al. Basic principles of biobanking; from biological samples to precision medicine for patients[J]. *Virchows Arch*, 2021, 479(2):233-246.
- [56] Perrone F, Zillbauer M. Biobanking of human gut organoids for translational research [J]. *Exp Mol Med*, 2021, 53(10): 1451-1458.
- [57] Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, et al. Cervical cancer [J]. *Lancet*, 2019, 393(10167):169-182.
- [58] 马烁烁, 张登勇, 马杨, 等. 类器官技术在肿瘤研究中的进

- 展[J]. 牡丹江医学院学报, 2023, 44(1): 148-151.
- [59] Ganesh K, Wu C, O'Rourke KP, et al. A rectal cancer organoid platform to study individual responses to chemoradiation [J]. *Nat Med*, 2019, 25(10): 1607-1614.
- [60] Yao Y, Xu X, Yang L, et al. Patient-derived organoids predict chemoradiation responses of locally advanced rectal cancer [J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 26(1): 17-26.e6.
- [61] Hu Y, Sui X, 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.
- [62] Seppälä TT, Zimmerman JW, Sereni E, et al. Patient-derived organoid pharmacotyping is a clinically tractable strategy for precision medicine in pancreatic cancer [J]. *Ann Surg*, 2020, 272(3): 427-435.
- [63] Fan H, Demirci U, Chen P. Emerging organoid models: leaping forward in cancer research [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 142.
- [64] Mayadev JS, Ke G, Mahantshetty U, et al. Global challenges of radiotherapy for the treatment of locally advanced cervical cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2022, 32(3): 436-445.
- [65] Zhang J, Qin L, Chen HM, et al. Overall survival, locoregional recurrence, and distant metastasis of definitive concurrent chemoradiotherapy for cervical squamous cell carcinoma and adenocarcinoma: before and after propensity score matching analysis of a cohort study [J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(6): 1808-1820.
- [66] Tempfer CB, Tischoff I, Dogan A, et al. Neuroendocrine carcinoma of the cervix: a systematic review of the literature [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 530.
- [67] Ehmann S, Sassine D, Straubhar AM, et al. Gastric-type adenocarcinoma of the cervix: Clinical outcomes and genomic drivers [J]. *Gynecol Oncol*, 2022, 167(3): 458-466.
- [68] Limaïem F, Mahdy H. Cervical clear cell carcinoma [M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
- [69] 李跃波, 凌斌. 子宫颈癌手术治疗及放化疗新观点 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2024, 40(1): 29-31.
- [70] 刘萍, 白惠君. 子宫颈癌的免疫治疗 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2024, 40(1): 41-44.
- [71] 子宫颈癌抗血管生成药物临床应用指南 (2023年版) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2023, 39(12): 1201-1209.
- [72] Tiriác H, Belleau P, Engle DD, et al. Organoid profiling identifies common responders to chemotherapy in pancreatic cancer [J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(9): 1112-1129.
- [73] 张乾乾, 白桦, 王梦欣, 等. 子宫颈癌新辅助化疗敏感性预测 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2023, 39(7): 687-692.
- [74] Tiriác H, Belleau P, Engle DD, et al. Organoid profiling identifies common responders to chemotherapy in pancreatic cancer [J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(9): 1112-1129.
- [75] Wensink GE, Elias SG, 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.
- [76] Ren X, Chen W, Yang Q, et al. Patient-derived cancer organoids for drug screening: Basic technology and clinical application [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37(8): 1446-1454.
- [77] Dijkstra KK, Cattaneo CM, Weeber F, et al. Generation of tumor-reactive T cells by co-culture of peripheral blood lymphocytes and tumor organoids [J]. *Cell*, 2018, 174(6): 1586-1598.e12.
- [78] Della Corte CM, Barra G, Ciaramella V, et al. Antitumor activity of dual blockade of PD-L1 and MEK in NSCLC patients derived three-dimensional spheroid cultures [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 253.
- [79] Dong J, Holthaus D, Peters C, et al. $\gamma\delta$ T cell-mediated cytotoxicity against patient-derived healthy and cancer cervical organoids [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1281646.
- [80] Neal JT, Li X, Zhu J, et al. Organoid modeling of the tumor immune microenvironment [J]. *Cell*, 2018, 175(7): 1972-1988.e16.
- [81] Qiu J, Qu X, Wang Y, et al. Single-cell landscape highlights heterogenous microenvironment, novel immune reaction patterns, potential biomarkers and unique therapeutic strategies of cervical squamous carcinoma, human papillomavirus-associated (HPVA) and Non-HPVA adenocarcinoma [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(10): e2204951.
- [82] Gunti S, Hoke ATK, Vu KP, et al. Organoid and spheroid tumor models: techniques and applications [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(4): 874.
- [83] Aboulkheyr Es H, Montazeri L, Aref AR, et al. Personalized cancer medicine: an organoid approach [J]. *Trends Biotechnol*, 2018, 36(4): 358-371.

(2024-04-11 收稿)