

卵巢癌类器官的建立及其在药物测试中的应用进展



陈 栋^{1, 2}, 时艳芳³, 刘宇辰²

1. 北京大学深圳医院甲状腺乳腺外科 (广东深圳 518036)
2. 深圳大学第一附属医院深圳市转化医学研究院 (广东深圳 518035)
3. 平邑县中医医院妇科 (山东临沂 276000)

【摘要】卵巢癌是女性生殖系统中常见的恶性肿瘤, 发病率逐年上升。传统的肿瘤细胞系和动物模型由于自身缺陷难以反映患者肿瘤的真实特征, 导致在这两种模型中试验有效的药物难以用于临床实践。肿瘤类器官是近年来的前沿研究领域, 它能够高度还原体内肿瘤的生物特征, 精确预测患者对药物治疗的反应, 为肿瘤的基础研究和临床研究提供了新的体外模型。本文聚焦于卵巢癌类器官的建立及其在药物测试中的最新研究进展作一综述。

【关键词】卵巢癌; 类器官; 药物测试; 肿瘤; 精准医疗

Progress in the development of ovarian cancer organoids and their application in drug testing

Dong CHEN^{1, 2}, Yan-Fang SHI³, Yu-Chen LIU²

1. Department of Thyroid and Breast Surgery, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, Guangdong Province, China
 2. Institute of Shenzhen Translational Medicine, The First Affiliated Hospital of Shenzhen University, Shenzhen 518035, Guangdong Province, China
 3. Department of Gynecology, Pingyi Country Traditional Chinese Medicine Hospital, Linyi 276000, Shandong Province, China
- Corresponding author: Yu-Chen LIU, E-mail: liuyuchenmdcg@163.com

【Abstract】Ovarian cancer has been one of the most malignant cancers in women, with the incidence increasing year by year. The most universally used preclinical models, cancer cell lines, and mouse models have many drawbacks making them fundamentally limited in representing the real characteristics of cancer. Numerous anticancer drugs developed from screening cancer cell lines and mouse models have failed in clinical trials. Organoids have been the focus of significant research in recent years, they can replicate the biological features of the parental tumor, and predict individual patient's response to anticancer drugs. Organoids provide a new in vitro model for basic research and clinical treatment of cancer. In this review, we will focus on the latest progress in the establishment of ovarian cancer organoids and their

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202105038

基金项目: 国家自然科学基金 (81773257)

通信作者: 刘宇辰, 博士, 副研究员, 硕士研究生导师, E-mail: liuyuchenmdcg@163.com

application for anticancer drug screening.

【Keywords】Ovarian cancer; Organoid; Drug testing; Tumor; Precision medicine

卵巢癌是严重威胁生命健康的恶性肿瘤，死亡率居女性恶性肿瘤首位。由于早期临床症状的隐匿性或非特异性，超过 80% 的患者直到癌转移或晚期才被诊断出来。大多数卵巢癌表现为上皮性卵巢癌 (epithelial ovarian cancer, EOC)，其中 75% 的 EOC 患者被诊断为高级别浆液性卵巢癌 (high-grade serous ovarian cancer, HGSOC)，死亡率高达 80%^[1]。早期诊断的缺乏以及术后化疗效果差等原因，导致过去几十年卵巢癌患者的整体生存率提升有限^[2]，寻找与开发新的治疗方案是当前卵巢癌研究和治疗的热点和难点。

传统二维培养的肿瘤细胞系和肿瘤异种移植动物模型作为临床前研究模型被广泛使用，但都存在一定的缺陷。二维培养的肿瘤细胞操作简单，适用于高通量药物筛选，但在长期的培养过程中丧失了肿瘤的异质性，无法模拟患者体内肿瘤的复杂结构、病理特征、基因型以及细胞间的信号通路^[3]。源自患者的异种移植模型虽然能够模拟亲本肿瘤的特征，维持肿瘤异质性和基因组稳定性，但其构建效率低、耗时长、费用昂贵、存在种属差异，也不适合高通量药物筛选^[4]。

近年来，肿瘤类器官培养技术的出现与发展为肿瘤研究带来了全新的临床前研究模型。类器官是在体外对干细胞或器官祖细胞进行诱导分化形成的，在结构和功能上类似目标器官或组织的三维细胞复合体，具有稳定的表型和遗传学特征，能够在体外长期传代培养。肿瘤类器官模型不仅能够展现其来源肿瘤的病理学特征，保持基因表达的稳定性，还能精确地预测患者对抗肿瘤药物的反应。目前已经报道了膀胱癌^[5]、胃癌^[6]、前列腺癌^[7]、胰腺癌^[8]、肝癌^[9]、乳腺癌^[10]、子宫内膜癌^[11]、结肠癌^[12]等多种肿瘤类器官模型。研究表明这些肿瘤类器官从组织病理学特征、基因拷贝数变化和基因突变类型等方面都能够高度还原在体肿瘤的特征，是目前肿瘤基础研究和临床应用相互转换的桥梁。借助于肿瘤类器官库的建立，及其对药物杀伤效果预测的准确性，可以在制定肿瘤患者治疗策略前，一方面通过检测肿瘤类器官的突变类型，确定可能起作用的候选药；

另一方面利用肿瘤类器官对药物进行筛选，获得在类器官上对肿瘤有杀伤作用而对健康组织毒副作用较小的药物，进而应用于临床，实现肿瘤的个体化治疗。近年来，卵巢癌类器官的构建及应用研究取得了重要成果 (图 1)。本文围绕卵巢癌类器官模型的建立、鉴定及其在药物测试中的最新研究进展作一综述。

1 卵巢癌类器官的建立

与细胞系的培养方式不同，类器官是将组织或器官分离出的多能干细胞或器官祖细胞置于基质胶中进行三维培养。培养基中需要添加多种生长因子、抑制因子、激素等为类器官提供类似在体的生长环境。2009年，Hans等通过向培养基中加入表皮生长因子、Wnt (wingless/integration-1) 信号激动剂、R-脊椎蛋白 1 (roof plate-specific spondin 1, R-spondin-1) 和骨形成蛋白信号抑制剂头蛋白 (noggin) 等培养出小肠类器官^[13]。2011年，其团队再次通过引入烟酰胺、成纤维细胞生长因子、胃泌素、p38 抑制剂 SB202190、间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, Alk) 抑制剂 A83-01 等成功培养出小肠和结肠的多种疾病类器官模型^[12]。

近年来相继报道了卵巢癌类器官培养体系的建立和应用。2018年，Hill等利用 22 名 HGSOC 患者的肿瘤标本建立了 33 个类器官系，这些类器官来源于原发性、转移性以及复发性肿瘤部位提取的实体瘤，同时，他们从提取的腹水或胸膜液中培养出类器官，成功率接近 100%，与其他肿瘤类器官培养组分相似，HGSOC 类器官培养基中也需要添加 R-spondin-1，这表明该类器官的生长是 Wnt 通路依赖的^[14]。2019年，Kopper等利用 32 位患者的肿瘤样本分别建立了 56 个类器官系，几乎涵盖了 EOC 的所有亚型^[15]。除了建立常见的 HGSOC 类器官，该团队也成功培养出低级别恶性亚型如低级别浆液性癌 (low-grade serous carcinoma, LGSC) 类器官和透明细胞癌 (clear cell carcinoma, CCC) 类器官。患者的原发肿瘤以及不同位置的转移灶都可以用于构建类

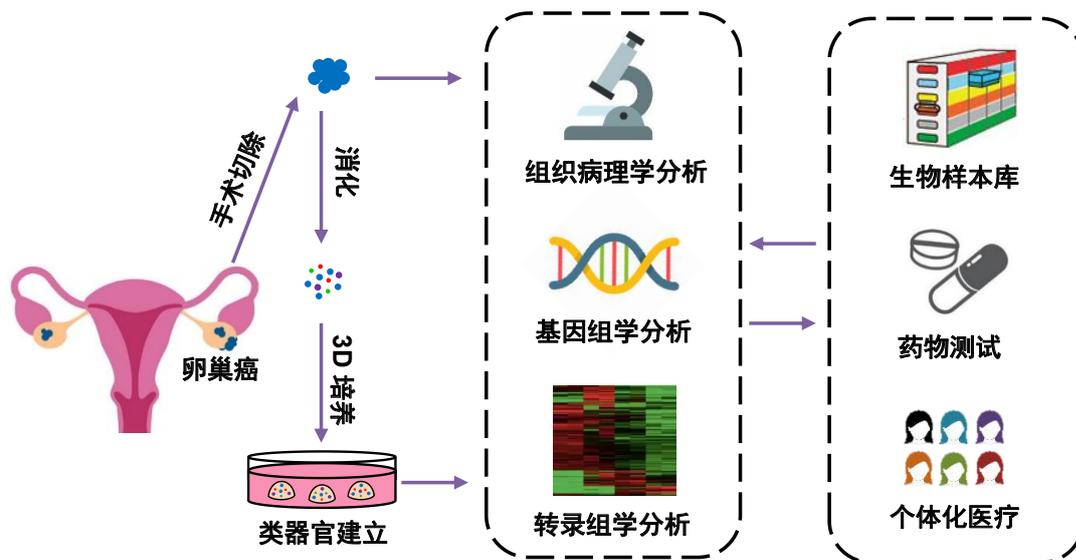


图1 卵巢癌类器官模型的建立、鉴定以及在药物测试中的应用研究流程图

Figure 1. The establishment and identification of ovarian cancer organoid model and its application research model diagram in drug testing

器官，表明该模型是卵巢癌异质性研究的潜在材料^[15]。研究发现在培养基中添加皮质醇、毛喉素和神经调节蛋白-1因子能够显著提高卵巢癌类器官构建的成功率，但Wnt因子不是必需的^[15]。优化后的培养基可使卵巢癌类器官长期、稳定传代培养，并像细胞系一样低温冻存和高效复苏^[15]。Maenhoudt等测试多种培养基成分发现神经调节蛋白-1是EOC类器官生长的关键因子，而且还能增加EOC类器官的传代数^[16]。Hoffmann等发现Wnt信号途径的激活会导致HGSOC类器官生长停滞，表明低量的Wnt环境有利于HGSOC类器官的长期稳定生长^[17]。另一项研究成功培养出I-III期不同亚型的卵巢癌类器官，建系成功率约为80%，其与先前报道的主要区别在于培养基中没有添加烟酰胺、神经调节蛋白-1、皮质醇和毛喉素因子，而加入了胃泌素和胰岛素生长因子^[18]。卵巢癌类器官的构建方法并不唯一，不同的培养基组分会导致建系效率和成功率有所差异。个性化的培养方式也有利于建立不同亚型的卵巢癌类器官用于科学研究和临床试验。

2 卵巢癌类器官重现肿瘤组织的表型和基因型

类器官是由不同类型细胞构成的复杂三维结

构，需对培养的肿瘤类器官进行身份验证以确定其是否能够维持亲本肿瘤的特征。通常从基因型和表型两个方面来鉴定类器官与原始肿瘤的同源性。基因型上常用全基因组或者全外显子组测序的方法来表征肿瘤组织和对应类器官在拷贝数改变和体细胞突变上的一致性。表型上可以通过苏木精和伊红（hematoxylin-eosin staining, H&E）染色和免疫组织化学染色对肿瘤组织和对应的类器官进行组织病理学分析，以确定类器官的表型是否与其来源的肿瘤一致。

Hill等根据H&E染色发现HGSOC类器官与亲本肿瘤在形态学和细胞学上相匹配，亲本肿瘤和其产生的类器官都表现出广泛的核多态性以及突出的核仁和致密的染色质，重现了HGSOC的细胞学特征^[14]。免疫组织化学染色发现类器官和亲本肿瘤在标志蛋白的表达上也相符。例如，大多数HGSOC的肿瘤组织以及对应的类器官对苗勒管的标志物配对盒基因8（paired-box 8, PAX8）都呈阳性反应，在HGSOC类器官中检测到突变型p53的免疫阳性显色同样也存在于其对应的肿瘤样本中。通过全外显子测序分析发现，HGSOC类器官与亲本肿瘤中基因突变相似度的中位数为98.2%。卵巢癌和类器官在基因突变谱上的高度一致性表明HGSOC类器官可作为评估亲

本肿瘤 DNA 损伤修复缺陷的模型。另一项研究建立的不同病理学亚型的 EOC 类器官表现出广泛的形态学差异, 转移癌产生的类器官也与在体的癌灶在病理学上表现出高度的一致性^[15]。EOC 类器官重现了亲本肿瘤的基因突变和拷贝数变异模式, 即使经长时间传代培养后, 亲本肿瘤中的基因突变和基因拷贝数变异在类器官中仍然得到了较好的维持^[15]。EOC 类器官还能够重现疾病的细胞和分子表型, 并显示出亲本肿瘤中存在的非典型性和蛋白质标志物表达^[16]。低覆盖率的全基因组测序表明, 肿瘤中的绝大多数体细胞拷贝数改变同样保留在相应的类器官中。全外显子测序发现绝大多数遗传改变都同时存在于原发肿瘤和对应的类器官中^[16]。此外, 近期两项研究也发现患者来源的卵巢癌类器官高度重现了原始肿瘤的基因组学特征^[18-19]。以上研究表明, 患者卵巢癌衍生的类器官能够高度还原体内肿瘤的形态特征、疾病特征和基因组构成。

异质性被认为是癌症治疗失败的主要原因, 建立个体化的临床前模型对于预测癌症的药物反应和制定有效的治疗策略至关重要。肿瘤异质性不仅表现在不同患者之间的差异, 还表现在同一患者体内不同肿瘤细胞生长和转移的差异, 其导致患者的肿瘤生长速度、侵袭能力、药物敏感性和预后都存在显著差异^[20]。异质性同样是卵巢癌的重要临床特征, 研究表明卵巢癌类器官能够反映患者体内肿瘤的异质性特征^[15,21]。Kopper 等通过对原发性和转移性的卵巢癌类器官进行拷贝数变异分析发现, 患者肿瘤的拷贝数变化只存在于转移部位, 而且这些拷贝数变异在肿瘤和相应的类器官之间高度保守, 说明卵巢癌在进化过程中的不同时间点基因组发生了改变, 而且卵巢癌类器官可以精确反映肿瘤的异质性^[15]。通过单细胞 DNA 测序分析发现卵巢癌类器官本身的异质性与原始肿瘤样本具有很大的相似性, 表明类器官可以用作研究卵巢癌异质性的有效工具^[15]。

3 卵巢癌类器官在抗肿瘤药物测试中的应用

新药研发是一个复杂、漫长、耗资巨大, 且失败率较高的过程。由于缺乏可靠的疾病模型, 利用肿瘤细胞系和动物模型开发的大多数药物在临床试验中被证实无效^[22-23]。化疗是临床治疗卵巢癌的重要手段, 近年来针对卵巢癌患者的分

子靶向治疗也显示出了广阔的应用前景, 然而, 靶向药物仅对部分患者有效, 患者对化学药物的敏感度也存在差异。肿瘤类器官作为新的临床前疾病模型在临床治疗药物筛选上具有巨大的潜力和价值。基因组分析发现高达 50% 的 HGSOC 患者具有 DNA 修复缺陷, 通常是乳腺癌 1 号基因 (breast cancer 1, BRCA1) 或乳腺癌 2 号基因 (breast cancer 2, BRCA2) 突变引起的。Hill 等通过测试 22 名患者肿瘤组织制备的 33 例 HGSOC 类器官在同源重组和复制叉保护上的缺陷发现, 无论发生哪一种 DNA 修复基因突变, 类器官中同源重组功能的缺陷都与聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 [poly(ADP-ribose)polymerase, PARP] 抑制剂的敏感性相关, 因此 PARP 抑制剂可能是这些患者的潜在治疗药物^[14]。此外, 复制叉保护的功能缺陷也与卡铂、细胞周期检测点激酶 1 (checkpoint kinase 1, CHK1) 和共济失调毛细血管扩张突变基因 Rad3 相关激酶 (ataxia telangiectasia and Rad3 related, ATR) 抑制剂的敏感性相关^[14]。与基因组分析方法相比, 基于类器官模型进行功能测定能更准确地预测临床治疗效果。将卵巢癌类器官的基因组分析和功能测试相结合, 可以更好地识别靶向 DNA 损伤和修复缺陷。Kopper 等利用 56 例患者的卵巢癌类器官, 测定了其对于临床治疗方案中常用的铂类与紫杉醇类和非铂类药物的敏感性, 以及在复发性疾病中获得的化学耐药性, 研究发现不同患者来源的卵巢癌类器官对药物的反应存在明显差异, 显示出类器官对药物反应的多样化, 表明卵巢癌类器官有望作为预测患者临床化疗效果的临床前模型^[15]。

近期的几项研究也显示了卵巢癌类器官作为临床前模型的潜在价值。Maenhoudt 等通过测试临床常用的化疗药物 (紫杉醇、卡铂、阿霉素、吉西他滨) 在 HGSOC 类器官中的反应发现, 卵巢癌类器官对化疗药物表现出特异的敏感性, 不同药物对同一患者来源的类器官也产生差异化的效果, 表明卵巢癌衍生的类器官对于药物筛选具有潜在的适用性^[16]。另一项研究纳入了 23 名经全基因组测序的卵巢癌患者, 他们的卵巢癌类器官维持了原始肿瘤病变的基因组特征, 并重现了患者对新辅助卡铂与紫杉醇联合治疗的反应, 研究还发现卵巢癌类器官对化疗药物和靶向药物的反应表现出患者间和肿瘤内部对药物反应的异质性^[19]。此

外, Nanki 等利用 23 种 FDA 批准的药物在原发性卵巢癌患者制备的类器官上进行了敏感性测试, 表明这些类器官培养物可用于筛选有效的个性化的治疗药物^[18]。Chen 等开发了以 HGSOE 恶性渗出标本为原料的类器官培养模型, 这种标本可以在体外快速产生类器官, 并至少能存活 6 天^[24]。使用这些类器官进行药物敏感性试验可以筛选出具有治疗潜力的药物, 有助于筛选新药或为现有的治疗方案提供个性化的选择。

近年来, 卵巢癌类器官的相关研究都显示出其在临床药物治疗效果预测上的巨大潜力, 表明以卵巢癌类器官进行药物测试指导个体化临床治疗的思路具有实践价值。鉴于卵巢癌类器官对体内肿瘤的基因表达谱和临床特征的保持, 可以对患者肿瘤来源的类器官进行大规模培养, 并进行高通量药物筛选, 以找到适合每位患者的最佳治疗方案。

4 结语

卵巢癌类器官是卵巢癌病变组织的潜在“替身”, 它能够精确还原患者体内肿瘤的复杂结构、功能特征以及对药物的反应, 进而成为患者个性化治疗的临床前模型, 极大推动卵巢癌转化医学和精准医学的发展进程。类器官培养技术还可从正常组织、癌前病变、低度恶性肿瘤到高度恶性肿瘤的过程中培养不同类型的类器官, 用于分析基因突变和病理特征, 实现早预防、早发现、早治疗, 对于卵巢癌的早期筛查具有重要意义。

目前的类器官模型仍存在缺陷, 如其本质仍是体外模型, 缺乏与肿瘤微环境成分(如基质、血管、免疫细胞、微生物群等)的相互作用。相关研究提出通过类器官与生物工程技术相结合(如类器官芯片)来克服上述缺陷。未来的挑战是将微环境的成分与卵巢癌类器官进行共培养, 开发出更贴合生理状态的模型, 以分析感染物、免疫系统和癌症进展之间的联系。尽管目前肿瘤类器官技术仍存在一定局限, 尚需进一步优化以用于疾病建模和个性化医疗, 但类器官仍是肿瘤基础研究和转化医学研究中的重要工具, 有助于推动卵巢癌个体化精准医疗的发展。

参考文献

1 Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer[J]. CA Cancer J Clin, 2011,

61(3): 183–203. DOI: [10.3322/caac.20113](https://doi.org/10.3322/caac.20113).

- 2 Timmermans M, Sonke GS, van de Vijver KK, et al. No improvement in long-term survival for epithelial ovarian cancer patients: a population-based study between 1989 and 2014 in the Netherlands[J]. Eur J Cancer, 2018, 88: 31–37. DOI: [10.1016/j.ejca.2017.10.030](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.10.030).
- 3 Domcke S, Sinha R, Levine DA, et al. Evaluating cell lines as tumour models by comparison of genomic profiles[J]. Nat Commun, 2013, 4: 2126. DOI: [10.1038/ncomms3126](https://doi.org/10.1038/ncomms3126).
- 4 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. DOI: [10.15252/embj.2019101654](https://doi.org/10.15252/embj.2019101654).
- 5 Lee SH, Hu W, Matulay JT, et al. Tumor evolution and drug response in patient-derived organoid models of bladder cancer[J]. Cell, 2018, 173(2): 515–528. DOI: [10.1016/j.cell.2018.03.017](https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.017).
- 6 Yan HH, 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. DOI: [10.1016/j.stem.2018.09.016](https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.09.016).
- 7 Gao D, Vela I, Sboner A, et al. Organoid cultures derived from patients with advanced prostate cancer[J]. Cell, 2014, 159(1): 176–187. DOI: [10.1016/j.cell.2014.08.016](https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.08.016).
- 8 Boj SF, Hwang CI, Baker LA, et al. Organoid models of human and mouse ductal pancreatic cancer[J]. Cell, 2015, 160(1–2): 324–338. DOI: [10.1016/j.cell.2014.12.021](https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.12.021).
- 9 Broutier L, Mastrogianni G, Versteegen MM, et al. Human primary liver cancer-derived organoid cultures for disease modeling and drug screening[J]. Nat Med, 2017, 23(12): 1424–1435. DOI: [10.1038/nm.4438](https://doi.org/10.1038/nm.4438).
- 10 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. DOI: [10.1016/j.cell.2017.11.010](https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.010).
- 11 Boretto M, Maenhoudt N, Luo X, et al. Patient-derived organoids from endometrial disease capture clinical heterogeneity and are amenable to drug screening[J]. Nat Cell Biol, 2019, 21(8): 1041–1051. DOI: [10.1038/s41556-019-0360-z](https://doi.org/10.1038/s41556-019-0360-z).
- 12 Sato T, Stange DE, Ferrante M, et al. Long-term expansion of epithelial organoids from human colon, adenoma, adenocarcinoma, and Barrett's epithelium[J].

- Gastroenterology, 2011, 141(5): 1762–1772. DOI: [10.1053/j.gastro.2011.07.050](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.07.050).
- 13 Sato T, Vries RG, Snippert HJ, et al. Single Lgr5 stem cells build crypt–villus structures in vitro without a mesenchymal niche[J]. Nature, 2009, 459(7244): 262–265. DOI: [10.1038/nature07935](https://doi.org/10.1038/nature07935).
- 14 Hill SJ, Decker B, Roberts EA, et al. Prediction of DNA repair inhibitor response in short–term patient–derived ovarian cancer organoids[J]. Cancer Discov, 2018, 8(11): 1404–1421. DOI: [10.1158/2159-8290.CD-18-0474](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0474).
- 15 Kopper O, de Witte CJ, Löhmußaar K, et al. An organoid platform for ovarian cancer captures intra– and interpatient heterogeneity[J]. Nat Med, 2019, 25(5): 838–849. DOI: [10.1038/s41591-019-0422-6](https://doi.org/10.1038/s41591-019-0422-6).
- 16 Maenhoudt N, Defraye C, Boretto M, et al. Developing organoids from ovarian cancer as experimental and preclinical models[J]. Stem Cell Rep, 2020, 14(4): 717–729. DOI: [10.1016/j.stemcr.2020.03.004](https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2020.03.004).
- 17 Hoffmann K, Berger H, Kulbe H, et al. Stable expansion of high–grade serous ovarian cancer organoids requires a low–Wnt environment[J]. EMBO J, 2020, 39(6): e104013. DOI: [10.15252/embj.2019104013](https://doi.org/10.15252/embj.2019104013).
- 18 Nanki Y, Chiyoda T, Hirasawa A, et al. Patient–derived ovarian cancer organoids capture the genomic profiles of primary tumours applicable for drug sensitivity and resistance testing[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 12581. DOI: [10.1038/s41598-020-69488-9](https://doi.org/10.1038/s41598-020-69488-9).
- 19 de Witte CJ, 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. DOI: [10.1016/j.celrep.2020.107762](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107762).
- 20 Mcgranahan N, Swanton C. Clonal heterogeneity and tumor evolution: past, present, and the future[J]. Cell, 2017, 168(4): 613–628. DOI: [10.1016/j.cell.2017.01.018](https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.01.018).
- 21 Maru Y, Tanaka N, Itami M, et al. Efficient use of patient–derived organoids as a preclinical model for gynecologic tumors[J]. Gynecol Oncol, 2019, 154(1): 189–198. DOI: [10.1016/j.ygyno.2019.05.005](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.05.005).
- 22 Mak IW, Evaniew N, Ghert M. Lost in translation: animal models and clinical trials in cancer treatment[J]. Am J Transl Res, 2014, 6(2): 114–118. DOI: [10.2147/OTT.S64230](https://doi.org/10.2147/OTT.S64230).
- 23 Horvath P, Aulner N, Bickle M, et al. Screening out irrelevant cell–based models of disease[J]. Nat Rev Drug Discov, 2016, 15(11): 751–769. DOI: [10.1038/nrd.2016.175](https://doi.org/10.1038/nrd.2016.175).
- 24 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. DOI: [10.1016/j.ygyno.2020.03.026](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.03.026).

收稿日期: 2021 年 05 月 24 日 修回日期: 2021 年 07 月 30 日
本文编辑: 曹越 李阳

引用本文: 陈栋, 时艳芳, 刘宇辰. 卵巢癌类器官的建立及其在药物测试中的应用进展 [J]. 医学新知, 2021, 31(4): 279–284. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202105038](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202105038)
Chen D, Shi YF, Liu YC. Progress in the development of ovarian cancer organoids and their application in drug testing[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2021, 31(4): 279–284. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202105038](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202105038)