

# 转移性结直肠癌类器官的应用与展望



崔经纬<sup>1</sup>, 王梦杰<sup>1</sup>, 秦富豪<sup>1</sup>, 王璐<sup>2,3</sup>, 樊志敏<sup>2,3</sup>

1. 南京中医药大学附属南京中医院肛肠科 (南京 210022)
2. 江苏省中医肛肠疾病临床医学创新中心 (南京 210022)
3. 南京中医肛肠疾病临床医学研究中心 (南京 210022)

**【摘要】** 结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是当前最常见的恶性肿瘤之一, 具有较高的发病率和死亡率。50% 以上的患者最终会出现肿瘤转移, 且转移性结直肠癌 (metastatic colorectal cancer, mCRC) 患者对大部分药物敏感性不高, 导致患者预后较差。虽然利用细胞系和患者源性异种移植模型进行 mCRC 的研究已较为成熟, 但两者仍有较大的局限性。而患者来源肿瘤类器官作为患者衍生的三维培养物, 具有模拟肿瘤体内特征、保留肿瘤细胞异质性、培养周期短及易于保存等优势, 在 mCRC 的基础研究、药物作用机制的阐释、新药开发和个体化治疗等方面均展示出了极大的应用价值。本文概述了近年类器官技术在 mCRC 领域中的研究和挑战, 旨在阐明类器官在 mCRC 中的研究价值, 为后续研究提供方向。

**【关键词】** 转移性结直肠癌; 类器官; 结直肠癌; 结直肠肿瘤类器官; 患者源性异种移植; 患者肿瘤类器官

## Applications and perspectives of metastatic colorectal cancer organoids

CUI Jingwei<sup>1</sup>, WANG Mengjie<sup>1</sup>, QIN Fuhao<sup>1</sup>, WANG Lu<sup>2,3</sup>, FAN Zhimin<sup>2,3</sup>

1. Department of Anorectal, Nanjing Hospital of Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210022, China

2. Jiangsu Clinical Innovation Center for Anorectal Diseases of T.C.M, Nanjing 210022, China

3. Nanjing Clinical Medical Research Center for Traditional Chinese Medicine Anorectal Diseases, Nanjing 210022, China

Corresponding author: FAN Zhimin, Email: fanzm711@163.com

**【Abstract】** Currently, colorectal cancer (CRC) is one of the most malignancies in the world, with high rates of morbidity and mortality. More than 50% of patients will eventually develop tumor metastasis, and patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) are not sensitive to most drugs, leading to a poorer prognosis for patients. Although studies of mCRC using patient-derived cancer cells and patient-derived xenografts (PDX) are mature, both still have limitations. However, patient-derived organoids (PDO) has the benefits of duplicating the immune circumstance of real tumor in vivo, preserving tumor heterogeneity, short culture cycles and easy preservation. And it has shown great application value in the fundamental study of mCRC, explanation of the mechanism of drug action, development of new drugs and

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202308038

基金项目: 江苏省重点研发计划社会发展项目 (BE2021611)

通信作者: 樊志敏, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, Email: fanzm711@163.com

individualized treatment. In order to explain the importance of organoids in mCRC research and offer directions for future research, this paper summarizes the recent studies and difficulties of organoid technology in recent years.

**【Keywords】** Metastatic colorectal cancer; Organoids; Colorectal cancer; Colorectal cancer organoids; Patient-derived xenografts; Patients-derived organoids

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 在所有恶性肿瘤中发病率排名第三, 癌症相关死亡率排名第二<sup>[1]</sup>。远处转移是引起 CRC 患者死亡的主要原因, 常见累及部位为肝脏 (50%) 和腹膜 (25%)<sup>[2]</sup>。虽然手术切除、放化疗、靶向治疗和免疫治疗能显著延长患者生存期, 但对转移性结直肠癌 (metastatic colorectal cancer, mCRC) 的疗效依然较为有限, 5 年生存率低于 20%<sup>[3]</sup>。作为新型的肿瘤研究技术, 类器官平台可探究肿瘤转移机制、开发新药、制定个体化治疗方案, 从而找到预防 CRC 转移以及治疗 mCRC 的方法, 以延长患者生存期。作者团队已对原位 CRC 类器官模型的构建与应用现状进行过综述<sup>[4]</sup>, 现为了更好地运用类器官技术研究 mCRC 的发生与治疗, 本文主要从类器官在 mCRC 微环境以及药物研发等方面的应用作一综述。

## 1 类器官的建立与发展

类器官是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高效地生长形成由多种细胞类型组成的三维器官型结构。在结直肠领域, 2009 年 Hans Clevers 团队<sup>[5]</sup>首次利用小鼠 *Lgr5*<sup>+</sup> 干细胞在体外培育出了具有小肠绒毛和隐窝结构的肠道类器官; 2011 年, Jung 等<sup>[6]</sup>和 Sato 等<sup>[7]</sup>分别成功培养出了人结直肠类器官和人结直肠肿瘤类器官 (colorectal cancer organoids, CCO), 结直肠类器官技术在此基础上开始迅速发展。2015 年 Hans Clevers 团队<sup>[8]</sup>又首次建立了 CRC 及其相对应的正常组织的类器官生物样本库。随着各个实验室类器官库逐步建立, 类器官研究 CRC 的优势也逐渐显现出来。与类器官技术相比, 虽然细胞系的培养和维持成本较低, 但从肿瘤产生细胞系的效率较低, 在传代培养中往往会失去原始供体的异质性, 且在特定 CRC 亚型、早期阶段或在精准医学应用中研究机制的能力有限<sup>[9-10]</sup>。患者源性异种移植 (patient-derived xenografts, PDX) 模型可以较好地解决上

述问题, 最大化地保留供体异质性, 但 PDX 存在建立周期长、所需费用高昂、高通量药物难以筛选等缺陷<sup>[11-12]</sup>。而类器官具有保留原始肿瘤细胞组成、模拟肿瘤体内特征并保留肿瘤细胞异质性、培养周期短、能进行高通量药物筛选等优势<sup>[13-15]</sup>, 并可从腹水、手术切除带瘤肠管和肝脏等途径获取 CRC 并培养成类器官, 以准确模拟药物在患者体内对 CRC 发生、发展和转移中的干预作用, 为 mCRC 患者提供更为有效的治疗方法。

## 2 类器官在 mCRC 微环境中的研究

目前运用类器官研究 mCRC 机制的相关研究较少, 且主要集中在微环境对 mCRC 发生的影响。肿瘤微环境由癌症相关成纤维细胞、免疫细胞、间质细胞和细胞外基质等构成, 并能够影响 CRC 的发生、进展、转移和耐药。患者肿瘤类器官 (patients-derived organoids, PDO) 能保留肿瘤异质性, 在培养过程中加入不同培养液, 通过与其它组织共培养可以模拟不同的肿瘤微环境, 用于 CRC 转移机制的基础研究。Takeda 等<sup>[16]</sup>使用 CRISPR-Cas9 技术干预 PDO, 构建了对 CRC 相关基因的验证平台, 为研究单个基因突变导致 mCRC 的发生奠定了基础。O'Rourke 等<sup>[17]</sup>采用小鼠和类器官构建了免疫活性 CCO 模型, 能够灵活、快速和低成本地模拟 CRC 的所有阶段, 可用于探究 CRC 发生和转移的基因改变以及测试 CRC 与微环境的相互作用。*Lgr5* 阳性表达的 CRC 干细胞被认为是肿瘤生长和转移的关键, Fumagalli 等<sup>[18]</sup>通过小鼠 CRC 细胞模型和 PDX 模型研究 CRC 转移的原始细胞, 发现大多数转移的是 *Lgr5* CRC, 且转移后的 *Lgr5* CRC 能够恢复干细胞特性。为了验证含有干细胞诱导因子的肿瘤微环境是否对 *Lgr5* 的 CRC 可塑性起决定性作用, Fumagalli 等将鼠 *Lgr5* 的 CRC 在无任何干细胞诱导因子的培养基中培养成 CCO 后, 发现 *Lgr5* CCO 可以不依赖于微环境的方式成为癌症干细胞。同样, Drost 等<sup>[19]</sup>在培养 KRAS<sup>G12D</sup>、APC<sup>KO</sup>、P53<sup>KO</sup> 和

SMAD4<sup>KO</sup> 共同突变的肠道类器官时发现, 其可在缺乏所有干细胞诱导因子的情况下生长并能够表现出较强的侵袭性。Devarasetty 等<sup>[20]</sup> 开发了一种包含人原代肝细胞、间充质干细胞和结直肠癌肝转移 (colorectal liver metastasis, CRLM) 的类器官模型, 作为 CRLM 的肿瘤基质模型, 能较好地阐明 CRLM 与微环境之间的相互作用。Subtil 等<sup>[21]</sup> 创建了第一个人树突状细胞与 CRLM 类器官共培养的 3D 模型, 发现相较于成熟的人树突状细胞, 未成熟的人树突状细胞更靠近肿瘤边界, 且与 CRLM 共培养的树突状细胞刺激同种异体 T 细胞增殖能力较弱。该研究提出 CRLM 类器官较强的免疫抑制作用可能与入树突状细胞被肿瘤微环境排斥有关。Laoukili 等<sup>[22]</sup> 从 12 名患者中生成了一个由 35 个原发性 CRC 和 59 个相配对的结直肠癌腹膜转移 (colorectal peritoneal metastases, CRPM) 组成的类器官生物库并进行肿瘤免疫微环境对比研究, 确定了 CRC 和 CRPM 之间肿瘤微环境的主要差异。

微环境能影响肿瘤的生物行为, 肿瘤细胞也能够改变周围微环境, 相较于细胞系模型中每一个细胞都能够接受相同的外界刺激, 结合微流控芯片等技术, 选择不同的培养基并与其他组织共培养模拟肿瘤体内微环境是类器官研究 mCRC 的一大优势, 通过该技术可更好地研究肿瘤微环境对 CRC 发生、进展、转移和耐药等生物学行为的作用以及 mCRC 对周围微环境的影响<sup>[23-24]</sup>。

### 3 抗肿瘤药物作用于 mCRC 类器官的研究进展

#### 3.1 mCRC 类器官在药物作用机制及毒性中的应用

将 mCRC 类器官与正常组织共同培养, 加入抗癌药物后观察对细胞表达的影响, 可进一步探究药物对肿瘤的作用机制以及评估药物毒副作用, 为临床选择药物提供更好的思路。Betge 等<sup>[25]</sup> 使用图像分析法系统地分析了 11 例未经治疗 CCO 的异质性及其对药物的反应, 实验观察到类器官的大小与 IGF1R 信号活性升高呈正相关, 且对 IGF1R 和 MEK 的阻断敏感, 确定了癌症类器官形态变化的两个关键轴, 并发现了它们潜在生物学行为和按照关键轴变化的类器官药理反应, 进一步明确了药物在体内的作用机理及用于治疗

复杂 mCRC 患者的可行性。在临床实践中, 对于采用联合治疗方案的患者, 无法评估单一药物的治疗价值, 现在通过使用 PDO 系统可测试单一药物的疗效。Yao 等<sup>[26]</sup> 在 23 个 PDO 上进行了联合方案与单一药物疗效的对比测试, 发现两者效果基本一致, 可用于支持采用单一药物治疗部分 mCRC 的临床方案, 从而显著减少患者因全身治疗引起的毒副作用, 改善生活质量, 延长生存期。Devarasetty 等<sup>[20]</sup> 培养了包含肝细胞的 CRLM 类器官, 能够模仿 CRLM 天然的体内环境, 用于在患者用药前或药物研发中测定药物的肝毒性, 以及肝细胞代谢对药物作用机制的影响。

化疗作为肿瘤治疗体系的重要方法, 也是 CRC 晚期及术后的主要治疗措施。但化疗所致的相关不良反应如恶心呕吐、腹泻、骨髓抑制等可给患者带来身心的双重打击, 且严重不良反应需减少化疗药量, 甚至中断治疗, 大大增加了潜在的进展风险。因此, 明确化疗药物的作用机制, 减少化疗的不良反应, 对于完善 mCRC 治疗体系具有重要意义。mCRC 类器官能更好用于观察药物对肿瘤基因表达的影响, 进一步明确药物的作用机理, 同时可以把药物用于与正常组织共培养的 mCRC 类器官中, 通过对药物的肿瘤抑制作用和细胞毒性进行对比分析以优化治疗方案。

#### 3.2 类器官在新药和新治疗方案开发中的应用

类器官作为新药和新治疗方案开发的优秀临床前模型, 不仅能够模拟药物在人体内的反应, 还能增加成功率, 节约成本。Bruun 等<sup>[27]</sup> 用 CRLM 类器官建立了一个分析 mCRC 药物基因组学的平台, 结果显示患者对几种尚未批准用于 mCRC 的抗癌药物和无明确靶点向的药物具有敏感性, 并且大多数药物在人体内和类器官中的反应模式一致, 此发现对于 mCRC 新型药物和疗法的开发具有重要意义。Okamoto 等<sup>[28]</sup> 从 21 例患者中培养了 72 个 PDO, 通过 RNA 测序, 发现了原发性和 mCRC 之间 *OLFM4* 等基因的表达差异, 进一步证明导致 mCRC 耐药性的原因与原发性和 mCRC 之间的异质性相关。Sogawa 等<sup>[29]</sup> 使用具有干细胞特性的 mCRC 类器官进行顺铂、伊马替尼和 5-氟尿嘧啶的耐药性测试, 发现这些药物不仅可以杀死部分肿瘤细胞, 同时还能够激发剩余耐药肿瘤细胞的侵袭性, 可用于指导 FOLFOX 化

疗方案的临床应用, 以及为预防肿瘤转移新药的研发提供了新的研究方向。

Cioce 等<sup>[30]</sup>将原发的 CRC、CRLM 与 CRLM 临近的正常肝组织培养为类器官并进行 RNA 测序、通路富集分析、主要成分分析, 结果显示虽然 RNA 测序结果表明原发 CRC 与 CRLM 的差异表达基因较少, 但主要成分分析显示 CRLM 与 CRLM 临近正常肝组织的相似性高于原发肿瘤, 提示 mCRC 会获得周围组织一些特性, 并失去原发 CRC 的一些特征。Cioce 基于此推测, 宿主组织基因的过度表达可能是完成转移的一个条件, 干扰宿主组织的基因表达可能会成为预防 CRC 转移的新策略。Ubink 等<sup>[31]</sup>从恶性腹水和切除的腹膜中培养了 5 种肿瘤类器官, 用于体外腹腔热灌注化疗技术模型中, 以评估类器官对丝裂霉素 C 与奥沙利铂的敏感性, 测试丝裂霉素 C 与 ATR 抑制剂联合治疗的效果, 并对腹腔热灌注化疗技术中 ATR 抑制剂的最佳给药时机、剂量和给药途径做了进一步研究, 可完善腹腔热灌注化疗方案以更好控制 CRPM, 延长患者生存期。Boos 等<sup>[32]</sup>在经化疗后因转录组学改变而非基因突变产生耐药性的 *KRAS* 突变 CRLM 类器官中加入 Aurora 激酶 A 后, 发现了 PDO 中 *MYC*、*E2F1* 以及干扰素相关基因表达下调, 并恢复 CRLM 对药物的敏感性。Laoukili 等<sup>[22]</sup>通过对 CRPM 类器官进行分子分析, 发现 CRPM 耐奥沙利铂的主要机制——谷氨酸-半胱氨酸连接酶高表达, 并提出了与降低肿瘤还原能力药物联合使用的治疗策略来抑制耐药性。同时, Laoukili 通过类器官药物的筛选验证, 表明即使在短期暴露下, 奥沙利铂与氧化还原靶向药物的联合治疗也能够产生持久的抗肿瘤作用。Küçüköse 等<sup>[33]</sup>建立了一个 DNA 错配修复系统正常和缺陷 PDO 库, 并测试了它们对 mCRC 常用药物的反应, 发现 DNA 错配修复系统状态与 PDO 的药物敏感性无关, 相反突变的原癌基因是影响 mCRC 药物敏感性的关键。

类器官平台能够用于检测诊疗规范以外药物的敏感性, 以及从不同的角度研究 mCRC 的耐药机制, 为开发新药、指导临床联合用药提供了新思路。总之, PDO 能通过模拟药物在人体内的作用, 并进行高通量的药物测试, 以准确评估药物的疗效, 从而显著缩短临床前试验周期, 降低开发成本和风险, 提高成功率, 扭转目前新药研发

缺乏优秀临床前模型的局面, 为新药研发和新诊疗方案的提出提供最优质的平台。

### 3.3 类器官在个性化治疗和精准治疗中的应用

超过一半的 CRC 会发生远处转移<sup>[34]</sup>。尽管治疗 mCRC 的药物较多, 但部分患者对指南上的药物不敏感, 或者随着用药时间的延长, 逐渐对可用的药物产生耐药性, 从而影响患者的生存率。PDO 能模拟肿瘤体内特征并保留肿瘤细胞的异质性, 2018 年 *Science* 报道了首个 PDO 药敏临床疗效观察试验, 取得了 88% 阳性预测值和 100% 阴性预测值的研究结果, 且现有研究能基于多药耐药性 mCRC 类器官进行基因组测定、药物敏感性分析和临床预后预测, 使患者在 2 个月左右能得到个性化治疗方案, 以延长生存期<sup>[27,35-38]</sup>。Ganesh 等<sup>[39]</sup>对患者的 CRC 和正常组织切片进行了 *LICAM* 免疫组织化学分析, 结果显示 *LICAM* 在正常结肠上皮细胞中未检测到, 但在原发性 CRC 侵袭前沿的某些细胞中表达。同时, Ganesh 还用原发性 CRC 和 CRLM 类器官进行验证, 发现 *LICAM* 基因表达在腺瘤的产生中并非必需, 而对于肿瘤的远处转移是必需的。Ganesh 的实验也证明进入 *LICAM* 高表达状态是具有不同基因型的肿瘤细胞在转移和治疗过程中存活的基本条件。Cave 等<sup>[40]</sup>则在缺氧的微环境中培养出了 *LICAM* 或 *CXCR4* 高表达的 CCO, 发现这种基因高表达的 CCO 增殖能力下降, 但侵袭能力明显增强。因此, *LICAM* 和 *CXCR4* 的表达产物可作为 mCRC 潜在治疗靶点, 用于常规治疗后的 CRC 患者, 从而预防肿瘤转移与侵袭。

总之, 运用类器官技术不仅可对 mCRC 的特异性表达基因谱进行分析, 以发现特定治疗靶点和预后标志物, 还能单独为患者进行药物敏感性检测, 进而为 mCRC 患者提供精准的个性化治疗, 减少药物副作用, 降低肿瘤耐药性和复发率, 以延长患者的生存期。

## 4 挑战与局限

尽管 mCRC 类器官在癌症研究和临床应用中显示出了强大的潜力, 但类器官平台仍然存在许多缺点。类器官的培养条件需要优化, 其中缺乏基质细胞和许多生长因子, 难以准确模拟肿瘤微环境<sup>[41]</sup>。而且相同亚型的肿瘤在同种培养基中还

不能培养出具有相似表型的类器官，不同亚型的肿瘤也难以准确地配置相应的培养基，且在不同亚型肿瘤共同培养过程中也会存在优势亚型，这些均可能影响肿瘤机制的研究和药物敏感性的测试并干扰实验结果<sup>[42]</sup>。此外，类器官的生产非常昂贵，由于复杂的类器官培养系统，现阶段还无法进行大规模培养以降低成本。为了在类器官技术方面取得进一步进展，必须改善培养条件，建立标准化方案，才能更好地研究 CRC 转移的机制和研发药物<sup>[13]</sup>。

## 5 结语

为了弥补类器官平台的缺陷，研究人员将类器官技术与其他技术相结合，以尝试完全地模拟、调控 mCRC 微环境和 mCRC 发展过程。将类器官技术与微流控芯片技术相结合是目前类器官发展的主流方向，成熟的类器官芯片技术可以构建并实时调控肿瘤微环境，能对类器官进行大批培养、实时监测、动态分析以及高通量药敏测试，研究不同组织、器官对肿瘤类器官生长和转移的影响，还可以模拟灌注血管，帮助类器官克服营养供应的障碍，研究抗血管药物对肿瘤类器官的抑制作用<sup>[43-47]</sup>。此外，4D 成像技术、3D 生物打印技术、异种移植技术、CRISPR-Cas9、scRNA-seq 和气-液界面等技术的发展也促进了 mCRC 类器官的应用与发展。尽管仍存在挑战，但类器官在治疗 mCRC 方面具有相当大的潜力，已逐渐成为研究肿瘤的首选。

总之，类器官技术可以模拟 mCRC 体内特征并保留 mCRC 细胞的异质性，具有与原始肿瘤相同的细胞组成，与患者 mCRC 保持高度的同源性，能灵活、快速地模拟 CRC 发生、发展和转移的所有阶段，并能够通过结合其他技术，在探究肿瘤转移的机制、开发新药、减少药物毒副反应、制定个体化治疗方案等方面都产生极大价值。

## 参考文献

- Baidoun F, Elshiyw K, Elkeraiye Y, et al. Colorectal cancer epidemiology: recent trends and impact on outcomes[J]. *Curr Drug Targets*, 2021, 22(9): 998-1009. DOI: [10.2174/1389450121999201117115717](https://doi.org/10.2174/1389450121999201117115717).
- Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *Ca Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132. DOI: [10.3322/caac.21338](https://doi.org/10.3322/caac.21338).
- Biller LH, Schrag D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review[J]. *JAMA*, 2021, 325(7): 669-685. DOI: [10.1001/jama.2021.0106](https://doi.org/10.1001/jama.2021.0106).
- 李志利, 王璐, 王玉婷, 等. 类器官模型在结直肠癌研究中的应用[J]. *医学新知*, 2023, 33(1): 62-67. [Li ZL, Wang L, Wang YT, et al. Application of organoid models in colorectal cancer research[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2023, 33(1): 62-67.] DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202208031](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202208031).
- 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).
- Jung P, Sato T, Merlos-Suárez A, et al. Isolation and in vitro expansion of human colonic stem cells[J]. *Nat Med*, 2011, 17(10): 1225-1227. DOI: [10.1038/nm.2470](https://doi.org/10.1038/nm.2470).
- 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).
- 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. DOI: [10.1016/j.cell.2015.03.053](https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.03.053).
- Avolio M, Trusolino L. Rational treatment of metastatic colorectal cancer: a reverse tale of men, mice, and culture dishes[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(7): 1644-1660. DOI: [10.1158/2159-8290.CD-20-1531](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-1531).
- Di Nicolantonio F, Vitiello PP, Marsoni S, et al. Precision oncology in metastatic colorectal cancer—from biology to medicine[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(8): 506-525. DOI: [10.1038/s41571-021-00495-z](https://doi.org/10.1038/s41571-021-00495-z).
- Invrea F, Rovito R, Torchiario E, et al. Patient-derived xenografts (PDXs) as model systems for human cancer[J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2020, 63: 151-156. DOI: [10.1016/j.copbio.2020.01.003](https://doi.org/10.1016/j.copbio.2020.01.003).
- John T, Kohler D, Tsao M, et al. The ability to form primary tumor xenografts is predictive of increased risk of disease recurrence in early-stage non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(1): 134-141. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-10-2224](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-2224).

- 13 Luo L, Ma Y, Zheng Y, et al. Application progress of organoids in colorectal cancer[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 815067. DOI: [10.3389/fcell.2022.815067](https://doi.org/10.3389/fcell.2022.815067).
- 14 Li Y, Tang P, Cai S, et al. Organoid based personalized medicine: from bench to bedside[J]. *Cell Regen*, 2020, 9(1): 21. DOI: [10.1186/s13619-020-00059-z](https://doi.org/10.1186/s13619-020-00059-z).
- 15 He X, Jiang Y, Zhang L, et al. Patient-derived organoids as a platform for drug screening in metastatic colorectal cancer[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 11: 1190637. DOI: [10.3389/fbioe.2023.1190637](https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1190637).
- 16 Takeda H, Kataoka S, Nakayama M, et al. CRISPR-Cas9-mediated gene knockout in intestinal tumor organoids provides functional validation for colorectal cancer driver genes[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(31): 15635-15644. DOI: [10.1073/pnas.1904714116](https://doi.org/10.1073/pnas.1904714116).
- 17 O'Rourke KP, Loizou E, Livshits G, et al. Transplantation of engineered organoids enables rapid generation of metastatic mouse models of colorectal cancer[J]. *Nat Biotechnol*, 2017, 35(6): 577-582. DOI: [10.1038/nbt.3837](https://doi.org/10.1038/nbt.3837).
- 18 Fumagalli A, Oost KC, Kester L, et al. Plasticity of lgr5-negative cancer cells drives metastasis in colorectal cancer[J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 26(4): 569-578. DOI: [10.1016/j.stem.2020.02.008](https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.02.008).
- 19 Drost J, van Jaarsveld RH, Ponsioen B, et al. Sequential cancer mutations in cultured human intestinal stem cells[J]. *Nature*, 2015, 521(7550): 43-47. DOI: [10.1038/nature14415](https://doi.org/10.1038/nature14415).
- 20 Devarasetty M, Wang E, Soker S, et al. Mesenchymal stem cells support growth and organization of host-liver colorectal-tumor organoids and possibly resistance to chemotherapy[J]. *Biofabrication*, 2017, 9(2): 21002. DOI: [10.1088/1758-5090/aa7484](https://doi.org/10.1088/1758-5090/aa7484).
- 21 Subtil B, Iyer KK, Poel D, et al. Dendritic cell phenotype and function in a 3D co-culture model of patient-derived metastatic colorectal cancer organoids[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1105244. DOI: [10.3389/fimmu.2023.1105244](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1105244).
- 22 Laoukili J, Constantinides A, Wassenaar ECE, et al. Peritoneal metastases from colorectal cancer belong to consensus molecular subtype 4 and are sensitised to oxaliplatin by inhibiting reducing capacity[J]. *Br J Cancer*, 2022, 126(12): 1824-1833. DOI: [10.1038/s41416-022-01742-5](https://doi.org/10.1038/s41416-022-01742-5).
- 23 胡亮, 裴雪涛, 李艳华. 肠器官芯片构建技术及应用研究进展[J]. *军事医学*, 2023, 47(8): 561-565. [Hu L, Pei XT, Li YH. Development and application of intestine-on-a-chip technology[J]. *Military Medical Sciences*, 2023, 47(8): 561-565.] DOI: [10.7644/j.issn.1674-9960.2023.08.001](https://doi.org/10.7644/j.issn.1674-9960.2023.08.001).
- 24 王亚清, 陶婷婷, 秦建华. 类器官芯片[J]. *中国科学: 生命科学*, 2023, 53(2): 211-220. [Wang YQ, Tao TT, Qin JH. Organoid chip[J]. *Chinese Science: Life Sciences*, 2023, 53(2): 211-220.] <http://qikan.cqvip.com/Qikan/Article/Detail?id=7109065849>.
- 25 Betge J, Rindtorff N, Sauer J, et al. The drug-induced phenotypic landscape of colorectal cancer organoids[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 3135. DOI: [10.1038/s41467-022-30722-9](https://doi.org/10.1038/s41467-022-30722-9).
- 26 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. DOI: [10.1016/j.stem.2019.10.010](https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.10.010).
- 27 Bruun J, Kryeziu K, Eide PW, et al. Patient-derived organoids from multiple colorectal cancer liver metastases reveal moderate intra-patient pharmacotranscriptomic heterogeneity[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(15): 4107-4119. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-19-3637](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3637).
- 28 Okamoto T, Duverle D, Yaginuma K, et al. Comparative analysis of patient-matched pdos revealed a reduction in olf4-associated clusters in metastatic lesions in colorectal cancer[J]. *Stem Cell Reports*, 2021, 16(4): 954-967. DOI: [10.1016/j.stemcr.2021.02.012](https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2021.02.012).
- 29 Sogawa C, Eguchi T, Namba Y, et al. Gel-Free 3D tumoroids with stem cell properties modeling drug resistance to cisplatin and imatinib in metastatic colorectal cancer[J]. *Cells*, 2021, 10(2): 344. DOI: [10.3390/cells10020344](https://doi.org/10.3390/cells10020344).
- 30 Ciocce M, Fumagalli MR, Donzelli S, et al. Interrogating colorectal cancer metastasis to liver: a search for clinically viable compounds and mechanistic insights in colorectal cancer patient derived organoids[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 170. DOI: [10.1186/s13046-023-02754-6](https://doi.org/10.1186/s13046-023-02754-6).
- 31 Ubink I, Bolhaqueiro ACF, Elias SG, et al. Organoids from colorectal peritoneal metastases as a platform for improving hyperthermic intraperitoneal chemotherapy[J]. *Br J Surg*, 2019, 106(10): 1404-1414. DOI: [10.1002/bjs.11206](https://doi.org/10.1002/bjs.11206).
- 32 Boos SL, Loevenich LP, Vosberg S, et al. Disease modeling on tumor organoids implicates aurka as a therapeutic

- target in liver metastatic colorectal cancer[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2022, 13(2): 517–540. DOI: [10.1016/j.jcmgh.2021.10.008](https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2021.10.008).
- 33 Küçükköse E, Wensink GE, Roelse CM, et al. Mismatch repair status in patient-derived colorectal cancer organoids does not affect intrinsic tumor cell sensitivity to systemic therapy[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(21): 5434. DOI: [10.3390/cancers13215434](https://doi.org/10.3390/cancers13215434).
- 34 Helling TS, Martin M. Cause of death from liver metastases in colorectal cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(2): 501–506. DOI: [10.1245/s10434-013-3297-7](https://doi.org/10.1245/s10434-013-3297-7).
- 35 Mo S, Tang P, Luo W, et al. Patient-derived organoids from colorectal cancer with paired liver metastasis reveal tumor heterogeneity and predict response to chemotherapy[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(31): e2204097. DOI: [10.1002/advs.202204097](https://doi.org/10.1002/advs.202204097).
- 36 Ooft SN, Weeber F, Dijkstra KK, et al. Patient-derived organoids can predict response to chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(513): eaay2574. DOI: [10.1126/scitranslmed.aay2574](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aay2574).
- 37 Narasimhan V, Wright JA, 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. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-20-0073](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-0073).
- 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. DOI: [10.1126/science.aao2774](https://doi.org/10.1126/science.aao2774).
- 39 Ganesh K, Basnet H, Kaygusuz Y, et al. L1CAM defines the regenerative origin of metastasis-initiating cells in colorectal cancer[J]. *Nat Cancer*, 2020, 1(1): 28–45. DOI: [10.1038/s43018-019-0006-x](https://doi.org/10.1038/s43018-019-0006-x).
- 40 Cave DD, Hernando-Momblona X, Sevillano M, et al. Nodal-induced L1CAM/CXCR4 subpopulation sustains tumor growth and metastasis in colorectal cancer derived organoids[J]. *Theranostics*, 2021, 11(12): 5686–5699. DOI: [10.7150/thno.54027](https://doi.org/10.7150/thno.54027).
- 41 Ji DB, Wu AW. Organoid in colorectal cancer: progress and challenges[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(16): 1971–1977. DOI: [10.1097/CM9.0000000000000882](https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000882).
- 42 Yan H, Siu HC, Ho SL, et al. Organoid cultures of early-onset colorectal cancers reveal distinct and rare genetic profiles[J]. *Gut*, 2020, 69(12): 2165–2179. DOI: [10.1136/gutjnl-2019-320019](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320019).
- 43 Jin Y, Kim J, Lee JS, et al. Vascularized liver organoids generated using induced hepatic tissue and dynamic liver-specific microenvironment as a drug testing platform[J]. *Adv Funct Mater*, 2018, 28(37): 15. DOI: [10.1002/adfm.201801954](https://doi.org/10.1002/adfm.201801954).
- 44 Shirure VS, Bi Y, Curtis MB, et al. Tumor-on-a-chip platform to investigate progression and drug sensitivity in cell lines and patient-derived organoids[J]. *Lab Chip*, 2018, 18(23): 3687–3702. DOI: [10.1039/c8lc00596f](https://doi.org/10.1039/c8lc00596f).
- 45 Zhang YS, Aleman J, Shin SR, et al. Multisensor-integrated organs-on-chips platform for automated and continual in situ monitoring of organoid behaviors[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(12): E2293–E2302. DOI: [10.1073/pnas.1612906114](https://doi.org/10.1073/pnas.1612906114).
- 46 孟繁露, 韩益明, 修继冬, 等. 高通量自动化类器官芯片研究进展 [J]. *天津医药*, 2024, 52(1): 1–3. [Meng FL, Han YM, Xiu JD, et al. Advances in high-throughput automated organoid-on-a-chip system[J]. *Tianjin Medical Journal*, 2024, 52(1): 1–3.] DOI: [10.11958/20231474](https://doi.org/10.11958/20231474).
- 47 Saorin G, Caligiuri I, Rizzolio F. Microfluidic organoids-on-a-chip: the future of human models[J]. *Cell Dev Biol*. 2023, 144: 41–54. DOI: [10.1016/j.semcd.2022.10.001](https://doi.org/10.1016/j.semcd.2022.10.001).

收稿日期: 2023 年 08 月 29 日 修回日期: 2023 年 12 月 09 日  
本文编辑: 桂裕亮 曹越

引用本文: 崔经纬, 王梦杰, 秦富豪, 等. 转移性结直肠癌类器官的应用与展望[J]. *医学新知*, 2024, 34(6): 692–698. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202308038](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202308038)  
Cui JW, Wang MJ, Qin FH, et al. Applications and perspectives of metastatic colorectal cancer organoids[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2024, 34(6): 692–698. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202308038](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202308038)