

三阴性乳腺癌类器官模型的构建及其应用

柳思恒^{1*}, 韩捷^{2#}, 王宇飞²

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁市第一人民医院乳腺外科, 山东 济宁

收稿日期: 2026年7月4日; 录用日期: 2026年7月28日; 发布日期: 2026年8月5日

摘要

三阴性乳腺癌(Triple-Negative Breast Cancer, TNBC)是一种高侵袭性且预后较差的乳腺癌亚型, 目前没有治疗有效的靶点, 而针对其他类型乳腺癌的靶向药物往往对这种乳腺癌无效。类器官(Organoids)作为一种新型的体外细胞培养模型, 因结构和功能与人体器官高度相似, 在疾病建模、药物研发、精准医疗等方面拥有广泛的应用前景。本文系统综述了TNBC类器官模型的建立方式、构建方法、应用实例、应用方向及未来展望等内容进行阐述, 在介绍TNBC类器官建立过程中所用到的组织来源、样本制备、培养基种类、培养条件等注意事项的基础上, 着重分析了各种生物材料的应用; 从类器官模型能够再现肿瘤特性、能够用于药物筛选及预测治疗反应、具有模拟体内微环境的功能等方面详述其应用; 介绍了肿瘤微环境对类器官模型产生的影响, 针对临床转化中存在的问题, 分析了类器官模型应用于临床治疗时应注意的一些问题。同时本文论述了TNBC类器官的构建策略与应用前景, 并对其在个体化治疗中的潜力进行了展望。

关键词

三阴性乳腺癌, 类器官模型, 药物筛选, 个体化医疗, 肿瘤微环境

Construction and Application of the Organoid Model for Triple-Negative Breast Cancer

Siheng Liu^{1*}, Jie Han^{2#}, Yufei Wang²

¹Clinical College of Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Breast Surgery, Jining First People's Hospital, Jining Shandong

Received: July 4, 2026; accepted: July 28, 2026; published: August 5, 2026

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 柳思恒, 韩捷, 王宇飞. 三阴性乳腺癌类器官模型的构建及其应用[J]. 临床个性化医学, 2026, 5(4): 91-99.
DOI: 10.12677/jcpm.2026.54228

Abstract

Triple-negative breast cancer (TNBC) is a highly aggressive subtype of breast cancer with unfavorable prognosis. Currently, there are no effective therapeutic targets for TNBC, and targeted drugs effective against other breast cancer subtypes often fail to exert efficacy in TNBC treatment. Organoids, as a novel in vitro cell culture model, possess high structural and functional similarity to human organs, thereby holding broad application prospects in disease modeling, drug development, precision medicine, and other fields. This review systematically elaborates on the establishment methods, construction protocols, application cases, research directions, and future prospects of TNBC organoid models. On the basis of introducing key considerations in the establishment of TNBC organoids—including tissue sources, sample preparation, types of culture media, and culture conditions—it focuses on analyzing the application of various biomaterials. Furthermore, it details the applications of organoid models from three aspects: their capacity to recapitulate tumor characteristics, their utility in drug screening and prediction of therapeutic responses, and their function in simulating the in vivo microenvironment. This review also discusses the impact of the tumor microenvironment on organoid models, analyzes critical issues requiring attention when applying these models to clinical treatment in light of challenges in clinical translation, and expounds on the construction strategies and application prospects of TNBC organoids, with an outlook on their potential in individualized therapy.

Keywords

Triple-Negative Breast Cancer, Organoid Model, Drug Screening, Personalized Medicine, Tumor Microenvironment

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

乳腺癌(Breast Cancer, BC)是中国女性最常见的恶性肿瘤,是年轻女性发病风险最高的恶性肿瘤之一。而具有高死亡率、易复发、易发生远处转移等临床特点的三阴性乳腺癌(Triple-Negative Breast Cancer, TNBC),则是一种带有复杂生物学特征的特殊乳腺癌亚型[1]。从病理染色报告单中发现病人乳房组织中的雌激素受体(Estrogen Receptor, ER)、孕激素受体(Progesterone Receptor, PR)、人表皮生长因子受体 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, HER-2)均为阴性,该患者就属于三阴性乳腺癌, 占有乳腺癌患者的 10%~15% [2]。因该类乳腺癌缺少 ER、PR 以及 HER2, 无雌激素、孕激素以及 HER-2 依赖性, 故对于传统激素类治疗以及靶向 HER-2 治疗均无效[3]。类器官模型(Organoid Model)是在体外细胞培养中模拟人的器官在空间结构及功能上的结构, 它是由干细胞或特殊的祖细胞经体外培养诱导分化, 在体外的一定条件下模拟该器官的发育, 最终形成与相应的器官的三维的细胞群体。当前, 器官模型作为越来越重要的新兴科研工具, 在疾病建模、药物研发、精准医疗、基础研究、替代动物试验等方面可发挥着重大作用。本文综述 TNBC 类器官模型的构建方法及应用实例, 介绍其用于药物筛选和治疗预测方面的潜力, 并概述模型构建的技术细节、应用方向、现存问题及研究展望, 为促进 TNBC 相关研究及临床应用提供参考。

2. 三阴性乳腺癌类器官模型的构建方法

2.1. 组织来源与样本制备

针对肿瘤生物学的研究中，如何保证其组织来源及样本制备的准确性将直接影响到建立体外模型的可靠性。现阶段，肿瘤类器官大多是从肿瘤手术切除组织获得。范洪凯等[4]从患者的原发肿瘤组织中获得组织来源，使用分离以及培养手段获得病人特有的高纯度类器官，以此作为新型的肿瘤生物学模型。

此外相比于传统手术切除组织获得，Liu S [5]等人专注于肿瘤的研究，克服了使用手术切除的肿瘤标本的方法的主要限制，证实了一种可以来源于肿瘤穿刺活检生成类器官的方法[5]。他们从患者的肿瘤组织中活检经过酶解得到单细胞或小细胞团，相信样本经过快速处理以保持细胞活性可以提高衍生效率。同样也有人试图通过癌症患者腹水或者胸水中分离出肿瘤细胞来建立类器官，并取得了不错的结果[6]。在该领域中，部分科研人员已经取得了进展，成功地培育出源自多种肿瘤类器官模型。TNBC 类器官模型的构建流程如图 1 所示。

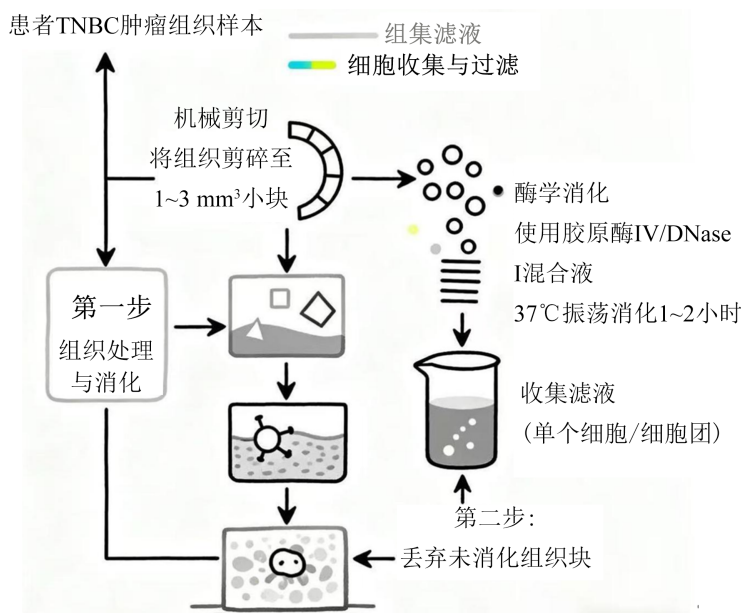


Figure 1. TNBC organoid model broussonetia papyrifera establishment process
图 1. TNBC 类器官模型构建流程

目前已发现其包括来源于消化系恶性肿瘤(如胃癌、结直肠癌、肝癌及胰腺癌) [7]-[11]、呼吸系的肺癌[12]及泌尿系的前列腺癌[13]等。

2.2. 培养基与培养条件

鉴于合适的培养基及培养条件对于构建三阴性乳腺癌类器官从而维持其稳定生长并再现类器官的功能是非常关键的，由 Rosenbluth 等人[14]所提出的培养基成分(包括表皮生长因子(Epidermal Growth Factor, EGF)、Noggin 蛋白)会影响类器官中存在的一些乳腺谱系的比例，在培养条件下，不会产生成熟的管腔细胞。因此，在定义类器官培养基组成时要保证类器官能够保有亲本肿瘤特征。未来可尝试将类器官与天然的或重组的基质组分共同开发，通过为类器官提供肿瘤生态位因子新策略[15]。同理，Sato 等[16]根据此前关于构建肠道类器官的研究发现单个 Lgr5 干细胞有重要作用，其认为，适于在没有间质微环境下应用的基础无血清培养基(如 EGF, N2, B27)，加上用来促进 Lgr5 干细胞自我更新与器官发生过程的相关

特异性生长因子(如 R-spondin, Wnt3a), 也可用来培养合适的类器官。Nguyen 和 Soragni [17]向我们展示了, 在构建患者肿瘤类器官时, 可以采用简便的环形结构, 并去掉这类技术的局限性。有助于表征组织病理学特征, 在介导物质交换、给药、高通量自动化药物筛选等方面有很大的作用。为了使 TBNC 类器官构建成功, 需要选择合适的培养基, 其中需含有关键的生长因子及营养物质来支撑相关细胞类型的生长与分化。而 TNBC 类器官培养基关键成分如图 2 所示。对于类器官发育及功能的影响有温度、湿度、气体环境等等, 可以将环境参数设置成更接近于体内环境的状态, 对类器官的培养条件做出进一步的改善, 从而得到较为近似体内肿瘤特性的体外模型。

类别	组分名称	作用
基础培养基	DMEM/F-12	提供细胞生长基础营养 (氨基酸、维生素、碳水化合物等)
	重组人表皮生长因子 (rhEGF)	促进上皮细胞增殖、维持类器官干性
核心生长因子	重组人成纤维细胞生长因子2 (rhFGF2)	刺激干细胞扩增, 维持类器官形态
	重组人肝细胞生长因子 (rhHGF)	促进类器官分支形成, 增强细胞迁移能力
信号通路抑制剂	A83-01 (TGE- β 受体抑制剂)	抑制TGE- β 通路诱导的细胞凋亡, 维持类器官干性
	SB202190 (p38 MAPK抑制剂)	减少应激反应, 提升类器官存活率
基质胶	Matrigel	模拟细胞外基质, 支撑类器官三维生长
抗生素	青霉素-链霉素双抗	抑制细菌污染

Figure 2. Key components of TNBC organoid culture medium
图 2. TNBC 类器官培养基关键成分

2.3. 生物材料的应用

在制作类器官的过程中, 肿瘤类器官技术通过三维培养模拟肿瘤微环境, 其中起着重要作用的是生物材料[18]。通过使用不同的生物材料可以模仿体内的微观环境, 并利用该微环境去提高类器官的生长和分化, 例如: 使用三维支架(3D Scaffolds), 以及添加一些具有生物活性的物质等[19]。Ma P 等[20]发现, 基于细胞外基质(Extracellular Matrix, ECM)的水凝胶(Hydrogel)可以用来构建个性化体外肿瘤模型, 其将肿瘤细胞、ECM 进行共培养、结合, 使模型更接近于体内肿瘤的情况。生物材料的应用有望克服传统模型局限, 成为连接实验与临床的强有力平台。

3. 三阴性乳腺癌类器官模型的应用

3.1. 基础生物学研究

TNBC 类器官可用于探究肿瘤的内部特征以及肿瘤进展, 而从病人分离出来的多细胞三维类器官能很好地模拟肿瘤的组织结构和功能。类器官可反映患者的肿瘤特性, 部分类器官可长时期培养且具有侵袭性 MYC 驱动基底样 BC 的特点, 证实主要由类似于 luminal 祖细胞(Luminal Progenitor cell, LP)的细胞

组成[21]。类器官是体外探索肿瘤微环境以及多种器官之间复杂的相互作用的一种方式,使其更全面地理解系统效应的潜能[22]。另外类器官能很好地模拟肿瘤微环境、研究疾病进展、评估长期治疗的影响。并且它可以通过共培养不同类型的细胞(如免疫细胞或病原体等)来探究感染因子、免疫系统反应和癌症进展之间的作用关系[23]。类器官可重现原始组织本身的特性,为研究某一种器官相关的疾病及寻找可能的治疗方法提出了一种创新的方法[24]。将来源于患者的乳腺癌类器官应用作为肿瘤生物学的探索手段,可用于肿瘤学相关领域的治疗方案的研发及个性化治疗策略的制定,同时作为开发新的三阴性乳腺癌治疗的手段之一。

3.2. 药物筛选与治疗反应

TNBC 是不可治愈且具有较差预后的乳腺癌亚型,主要归因于没有针对性的治疗方案可用。该病缺乏 ER、PR 和 HER2 表达,使用内分泌治疗和靶向 HER2 治疗效果甚微,而标准治疗方式是非特异性细胞毒性化疗[21]。类器官几乎能完全反映原始肿瘤组织的基因和蛋白组特性,能较好地反映原始组织的药物反应,验证了类器官在做疾病模型和药物筛选的优势[25][26]。目前已经有研究表明类器官可以用作药物筛选[27]。Xiao Y 等人[28]的研究发现使用极性代谢物和脂质组分析将 TNBC 分为 3 个代谢亚型,发现了潜在的治疗靶点:鞘氨醇-1-磷酸(S1P)和 N-乙酰天冬氨酸谷氨酸(NAAG),优化了 TNBC 转录组亚型分型体系,并提出潜在的新疗法。他们验证了靶向 S1P 对表达雄激素受体(Luminal Androgen Receptor, LAR)的 TNBC 肿瘤效果较好,对基底样免疫抑制(Basal-Like Immune-Suppressed, BLIS) TNBC 肿瘤,NAAG 靶向治疗可能较为有效,并再次肯定了根据代谢组学数据分析寻找治疗新靶点的有效性。

类器官化是一种功能完备且可预测性高的仿生技术,又因为其具有极大的异质性而比 2D 细胞系更为逼真地模拟出了人源肿瘤[29]。Camperer 等人[30]发现,不同的类器官类型对化疗药物表现出不同的敏感性,而且特定的类器官类型表现出对于化疗药物的抗药性。但当联合应用抑制机械信号传导和活化 YAP 的药物后,此类器官也恢复了对于化疗药物的敏感性。这进一步表明肿瘤类器官可作为一种进行研究乳腺癌特异性和测试治疗反应的有效模型。基于上述可判定药物的疗效,推测患者对药物的反应,并为临床个性化医疗提供可靠依据。

3.3. 个体化医疗的潜在应用

个性化医疗,也被称为精准医疗,是基于分子或者药物基因组学水平上精准描述疾病,针对每个病人设计合理的个体化诊疗方案[31]。一些研究发现,类器官具有形态、遗传特征和药物反应等方面高度一致的特点,类器官可用来制定个性化的治疗方案[32][33]。Bhatia S 及其团队[21]采用类器官模型详细阐述了 TNBC 的细胞亚型、基因表达谱、信号通路,并推测出 TNBC 细胞可能的起源以及其被激活的关键信号通路,从而开启了个性化医疗以及更好的治疗策略开发的可能性。

同时,范洪凯教授等[4]组成了 14 个类器官,经药物敏感实验验证来自不同患者的类器官对同一种药物的敏感程度存在差异,同样一种类器官来源自不同的患者却可能对不同的药物敏感。既证明了肿瘤患者的个体化药物治疗具有可行性,为以后开展个体化药物治疗提供依据。而类器官技术只是个性化医疗的最初探索阶段,从目前来说类器官技术距离真正意义上的个体化医疗还有较大的差距,要想完全代替传统意义上的标准化治疗还需时日[34]。但也不难看出类器官是基于患者体内诱导产生的人体细胞中培养形成的类器官模型,可以为未来的个性化医疗奠基,也可作为疾病的诊断和药物筛选的有效平台,有助于挖掘其深藏的生命谜团。

3.4. 模拟肿瘤微环境

肿瘤微环境(Tumor Microenvironment, TME)在肿瘤的形成和进展中扮演着至关重要的角色[35]。在肿

瘤生物学领域中, TME 对于弄清楚肿瘤的起源、发生和发展, 以及它的治疗方法都非常重要。而在过去的几年间, Kato 等人[16]通过对病人来源的类器官模型的研究结果发现, 把小肠隐窝中的 Lgr5 干细胞性状态暴露于特定的条件环境之下时, 它们可以在体外生成类器官模型, 并且这种类器官可以拥有类似于小肠隐窝和绒毛的特点, 甚至不需要使用到间质细胞巢的存在。为人类利用干细胞在外源性的环境下构建出类似的肿瘤微环境提供了一个可能。

目前很多研究表明, 三维培养体系(包括类器官)可以更精准地模拟体内肿瘤微环境[34] [36] [37]。

类器官与 TME 细胞共培养可用于研究 TME 临床特征, 如胰腺星状细胞与胰腺癌类器官共培养发现胰腺癌间质纤维增生以及具有分泌 IL-6 促进类器官增殖的胰腺癌的癌相关成纤维细胞(Carcinoma-associated Fibroblasts, CAF)亚型[38]; 患者来源肿瘤类器官(Patient-Derived Tumor Organoids, PDO)-CAF 共培养发现不同 CAF 亚型的不同生化途径和机制, 以及靶向支持肿瘤生长的 CAF 的方法[39], 虽然共培养系统还在发展过程中, 但是对其是否会对药物耐药性和治疗反应产生影响还有待确定[38]。卵巢癌球体模型体外研究发现显示细胞外囊泡(Extracellular Vesicle, EV)能够促进癌的发生, 并较能代表体内情况[40]。肿瘤球和类器官是癌症干细胞(Cancer Stem Cell, CSC)标记物[41], 其中 CD44 等标记物受上皮剪接调节蛋白(Epithelial Splicing Regulatory Protein 1, ESRP1)在乳腺癌细胞中调节[42], 转化生长因子(Transforming Growth Factor- β , TGF- β)通过诱导 δ EF1 和 SIP1 的表达而下调 ESRP2 [43]。随着类器官技术的发展, 类器官有望更好地模拟肿瘤本身的异质性, 促进肿瘤研究进展, 使肿瘤相关疾病的治疗得到更好的疗效。

4. TNBC 类器官模型临床转化的现实挑战

目前 TNBC 类器官模型在实际临床中面临着一系列的现实挑战。在建模时效方面, 常规培养至可检测大小需 4~6 周, 加之药筛附加时间总流程约 6~8 周, 远超癌症最佳治疗窗口, 尽管光学代谢成像(Optical Metabolic Imaging, OMI)技术可将判定时间缩至 72 小时、自动化平台有望压缩至 1 周, 但仍处于研究阶段[44]; 有报告指出, 采用专利培养基技术将 TNBC 建模成功率提升至 83%, 但周期瓶颈尚未得到根本解决[45]。此外, 单例培养及检测费用达数千至数万元, 且缺乏 TNBC 专属卫生经济学评估。由于培养基配方、Matrigel 批次差异、组织来源差异导致成功率波动(健康组织约 20.83%, 癌组织约 87.5%), 全球 43 个肿瘤类器官生物库中污染检测记录率仅 20.9%、复苏成功率记录率仅 4.7%, 且缺乏统一药敏判定标准[46] [47]。现有实验数据表明, 泛癌种 Meta 分析(19 项研究, 1864 例)总体一致性率 87%、敏感性 88%、特异性 85% [48]; 乳腺癌专项研究中 Vlachogiannis 等[49]报道 71 例敏感性 100%、准确性 93%。Liu 等[45]研究显示 12 例新辅助化疗后残留 TNBC 建模成功率 83%、药敏-临床符合率 70%, 但现有证据样本量偏小, 且缺少大规模前瞻性多中心验证, 相较胃肠道癌类器官, 目前已有 14 例(敏感性 100%、特异性 93%、阳性预测值 88%、阴性预测值 100%)及 71 例(敏感性 63.33%、特异性 94.12%、准确性 79.69%)的充分验证数据, TNBC 作为高度异质性癌种, 其预测效能的验证明显不足。美国 FDA 现代化法案 2.0 允许类器官等替代模型取代部分动物研究, 可推动相关方法的标准化及认证水平的提升[50], 但目前尚无类器官药敏检测获正式临床批准, GLP 认证标准也仍在制定中。时间窗口不匹配是 TNBC 类器官临床转化的最大现实瓶颈, 而非生物学预测准确性本身, 未来需开展大规模前瞻性临床试验、建立专属标准化质控体系并推动监管政策明确化, 方能实现从实验室工具到临床决策辅助手段的真正转化。

5. 小结与展望

三阴性乳腺癌类器官模型可凭借在组织模拟、培养体系构建及生物材料应用上的优势, 高保真复刻肿瘤微环境, 为基础研究、药物筛选及个体化治疗策略制定提供有力支撑, 且在疗效预测与耐药机理分析中展现出重要价值。但标准规范缺失、伦理合规等问题仍制约其临床转化, 未来需通过多中心协作推

进标准化建设、完善伦理监管机制、强化基础研究与临床实践的衔接,同时依托“类器官 + 多组学 + AI”融合模式,加速技术转化与推广,为三阴性乳腺癌及其他恶性肿瘤的精准医疗发展注入新动力。

基金项目

山东省医药卫生科技发展计划项目(批准号: 202204010550)资助的课题。

参考文献

- [1] Derakhshan, F. and Reis-Filho, J.S. (2022) Pathogenesis of Triple-Negative Breast Cancer. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **17**, 181-204. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-042420-093238>
- [2] Zagami, P. and Carey, L.A. (2022) Triple Negative Breast Cancer: Pitfalls and Progress. *npj Breast Cancer*, **8**, Article No. 95. <https://doi.org/10.1038/s41523-022-00468-0>
- [3] Newton, E.E., Mueller, L.E., Treadwell, S.M., Morris, C.A. and Machado, H.L. (2022) Molecular Targets of Triple-Negative Breast Cancer: Where Do We Stand? *Cancers*, **14**, Article 482. <https://doi.org/10.3390/cancers14030482>
- [4] 范洪凯, 管瑛瑛, 王路敏, 等. 胃癌类器官模型应用于个性化药物筛查的可行性[J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(25): 5345-5350.
- [5] Liu, S., Zhang, R., Liu, Y., Lin, X. and Chen, J. (2025) Cancer Patient-Derived Organoids: Novel Models for the Study of Natural Products. *International Journal of Biological Sciences*, **21**, 4485-4503. <https://doi.org/10.7150/ijbs.114373>
- [6] Choi, W., Kim, Y., Woo, S.M., Yu, Y., Lee, M.R., Lee, W.J., *et al.* (2023) Establishment of Patient-Derived Organoids Using Ascitic or Pleural Fluid from Cancer Patients. *Cancer Research and Treatment*, **55**, 1077-1086. <https://doi.org/10.4143/crt.2022.1630>
- [7] Ukai, S., Honma, R., Sakamoto, N., Yamamoto, Y., Pham, Q.T., Harada, K., *et al.* (2020) Molecular Biological Analysis of 5-Fu-Resistant Gastric Cancer Organoids; KHDRBS3 Contributes to the Attainment of Features of Cancer Stem Cell. *Oncogene*, **39**, 7265-7278. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-01492-9>
- [8] Mo, S., Tang, P., Luo, W., Zhang, L., Li, Y., Hu, X., *et al.* (2022) Patient-Derived Organoids from Colorectal Cancer with Paired Liver Metastasis Reveal Tumor Heterogeneity and Predict Response to Chemotherapy. *Advanced Science*, **9**, e2204097. <https://doi.org/10.1002/advs.202204097>
- [9] Rao, J., Song, C., Hao, Y., Chen, Z., Feng, S., Xu, S., *et al.* (2024) Leveraging Patient-Derived Organoids for Personalized Liver Cancer Treatment. *International Journal of Biological Sciences*, **20**, 5363-5374. <https://doi.org/10.7150/ijbs.96317>
- [10] Yang, H., Cheng, J., Zhuang, H., Xu, H., Wang, Y., Zhang, T., *et al.* (2024) Pharmacogenomic Profiling of Intra-Tumor Heterogeneity Using a Large Organoid Biobank of Liver Cancer. *Cancer Cell*, **42**, 535-551.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2024.03.004>
- [11] Watanabe, S., Yogo, A., Otsubo, T., Umehara, H., Oishi, J., Kodo, T., *et al.* (2022) Establishment of Patient-Derived Organoids and a Characterization-Based Drug Discovery Platform for Treatment of Pancreatic Cancer. *BMC Cancer*, **22**, Article No. 489. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09619-9>
- [12] Wang, H., Zhang, C., Peng, K., Chen, Z., Su, J., Li, Y., *et al.* (2023) Using Patient-Derived Organoids to Predict Locally Advanced or Metastatic Lung Cancer Tumor Response: A Real-World Study. *Cell Reports Medicine*, **4**, Article 100911. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100911>
- [13] Lee, J., Kim, Y., Lee, C., Jeon, S.S., Seo, H., Lee, J., *et al.* (2025) Generation of Prostate Cancer Assembloids Modeling the Patient-Specific Tumor Microenvironment. *PLOS Genetics*, **21**, e1011652. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1011652>
- [14] Rosenbluth, J.M., Schackmann, R.C.J., Gray, G.K., Selfors, L.M., Li, C.M., Boedicker, M., *et al.* (2020) Organoid Cultures from Normal and Cancer-Prone Human Breast Tissues Preserve Complex Epithelial Lineages. *Nature Communications*, **11**, Article No. 1711. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15548-7>
- [15] Fiorini, E., Veghini, L. and Corbo, V. (2020) Modeling Cell Communication in Cancer with Organoids: Making the Complex Simple. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **8**, Article ID: 166. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00166>
- [16] Sato, T., van Es, J.H., Snippert, H.J., Stange, D.E., Vries, R.G., van den Born, M., *et al.* (2011) Paneth Cells Constitute the Niche for Lgr5 Stem Cells in Intestinal Crypts. *Nature*, **469**, 415-418. <https://doi.org/10.1038/nature09637>
- [17] Nguyen, H.T.L. and Soragni, A. (2020) Patient-Derived Tumor Organoid Rings for Histologic Characterization and High-Throughput Screening. *STAR Protocols*, **1**, Article 100056. <https://doi.org/10.1016/j.xpro.2020.100056>
- [18] Zeng, G., Yu, Y., Wang, M., Liu, J., He, G., Yu, S., *et al.* (2024) Advancing Cancer Research through Organoid

- Technology. *Journal of Translational Medicine*, **22**, Article No. 1007. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05824-1>
- [19] Zhang, Z., Zhu, M., Luo, H., Zeng, F. and Qi, Z. (2025) Organoid Scaffold Materials: Research and Application. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **13**, Article ID: 1637456. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2025.1637456>
 - [20] Ma, P., Chen, Y., Lai, X., Zheng, J., Ye, E., Loh, X.J., *et al.* (2021) The Translational Application of Hydrogel for Organoid Technology: Challenges and Future Perspectives. *Macromolecular Bioscience*, **21**, e2100191. <https://doi.org/10.1002/mabi.202100191>
 - [21] Bhatia, S., Kramer, M., Russo, S., Naik, P., Arun, G., Brophy, K., *et al.* (2022) Patient-Derived Triple-Negative Breast Cancer Organoids Provide Robust Model Systems That Recapitulate Tumor Intrinsic Characteristics. *Cancer Research*, **82**, 1174-1192. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-21-2807>
 - [22] Wu, M., Huang, Q., Xie, Y., Wu, X., Ma, H., Zhang, Y., *et al.* (2022) Improvement of the Anticancer Efficacy of PD-1/PD-L1 Blockade via Combination Therapy and PD-L1 Regulation. *Journal of Hematology & Oncology*, **15**, Article No. 24. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01242-2>
 - [23] Zheng, X., Li, J., Sheng, J., *et al.* (2021) Exploration of Organoid in Breast Cancer Related Research. *Chinese Journal of Biotechnology*, **37**, 395-403.
 - [24] Bittman-Soto, X.S., Thomas, E.S., Ganshert, M.E., Mendez-Santacruz, L.L. and Harrell, J.C. (2024) The Transformative Role of 3D Culture Models in Triple-Negative Breast Cancer Research. *Cancers*, **16**, Article 1859. <https://doi.org/10.3390/cancers16101859>
 - [25] Yao, Q., Cheng, S., Pan, Q., Yu, J., Cao, G., Li, L., *et al.* (2024) Organoids: Development and Applications in Disease Models, Drug Discovery, Precision Medicine, and Regenerative Medicine. *MedComm*, **5**, e735. <https://doi.org/10.1002/mco2.735>
 - [26] O'Connell, L. and Winter, D.C. (2020) Organoids: Past Learning and Future Directions. *Stem Cells and Development*, **29**, 281-289. <https://doi.org/10.1089/scd.2019.0227>
 - [27] Luce, E. and Duclos-Vallee, J. (2025) Stem Cells and Organoids: A Paradigm Shift in Preclinical Models toward Personalized Medicine. *Pharmaceuticals*, **18**, Article 992. <https://doi.org/10.3390/ph18070992>
 - [28] Xiao, Y., Ma, D., Yang, Y., Yang, F., Ding, J., Gong, Y., *et al.* (2022) Comprehensive Metabolomics Expands Precision Medicine for Triple-Negative Breast Cancer. *Cell Research*, **32**, 477-490. <https://doi.org/10.1038/s41422-022-00614-0>
 - [29] Al-Kabani, A., Huda, B., Haddad, J., Yousuf, M., Bhurka, F., Ajaz, F., *et al.* (2025) Exploring Experimental Models of Colorectal Cancer: A Critical Appraisal from 2D Cell Systems to Organoids, Humanized Mouse Avatars, Organ-on-Chip, CRISPR Engineering, and AI-Driven Platforms—Challenges and Opportunities for Translational Precision Oncology. *Cancers*, **17**, Article 2163. <https://doi.org/10.3390/cancers17132163>
 - [30] Campaner, E., Zannini, A., Santorsola, M., Bonazza, D., Bottin, C., Cancila, V., *et al.* (2020) Breast Cancer Organoids Model Patient-Specific Response to Drug Treatment. *Cancers*, **12**, Article 3869. <https://doi.org/10.3390/cancers12123869>
 - [31] Stefanicka-Wojtas, D. and Kurpas, D. (2023) Personalised Medicine—Implementation to the Healthcare System in Europe (Focus Group Discussions). *Journal of Personalized Medicine*, **13**, Article 380. <https://doi.org/10.3390/jpm13030380>
 - [32] Chen, J., Chu, X., Zhang, J., Nie, Q., Tang, W., Su, J., *et al.* (2020) Genomic Characteristics and Drug Screening among Organoids Derived from Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Thoracic Cancer*, **11**, 2279-2290. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13542>
 - [33] Chen, L., Wei, X., Gu, D., Xu, Y. and Zhou, H. (2023) Human Liver Cancer Organoids: Biological Applications, Current Challenges, and Prospects in Hepatoma Therapy. *Cancer Letters*, **555**, Article 216048. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2022.216048>
 - [34] Soto-Gamez, A., Gunawan, J.P., Barazzuol, L., Pringle, S. and Coppes, R.P. (2024) Organoid-Based Personalized Medicine: From Tumor Outcome Prediction to Autologous Transplantation. *Stem Cells*, **42**, 499-508. <https://doi.org/10.1093/stmcls/sxae023>
 - [35] Asadi, M., Zafari, V., Sadeghi-Mohammadi, S., Shanehbandi, D., Mert, U., Soleimani, Z., *et al.* (2024) The Role of Tumor Microenvironment and Self-Organization in Cancer Progression: Key Insights for Therapeutic Development. *BioImpacts*, **15**, Article 30713. <https://doi.org/10.34172/bi.30713>
 - [36] Sato, T., Vries, R.G., Snippert, H.J., van de Wetering, M., Barker, N., Stange, D.E., *et al.* (2009) Single Lgr5 Stem Cells Build Crypt-Villus Structures *in Vitro* without a Mesenchymal Niche. *Nature*, **459**, 262-265. <https://doi.org/10.1038/nature07935>
 - [37] Xia, T., Du, W., Chen, X. and Zhang, Y. (2021) Organoid Models of the Tumor Microenvironment and Their Applications. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **25**, 5829-5841. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16578>
 - [38] Tuveson, D. and Clevers, H. (2019) Cancer Modeling Meets Human Organoid Technology. *Science*, **364**, 952-955.

- <https://doi.org/10.1126/science.aaw6985>
- [39] Biffi, G., Oni, T.E., Spielman, B., Hao, Y., Elyada, E., Park, Y., *et al.* (2019) Il1-Induced JAK/STAT Signaling Is Antagonized by TGF β to Shape CAF Heterogeneity in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancer Discovery*, **9**, 282-301. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-18-0710>
 - [40] Yee, C., Dickson, K., Muntasir, M.N., Ma, Y. and Marsh, D.J. (2022) Three-Dimensional Modelling of Ovarian Cancer: From Cell Lines to Organoids for Discovery and Personalized Medicine. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **10**, Article ID: 836984. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.836984>
 - [41] Baniahmad, A. (2021) Tumor Spheroids and Organoids as Preclinical Model Systems. *Medizinische Genetik*, **33**, 229-234. <https://doi.org/10.1515/medgen-2021-2093>
 - [42] Wang, L., Zhang, M., Zhao, K., Yuan, X., Zhao, H., Liu, Y., *et al.* (2025) The Role of ESRP1 in Solid Tumor Development through the Regulation of CD44 Splicing and EMT Processes. *Frontiers in Oncology*, **15**, Article ID: 1451130. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1451130>
 - [43] Janakiraman, H., House, R.P., Gangaraju, V.K., Diehl, J.A., Howe, P.H. and Palanisamy, V. (2018) The Long (LncRNA) and Short (miRNA) of It: TGF β -Mediated Control of RNA-Binding Proteins and Noncoding RNAs. *Molecular Cancer Research*, **16**, 567-579. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.mcr-17-0547>
 - [44] Yu, J. and Huang, W. (2020) The Progress and Clinical Application of Breast Cancer Organoids. *International Journal of Stem Cells*, **13**, 295-304. <https://doi.org/10.15283/ijsc20082>
 - [45] Liu, F., Ma, D., Liu, Q. and Qi, X. (2022) A Novel Patient-Derived Organoid Model for Triple-Negative Breast Cancer Patients with Residual Disease after Neoadjuvant Chemotherapy for Screening Personalized Drugs. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, e12625. https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.16_suppl.e12625
 - [46] Sachs, N., de Ligt, J., Kopper, O., Gogola, E., Bounova, G., Weeber, F., *et al.* (2018) A Living Biobank of Breast Cancer Organoids Captures Disease Heterogeneity. *Cell*, **172**, 373-386.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.010>
 - [47] Dekkers, J.F., Whittle, J.R., Vaillant, F., Chen, H., Dawson, C., Liu, K., *et al.* (2020) Modeling Breast Cancer Using CRISPR-Cas9-Mediated Engineering of Human Breast Organoids. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **112**, 540-544. <https://doi.org/10.1093/jnci/djz196>
 - [48] Zou, J., Zhang, Y., Zeng, Y., Peng, Y., Liu, J., Xiao, C., *et al.* (2022) Tertiary Lymphoid Structures: A Potential Biomarker for Anti-Cancer Therapy. *Cancers*, **14**, Article 5968. <https://doi.org/10.3390/cancers14235968>
 - [49] Vlachogiannis, G., Hedayat, S., Vatsiou, A., Jamin, Y., Fernández-Mateos, J., Khan, K., Lampis, A., Eason, K., Huntingford, I., Burke, R., *et al.* (2018) Patient-Derived Organoids Model Treatment Response of Metastatic Gastrointestinal Cancers. *Science*, **359**, 920-926. <https://doi.org/10.1126/science.aao2774>
 - [50] Booi, T.H., Cattaneo, C.M. and Hirt, C.K. (2022) Tumor Organoids as a Research Tool: How to Exploit Them. *Cells*, **11**, Article 3440. <https://doi.org/10.3390/cells11213440>