



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110520539 A

(43)申请公布日 2019. 11. 29

(21)申请号 201880023687.7

P.D.拉哈克里什南

(22)申请日 2018.02.07

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(30)优先权数据

代理人 甘霖 黄希贵

62/456550 2017.02.08 US

62/464993 2017.02.28 US

62/596060 2017.12.07 US

(51)Int.Cl.

C12Q 1/00(2006.01)

G01N 33/15(2006.01)

G01N 33/50(2006.01)

G01N 33/53(2006.01)

G01N 33/574(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.10.08

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/017297 2018.02.07

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/148334 EN 2018.08.16

(71)申请人 米特拉处方诊断公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 A.戈德曼 P.K.马宗德

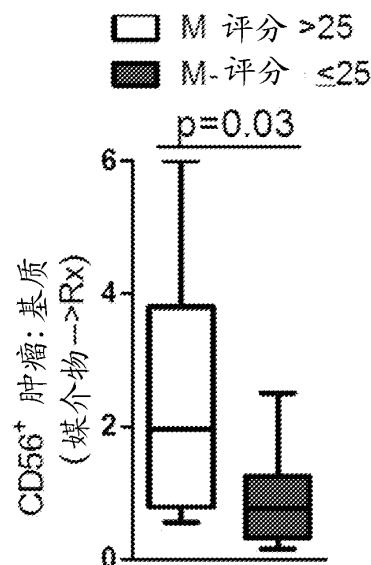
权利要求书3页 说明书49页 附图7页

(54)发明名称

预测抗癌药的临床结果的方法

(57)摘要

本发明提供了使用能够模拟生理学相关信号传导的肿瘤组织培养物预测具有癌症的个体对抗癌药物方案的施用的响应性的方法,其中所述预测部分地取决于肿瘤组织培养物中的免疫组织表型。



1. 预测具有癌症的个体对抗癌药物方案的施用的响应性的方法,所述方法包括:

a) 获得包含在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法各自的评价评分的读出值,其中所述肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织,其中所述多种测定法包含多种测定法的第一集合和一种或多种测定法的第二集合,且其中所述一种或多种测定法的第二集合包含针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法;

b) 将所述读出值输入预测模型;

c) 使用所述预测模型来生成输出值;和

d) 使用所述输出值来预测所述个体对抗癌药物方案的施用的响应性。

2. 将具有癌症的个体对抗癌药物方案的施用的可能的响应性分类的方法,其包括:

a) 获得包含在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法各自的评价评分的读出值,其中所述肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织,其中所述多种测定法包含多种测定法的第一集合和一种或多种测定法的第二集合,且其中所述一种或多种测定法的第二集合包含针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法;

b) 将所述读出值输入预测模型;

c) 使用所述预测模型来生成输出值;和

d) 使用所述输出值来将所述个体对抗癌药物方案的施用的可能的响应性分类。

3. 用于预测具有癌症的个体对抗癌药物方案的施用的响应性的计算机执行的方法,所述方法包括:

a) 访问包含在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法各自的评价评分的读出值,其中所述肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织,其中所述多种测定法包含多种测定法的第一集合和一种或多种测定法的第二集合,且其中所述一种或多种测定法的第二集合包含针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法;

b) 将所述读出值输入预测模型;

c) 使用所述预测模型来生成输出值;和

d) 使用所述输出值来预测所述个体对抗癌药物方案的施用的响应性。

4. 权利要求1-3中任一项的方法,其中所述预测模型包含使用评价评分各自作为输入值并生成输出值的第一算法。

5. 权利要求4的方法,其中所述第一算法包括将所述输入评价评分各自与对应的权重系数相乘以获得多个加权评价评分;和组合所述多个加权评价评分以生成输出值。

6. 权利要求1-3中任一项的方法,其中所述预测模型包含使用多种测定法的第一集合的评价评分各自作为输入值并生成初步输出值的第一算法,和使用初步输出值和一个或多个测定法的第二集合的评价评分各自作为输入值并生成输出值的第二算法。

7. 权利要求6的方法,其中所述第一算法包括将所述输入评价评分各自与对应的权重系数相乘以获得多个加权评价评分;和组合所述多个加权评价评分以生成初步输出值。

8. 权利要求6或7的方法,其中所述初步输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的初级响应度,且其中所述第二算法包括基于所述输入评价评分调整所述初级预测响应度以生成输出值。

9. 权利要求8的方法,其中所述一种或多种测定法的第二集合由针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法组成,且其中调整所述初级预测响应度包括基于所述输入评价评分预测所述

个体对抗癌药物方案的施用的二级响应度,且

1) 如果二级预测响应度低于初级预测响应度且输入评价评分低于第一阈值,则通过降低预测响应度来调整初级预测响应度,由此生成输出值;或者

2) 如果二级预测响应度大于初级预测响应度且输入评价评分高于第二阈值,则通过增加预测响应度来调整初级预测响应度,由此生成输出值。

10. 权利要求1-9中任一项的方法,其中所述输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的完全临床响应、部分临床响应或无临床响应。

11. 权利要求1-9中任一项的方法,其中所述输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的响应或无响应。

12. 权利要求1-11中任一项的方法,其中针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法包括测定肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域中的免疫细胞的量。

13. 权利要求12的方法,其中针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法包括测定 i) 肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域中的免疫细胞的量与 ii) 肿瘤组织培养物中的正常基质的区域中的免疫细胞的量的比率。

14. 权利要求1-13中任一项的方法,其中所述免疫细胞是NK细胞。

15. 权利要求1-14中任一项的方法,其中多种测定法的第一集合选自细胞活力测定法、细胞死亡测定法、细胞增殖测定法、肿瘤形态测定法、肿瘤基质含量测定法、细胞代谢测定法、衰老测定法、细胞因子概况测定法、酶活性测定法、肿瘤和/或基质细胞表达测定法及其任何组合。

16. 权利要求1-15中任一项的方法,其中所述肿瘤微环境平台包含细胞外基质组合物,所述细胞外基质组合物包含胶原蛋白1、胶原蛋白3、胶原蛋白4、胶原蛋白6、纤连蛋白、玻连蛋白、钙粘蛋白、细丝蛋白A、波形蛋白、骨桥蛋白、层粘连蛋白、饰胶蛋白聚糖和生腱蛋白C中的一种或多种。

17. 权利要求16的方法,其中所述肿瘤微环境平台进一步包含血清、血浆和/或外周血核细胞(PBNCs)。

18. 权利要求17的方法,其中所述血清、血浆和/或PBNCs中的一种或多种源自所述个体。

19. 权利要求1-18中任一项的方法,其中步骤a) 进一步包括在肿瘤组织培养物上进行多种测定法;和/或步骤a) 进一步包括通过在肿瘤微环境平台上培养来自个体的肿瘤组织培养物来制备肿瘤组织培养物。

20. 权利要求1-19中任一项的方法,其中基于 i) 在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法的结果;和 ii) 在参考肿瘤组织培养物上进行的多种测定法的结果之间的比较,生成评价评分,其中所述参考肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织。

21. 权利要求20的方法,其中所述参考肿瘤组织培养物未用抗癌药物方案处理。

22. 权利要求20或21的方法,其中步骤a) 进一步包括在参考肿瘤组织培养物上进行多种测定法;和/或步骤a) 进一步包括通过在肿瘤微环境平台上培养来自个体的肿瘤组织培养物来制备参考肿瘤组织培养物。

23. 治疗有需要的个体中的癌症的方法,所述方法包括向个体施用根据权利要求1-22

中任一项的方法预期个体对其响应的抗癌药物方案。

24. 权利要求23的方法,其中预测个体对抗癌药物方案的施用具有完全临床响应或部分临床响应。

25. 权利要求1-24中任一项的方法,其中所述抗癌药物方案包含抗癌药和/或免疫治疗剂。

26. 权利要求25的方法,其中所述抗癌药选自阿霉素、吉西他滨、帕博西尼、多西他赛、氟维司群、卡铂、依西美坦、依维莫司、长春瑞滨、奥拉帕尼、卡培他滨、环磷酰胺、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶及其任何组合。

27. 权利要求25或26的方法,其中所述免疫治疗剂是免疫检查点抑制剂。

28. 权利要求25或26的方法,其中所述免疫治疗剂选自尼沃单抗、伊匹单抗、派姆单抗、阿特朱单抗及其任何组合。

29. 权利要求1-28中任一项的方法,其中所述个体是人。

预测抗癌药的临床结果的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

本申请要求2017年2月8日提交的美国临时专利申请号62/456,550;2017年2月28日提交的美国临时专利申请号62/464,993;和2017年12月7日提交的美国临时专利申请号62/596,060的优先权,所述申请各自的内容以其整体通过引用并入本文。

技术领域

[0002] 本申请涉及预后和治疗方法,其涉及基于临床响应预测因子确定具有癌症的个体对一种或多种治疗剂的响应性。

[0003] 背景

源自患者的培养的肿瘤组织外植体已用于预测对抗癌疗法的施用的响应性,以努力为给定患者选择合适的药物治疗方案。然而,基于此类肿瘤组织培养物的预测容易产生假阳性和假阴性。肿瘤组织培养条件和在肿瘤组织培养物实施的测定法的组合的选择在基于这些培养物预测对抗癌疗法的响应性的方法的准确性和灵敏度中起重要作用。对于使用患者来源的肿瘤组织培养物评价对抗癌疗法的响应性的方法存在未满足的需求。

[0004] 概述

在一些实施方案中,提供了预测具有癌症的个体对抗癌药物方案的施用的响应性的方法,所述方法包括:a)获得包含在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法各自的评价评分的读出值,其中所述肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织,其中所述多种测定法包含多种测定法的第一集合和一种或多种测定法的第二集合,且其中所述一种或多种测定法的第二集合包含针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法;b)将所述读出值输入预测模型;c)使用所述预测模型来生成输出值;和d)使用所述输出值来预测所述个体对抗癌药物方案的施用的响应性。

[0005] 在一些实施方案中,提供了将具有癌症的个体对抗癌药物方案的施用的可能的响应性分类的方法,其包括:a)获得包含在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法各自的评价评分的读出值,其中所述肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织,其中所述多种测定法包含多种测定法的第一集合和一种或多种测定法的第二集合,且其中所述一种或多种测定法的第二集合包含针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法;b)将所述读出值输入预测模型;c)使用所述预测模型来生成输出值;和d)使用所述输出值来将所述个体对抗癌药物方案的施用的可能的响应性分类。

[0006] 在一些实施方案中,提供了用于预测具有癌症的个体对抗癌药物方案的施用的响应性的计算机执行的方法,所述方法包括:a)访问包含在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法各自的评价评分的读出值,其中所述肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织,其中所述多种测定法包含多种测定法的第一集合和一种或多种测定法的第二集合,且其中所述一种或多种测定法的第二集合包含针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法;b)将所述读出值输入预测模型;c)使用所述预测模型来生成输出值;和d)使用所述输出值来预测所述个体对抗癌药物方案的施用的响应性。

[0007] 在一些实施方案中,根据任何上述方法,所述预测模型包含使用评价评分各自作为输入值并生成输出值的算法。在一些实施方案中,所述算法包括将所述输入评价评分各自与对应的权重系数相乘以获得多个加权评价评分;和组合所述多个加权评价评分以生成输出值。

[0008] 在一些实施方案中,根据任何上述方法,所述预测模型包含使用多种测定法的第一集合的评价评分各自作为输入值并生成初步输出值的第一算法,和使用初步输出值和一个或多个测定法的第二集合的评价评分各自作为输入值并生成输出值的第二算法。在一些实施方案中,所述第一算法包括将所述输入评价评分各自与对应的权重系数相乘以获得多个加权评价评分;和组合所述多个加权评价评分以生成初步输出值。在一些实施方案中,所述初步输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的初级响应度,且其中所述第二算法包括基于所述输入评价评分调整所述初级预测响应度以生成输出值。在一些实施方案中,所述一种或多种测定法的第二集合由针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法组成,且调整所述初级预测响应度包括基于所述输入评价评分预测所述个体对抗癌药物方案的施用的二级响应度,且1) 如果二级预测响应度低于初级预测响应度且输入评价评分低于第一阈值,则通过降低预测响应度来调整初级预测响应度,由此生成输出值;或者2) 如果二级预测响应度大于初级预测响应度且输入评价评分高于第二阈值,则通过增加预测响应度来调整初级预测响应度,由此生成输出值。

[0009] 在一些实施方案中,根据任何上述方法,所述输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的完全临床响应、部分临床响应或无临床响应。

[0010] 在一些实施方案中,根据任何上述方法,所述输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的响应或无响应。

[0011] 在一些实施方案中,根据任何上述方法,针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法包括测定肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域中的免疫细胞的量。在一些实施方案中,针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法包括测定i) 肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域中的免疫细胞的量与ii) 肿瘤组织培养物中的正常基质的区域中的免疫细胞的量的比率。

[0012] 在一些实施方案中,根据任何上述方法,所述免疫细胞是NK细胞。

[0013] 在一些实施方案中,根据任何上述方法,多种测定法的第一集合选自细胞活力测定法、细胞死亡测定法、细胞增殖测定法、肿瘤形态测定法、肿瘤基质含量测定法、细胞代谢测定法、衰老测定法、细胞因子概况测定法、酶活性测定法、肿瘤和/或基质细胞表达测定法及其任何组合。

[0014] 在一些实施方案中,根据任何上述方法,所述肿瘤微环境平台包含细胞外基质组合物,所述细胞外基质组合物包含胶原蛋白1、胶原蛋白3、胶原蛋白4、胶原蛋白6、纤连蛋白、玻连蛋白、钙粘蛋白、细丝蛋白A、波形蛋白、骨桥蛋白、层粘连蛋白、饰胶蛋白聚糖和生腱蛋白C中的一种或多种。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台进一步包含血清、血浆和/或外周血核细胞(PBNCs)。在一些实施方案中,所述血清、血浆和/或PBNCs中的一种或多种源自所述个体。

[0015] 在一些实施方案中,根据任何上述方法,步骤a) 进一步包括在肿瘤组织培养物上进行多种测定法和/或步骤a) 进一步包括通过在肿瘤微环境平台上培养来自个体的肿瘤组织培养物来制备肿瘤组织培养物。

[0016] 在一些实施方案中,根据任何上述方法,基于i)在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法的结果;和ii)在参考肿瘤组织培养物上进行的多种测定法的结果之间的比较,生成评价评分,其中所述参考肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织。在一些实施方案中,所述参考肿瘤组织培养物未用抗癌药物方案处理。在一些实施方案中,步骤a)进一步包括在参考肿瘤组织培养物上进行多种测定法;和/或步骤a)进一步包括通过在肿瘤微环境平台上培养来自个体的肿瘤组织培养物来制备参考肿瘤组织培养物。

[0017] 在一些实施方案中,提供了治疗有需要的个体中的癌症的方法,所述方法包括向个体施用根据任何上述方法预期个体对其响应的抗癌药物方案。在一些实施方案中,预测个体对抗癌药物方案的施用具有完全临床响应或部分临床响应。

[0018] 在一些实施方案中,根据任何上述方法,所述抗癌药物方案包含抗癌药和/或免疫治疗剂。在一些实施方案中,所述抗癌药物方案包含抗癌药。在一些实施方案中,所述抗癌药物方案包含免疫治疗剂。在一些实施方案中,所述抗癌药物方案包含抗癌药和免疫治疗剂。在一些实施方案中,所述抗癌药选自阿霉素、吉西他滨、帕博西尼、多西他赛、氟维司群、卡铂、依西美坦、依维莫司、长春瑞滨、奥拉帕尼、卡培他滨、环磷酰胺、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶及其任何组合。在一些实施方案中,所述免疫治疗剂是免疫检查点抑制剂。在一些实施方案中,所述免疫治疗剂选自尼沃单抗、伊匹单抗、派姆单抗、阿特朱单抗及其任何组合。

[0019] 在一些实施方案中,提供了预测对用于治疗有需要的个体中的癌症的治疗剂的响应性的方法,所述方法包括:a)获得包含来自在肿瘤组织培养物上进行的多种测定法的评价评分的读出值,其中所述肿瘤组织培养物包含:i)与来自个体的肿瘤组织一起培养的肿瘤微环境平台;和ii)治疗剂;b)将读出值转换为敏感性指数;和c)使用敏感性指数来预测对治疗剂的响应性,其中多种测定法中的至少一种不涉及肿瘤细胞表型。

[0020] 在一些实施方案中,根据任何上述方法,所述多种测定法选自细胞活力测定法、细胞死亡测定法、细胞增殖测定法、肿瘤形态测定法、肿瘤基质含量测定法、细胞代谢测定法、衰老测定法、细胞因子概况测定法、酶活性测定法、肿瘤和/或基质细胞表达测定法、免疫细胞组织测定法及其任何组合。在一些实施方案中,所述多种测定法中的至少一种包括定量肿瘤组织中的一种或多种免疫细胞的活性和/或浸润。在一些实施方案中,所述多种测定法中的至少一种包括定量肿瘤组织中的T细胞的活性和/或浸润。在一些实施方案中,所述T细胞是细胞毒性T细胞。在一些实施方案中,所述多种测定法中的至少一种包括定量肿瘤组织中的NK细胞的活性和/或浸润。在一些实施方案中,所述多种测定法中的至少一种包括定量肿瘤组织培养物中的一种或多种细胞因子的表达。

[0021] 在一些实施方案中,根据任何上述方法,所述肿瘤微环境平台包含细胞外基质组合物,所述细胞外基质组合物包含培养基和胶原蛋白1、胶原蛋白3、胶原蛋白4、胶原蛋白6、纤连蛋白、玻连蛋白、钙粘蛋白、细丝蛋白A、波形蛋白、骨桥蛋白、层粘连蛋白、饰胶蛋白聚糖、生腱蛋白C、基底膜蛋白、细胞骨架蛋白和基质蛋白中的一种或多种。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台进一步包含血清、血浆或自体外周血核细胞(PBNC)。

[0022] 在一些实施方案中,根据任何上述方法,步骤a)进一步包括将从个体获得的肿瘤组织与肿瘤微环境平台一起培养,并将治疗剂添加至肿瘤微环境平台。在一些实施方案中,步骤a)进一步包括在肿瘤组织培养物上进行多种测定法以生成评价评分,由此生成读出

值。在一些实施方案中,步骤b)进一步包括将多种测定法各自的评价评分与所述测定法的权重评分相乘,以获得所述多种测定法各自的加权测定评分;和组合多种测定法各自的加权测定评分以获得敏感性指数。

[0023] 在一些实施方案中,根据任何上述方法,所述敏感性指数预测个体中对治疗剂的完全临床响应、部分临床响应或无临床响应。

[0024] 在一些实施方案中,根据任何上述方法,所述治疗剂是化学治疗剂或免疫治疗剂。

[0025] 在一些实施方案中,根据任何上述方法,所述多种测定法选自细胞活力测定法、细胞死亡测定法、细胞增殖测定法、肿瘤形态测定法、肿瘤基质含量测定法、细胞代谢测定法、衰老测定法、细胞因子概况测定法、酶活性测定法、肿瘤和/或基质细胞表达测定法、免疫组织测定法及其任何组合。

[0026] 在一些实施方案中,提供了治疗有需要的个体中的癌症的方法,所述方法包括向个体施用具有根据任何上述方法的预测响应性的敏感性指数的治疗剂。

[0027] 在一些实施方案中,根据任何上述治疗癌症的方法,所述治疗剂具有预测个体中的完全临床响应或部分临床响应的敏感性指数。

[0028] 在一些实施方案中,根据任何上述方法,所述治疗剂是免疫检查点抑制剂。在一些实施方案中,所述免疫检查点抑制剂是靶向免疫检查点分子的拮抗性抗体。在一些实施方案中,所述免疫检查点抑制剂是派姆单抗或尼沃单抗。

[0029] 在一些实施方案中,根据任何上述方法,所述多种治疗剂包含多种免疫检查点抑制剂。在一些实施方案中,所述多种免疫检查点抑制剂包含多种靶向免疫检查点分子的拮抗性抗体。在一些实施方案中,所述多种免疫检查点抑制剂包含派姆单抗和尼沃单抗。

[0030] 在一些实施方案中,根据任何上述方法,所述个体是人。

[0031] 附图简述

图1显示用吉非替尼、奥西莫替尼 + 派姆单抗或媒介物对照处理3天(T3)的肿瘤微环境平台中培养的肿瘤组织中的切割的胱天蛋白酶3、MICA/B和CD56表达的H&E染色和IHC分析的结果。

[0032] 图2A-2C显示在用各种常规和免疫调节疗法处理的肿瘤微环境平台中培养的组织中的NK细胞空间异质性。图2A显示在治疗处理和对照条件下NK细胞标志物CD56的IHC分析。指示肿瘤细胞(T)、正常基质(S)和正常细胞(N)的区域。图2B显示在未处理(媒介物)和药物压力(Rx)条件下的肿瘤细胞的区域 vs 基质的区域中的CD56+细胞的比率的成对定量。图2C显示从未处理至药物压力条件的CD56+肿瘤:基质比率的倍数变化。

[0033] 图3A和3B显示与媒介物对照(媒介物)相比,在来自含有药物方案(Rx)尼沃单抗 + 阿霉素(图3A)和吉西他滨 + 尼沃单抗 + 伊匹单抗(图3B)的免疫疗法的压力下在肿瘤微环境平台中培养的组织中的NK细胞空间异质性的变化。指示肿瘤细胞(T)和正常基质(S)的区域。

[0034] 图4显示与媒介物对照相比,在来自用抗癌药物方案阿尔拜斯布 + 氟维司群和依维莫司 + 氟维司群处理的压力下在肿瘤微环境平台中培养的组织中的NK细胞空间异质性的变化。通过有界区域指示正常基质的区域。

[0035] 图5显示与媒介物对照相比,在来自用抗癌药物方案i)曲美替尼 + 依维莫司+ 西妥昔单抗、ii)派姆单抗 + 卡培他滨、iii) 5-FU + 丝裂霉素C + 替莫唑胺和iv)曲美替尼

+ 西妥昔单抗 + 卡培他滨处理的压力下在肿瘤微环境平台中培养的组织中的NK细胞空间异质性的变化。通过有界区域指示肿瘤的区域。

[0036] 图6A和6B显示来自从对照(媒介物)至各种处理(Rx)条件的肿瘤微环境平台中培养的HER2-/ER+/PR+乳腺癌患者的肿瘤组织中的促炎细胞因子(图6A)和抗炎细胞因子(图6B)表达的变化。处理包括帕博西尼、派姆单抗和多西他赛。

[0037] 详述

本发明至少部分基于以下观察:当预测部分基于响应于抗癌药物方案的施用的某些标志物的量度(例如免疫细胞的肿瘤浸润)时,如本文所述的肿瘤组织培养物,任选地与机器学习策略组合,可以更准确地预测具有癌症的个体对抗癌药物方案的施用的响应性。在治疗压力下诱导的特定表型标志物,包括免疫细胞(例如,NK细胞)肿瘤浸润标志物,可用于提供临床结果的定量量度,例如,当通过机器学习算法适当加权时。因此,本发明提供了用于预测具有癌症的个体对抗癌药物方案、诸如包含抗癌药和/或免疫治疗剂的抗癌药物方案的施用的响应性的组合物、试剂盒、制品和方法。还提供了利用此类预测方法治疗癌症的方法。

[0038] 我们先前已经建立并优化肿瘤微环境平台,用于培养模拟天然人肿瘤环境的肿瘤组织外植体(参见美国专利号2014/0228246,其以其整体并入本文)。尽管已经显示这种活肿瘤测定法使用各种肿瘤表型标志物准确地预测许多不同疗法的抗肿瘤作用,但发现包括免疫组织表型标志物,诸如用于免疫细胞的肿瘤浸润的标志物,以提高活肿瘤测定法的预测准确性。本发明描述了活组织测定法(其在一些情况下利用多维表型“反射”和任选机器学习算法)在单个个体中预测癌症治疗药物(诸如免疫调节药物)的临床结果的用途。

[0039] 在一些实施方案中,所述活组织测定法包括源自个体的肿瘤组织,ECM组合物,和任选血清,血浆,外周血核细胞(PBNCs)和/或粒细胞(诸如自体血清、血浆、PBNCs和/或粒细胞)。在一些实施方案中,所述活组织测定法模拟免疫复合物和天然肿瘤环境的隔室的方面。现有技术(例如,基础医学、体外诊断和定量病理学诸如免疫评分)依赖于肿瘤-免疫组织的先验知识。例如,其他人已经举例说明,肿瘤淋巴细胞的浸润水平可以在治疗前预测患者是否可能对给定疗法响应。本发明表明,在一些情况下,可以在疗法压力下诱导淋巴细胞浸润至活肿瘤组织培养物中,并且浸润量可以用于预测抗肿瘤效果,诸如肿瘤细胞的增殖减少和细胞死亡增加。

[0040] 预期在一些实施方案中,除了先前描述的肿瘤相关标志物之外,利用某些表型标志物(诸如免疫细胞的肿瘤浸润)的活肿瘤组织测定法可以准确地预测各种各样的癌症治疗剂(包括免疫调节剂)的临床效力。还预期在一些实施方案中,本发明可进一步预测替代免疫调节治疗剂(诸如抗肿瘤疫苗、嵌合抗原受体T-细胞(CAR-T)、细胞因子刺激或甚至病毒/细菌免疫刺激策略)的临床效力,并且可适用于许多不同的药物和方案,包括组合疗法。

[0041] 定义

除非另有定义,本文中使用的所有技术和科学术语的含义是本发明所属领域的技术人员通常理解的那些。本领域技术人员还将理解,与本文描述的那些类似或等同的任何方法和材料也可用于实施或测试本发明。

[0042] 对于本文使用,除非另有明确说明,术语“一个/种(a)”、“一个/种(an)”等的使用是指一个/种或多个/种。

[0043] 在本申请中,除非明确陈述或本领域技术人员理解,“或”的使用意指“和/或”。在多项从属权利要求的上下文中,“或”的使用反指多于一个先前独立或从属权利要求。

[0044] 本文中“约”值或参数的提及包括(并描述)涉及该值或参数本身的实施方案。例如,涉及“约X”的描述包括“X”的描述。

[0045] 应理解,本文所述的发明的方面和实施方案包括“包含方面和实施方案”、“由方面和实施方案组成”和“基本上由方面和实施方案组成”。

[0046] 方法

预测响应性

在一些实施方案中,提供了预测具有癌症的个体对抗癌药物方案的施用的响应性的方法,所述方法包括:a)获得包含在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法各自的评价评分的读出值,其中所述肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织;b)将读出值转换为敏感性指数;和c)使用敏感性指数来预测对抗癌药物方案的响应性,其中多种测定法中的至少一种是针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法。在一些实施方案中,针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法包括测定肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域中的免疫细胞的量。在一些实施方案中,针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法包括测定i)肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域中的免疫细胞的量与ii)肿瘤组织培养物中的正常基质的区域中的免疫细胞的量的比率。在一些实施方案中,所述免疫细胞是NK细胞。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台包含细胞外基质组合物,所述细胞外基质组合物包含基底膜蛋白、细胞骨架蛋白和基质蛋白中的一种或多种(诸如至少3、4、5或更多种)。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台包含细胞外基质组合物,所述细胞外基质组合物包含胶原蛋白1、胶原蛋白3、胶原蛋白4、胶原蛋白6、纤连蛋白、玻连蛋白、钙粘蛋白、细丝蛋白A、波形蛋白、骨桥蛋白、层粘连蛋白、饰胶蛋白聚糖和生腱蛋白C中的一种或多种(诸如至少3、4、5或更多种)。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台进一步包含血清、血浆和/或PBNCs。在一些实施方案中,所述血清、血浆和/或PBNCs对于个体是自体的。在一些实施方案中,所述血清、血浆和/或PBNCs对于个体是异体的。在一些实施方案中,所述多种测定法包含选自以下的一种或多种测定法:细胞活力测定法、细胞死亡测定法、细胞增殖测定法、肿瘤形态测定法、肿瘤基质含量测定法、细胞代谢测定法、衰老测定法、细胞因子概况测定法、酶活性测定法、肿瘤和/或基质细胞表达测定法和免疫细胞组织测定法。在一些实施方案中,基于i)在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法的结果;和ii)在参考肿瘤组织培养物上进行的多种测定法的结果之间的比较,生成评价评分,其中所述参考肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织。在一些实施方案中,所述参考肿瘤组织培养物未用抗癌药物方案处理。在一些实施方案中,将读出值转换为敏感性指数包括使用具有多种测定法各自的权重系数的预测模型(诸如机器训练的预测模型)来获得多种测定法各自的加权评价评分,和组合加权评价评分以得到敏感性指数。在一些实施方案中,所述预测模型包含多种响应度之一作为输出值,所述响应度各自与不同范围的非重叠值相关,且使用敏感性指数来预测响应性包括预测响应性为与敏感性指数所在的范围相关的响应度。在一些实施方案中,多种响应度包含(诸如由其组成)临床响应和无临床响应。在一些实施方案中,多种响应度包含(诸如由其组成)完全临床响应、部分临床响应和无临床响应。在一些实施方案中,所述抗癌药物方案包含抗癌药和/或免疫治疗剂。

在一些实施方案中,所述抗癌药包括细胞生长抑制剂或细胞毒性剂。在一些实施方案中,所述抗癌药包括靶向抗癌药,诸如靶向抗体或靶向小分子(例如蛋白抑制剂,诸如激酶抑制剂)。在一些实施方案中,所述抗癌药包括阿霉素、吉西他滨、帕博西尼、多西他赛、氟维司群、阿尔拜斯布、曲美替尼、卡铂、依西美坦、依维莫司、长春瑞滨、奥拉帕尼、卡培他滨、环磷酰胺、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、丝裂霉素C、替莫唑胺、西妥昔单抗及其任何组合。在一些实施方案中,所述免疫治疗剂包括免疫调节剂,例如免疫检查点抑制剂或免疫刺激剂。在一些实施方案中,所述免疫治疗剂包括尼沃单抗、伊匹单抗、派姆单抗、阿特朱单抗及其任何组合。在一些实施方案中,步骤a)进一步包括在肿瘤组织培养物上进行多种测定法和/或步骤a)进一步包括通过在肿瘤微环境平台上培养来自个体的肿瘤组织培养物来制备肿瘤组织培养物。在一些实施方案中,a)进一步包括在参考肿瘤组织培养物上进行多种测定法;和/或步骤a)进一步包括通过在肿瘤微环境平台上培养来自个体的肿瘤组织培养物来制备参考肿瘤组织培养物。

[0047] 如本文所用,“读出值”是指一个或多个评价评分的集合。

[0048] 在一些实施方案中,根据本文所述的采用肿瘤微环境平台的任何方法,所述肿瘤微环境平台包含细胞外基质组合物。在一些实施方案中,所述细胞外基质组合物包含胶原蛋白1、胶原蛋白3、胶原蛋白4、胶原蛋白6、纤连蛋白、玻连蛋白、钙粘蛋白、细丝蛋白A、波形蛋白、骨桥蛋白、层粘连蛋白、饰胶蛋白聚糖和生腱蛋白C中的至少2种(诸如至少3、4、5或更多种)。在一些实施方案中,所述细胞外基质组合物包含胶原蛋白1、胶原蛋白3、胶原蛋白4、胶原蛋白6、纤连蛋白、玻连蛋白、钙粘蛋白、细丝蛋白A、波形蛋白、骨桥蛋白、层粘连蛋白、饰胶蛋白聚糖和生腱蛋白C中的不超过6种(诸如不超过5、4、3或更少种)。在一些实施方案中,所述细胞外基质组合物包含选自基底膜蛋白、细胞骨架蛋白和基质蛋白的至少2种(例诸如至少3、4、5或更多种)蛋白。在一些实施方案中,所述细胞外基质组合物包含选自基底膜蛋白、细胞骨架蛋白和基质蛋白的不超过6种(诸如不超过5、4、3或更少种)蛋白。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台进一步包含血清、血浆和/或PBNCs。在一些实施方案中,所述血清、血浆和/或PBNCs中的至少一种对于个体是自体的。在一些实施方案中,所述血清、血浆和/或PBNCs中的至少一种对于个体是异体的。在一些实施方案中,所述PBNCs是外周血单核细胞(PBMCs)。

[0049] 因此,在一些实施方案中,根据本文所述的采用肿瘤微环境平台的任何方法,所述肿瘤微环境平台包含:a)包含胶原蛋白1、胶原蛋白3、胶原蛋白4、胶原蛋白6、纤连蛋白、玻连蛋白、钙粘蛋白、细丝蛋白A、波形蛋白、骨桥蛋白、层粘连蛋白、饰胶蛋白聚糖和生腱蛋白C中的至少2种(诸如至少3、4、5或更多种)的细胞外基质组合物;和b)血清、血浆和/或PBNCs。在一些实施方案中,所述细胞外基质组合物包含胶原蛋白1、胶原蛋白3、胶原蛋白4、胶原蛋白6、纤连蛋白、玻连蛋白、钙粘蛋白、细丝蛋白A、波形蛋白、骨桥蛋白、层粘连蛋白、饰胶蛋白聚糖和生腱蛋白C中的不超过6种(诸如不超过5、4、3或更少种)。在一些实施方案中,所述血清、血浆和/或PBNCs中的至少一种对于个体是自体的。在一些实施方案中,所述血清、血浆和/或PBNCs中的至少一种对于个体是异体的。在一些实施方案中,所述PBNCs是外周血单核细胞(PBMCs)。

[0050] 在一些实施方案中,根据本文所述的采用肿瘤微环境平台的任何方法,所述肿瘤微环境平台包含:a)包含选自基底膜蛋白、细胞骨架蛋白和基质蛋白的至少2种(例诸如至

少3、4、5或更多种)蛋白的细胞外基质组合物;和b)血清、血浆和/或PBNCs。在一些实施方案中,所述细胞外基质组合物包含选自基底膜蛋白、细胞骨架蛋白和基质蛋白的不超过6种(诸如不超过5、4、3或更少种)蛋白。在一些实施方案中,所述血清、血浆和/或PBNCs中的至少一种对于个体是自体的。在一些实施方案中,所述血清、血浆和/或PBNCs中的至少一种对于个体是异体的。在一些实施方案中,所述PBNCs是外周血单核细胞(PBMCs)。

[0051] 在一些实施方案中,根据本文所述的采用抗癌药物方案的任何方法,所述抗癌药物方案包含一种或多种抗癌药和/或一种或多种免疫治疗剂。在一些实施方案中,所述抗癌药物方案包含一种或多种抗癌药。在一些实施方案中,所述抗癌药物方案包含一种或多种免疫治疗剂。在一些实施方案中,所述抗癌药物方案包含一种或多种抗癌药和一种或多种免疫治疗剂。在一些实施方案中,所述一种或多种抗癌药包括细胞生长抑制剂或细胞毒性剂。在一些实施方案中,所述一种或多种抗癌药包括靶向抗癌药,诸如靶向抗体或靶向小分子(例如蛋白抑制剂,诸如激酶抑制剂)。在一些实施方案中,所述一种或多种抗癌药包括阿霉素、吉西他滨、帕博西尼、多西他赛、氟维司群、阿尔拜斯布、曲美替尼、卡铂、依西美坦、依维莫司、长春瑞滨、奥拉帕尼、卡培他滨、环磷酰胺、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、丝裂霉素C、替莫唑胺、西妥昔单抗及其任何组合。在一些实施方案中,所述一种或多种免疫治疗剂包括免疫调节剂,例如免疫检查点抑制剂或免疫刺激剂。在一些实施方案中,所述一种或多种免疫治疗剂包括尼沃单抗、伊匹单抗、派姆单抗、阿特朱单抗及其任何组合。

[0052] 在一些实施方案中,根据本文所述的采用针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法的任何方法,针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法包括测定肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域中的免疫细胞的量。在一些实施方案中,针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法包括测定i)肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域中的免疫细胞的量与ii)肿瘤组织培养物中的正常基质的区域中的免疫细胞的量的比率。在一些实施方案中,所述免疫细胞是NK细胞。

[0053] 在一些实施方案中,根据本文所述的采用测定法的评价评分的任何方法,基于i)在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的测定法的结果;和ii)在参考肿瘤组织培养物上进行的测定法的结果之间的比较,生成评价评分,其中所述参考肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织。在一些实施方案中,例如通过采用i)在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的测定法的结果的数值定量与ii)在参考肿瘤组织培养物上进行的测定法的结果的数值定量之间的比率,生成评价评分。在一些实施方案中,所述参考肿瘤组织培养物未用抗癌药物方案处理。

[0054] 在一些实施方案中,根据本文所述的采用来自个体的肿瘤组织培养物的任何方法,所述方法包括在如本文所述的肿瘤微环境平台上培养来自个体的肿瘤组织以产生肿瘤组织培养物。

[0055] 在一些实施方案中,根据本文所述的采用在肿瘤组织培养物上进行的多种测定法的任何方法,所述方法包括在肿瘤组织培养物上进行多种测定法。

[0056] 在一些实施方案中,提供了预测具有癌症的个体对抗癌药物方案的施用的响应性的方法,所述方法包括:a)在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行多种测定法,其中所述肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织,和获得包含多种测定法各自的评价评分的读出值;b)将读出值转换为敏感性指数;和c)使用敏感性指数来预测对抗癌药物方案的响应性,其中多种测定法中的至少一种是针对免疫细胞的肿瘤

浸润的测定法。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台包含细胞外基质组合物,所述细胞外基质组合物包含胶原蛋白1、胶原蛋白3、胶原蛋白4、胶原蛋白6、纤连蛋白、玻连蛋白、钙粘蛋白、细丝蛋白A、波形蛋白、骨桥蛋白、层粘连蛋白、饰胶蛋白聚糖和生腱蛋白C中的一种或多种(诸如至少3、4、5或更多种)。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台进一步包含血清、血浆和/或PBNCs。在一些实施方案中,所述血清、血浆和/或PBNCs对于个体是自体的。在一些实施方案中,所述血清、血浆和/或PBNCs对于个体是异体的。在一些实施方案中,所述多种测定法包含选自以下的一种或多种测定法:细胞活力测定法、细胞死亡测定法、细胞增殖测定法、肿瘤形态测定法、肿瘤基质含量测定法、细胞代谢测定法、衰老测定法、细胞因子概况测定法、酶活性测定法、肿瘤和/或基质细胞表达测定法和免疫细胞组织测定法。在一些实施方案中,将读出值转换为敏感性指数包括使用具有多种测定法各自的权重系数的预测模型(诸如机器训练的预测模型)来获得多种测定法各自的加权评价评分,和组合加权评价评分以得到敏感性指数。在一些实施方案中,所述预测模型包含多种响应度之一作为输出值,所述响应度各自与不同范围的非重叠值相关,且使用敏感性指数来预测响应性包括预测响应性为与敏感性指数所在的值范围相关的响应度。在一些实施方案中,多种响应度包含(诸如由其组成)临床响应和无临床响应。在一些实施方案中,多种响应度包含(诸如由其组成)完全临床响应、部分临床响应和无临床响应。在一些实施方案中,所述抗癌药物方案包含抗癌药和/或免疫治疗剂。在一些实施方案中,所述抗癌药包括化学治疗剂,诸如细胞生长抑制剂或细胞毒性剂。在一些实施方案中,所述抗癌药是靶向治疗剂,诸如靶向抗体或靶向小分子(例如蛋白抑制剂,诸如激酶抑制剂)。在一些实施方案中,所述免疫治疗剂包括免疫调节剂,例如免疫检查点抑制剂或免疫刺激剂。

[0057] 在一些实施方案中,提供了预测具有癌症的个体对抗癌药物方案的施用的响应性的方法,所述方法包括:a)通过在肿瘤微环境平台上培养来自个体的肿瘤组织来制备肿瘤组织培养物;b)在已经用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行多种测定法,和获得包含多种测定法各自的评价评分的读出值;c)将读出值转换为敏感性指数;和d)使用敏感性指数来预测对抗癌药物方案的响应性,其中多种测定法中的至少一种不涉及肿瘤细胞表型。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台包含细胞外基质组合物,所述细胞外基质组合物包含胶原蛋白1、胶原蛋白3、胶原蛋白4、胶原蛋白6、纤连蛋白、玻连蛋白、钙粘蛋白、细丝蛋白A、波形蛋白、骨桥蛋白、层粘连蛋白、饰胶蛋白聚糖和生腱蛋白C中的一种或多种(诸如至少3、4、5或更多种)。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台进一步包含血清、血浆和/或PBNCs。在一些实施方案中,所述血清、血浆和/或PBNCs对于个体是自体的。在一些实施方案中,所述血清、血浆和/或PBNCs对于个体是异体的。在一些实施方案中,所述多种测定法包含选自以下的一种或多种测定法:细胞活力测定法、细胞死亡测定法、细胞增殖测定法、肿瘤形态测定法、肿瘤基质含量测定法、细胞代谢测定法、衰老测定法、细胞因子概况测定法、酶活性测定法、肿瘤和/或基质细胞表达测定法和免疫细胞组织测定法。在一些实施方案中,将读出值转换为敏感性指数包括使用具有多种测定法各自的权重系数的预测模型(诸如机器训练的预测模型)来获得多种测定法各自的加权评价评分,和组合加权评价评分以得到敏感性指数。在一些实施方案中,所述预测模型包含多种响应度之一作为输出值,所述响应度各自与不同范围的非重叠值相关,且使用敏感性指数来预测响应性包括预测响应性为与敏感性指数所在的值范围相关的响应度。在一些实施方案中,所述多种响应度包含

(诸如由其组成) 临床响应和无临床响应。在一些实施方案中, 所述多种响应度包含 (诸如由其组成) 完全临床响应、部分临床响应和无临床响应。在一些实施方案中, 所述抗癌药物方案包含抗癌药和/或免疫治疗剂。在一些实施方案中, 所述抗癌药包括化学治疗剂, 诸如细胞生长抑制剂或细胞毒性剂。在一些实施方案中, 所述抗癌药是靶向治疗剂, 诸如靶向抗体或靶向小分子 (例如蛋白抑制剂, 诸如激酶抑制剂)。在一些实施方案中, 所述免疫治疗剂包括免疫调节剂, 例如免疫检查点抑制剂或免疫刺激剂。

[0058] 在一些实施方案中, 提供了预测具有癌症的个体对抗癌药物方案的施用的响应性的方法, 所述方法包括: a) 获得包含在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法各自的评价评分的读出值, 其中所述肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织; b) 将读出值转换为敏感性指数; c) 测定肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域相比于正常基质的区域中的免疫细胞 (例如, NK 细胞) 的比率, 由此生成治疗的肿瘤组织培养物的肿瘤: 基质免疫细胞比率; 和 d) 使用敏感性指数和肿瘤: 基质免疫细胞比率来预测对抗癌药物方案的响应性。在一些实施方案中, 所述免疫细胞是 NK 细胞。在一些实施方案中, 所述肿瘤微环境平台包含细胞外基质组合物, 所述细胞外基质组合物包含胶原蛋白 1、胶原蛋白 3、胶原蛋白 4、胶原蛋白 6、纤连蛋白、玻连蛋白、钙粘蛋白、细丝蛋白 A、波形蛋白、骨桥蛋白、层粘连蛋白、饰胶蛋白聚糖和生腱蛋白 C 中的一种或多种 (诸如至少 3、4、5 或更多种)。在一些实施方案中, 所述肿瘤微环境平台进一步包含血清、血浆和/或 PBNCs 中的一种或多种。在一些实施方案中, 所述血清、血浆和 PBNCs 中的至少一种对于个体是自体的。在一些实施方案中, 所述血清、血浆和 PBNCs 中的至少一种对于个体是异体的。在一些实施方案中, 所述多种测定法包含选自以下的一种或多种测定法: 细胞活力测定法、细胞死亡测定法、细胞增殖测定法、肿瘤形态测定法、肿瘤基质含量测定法、细胞代谢测定法、衰老测定法、细胞因子概况测定法、酶活性测定法、肿瘤和/或基质细胞表达测定法和免疫细胞组织测定法。在一些实施方案中, 基于 i) 在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法的结果; 和 ii) 在参考肿瘤组织培养物上进行的多种测定法的结果之间的比较, 生成评价评分, 其中所述参考肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织。在一些实施方案中, 所述参考肿瘤组织培养物未用抗癌药物方案处理。在一些实施方案中, 步骤 c) 进一步包括测定参考肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域相比于正常基质的区域中的免疫细胞的比率, 由此生成参考肿瘤组织培养物的肿瘤: 基质免疫细胞比率。在一些实施方案中, 将读出值转换为敏感性指数包括使用具有多种测定法各自的权重系数的预测模型 (诸如机器训练的预测模型) 来获得多种测定法各自的加权评价评分, 和组合加权评价评分以得到敏感性指数。在一些实施方案中, 所述预测模型包含多种响应度之一作为输出值, 所述响应度各自与不同范围的非重叠值相关。在一些实施方案中, 使用敏感性指数和肿瘤: 基质免疫细胞比率来预测响应性包括预测响应性是或不是如果治疗的肿瘤: 基质免疫细胞比率与参考肿瘤: 基质免疫细胞比率相比没有降低则敏感性指数所在的值的范围相关的响应度。在一些实施方案中, 所述多种响应度包含 (诸如由其组成) 临床响应和无临床响应。在一些实施方案中, 所述多种响应度包含 (诸如由其组成) 完全临床响应、部分临床响应和无临床响应。在一些实施方案中, 使用敏感性指数和肿瘤: 基质免疫细胞比率来预测响应性包括预测响应性是或不是如果治疗的组织培养物的治疗的肿瘤: 基质免疫细胞比率与参考肿瘤: 基质免疫细胞比率相比降低 (诸如降低第一阈值) 则敏感性指数所在的值的范围相

关的响应度更小的响应度。在一些实施方案中,如果治疗的肿瘤:基质免疫细胞比率与参考肿瘤:基质免疫细胞比率相比降低(诸如降低第二阈值),则预测响应性是无临床响应。在一些实施方案中,使用敏感性指数和肿瘤:基质免疫细胞比率来预测响应性包括预测响应性是比与如果治疗的组织培养物的治疗的肿瘤:基质免疫细胞比率与参考肿瘤:基质免疫细胞比率相比增加(诸如增加第三阈值)则敏感性指数所在的值的范围相关的响应度更大的响应度。在一些实施方案中,如果治疗的肿瘤:基质免疫细胞比率与参考肿瘤:基质免疫细胞比率相比增加(诸如增加第四阈值),则预测响应性是临床响应。在一些实施方案中,所述抗癌药物方案包含抗癌药和/或免疫治疗剂。在一些实施方案中,所述抗癌药包括化学治疗剂,诸如细胞生长抑制剂或细胞毒性剂。在一些实施方案中,所述抗癌药是靶向治疗剂,诸如靶向抗体或靶向小分子(例如蛋白抑制剂,诸如激酶抑制剂)。在一些实施方案中,所述免疫治疗剂包括免疫调节剂,例如免疫检查点抑制剂或免疫刺激剂。在一些实施方案中,测定肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域相比于正常基质的区域中的NK细胞的比率包括测定肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域相比于正常基质的区域中的CD56+细胞的比率。

[0059] 在一些实施方案中,提供了预测具有癌症的个体对抗癌药物方案的施用的响应性的方法,所述方法包括a)获得包含在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法各自的评价评分的读出值,其中所述肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织,其中所述多种测定法包含多种测定法的第一集合和一种或多种测定法的第二集合,且其中所述一种或多种测定法的第二集合包含针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法;b)将所述读出值输入预测模型;c)使用所述预测模型来生成输出值;和d)使用所述输出值来预测所述个体对抗癌药物方案的施用的响应性。在一些实施方案中,与不包括针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法的相应方法相比,该方法提供了用于评价具有癌症的个体对抗癌药物方案的施用的响应性的改进和更高度精炼的基础。在一些实施方案中,所述预测模型包含使用评价评分各自作为输入值并生成输出值的第一算法。在一些实施方案中,所述第一算法包括将所述输入评价评分各自与对应的权重系数相乘以获得多个加权评价评分;和组合所述多个加权评价评分以生成输出值。在一些实施方案中,所述预测模型包含使用多种测定法的第一集合的评价评分各自作为输入值并生成初步输出值的第一算法,和使用初步输出值和一个或多种测定法的第二集合的评价评分各自作为输入值并生成输出值的第二算法。在一些实施方案中,所述第一算法包括将所述输入评价评分各自与对应的权重系数相乘以获得多个加权评价评分;和组合所述多个加权评价评分以生成初步输出值。在一些实施方案中,所述初步输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的初级响应度,且所述第二算法包括基于所述输入评价评分调整所述初级预测响应度以生成输出值。在一些实施方案中,所述一种或多种测定法的第二集合由针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法组成,且调整所述初级预测响应度包括基于所述输入评价评分预测所述个体对抗癌药物方案的施用的二级响应度,且1)如果二级预测响应度低于初级预测响应度且输入评价评分低于第一阈值,则通过降低预测响应度来调整初级预测响应度,由此生成输出值;或者2)如果二级预测响应度大于初级预测响应度且输入评价评分高于第二阈值,则通过增加预测响应度来调整初级预测响应度,由此生成输出值。在一些实施方案中,所述输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的完全临床响应、部分临床响应或无临床响应。在一些实施方案中,所述输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的响应或无响应。在一

些实施方案中,针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法包括测定肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域中的免疫细胞的量。在一些实施方案中,针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法包括测定i) 肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域中的免疫细胞的量与ii) 肿瘤组织培养物中的正常基质的区域中的免疫细胞的量的比率。在一些实施方案中,所述免疫细胞是NK细胞。在一些实施方案中,多种测定法的第一集合选自细胞活力测定法、细胞死亡测定法、细胞增殖测定法、肿瘤形态测定法、肿瘤基质含量测定法、细胞代谢测定法、衰老测定法、细胞因子概况测定法、酶活性测定法、肿瘤和/或基质细胞表达测定法及其任何组合。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台包含细胞外基质组合物,所述细胞外基质组合物包含胶原蛋白1、胶原蛋白3、胶原蛋白4、胶原蛋白6、纤连蛋白、玻连蛋白、钙粘蛋白、细丝蛋白A、波形蛋白、骨桥蛋白、层粘连蛋白、饰胶蛋白聚糖和生腱蛋白C中的一种或多种。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台进一步包含血清、血浆和/或外周血核细胞(PBNCs)。在一些实施方案中,所述血清、血浆和/或PBNCs中的一种或多种源自所述个体。在一些实施方案中,步骤a) 进一步包括在肿瘤组织培养物上进行多种测定法和/或步骤a) 进一步包括通过在肿瘤微环境平台上培养来自个体的肿瘤组织培养物来制备肿瘤组织培养物。在一些实施方案中,基于i) 在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法的结果;和ii) 在参考肿瘤组织培养物上进行的多种测定法的结果之间的比较,生成多个评价评分,其中所述参考肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织。在一些实施方案中,所述参考肿瘤组织培养物未用抗癌药物方案处理。在一些实施方案中,步骤a) 进一步包括在参考肿瘤组织培养物上进行多种测定法;和/或步骤a) 进一步包括通过在肿瘤微环境平台上培养来自个体的肿瘤组织培养物来制备参考肿瘤组织培养物。在一些实施方案中,所述抗癌药物方案包含抗癌药和/或免疫治疗剂。在一些实施方案中,所述抗癌药包括细胞生长抑制剂或细胞毒性剂。在一些实施方案中,所述抗癌药包括靶向抗癌药,诸如靶向抗体或靶向小分子(例如蛋白抑制剂,诸如激酶抑制剂)。在一些实施方案中,所述抗癌药包括阿霉素、吉西他滨、帕博西尼、多西他赛、氟维司群、阿尔拜斯布、曲美替尼、卡铂、依西美坦、依维莫司、长春瑞滨、奥拉帕尼、卡培他滨、环磷酰胺、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、丝裂霉素C、替莫唑胺、西妥昔单抗及其任何组合。在一些实施方案中,所述免疫治疗剂包括免疫调节剂,例如免疫检查点抑制剂或免疫刺激剂。在一些实施方案中,所述免疫治疗剂包括尼沃单抗、伊匹单抗、派姆单抗、阿特朱单抗及其任何组合。在一些实施方案中,所述个体是人。

[0060] 在一些实施方案中,提供了预测具有癌症的个体对抗癌药物方案的施用的响应性的方法,所述方法包括a) 获得包含在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法各自的评价评分的读出值,其中所述肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织,且其中所述多种测定法包含针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法; b) 将所述读出值输入预测模型; c) 使用所述预测模型来生成输出值; 和d) 使用所述输出值来预测所述个体对抗癌药物方案的施用的响应性,其中所述预测模型包含使用评价评分各自作为输入值并生成输出值的算法。在一些实施方案中,所述算法包括将所述输入评价评分各自与对应的权重系数相乘以获得多个加权评价评分; 和组合所述多个加权评价评分以生成输出值。在一些实施方案中,所述输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的完全临床响应、部分临床响应或无临床响应。在一些实施方案中,所述输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的响应或无响应。在一些实施方案中,针对免疫细胞的肿瘤浸

润的测定法包括测定肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域中的免疫细胞的量。在一些实施方案中,针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法包括测定i)肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域中的免疫细胞的量与ii)肿瘤组织培养物中的正常基质的区域中的免疫细胞的量的比率。在一些实施方案中,所述免疫细胞是NK细胞。在一些实施方案中,所述多种测定法包括细胞活力测定法、细胞死亡测定法、细胞增殖测定法、肿瘤形态测定法、肿瘤基质含量测定法、细胞代谢测定法、衰老测定法、细胞因子概况测定法、酶活性测定法、肿瘤和/或基质细胞表达测定法及其任何组合。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台包含细胞外基质组合物,所述细胞外基质组合物包含胶原蛋白1、胶原蛋白3、胶原蛋白4、胶原蛋白6、纤连蛋白、玻连蛋白、钙粘蛋白、细丝蛋白A、波形蛋白、骨桥蛋白、层粘连蛋白、饰胶蛋白聚糖和生腱蛋白C中的一种或多种。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台进一步包含血清、血浆和/或外周血核细胞(PBNCs)。在一些实施方案中,所述血清、血浆和/或PBNCs中的一种或多种源自所述个体。在一些实施方案中,步骤a)进一步包括在肿瘤组织培养物上进行多种测定法和/或步骤a)进一步包括通过在肿瘤微环境平台上培养来自个体的肿瘤组织培养物来制备肿瘤组织培养物。在一些实施方案中,基于i)在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法的结果;和ii)在参考肿瘤组织培养物上进行的多种测定法的结果之间的比较,生成多个评价评分,其中所述参考肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织。在一些实施方案中,所述参考肿瘤组织培养物未用抗癌药物方案处理。在一些实施方案中,步骤a)进一步包括在参考肿瘤组织培养物上进行多种测定法;和/或步骤a)进一步包括通过在肿瘤微环境平台上培养来自个体的肿瘤组织培养物来制备参考肿瘤组织培养物。在一些实施方案中,所述抗癌药物方案包含抗癌药和/或免疫治疗剂。在一些实施方案中,所述抗癌药包括细胞生长抑制剂或细胞毒性剂。在一些实施方案中,所述抗癌药包括靶向抗癌药,诸如靶向抗体或靶向小分子(例如蛋白抑制剂,诸如激酶抑制剂)。在一些实施方案中,所述抗癌药包括阿霉素、吉西他滨、帕博西尼、多西他赛、氟维司群、阿尔拜斯布、曲美替尼、卡铂、依西美坦、依维莫司、长春瑞滨、奥拉帕尼、卡培他滨、环磷酰胺、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、丝裂霉素C、替莫唑胺、西妥昔单抗及其任何组合。在一些实施方案中,所述免疫治疗剂包括免疫调节剂,例如免疫检查点抑制剂或免疫刺激剂。在一些实施方案中,所述免疫治疗剂包括尼沃单抗、伊匹单抗、派姆单抗、阿特朱单抗及其任何组合。在一些实施方案中,所述个体是人。

[0061] 在一些实施方案中,提供了预测具有癌症的个体对抗癌药物方案的施用的响应性的方法,所述方法包括a)获得包含在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法各自的评价评分的读出值,其中所述肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织,其中所述多种测定法包含多种测定法的第一集合和一种或多种测定法的第二集合,且其中所述一种或多种测定法的第二集合包含针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法;b)将所述读出值输入预测模型;c)使用所述预测模型来生成输出值;和d)使用所述输出值来预测所述个体对抗癌药物方案的施用的响应性,其中所述预测模型包含使用多种测定法的第一集合的评价评分各自作为输入值并生成初步输出值的第一算法,和使用初步输出值和一个或多种测定法的第二集合的评价评分各自作为输入值并生成输出值的第二算法。在一些实施方案中,所述第一算法包括将所述输入评价评分各自与对应的权重系数相乘以获得多个加权评价评分;和组合所述多个加权评价评分以生成初步输出值。在一

些实施方案中,所述初步输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的初级响应度,且所述第二算法包括基于所述输入评价评分调整所述初级预测响应度以生成输出值。在一些实施方案中,所述一种或多种测定法的第二集合由针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法组成,且调整所述初级预测响应度包括基于所述输入评价评分预测所述个体对抗癌药物方案的施用的二级响应度,且1) 如果二级预测响应度低于初级预测响应度且输入评价评分低于第一阈值,则通过降低预测响应度来调整初级预测响应度,由此生成输出值;或者2) 如果二级预测响应度大于初级预测响应度且输入评价评分高于第二阈值,则通过增加预测响应度来调整初级预测响应度,由此生成输出值。在一些实施方案中,所述输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的完全临床响应、部分临床响应或无临床响应。在一些实施方案中,所述输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的响应或无响应。在一些实施方案中,针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法包括测定肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域中的免疫细胞的量。在一些实施方案中,针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法包括测定 i) 肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域中的免疫细胞的量与 ii) 肿瘤组织培养物中的正常基质的区域中的免疫细胞的量的比率。在一些实施方案中,所述免疫细胞是NK细胞。在一些实施方案中,多种测定法的第一集合选自细胞活力测定法、细胞死亡测定法、细胞增殖测定法、肿瘤形态测定法、肿瘤基质含量测定法、细胞代谢测定法、衰老测定法、细胞因子概况测定法、酶活性测定法、肿瘤和/或基质细胞表达测定法及其任何组合。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台包含细胞外基质组合物,所述细胞外基质组合物包含胶原蛋白1、胶原蛋白3、胶原蛋白4、胶原蛋白6、纤连蛋白、玻连蛋白、钙粘蛋白、细丝蛋白A、波形蛋白、骨桥蛋白、层粘连蛋白、饰胶蛋白聚糖和生腱蛋白C中的一种或多种。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台进一步包含血清、血浆和/或外周血核细胞(PBNCs)。在一些实施方案中,所述血清、血浆和/或PBNCs中的一种或多种源自所述个体。在一些实施方案中,步骤a) 进一步包括在肿瘤组织培养物上进行多种测定法;和/或步骤a) 进一步包括通过在肿瘤微环境平台上培养来自个体的肿瘤组织培养物来制备肿瘤组织培养物。在一些实施方案中,基于i) 在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法的结果;和ii) 在参考肿瘤组织培养物上进行的多种测定法的结果之间的比较,生成多个评价评分,其中所述参考肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织。在一些实施方案中,所述参考肿瘤组织培养物未用抗癌药物方案处理。在一些实施方案中,步骤a) 进一步包括在参考肿瘤组织培养物上进行多种测定法;和/或步骤a) 进一步包括通过在肿瘤微环境平台上培养来自个体的肿瘤组织培养物来制备参考肿瘤组织培养物。在一些实施方案中,所述抗癌药物方案包含抗癌药和/或免疫治疗剂。在一些实施方案中,所述抗癌药包括细胞生长抑制剂或细胞毒性剂。在一些实施方案中,所述抗癌药包括靶向抗癌药,诸如靶向抗体或靶向小分子(例如蛋白抑制剂,诸如激酶抑制剂)。在一些实施方案中,所述抗癌药包括阿霉素、吉西他滨、帕博西尼、多西他赛、氟维司群、阿尔拜斯布、曲美替尼、卡铂、依西美坦、依维莫司、长春瑞滨、奥拉帕尼、卡培他滨、环磷酰胺、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、丝裂霉素C、替莫唑胺、西妥昔单抗及其任何组合。在一些实施方案中,所述免疫治疗剂包括免疫调节剂,例如免疫检查点抑制剂或免疫刺激剂。在一些实施方案中,所述免疫治疗剂包括尼沃单抗、伊匹单抗、派姆单抗、阿特朱单抗及其任何组合。在一些实施方案中,所述个体是人。

[0062] 在一些实施方案中,提供了将具有癌症的个体对抗癌药物方案的施用的可能的响

应性分类的方法,其包括a)获得包含在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法各自的评价评分的读出值,其中所述肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织,其中所述多种测定法包含多种测定法的第一集合和一种或多种测定法的第二集合,且其中所述一种或多种测定法的第二集合包含针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法;b)将所述读出值输入预测模型;c)使用所述预测模型来生成输出值;和d)使用所述输出值来将所述个体对抗癌药物方案的施用的可能的响应性分类。在一些实施方案中,所述预测模型包含使用评价评分各自作为输入值并生成输出值的第一算法。在一些实施方案中,所述第一算法包括将所述输入评价评分各自与对应的权重系数相乘以获得多个加权评价评分;和组合所述多个加权评价评分以生成输出值。在一些实施方案中,所述预测模型包含使用多种测定法的第一集合的评价评分各自作为输入值并生成初步输出值的第一算法,和使用初步输出值和一个或多种测定法的第二集合的评价评分各自作为输入值并生成输出值的第二算法。在一些实施方案中,所述第一算法包括将所述输入评价评分各自与对应的权重系数相乘以获得多个加权评价评分;和组合所述多个加权评价评分以生成初步输出值。在一些实施方案中,所述初步输出值将所述个体对所述抗癌药物方案的施用的初级响应度分类,且所述第二算法包括基于所述输入评价评分调整所述初级分类响应度以生成输出值。在一些实施方案中,所述一种或多种测定法的第二集合由针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法组成,且调整所述初级分类响应度包括基于所述输入评价评分将所述个体对抗癌药物方案的施用的二级响应度分类,且1)如果二级分类响应度低于初级分类响应度且输入评价评分低于第一阈值,则通过降低分类响应度来调整初级分类响应度,由此生成输出值;或者2)如果二级分类响应度大于初级分类响应度且输入评价评分高于第二阈值,则通过增加分类响应度来调整初级分类响应度,由此生成输出值。在一些实施方案中,所述输出值分类所述个体对所述抗癌药物方案的施用的完全临床响应、部分临床响应或无临床响应。在一些实施方案中,所述输出值分类所述个体对所述抗癌药物方案的施用的响应或无响应。在一些实施方案中,针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法包括测定肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域中的免疫细胞的量。在一些实施方案中,针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法包括测定i)肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域中的免疫细胞的量与ii)肿瘤组织培养物中的正常基质的区域中的免疫细胞的量的比率。在一些实施方案中,所述免疫细胞是NK细胞。在一些实施方案中,多种测定法的第一集合选自细胞活力测定法、细胞死亡测定法、细胞增殖测定法、肿瘤形态测定法、肿瘤基质含量测定法、细胞代谢测定法、衰老测定法、细胞因子概况测定法、酶活性测定法、肿瘤和/或基质细胞表达测定法及其任何组合。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台包含细胞外基质组合物,所述细胞外基质组合物包含胶原蛋白1、胶原蛋白3、胶原蛋白4、胶原蛋白6、纤连蛋白、玻连蛋白、钙粘蛋白、细丝蛋白A、波形蛋白、骨桥蛋白、层粘连蛋白、饰胶蛋白聚糖和生腱蛋白C中的一种或多种。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台进一步包含血清、血浆和/或外周血核细胞(PBNCs)。在一些实施方案中,所述血清、血浆和/或PBNCs中的一种或多种源自所述个体。在一些实施方案中,步骤a)进一步包括在肿瘤组织培养物上进行多种测定法;和/或步骤a)进一步包括通过在肿瘤微环境平台上培养来自个体的肿瘤组织培养物来制备肿瘤组织培养物。在一些实施方案中,基于i)在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法的结果;和ii)在参考肿瘤组织培养物上进行的多种测定法的结果之间的比较,生成多个评价评分,其

中所述参考肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织。在一些实施方案中,所述参考肿瘤组织培养物未用抗癌药物方案处理。在一些实施方案中,步骤a)进一步包括在参考肿瘤组织培养物上进行多种测定法;和/或步骤a)进一步包括通过在肿瘤微环境平台上培养来自个体的肿瘤组织培养物来制备参考肿瘤组织培养物。在一些实施方案中,所述抗癌药物方案包含抗癌药和/或免疫治疗剂。在一些实施方案中,所述抗癌药包括细胞生长抑制剂或细胞毒性剂。在一些实施方案中,所述抗癌药包括靶向抗癌药,诸如靶向抗体或靶向小分子(例如蛋白抑制剂,诸如激酶抑制剂)。在一些实施方案中,所述抗癌药包括阿霉素、吉西他滨、帕博西尼、多西他赛、氟维司群、阿尔拜斯布、曲美替尼、卡铂、依西美坦、依维莫司、长春瑞滨、奥拉帕尼、卡培他滨、环磷酰胺、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、丝裂霉素C、替莫唑胺、西妥昔单抗及其任何组合。在一些实施方案中,所述免疫治疗剂包括免疫调节剂,例如免疫检查点抑制剂或免疫刺激剂。在一些实施方案中,所述免疫治疗剂包括尼沃单抗、伊匹单抗、派姆单抗、阿特朱单抗及其任何组合。在一些实施方案中,所述个体是人。

[0063] 在一些实施方案中,提供了用于预测具有癌症的个体对抗癌药物方案的施用的响应性的计算机执行的方法,所述方法包括a) 访问包含在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法各自的评价评分的读出值,其中所述肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织,其中所述多种测定法包含多种测定法的第一集合和一种或多种测定法的第二集合,且其中所述一种或多种测定法的第二集合包含针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法;b) 将所述读出值输入预测模型;c) 使用所述预测模型来生成输出值;和d) 使用所述输出值来预测所述个体对抗癌药物方案的施用的响应性。在一些实施方案中,所述预测模型包含使用评价评分各自作为输入值并生成输出值的第一算法。在一些实施方案中,所述第一算法包括将所述输入评价评分各自与对应的权重系数相乘以获得多个加权评价评分;和组合所述多个加权评价评分以生成输出值。在一些实施方案中,所述预测模型包含使用多种测定法的第一集合的评价评分各自作为输入值并生成初步输出值的第一算法,和使用初步输出值和一个或多种测定法的第二集合的评价评分各自作为输入值并生成输出值的第二算法。在一些实施方案中,所述第一算法包括将所述输入评价评分各自与对应的权重系数相乘以获得多个加权评价评分;和组合所述多个加权评价评分以生成初步输出值。在一些实施方案中,所述初步输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的初级响应度,且所述第二算法包括基于所述输入评价评分调整所述初级预测响应度以生成输出值。在一些实施方案中,所述一种或多种测定法的第二集合由针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法组成,且调整所述初级预测响应度包括基于所述输入评价评分预测所述个体对抗癌药物方案的施用的二级响应度,且1) 如果二级预测响应度低于初级预测响应度且输入评价评分低于第一阈值,则通过降低预测响应度来调整初级预测响应度,由此生成输出值;或者2) 如果二级预测响应度大于初级预测响应度且输入评价评分高于第二阈值,则通过增加预测响应度来调整初级预测响应度,由此生成输出值。在一些实施方案中,所述输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的完全临床响应、部分临床响应或无临床响应。在一些实施方案中,所述输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的响应或无响应。在一些实施方案中,针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法包括测定肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域中的免疫细胞的量。在一些实施方案中,针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法包括测定i) 肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域中的免疫细胞的量与ii) 肿瘤

组织培养物中的正常基质的区域中的免疫细胞的量的比率。在一些实施方案中,所述免疫细胞是NK细胞。在一些实施方案中,多种测定法的第一集合选自细胞活力测定法、细胞死亡测定法、细胞增殖测定法、肿瘤形态测定法、肿瘤基质含量测定法、细胞代谢测定法、衰老测定法、细胞因子概况测定法、酶活性测定法、肿瘤和/或基质细胞表达测定法及其任何组合。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台包含细胞外基质组合物,所述细胞外基质组合物包含胶原蛋白1、胶原蛋白3、胶原蛋白4、胶原蛋白6、纤连蛋白、玻连蛋白、钙粘蛋白、细丝蛋白A、波形蛋白、骨桥蛋白、层粘连蛋白、饰胶蛋白聚糖和生腱蛋白C中的一种或多种。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台进一步包含血清、血浆和/或外周血核细胞(PBNCs)。在一些实施方案中,所述血清、血浆和/或PBNCs中的一种或多种源自所述个体。在一些实施方案中,步骤a)进一步包括在肿瘤组织培养物上进行多种测定法;和/或步骤a)进一步包括通过在肿瘤微环境平台上培养来自个体的肿瘤组织培养物来制备肿瘤组织培养物。在一些实施方案中,基于i)在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法的结果;和ii)在参考肿瘤组织培养物上进行的多种测定法的结果之间的比较,生成多个评价评分,其中所述参考肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织。在一些实施方案中,所述参考肿瘤组织培养物未用抗癌药物方案处理。在一些实施方案中,步骤a)进一步包括在参考肿瘤组织培养物上进行多种测定法;和/或步骤a)进一步包括通过在肿瘤微环境平台上培养来自个体的肿瘤组织培养物来制备参考肿瘤组织培养物。在一些实施方案中,所述抗癌药物方案包含抗癌药和/或免疫治疗剂。在一些实施方案中,所述抗癌药包括细胞生长抑制剂或细胞毒性剂。在一些实施方案中,所述抗癌药包括靶向抗癌药,诸如靶向抗体或靶向小分子(例如蛋白抑制剂,诸如激酶抑制剂)。在一些实施方案中,所述抗癌药包括阿霉素、吉西他滨、帕博西尼、多西他赛、氟维司群、阿尔拜斯布、曲美替尼、卡铂、依西美坦、依维莫司、长春瑞滨、奥拉帕尼、卡培他滨、环磷酰胺、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、丝裂霉素C、替莫唑胺、西妥昔单抗及其任何组合。在一些实施方案中,所述免疫治疗剂包括免疫调节剂,例如免疫检查点抑制剂或免疫刺激剂。在一些实施方案中,所述免疫治疗剂包括尼沃单抗、伊匹单抗、派姆单抗、阿特朱单抗及其任何组合。在一些实施方案中,所述个体是人。

[0064] 在一些实施方案中,提供了存储计算机可执行指令的非暂时性计算机可读存储介质,所述计算机可执行指令当由计算机执行时控制计算机以执行用于预测具有癌症的个体对抗癌药物方案的施用的响应性的方法,所述方法包括a)访问包含在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法各自的评价评分的读出值,其中所述肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织,其中所述多种测定法包含多种测定法的第一集合和一种或多种测定法的第二集合,且其中所述一种或多种测定法的第二集合包含针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法;b)将所述读出值输入预测模型;c)从所述预测模型接收输出值;和d)使用所述输出值来预测所述个体对抗癌药物方案的施用的响应性。在一些实施方案中,所述预测模型包含使用评价评分各自作为输入值并生成输出值的第一算法。在一些实施方案中,所述第一算法包括将所述输入评价评分各自与对应的权重系数相乘以获得多个加权评价评分;和组合所述多个加权评价评分以生成输出值。在一些实施方案中,所述预测模型包含使用多种测定法的第一集合的评价评分各自作为输入值并生成初步输出值的第一算法,和使用初步输出值和一个或多种测定法的第二集合的评价评分各自作为输入值并生成输出值的第二算法。在一些实施方案中,所述第一算法包括将所述输

入评价评分各自与对应的权重系数相乘以获得多个加权评价评分;和组合所述多个加权评价评分以生成初步输出值。在一些实施方案中,所述初步输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的初级响应度,且所述第二算法包括基于所述输入评价评分调整所述初级预测响应度以生成输出值。在一些实施方案中,所述一种或多种测定法的第二集合由针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法组成,且调整所述初级预测响应度包括基于所述输入评价评分预测所述个体对抗癌药物方案的施用的二级响应度,且1) 如果二级预测响应度低于初级预测响应度且输入评价评分低于第一阈值,则通过降低预测响应度来调整初级预测响应度,由此生成输出值;或者2) 如果二级预测响应度大于初级预测响应度且输入评价评分高于第二阈值,则通过增加预测响应度来调整初级预测响应度,由此生成输出值。在一些实施方案中,所述输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的完全临床响应、部分临床响应或无临床响应。在一些实施方案中,所述输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的响应或无响应。在一些实施方案中,针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法包括测定肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域中的免疫细胞的量。在一些实施方案中,针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法包括测定 i) 肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域中的免疫细胞的量与 ii) 肿瘤组织培养物中的正常基质的区域中的免疫细胞的量的比率。在一些实施方案中,所述免疫细胞是NK细胞。在一些实施方案中,多种测定法的第一集合选自细胞活力测定法、细胞死亡测定法、细胞增殖测定法、肿瘤形态测定法、肿瘤基质含量测定法、细胞代谢测定法、衰老测定法、细胞因子概况测定法、酶活性测定法、肿瘤和/或基质细胞表达测定法及其任何组合。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台包含细胞外基质组合物,所述细胞外基质组合物包含胶原蛋白1、胶原蛋白3、胶原蛋白4、胶原蛋白6、纤连蛋白、玻连蛋白、钙粘蛋白、细丝蛋白A、波形蛋白、骨桥蛋白、层粘连蛋白、饰胶蛋白聚糖和生腱蛋白C中的一种或多种。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台进一步包含血清、血浆和/或外周血核细胞(PBNCs)。在一些实施方案中,所述血清、血浆和/或PBNCs中的一种或多种源自所述个体。在一些实施方案中,步骤a) 进一步包括在肿瘤组织培养物上进行多种测定法;和/或步骤a) 进一步包括通过在肿瘤微环境平台上培养来自个体的肿瘤组织培养物来制备肿瘤组织培养物。在一些实施方案中,基于 i) 在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法的结果;和 ii) 在参考肿瘤组织培养物上进行的多种测定法的结果之间的比较,生成多个评价评分,其中所述参考肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织。在一些实施方案中,所述参考肿瘤组织培养物未用抗癌药物方案处理。在一些实施方案中,步骤a) 进一步包括在参考肿瘤组织培养物上进行多种测定法;和/或步骤a) 进一步包括通过在肿瘤微环境平台上培养来自个体的肿瘤组织培养物来制备参考肿瘤组织培养物。在一些实施方案中,所述抗癌药物方案包含抗癌药和/或免疫治疗剂。在一些实施方案中,所述抗癌药包括细胞生长抑制剂或细胞毒性剂。在一些实施方案中,所述抗癌药包括靶向抗癌药,诸如靶向抗体或靶向小分子(例如蛋白抑制剂,诸如激酶抑制剂)。在一些实施方案中,所述抗癌药包括阿霉素、吉西他滨、帕博西尼、多西他赛、氟维司群、阿尔拜斯布、曲美替尼、卡铂、依西美坦、依维莫司、长春瑞滨、奥拉帕尼、卡培他滨、环磷酰胺、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、丝裂霉素C、替莫唑胺、西妥昔单抗及其任何组合。在一些实施方案中,所述免疫治疗剂包括免疫调节剂,例如免疫检查点抑制剂或免疫刺激剂。在一些实施方案中,所述免疫治疗剂包括尼沃单抗、伊匹单抗、派姆单抗、阿特朱单抗及其任何组合。在一些实施方案中,所

述个体是人。

[0065] 在一些实施方案中,提供了用于生成具有癌症的个体对抗癌药物方案的施用的预测响应性的报告的系统,其包含:a)至少一个计算机数据库,其包含:包含在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法各自的评价评分的读出值,其中所述肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织,其中所述多种测定法包含多种测定法的第一集合和一种或多种测定法的第二集合,且其中所述一种或多种测定法的第二集合包含针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法;和b)包含指令的计算机可读程序代码,所述指令:i)将所述读出值输入预测模型;ii)从所述预测模型接收输出值;iii)使用所述输出值来预测所述个体对抗癌药物方案的施用的响应性;和iv)生成包含所述个体对抗癌药物方案的施用的预测响应性的报告。在一些实施方案中,所述预测模型包含使用评价评分各自作为输入值并生成输出值的第一算法。在一些实施方案中,所述第一算法包括将所述输入评价评分各自与对应的权重系数相乘以获得多个加权评价评分;和组合所述多个加权评价评分以生成输出值。在一些实施方案中,所述预测模型包含使用多种测定法的第一集合的评价评分各自作为输入值并生成初步输出值的第一算法,和使用初步输出值和一个或多种测定法的第二集合的评价评分各自作为输入值并生成输出值的第二算法。在一些实施方案中,所述第一算法包括将所述输入评价评分各自与对应的权重系数相乘以获得多个加权评价评分;和组合所述多个加权评价评分以生成初步输出值。在一些实施方案中,所述初步输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的初级响应度,且所述第二算法包括基于所述输入评价评分调整所述初级预测响应度以生成输出值。在一些实施方案中,所述一种或多种测定法的第二集合由针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法组成,且调整所述初级预测响应度包括基于所述输入评价评分预测所述个体对抗癌药物方案的施用的二级响应度,且1)如果二级预测响应度低于初级预测响应度且输入评价评分低于第一阈值,则通过降低预测响应度来调整初级预测响应度,由此生成输出值;或者2)如果二级预测响应度大于初级预测响应度且输入评价评分高于第二阈值,则通过增加预测响应度来调整初级预测响应度,由此生成输出值。在一些实施方案中,所述输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的完全临床响应、部分临床响应或无临床响应。在一些实施方案中,所述输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的响应或无响应。在一些实施方案中,针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法包括测定肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域中的免疫细胞的量。在一些实施方案中,针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法包括测定i)肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域中的免疫细胞的量与ii)肿瘤组织培养物中的正常基质的区域中的免疫细胞的量的比率。在一些实施方案中,所述免疫细胞是NK细胞。在一些实施方案中,多种测定法的第一集合选自细胞活力测定法、细胞死亡测定法、细胞增殖测定法、肿瘤形态测定法、肿瘤基质含量测定法、细胞代谢测定法、衰老测定法、细胞因子概况测定法、酶活性测定法、肿瘤和/或基质细胞表达测定法及其任何组合。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台包含细胞外基质组合物,所述细胞外基质组合物包含胶原蛋白1、胶原蛋白3、胶原蛋白4、胶原蛋白6、纤连蛋白、玻连蛋白、钙粘蛋白、细丝蛋白A、波形蛋白、骨桥蛋白、层粘连蛋白、饰糖蛋白聚糖和生腱蛋白C中的一种或多种。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台进一步包含血清、血浆和/或外周血核细胞(PBNCs)。在一些实施方案中,所述血清、血浆和/或PBNCs中的一种或多种源自所述个体。在一些实施方案中,步骤a)进一步包括在肿瘤组织培养物上

进行多种测定法;和/或步骤a)进一步包括通过在肿瘤微环境平台上培养来自个体的肿瘤组织培养物来制备肿瘤组织培养物。在一些实施方案中,基于i)在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法的结果;和ii)在参考肿瘤组织培养物上进行的多种测定法的结果之间的比较,生成多个评价评分,其中所述参考肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织。在一些实施方案中,所述参考肿瘤组织培养物未用抗癌药物方案处理。在一些实施方案中,步骤a)进一步包括在参考肿瘤组织培养物上进行多种测定法;和/或步骤a)进一步包括通过在肿瘤微环境平台上培养来自个体的肿瘤组织培养物来制备参考肿瘤组织培养物。在一些实施方案中,所述抗癌药物方案包含抗癌药和/或免疫治疗剂。在一些实施方案中,所述抗癌药包括细胞生长抑制剂或细胞毒性剂。在一些实施方案中,所述抗癌药包括靶向抗癌药,诸如靶向抗体或靶向小分子(例如蛋白抑制剂,诸如激酶抑制剂)。在一些实施方案中,所述抗癌药包括阿霉素、吉西他滨、帕博西尼、多西他赛、氟维司群、阿尔拜斯布、曲美替尼、卡铂、依西美坦、依维莫司、长春瑞滨、奥拉帕尼、卡培他滨、环磷酰胺、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、丝裂霉素C、替莫唑胺、西妥昔单抗及其任何组合。在一些实施方案中,所述免疫治疗剂包括免疫调节剂,例如免疫检查点抑制剂或免疫刺激剂。在一些实施方案中,所述免疫治疗剂包括尼沃单抗、伊匹单抗、派姆单抗、阿特珠单抗及其任何组合。在一些实施方案中,所述个体是人。

[0066] 在一些实施方案中,提供了测定方法,其包括:a)在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行多种测定法,其中所述肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织,其中所述多种测定法包含多种测定法的第一集合和一种或多种测定法的第二集合,且其中所述一种或多种测定法的第二集合包含针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法;和b)生成包含多种测定法各自的评价评分的读出值,其中使用所述读出值来预测所述个体对抗癌药物方案的施用的响应性。在一些实施方案中,使用所述读出值来预测所述个体对抗癌药物方案的施用的响应性包括c)将所述读出值输入预测模型;d)使用所述预测模型来生成输出值;和e)使用所述输出值来预测所述个体对抗癌药物方案的施用的响应性。在一些实施方案中,所述预测模型包含使用评价评分各自作为输入值并生成输出值的第一算法。在一些实施方案中,所述第一算法包括将所述输入评价评分各自与对应的权重系数相乘以获得多个加权评价评分;和组合所述多个加权评价评分以生成输出值。在一些实施方案中,所述预测模型包含使用多种测定法的第一集合的评价评分各自作为输入值并生成初步输出值的第一算法,和使用初步输出值和一个或多种测定法的第二集合的评价评分各自作为输入值并生成输出值的第二算法。在一些实施方案中,所述第一算法包括将所述输入评价评分各自与对应的权重系数相乘以获得多个加权评价评分;和组合所述多个加权评价评分以生成初步输出值。在一些实施方案中,所述初步输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的初级响应度,且所述第二算法包括基于所述输入评价评分调整所述初级预测响应度以生成输出值。在一些实施方案中,所述一种或多种测定法的第二集合由针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法组成,且调整所述初级预测响应度包括基于所述输入评价评分预测所述个体对抗癌药物方案的施用的二级响应度,且1)如果二级预测响应度低于初级预测响应度且输入评价评分低于第一阈值,则通过降低预测响应度来调整初级预测响应度,由此生成输出值;或者2)如果二级预测响应度大于初级预测响应度且输入评价评分高于第二阈值,则通过增加预测响应度来调整初级预测响应度,由此生成输出值。在一些实

实施方案中,所述输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的完全临床响应、部分临床响应或无临床响应。在一些实施方案中,所述输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的响应或无响应。在一些实施方案中,针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法包括测定肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域中的免疫细胞的量。在一些实施方案中,针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法包括测定i)肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域中的免疫细胞的量与ii)肿瘤组织培养物中的正常基质的区域中的免疫细胞的量的比率。在一些实施方案中,所述免疫细胞是NK细胞。在一些实施方案中,多种测定法的第一集合选自细胞活力测定法、细胞死亡测定法、细胞增殖测定法、肿瘤形态测定法、肿瘤基质含量测定法、细胞代谢测定法、衰老测定法、细胞因子概况测定法、酶活性测定法、肿瘤和/或基质细胞表达测定法及其任何组合。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台包含细胞外基质组合物,所述细胞外基质组合物包含胶原蛋白1、胶原蛋白3、胶原蛋白4、胶原蛋白6、纤连蛋白、玻连蛋白、钙粘蛋白、细丝蛋白A、波形蛋白、骨桥蛋白、层粘连蛋白、饰胶蛋白聚糖和生腱蛋白C中的一种或多种。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台进一步包含血清、血浆和/或外周血核细胞(PBNCs)。在一些实施方案中,所述血清、血浆和/或PBNCs中的一种或多种源自所述个体。在一些实施方案中,步骤a)进一步包括通过在肿瘤微环境平台上培养来自个体的肿瘤组织培养物来制备肿瘤组织培养物。在一些实施方案中,基于i)在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法的结果;和ii)在参考肿瘤组织培养物上进行的多种测定法的结果之间的比较,生成多个评价评分,其中所述参考肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织。在一些实施方案中,所述参考肿瘤组织培养物未用抗癌药物方案处理。在一些实施方案中,步骤a)进一步包括在参考肿瘤组织培养物上进行多种测定法;和/或步骤a)进一步包括通过在肿瘤微环境平台上培养来自个体的肿瘤组织培养物来制备参考肿瘤组织培养物。在一些实施方案中,所述抗癌药物方案包含抗癌药和/或免疫治疗剂。在一些实施方案中,所述抗癌药包括细胞生长抑制剂或细胞毒性剂。在一些实施方案中,所述抗癌药包括靶向抗癌药,诸如靶向抗体或靶向小分子(例如蛋白抑制剂,诸如激酶抑制剂)。在一些实施方案中,所述抗癌药包括阿霉素、吉西他滨、帕博西尼、多西他赛、氟维司群、阿尔拜斯布、曲美替尼、卡铂、依西美坦、依维莫司、长春瑞滨、奥拉帕尼、卡培他滨、环磷酰胺、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、丝裂霉素C、替莫唑胺、西妥昔单抗及其任何组合。在一些实施方案中,所述免疫治疗剂包括免疫调节剂,例如免疫检查点抑制剂或免疫刺激剂。在一些实施方案中,所述免疫治疗剂包括尼沃单抗、伊匹单抗、派姆单抗、阿特朱单抗及其任何组合。在一些实施方案中,所述个体是人。

[0067] 在一些实施方案中,根据本文所述的任何方法,与不包括针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法的相应方法相比,该方法提供了用于评价具有癌症的个体对抗癌药物方案的施用的响应性的改进和更高度精炼的基础。

[0068] 治疗

在一些实施方案中,提供了治疗有需要的个体中的癌症的方法,所述方法包括:a)获得包含在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法各自的评价评分的读出值,其中所述肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织;b)将读出值转换为敏感性指数;c)使用敏感性指数来预测对抗癌药物方案的响应性,其中多种测定法中的至少一种不涉及肿瘤细胞表型;和d)如果预计个体对抗癌药物方案响应,则

将所述抗癌药物方案施用于所述个体。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台包含细胞外基质组合物,所述细胞外基质组合物包含胶原蛋白1、胶原蛋白3、胶原蛋白4、胶原蛋白6、纤连蛋白、玻连蛋白、钙粘蛋白、细丝蛋白A、波形蛋白、骨桥蛋白、层粘连蛋白、饰胶蛋白聚糖和生腱蛋白C中的一种或多种(诸如至少3、4、5或更多种)。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台进一步包含血清、血浆和/或PBNCs。在一些实施方案中,所述血清、血浆和/或PBNCs对于个体是自体的。在一些实施方案中,所述血清、血浆和/或PBNCs对于个体是异体的。在一些实施方案中,所述多种测定法包含选自以下的一种或多种测定法:细胞活力测定法、细胞死亡测定法、细胞增殖测定法、肿瘤形态测定法、肿瘤基质含量测定法、细胞代谢测定法、衰老测定法、细胞因子概况测定法、酶活性测定法、肿瘤和/或基质细胞表达测定法和免疫细胞组织测定法。在一些实施方案中,将读出值转换为敏感性指数包括使用具有多种测定法各自的权重系数的预测模型(诸如机器训练的预测模型)来获得多种测定法各自的加权评价评分,和组合加权评价评分以得到敏感性指数。一些实施方案中,所述预测模型包含多种响应度之一作为输出值,所述响应度各自与不同范围的非重叠值相关,且使用敏感性指数来预测响应性包括预测响应性为与敏感性指数所在的值范围相关的响应度。在一些实施方案中,所述多种响应度包含(诸如由其组成)临床响应和无临床响应。在一些实施方案中,所述多种响应度包含(诸如由其组成)完全临床响应、部分临床响应和无临床响应。在一些实施方案中,所述抗癌药物方案包含抗癌药和/或免疫治疗剂。在一些实施方案中,所述抗癌药包括化学治疗剂,诸如细胞生长抑制剂或细胞毒性剂。在一些实施方案中,所述抗癌药是靶向治疗剂,诸如靶向抗体或靶向小分子(例如蛋白抑制剂,诸如激酶抑制剂)。在一些实施方案中,所述免疫治疗剂包括免疫调节剂,例如免疫检查点抑制剂或免疫刺激剂。

[0069] 在一些实施方案中,提供了治疗有需要的个体中的癌症的方法,所述方法包括:a)在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行多种测定法,其中所述肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织,和获得包含多种测定法各自的评价评分的读出值;b)将读出值转换为敏感性指数;c)使用敏感性指数来预测对抗癌药物方案的响应性,其中多种测定法中的至少一种不涉及肿瘤细胞表型;和d)如果预计个体对抗癌药物方案响应,则将所述抗癌药物方案施用于所述个体。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台包含细胞外基质组合物,所述细胞外基质组合物包含胶原蛋白1、胶原蛋白3、胶原蛋白4、胶原蛋白6、纤连蛋白、玻连蛋白、钙粘蛋白、细丝蛋白A、波形蛋白、骨桥蛋白、层粘连蛋白、饰胶蛋白聚糖和生腱蛋白C中的一种或多种(诸如至少3、4、5或更多种)。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台进一步包含血清、血浆和/或PBNCs。在一些实施方案中,所述血清、血浆和/或PBNCs对于个体是自体的。在一些实施方案中,所述血清、血浆和/或PBNCs对于个体是异体的。在一些实施方案中,所述多种测定法包含选自以下的一种或多种测定法:细胞活力测定法、细胞死亡测定法、细胞增殖测定法、肿瘤形态测定法、肿瘤基质含量测定法、细胞代谢测定法、衰老测定法、细胞因子概况测定法、酶活性测定法、肿瘤和/或基质细胞表达测定法和免疫细胞组织测定法。在一些实施方案中,将读出值转换为敏感性指数包括使用具有多种测定法各自的权重系数的预测模型(诸如机器训练的预测模型)来获得多种测定法各自的加权评价评分,和组合加权评价评分以得到敏感性指数。一些实施方案中,所述预测模型包含多种响应度之一作为输出值,所述响应度各自与不同范围的非重叠值相关,且使用敏感性指数来预测响应性包括预测响应性为与敏感性指数所在的值范围相关的

响应度。在一些实施方案中,所述多种响应度包含(诸如由其组成)临床响应和无临床响应。在一些实施方案中,所述多种响应度包含(诸如由其组成)完全临床响应、部分临床响应和无临床响应。在一些实施方案中,所述抗癌药物方案包含抗癌药和/或免疫治疗剂。在一些实施方案中,所述抗癌药包括化学治疗剂,诸如细胞生长抑制剂或细胞毒性剂。在一些实施方案中,所述抗癌药是靶向治疗剂,诸如靶向抗体或靶向小分子(例如蛋白抑制剂,诸如激酶抑制剂)。在一些实施方案中,所述免疫治疗剂包括免疫调节剂,例如免疫检查点抑制剂或免疫刺激剂。

[0070] 在一些实施方案中,提供了治疗有需要的个体中的癌症的方法,所述方法包括:a)通过在肿瘤微环境平台上培养来自个体的肿瘤组织来制备肿瘤组织培养物;b)在已经用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行多种测定法,和获得包含多种测定法各自的评价评分的读出值;c)将读出值转换为敏感性指数;d)使用敏感性指数来预测对抗癌药物方案的响应性,其中多种测定法中的至少一种不涉及肿瘤细胞表型;和e)如果预计个体对抗癌药物方案响应,则将所述抗癌药物方案施用于所述个体。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台包含细胞外基质组合物,所述细胞外基质组合物包含胶原蛋白1、胶原蛋白3、胶原蛋白4、胶原蛋白6、纤连蛋白、玻连蛋白、钙粘蛋白、细丝蛋白A、波形蛋白、骨桥蛋白、层粘连蛋白、饰胶蛋白聚糖和生腱蛋白C中的一种或多种(诸如至少3、4、5或更多种)。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台进一步包含血清、血浆和/或PBNCs。在一些实施方案中,所述血清、血浆和/或PBNCs对于个体是自体的。在一些实施方案中,所述血清、血浆和/或PBNCs对于个体是异体的。在一些实施方案中,所述多种测定法包含选自以下的一种或多种测定法:细胞活力测定法、细胞死亡测定法、细胞增殖测定法、肿瘤形态测定法、肿瘤基质含量测定法、细胞代谢测定法、衰老测定法、细胞因子概况测定法、酶活性测定法、肿瘤和/或基质细胞表达测定法和免疫细胞组织测定法。在一些实施方案中,将读出值转换为敏感性指数包括使用具有多种测定法各自的权重系数的预测模型(诸如机器训练的预测模型)来获得多种测定法各自的加权评价评分,和组合加权评价评分以得到敏感性指数。一些实施方案中,所述预测模型包含多种响应度之一作为输出值,所述响应度各自与不同范围的非重叠值相关,且使用敏感性指数来预测响应性包括预测响应性为与敏感性指数所在的值范围相关的响应度。在一些实施方案中,所述多种响应度包含(诸如由其组成)临床响应和无临床响应。在一些实施方案中,所述多种响应度包含(诸如由其组成)完全临床响应、部分临床响应和无临床响应。在一些实施方案中,所述抗癌药物方案包含抗癌药和/或免疫治疗剂。在一些实施方案中,所述抗癌药包括化学治疗剂,诸如细胞生长抑制剂或细胞毒性剂。在一些实施方案中,所述抗癌药是靶向治疗剂,诸如靶向抗体或靶向小分子(例如蛋白抑制剂,诸如激酶抑制剂)。在一些实施方案中,所述免疫治疗剂包括免疫调节剂,例如免疫检查点抑制剂或免疫刺激剂。

[0071] 在一些实施方案中,提供了治疗有需要的个体中的癌症的方法,所述方法包括:a)获得包含在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法各自的评价评分的读出值,其中所述肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织;b)将读出值转换为敏感性指数;c)测定肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域相比于正常基质的区域中的免疫细胞(例如,NK细胞)的比率,由此生成肿瘤:基质免疫细胞比率;d)使用敏感性指数和肿瘤:基质免疫细胞比率来预测对抗癌药物方案的响应性;和e)如果预

计个体对抗癌药物方案响应,则将所述抗癌药物方案施用于所述个体。在一些实施方案中,所述免疫细胞是NK细胞。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台包含细胞外基质组合物,所述细胞外基质组合物包含胶原蛋白1、胶原蛋白3、胶原蛋白4、胶原蛋白6、纤连蛋白、玻连蛋白、钙粘蛋白、细丝蛋白A、波形蛋白、骨桥蛋白、层粘连蛋白、饰胶蛋白聚糖和生腱蛋白C中的一种或多种(诸如至少3、4、5或更多种)。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台进一步包含血清、血浆和/或PBNCs中的一种或多种。在一些实施方案中,所述血清、血浆和PBNCs中的至少一种对于个体是自体的。在一些实施方案中,所述血清、血浆和PBNCs中的至少一种对于个体是异体的。在一些实施方案中,所述多种测定法包含选自以下的一种或多种测定法:细胞活力测定法、细胞死亡测定法、细胞增殖测定法、肿瘤形态测定法、肿瘤基质含量测定法、细胞代谢测定法、衰老测定法、细胞因子概况测定法、酶活性测定法、肿瘤和/或基质细胞表达测定法和免疫细胞组织测定法。在一些实施方案中,基于i)在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法的结果;和ii)在参考肿瘤组织培养物上进行的多种测定法的结果之间的比较,生成评价评分,其中所述参考肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织。在一些实施方案中,所述参考肿瘤组织培养物未用抗癌药物方案处理。在一些实施方案中,步骤c)进一步包括测定参考肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域相比于正常基质的区域中的免疫细胞的比率,由此生成参考肿瘤组织培养物的肿瘤:基质免疫细胞比率。在一些实施方案中,将读出值转换为敏感性指数包括使用具有多种测定法各自的权重系数的预测模型(诸如机器训练的预测模型)来获得多种测定法各自的加权评价评分,和组合加权评价评分以得到敏感性指数。在一些实施方案中,所述预测模型包含多种响应度之一作为输出值,所述响应度各自与不同范围的非重叠值相关。在一些实施方案中,使用敏感性指数和肿瘤:基质免疫细胞比率来预测响应性包括预测响应性是如果治疗的肿瘤:基质免疫细胞比率与参考肿瘤:基质免疫细胞比率相比没有降低则敏感性指数所在的值的范围相关的响应度。在一些实施方案中,所述多种响应度包含(诸如由其组成)临床响应和无临床响应。在一些实施方案中,所述多种响应度包含(诸如由其组成)完全临床响应、部分临床响应和无临床响应。在一些实施方案中,使用敏感性指数和肿瘤:基质免疫细胞比率来预测响应性包括预测响应性是比与如果治疗的肿瘤:基质免疫细胞比率与参考肿瘤:基质免疫细胞比率相比降低(诸如降低第一阈值)则敏感性指数所在的值的范围相关的响应度更小的响应度。在一些实施方案中,如果治疗的肿瘤:基质免疫细胞比率与参考肿瘤:基质免疫细胞比率相比降低(诸如降低第二阈值),则预测响应性是无临床响应。在一些实施方案中,使用敏感性指数和肿瘤:基质免疫细胞比率来预测响应性包括预测响应性是比与如果治疗的肿瘤:基质免疫细胞比率与参考肿瘤:基质免疫细胞比率相比增加(诸如增加第三阈值)则敏感性指数所在的值的范围相关的响应度更大的响应度。在一些实施方案中,如果治疗的肿瘤:基质免疫细胞比率与参考肿瘤:基质免疫细胞比率相比增加(诸如增加第四阈值),则预测响应性是临床响应。在一些实施方案中,所述抗癌药物方案包含抗癌药和/或免疫治疗剂。在一些实施方案中,所述抗癌药包括化学治疗剂,诸如细胞生长抑制剂或细胞毒性剂。在一些实施方案中,所述抗癌药是靶向治疗剂,诸如靶向抗体或靶向小分子(例如蛋白抑制剂,诸如激酶抑制剂)。在一些实施方案中,所述免疫治疗剂包括免疫调节剂,例如免疫检查点抑制剂或免疫刺激剂。在一些实施方案中,测定肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域相比于正常基质的区域中的NK细胞的比率包括测定

肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域相比于正常基质的区域中的CD56+细胞的比率。

[0072] 在一些实施方案中,提供了治疗有需要的个体中的癌症的方法,所述方法包括:a)获得包含在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法各自的评价评分的读出值,其中所述肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织,其中所述多种测定法包含多种测定法的第一集合和一种或多种测定法的第二集合,且其中所述一种或多种测定法的第二集合包含针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法;b)将所述读出值输入预测模型;c)使用所述预测模型来生成输出值;d)使用所述输出值来预测所述个体对抗癌药物方案的施用的响应性;和e)如果预计个体对抗癌药物方案响应,则将所述抗癌药物方案施用于所述个体。在一些实施方案中,与不包括针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法的相应方法相比,该方法提供了用于评价具有癌症的个体对抗癌药物方案的施用的响应性的改进和更高度精炼的基础。在一些实施方案中,所述预测模型包含使用评价评分各自作为输入值并生成输出值的第一算法。在一些实施方案中,所述第一算法包括将所述输入评价评分各自与对应的权重系数相乘以获得多个加权评价评分;和组合所述多个加权评价评分以生成输出值。在一些实施方案中,所述预测模型包含使用多种测定法的第一集合的评价评分各自作为输入值并生成初步输出值的第一算法,和使用初步输出值和一个或多种测定法的第二集合的评价评分各自作为输入值并生成输出值的第二算法。在一些实施方案中,所述第一算法包括将所述输入评价评分各自与对应的权重系数相乘以获得多个加权评价评分;和组合所述多个加权评价评分以生成初步输出值。在一些实施方案中,所述初步输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的初级响应度,且所述第二算法包括基于所述输入评价评分调整所述初级预测响应度以生成输出值。在一些实施方案中,所述一种或多种测定法的第二集合由针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法组成,且调整所述初级预测响应度包括基于所述输入评价评分预测所述个体对抗癌药物方案的施用的二级响应度,且1)如果二级预测响应度低于初级预测响应度且输入评价评分低于第一阈值,则通过降低预测响应度来调整初级预测响应度,由此生成输出值;或者2)如果二级预测响应度大于初级预测响应度且输入评价评分高于第二阈值,则通过增加预测响应度来调整初级预测响应度,由此生成输出值。在一些实施方案中,所述输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的完全临床响应、部分临床响应或无临床响应。在一些实施方案中,所述输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的响应或无响应。在一些实施方案中,针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法包括测定肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域中的免疫细胞的量。在一些实施方案中,针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法包括测定i)肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域中的免疫细胞的量与ii)肿瘤组织培养物中的正常基质的区域中的免疫细胞的量的比率。在一些实施方案中,所述免疫细胞是NK细胞。在一些实施方案中,多种测定法的第一集合选自细胞活力测定法、细胞死亡测定法、细胞增殖测定法、肿瘤形态测定法、肿瘤基质含量测定法、细胞代谢测定法、衰老测定法、细胞因子概况测定法、酶活性测定法、肿瘤和/或基质细胞表达测定法及其任何组合。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台包含细胞外基质组合物,所述细胞外基质组合物包含胶原蛋白1、胶原蛋白3、胶原蛋白4、胶原蛋白6、纤连蛋白、玻连蛋白、钙粘蛋白、细丝蛋白A、波形蛋白、骨桥蛋白、层粘连蛋白、饰胶蛋白聚糖和生腱蛋白C中的一种或多种。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台进一步包含血清、血浆和/或外周血核细胞(PBNCs)。在一些实施方案中,所述血清、血浆和/或PBNCs中的

一种或多种源自所述个体。在一些实施方案中,步骤a)进一步包括在肿瘤组织培养物上进行多种测定法;和/或步骤a)进一步包括通过在肿瘤微环境平台上培养来自个体的肿瘤组织培养物来制备肿瘤组织培养物。在一些实施方案中,基于i)在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法的结果;和ii)在参考肿瘤组织培养物上进行的多种测定法的结果之间的比较,生成多个评价评分,其中所述参考肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织。在一些实施方案中,所述参考肿瘤组织培养物未用抗癌药物方案处理。在一些实施方案中,步骤a)进一步包括在参考肿瘤组织培养物上进行多种测定法;和/或步骤a)进一步包括通过在肿瘤微环境平台上培养来自个体的肿瘤组织培养物来制备参考肿瘤组织培养物。在一些实施方案中,所述抗癌药物方案包含抗癌药和/或免疫治疗剂。在一些实施方案中,所述抗癌药包括细胞生长抑制剂或细胞毒性剂。在一些实施方案中,所述抗癌药包括靶向抗癌药,诸如靶向抗体或靶向小分子(例如蛋白抑制剂,诸如激酶抑制剂)。在一些实施方案中,所述抗癌药包括阿霉素、吉西他滨、帕博西尼、多西他赛、氟维司群、阿尔拜斯布、曲美替尼、卡铂、依西美坦、依维莫司、长春瑞滨、奥拉帕尼、卡培他滨、环磷酰胺、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、丝裂霉素C、替莫唑胺、西妥昔单抗及其任何组合。在一些实施方案中,所述免疫治疗剂包括免疫调节剂,例如免疫检查点抑制剂或免疫刺激剂。在一些实施方案中,所述免疫治疗剂包括尼沃单抗、伊匹单抗、派姆单抗、阿特朱单抗及其任何组合。在一些实施方案中,所述个体是人。

[0073] 在一些实施方案中,提供了治疗有需要的个体中的癌症的方法,所述方法包括:a)获得包含在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法各自的评价评分的读出值,其中所述肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织,且其中所述多种测定法包含针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法;b)将所述读出值输入预测模型;c)使用所述预测模型来生成输出值;d)使用所述输出值来预测所述个体对抗癌药物方案的施用的响应性;和e)如果预计个体对抗癌药物方案响应,则将所述抗癌药物方案施用于所述个体,其中所述预测模型包含使用评价评分各自作为输入值并生成输出值的算法。在一些实施方案中,所述算法包括将所述输入评价评分各自与对应的权重系数相乘以获得多个加权评价评分;和组合所述多个加权评价评分以生成输出值。在一些实施方案中,所述输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的完全临床响应、部分临床响应或无临床响应。在一些实施方案中,所述输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的响应或无响应。在一些实施方案中,针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法包括测定肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域中的免疫细胞的量。在一些实施方案中,针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法包括测定i)肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域中的免疫细胞的量与ii)肿瘤组织培养物中的正常基质的区域中的免疫细胞的量的比率。在一些实施方案中,所述免疫细胞是NK细胞。在一些实施方案中,所述多种测定法包括细胞活力测定法、细胞死亡测定法、细胞增殖测定法、肿瘤形态测定法、肿瘤基质含量测定法、细胞代谢测定法、衰老测定法、细胞因子概况测定法、酶活性测定法、肿瘤和/或基质细胞表达测定法及其任何组合。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台包含细胞外基质组合物,所述细胞外基质组合物包含胶原蛋白1、胶原蛋白3、胶原蛋白4、胶原蛋白6、纤连蛋白、玻连蛋白、钙粘蛋白、细丝蛋白A、波形蛋白、骨桥蛋白、层粘连蛋白、饰胶蛋白聚糖和生腱蛋白C中的一种或多种。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台进一步包含血清、血浆和/或外周血核细胞(PBNCs)。在一些

实施方案中,所述血清、血浆和/或PBNCs中的一种或多种源自所述个体。在一些实施方案中,步骤a)进一步包括在肿瘤组织培养物上进行多种测定法;和/或步骤a)进一步包括通过在肿瘤微环境平台上培养来自个体的肿瘤组织培养物来制备肿瘤组织培养物。在一些实施方案中,基于i)在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法的结果;和ii)在参考肿瘤组织培养物上进行的多种测定法的结果之间的比较,生成多个评价评分,其中所述参考肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织。在一些实施方案中,所述参考肿瘤组织培养物未用抗癌药物方案处理。在一些实施方案中,步骤a)进一步包括在参考肿瘤组织培养物上进行多种测定法;和/或步骤a)进一步包括通过在肿瘤微环境平台上培养来自个体的肿瘤组织培养物来制备参考肿瘤组织培养物。在一些实施方案中,所述抗癌药物方案包含抗癌药和/或免疫治疗剂。在一些实施方案中,所述抗癌药包括细胞生长抑制剂或细胞毒性剂。在一些实施方案中,所述抗癌药包括靶向抗癌药,诸如靶向抗体或靶向小分子(例如蛋白抑制剂,诸如激酶抑制剂)。在一些实施方案中,所述抗癌药包括阿霉素、吉西他滨、帕博西尼、多西他赛、氟维司群、阿尔拜斯布、曲美替尼、卡铂、依西美坦、依维莫司、长春瑞滨、奥拉帕尼、卡培他滨、环磷酰胺、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、丝裂霉素C、替莫唑胺、西妥昔单抗及其任何组合。在一些实施方案中,所述免疫治疗剂包括免疫调节剂,例如免疫检查点抑制剂或免疫刺激剂。在一些实施方案中,所述免疫治疗剂包括尼沃单抗、伊匹单抗、派姆单抗、阿特朱单抗及其任何组合。在一些实施方案中,所述个体是人。

[0074] 在一些实施方案中,提供了治疗有需要的个体中的癌症的方法,所述方法包括:a)获得包含在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法各自的评价评分的读出值,其中所述肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织,其中所述多种测定法包含多种测定法的第一集合和一种或多种测定法的第二集合,且其中所述一种或多种测定法的第二集合包含针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法;b)将所述读出值输入预测模型;c)使用所述预测模型来生成输出值;d)使用所述输出值来预测所述个体对抗癌药物方案的施用的响应性;和e)如果预计个体对抗癌药物方案响应,则将所述抗癌药物方案施用于所述个体,其中所述预测模型包含使用多种测定法的第一集合的评价评分各自作为输入值并生成初步输出值的第一算法,和使用初步输出值和一个或多种测定法的第二集合的评价评分各自作为输入值并生成输出值的第二算法。在一些实施方案中,所述第一算法包括将所述输入评价评分各自与对应的权重系数相乘以获得多个加权评价评分;和组合所述多个加权评价评分以生成初步输出值。在一些实施方案中,所述初步输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的初级响应度,且所述第二算法包括基于所述输入评价评分调整所述初级预测响应度以生成输出值。在一些实施方案中,所述一种或多种测定法的第二集合由针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法组成,且调整所述初级预测响应度包括基于所述输入评价评分预测所述个体对抗癌药物方案的施用的二级响应度,且1)如果二级预测响应度低于初级预测响应度且输入评价评分低于第一阈值,则通过降低预测响应度来调整初级预测响应度,由此生成输出值;或者2)如果二级预测响应度大于初级预测响应度且输入评价评分高于第二阈值,则通过增加预测响应度来调整初级预测响应度,由此生成输出值。在一些实施方案中,所述输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的完全临床响应、部分临床响应或无临床响应。在一些实施方案中,所述输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的响应或无响应。在一些实施方案中,针对免疫细胞的肿瘤

浸润的测定法包括测定肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域中的免疫细胞的量。在一些实施方案中,针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法包括测定 i) 肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域中的免疫细胞的量与 ii) 肿瘤组织培养物中的正常基质的区域中的免疫细胞的量的比率。在一些实施方案中,所述免疫细胞是NK细胞。在一些实施方案中,多种测定法的第一集合选自细胞活力测定法、细胞死亡测定法、细胞增殖测定法、肿瘤形态测定法、肿瘤基质含量测定法、细胞代谢测定法、衰老测定法、细胞因子概况测定法、酶活性测定法、肿瘤和/或基质细胞表达测定法及其任何组合。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台包含细胞外基质组合物,所述细胞外基质组合物包含胶原蛋白1、胶原蛋白3、胶原蛋白4、胶原蛋白6、纤连蛋白、玻连蛋白、钙粘蛋白、细丝蛋白A、波形蛋白、骨桥蛋白、层粘连蛋白、饰胶蛋白聚糖和生腱蛋白C中的一种或多种。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台进一步包含血清、血浆和/或外周血核细胞(PBNCs)。在一些实施方案中,所述血清、血浆和/或PBNCs中的一种或多种源自所述个体。在一些实施方案中,步骤a)进一步包括在肿瘤组织培养物上进行多种测定法;和/或步骤a)进一步包括通过在肿瘤微环境平台上培养来自个体的肿瘤组织培养物来制备肿瘤组织培养物。在一些实施方案中,基于i)在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法的结果;和ii)在参考肿瘤组织培养物上进行的多种测定法的结果之间的比较,生成多个评价评分,其中所述参考肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织。在一些实施方案中,所述参考肿瘤组织培养物未用抗癌药物方案处理。在一些实施方案中,步骤a)进一步包括在参考肿瘤组织培养物上进行多种测定法;和/或步骤a)进一步包括通过在肿瘤微环境平台上培养来自个体的肿瘤组织培养物来制备参考肿瘤组织培养物。在一些实施方案中,所述抗癌药物方案包含抗癌药和/或免疫治疗剂。在一些实施方案中,所述抗癌药包括细胞生长抑制剂或细胞毒性剂。在一些实施方案中,所述抗癌药包括靶向抗癌药,诸如靶向抗体或靶向小分子(例如蛋白抑制剂,诸如激酶抑制剂)。在一些实施方案中,所述抗癌药包括阿霉素、吉西他滨、帕博西尼、多西他赛、氟维司群、阿尔拜斯布、曲美替尼、卡铂、依西美坦、依维莫司、长春瑞滨、奥拉帕尼、卡培他滨、环磷酰胺、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、丝裂霉素C、替莫唑胺、西妥昔单抗及其任何组合。在一些实施方案中,所述免疫治疗剂包括免疫调节剂,例如免疫检查点抑制剂或免疫刺激剂。在一些实施方案中,所述免疫治疗剂包括尼沃单抗、伊匹单抗、派姆单抗、阿特朱单抗及其任何组合。在一些实施方案中,所述个体是人。

[0075] 在一些实施方案中,提供了治疗有需要的个体中的癌症的方法,所述方法包括:a)获得包含在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法各自的评价评分的读出值,其中所述肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织,其中所述多种测定法包含多种测定法的第一集合和一种或多种测定法的第二集合,且其中所述一种或多种测定法的第二集合包含针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法;b)将所述读出值输入预测模型;c)使用所述预测模型来生成输出值;d)使用所述输出值来将所述个体对抗癌药物方案的施用的可能的响应性分类;和e)如果将个体分类为对抗癌药物方案响应,则将所述抗癌药物方案施用于所述个体。在一些实施方案中,所述预测模型包含使用评价评分各自作为输入值并生成输出值的第一算法。在一些实施方案中,所述第一算法包括将所述输入评价评分各自与对应的权重系数相乘以获得多个加权评价评分;和组合所述多个加权评价评分以生成输出值。在一些实施方案中,所述预测模型包含使用多种测定法的

第一集合的评价评分各自作为输入值并生成初步输出值的第一算法,和使用初步输出值和一个或多种测定法的第二集合的评价评分各自作为输入值并生成输出值的第二算法。在一些实施方案中,所述第一算法包括将所述输入评价评分各自与对应的权重系数相乘以获得多个加权评价评分;和组合所述多个加权评价评分以生成初步输出值。在一些实施方案中,所述初步输出值将所述个体对所述抗癌药物方案的施用的初级响应度分类,且所述第二算法包括基于所述输入评价评分调整所述初级分类响应度以生成输出值。在一些实施方案中,所述一种或多种测定法的第二集合由针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法组成,且调整所述初级分类响应度包括基于所述输入评价评分将所述个体对抗癌药物方案的施用的二级响应度分类,且1) 如果二级分类响应度低于初级分类响应度且输入评价评分低于第一阈值,则通过降低分类响应度来调整初级分类响应度,由此生成输出值;或者2) 如果二级分类响应度大于初级分类响应度且输入评价评分高于第二阈值,则通过增加分类响应度来调整初级分类响应度,由此生成输出值。在一些实施方案中,所述输出值分类所述个体对所述抗癌药物方案的施用的完全临床响应、部分临床响应或无临床响应。在一些实施方案中,所述输出值分类所述个体对所述抗癌药物方案的施用的响应或无响应。在一些实施方案中,针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法包括测定肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域中的免疫细胞的量。在一些实施方案中,针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法包括测定 i) 肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域中的免疫细胞的量与 ii) 肿瘤组织培养物中的正常基质的区域中的免疫细胞的量的比率。在一些实施方案中,所述免疫细胞是NK细胞。在一些实施方案中,多种测定法的第一集合选自细胞活力测定法、细胞死亡测定法、细胞增殖测定法、肿瘤形态测定法、肿瘤基质含量测定法、细胞代谢测定法、衰老测定法、细胞因子概况测定法、酶活性测定法、肿瘤和/或基质细胞表达测定法及其任何组合。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台包含细胞外基质组合物,所述细胞外基质组合物包含胶原蛋白1、胶原蛋白3、胶原蛋白4、胶原蛋白6、纤连蛋白、玻连蛋白、钙粘蛋白、细丝蛋白A、波形蛋白、骨桥蛋白、层粘连蛋白、饰胶蛋白聚糖和生腱蛋白C中的一种或多种。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台进一步包含血清、血浆和/或外周血核细胞(PBNCs)。在一些实施方案中,所述血清、血浆和/或PBNCs中的一种或多种源自所述个体。在一些实施方案中,步骤a) 进一步包括在肿瘤组织培养物上进行多种测定法;和/或步骤a) 进一步包括通过在肿瘤微环境平台上培养来自个体的肿瘤组织培养物来制备肿瘤组织培养物。在一些实施方案中,基于 i) 在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法的结果;和 ii) 在参考肿瘤组织培养物上进行的多种测定法的结果之间的比较,生成多个评价评分,其中所述参考肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织。在一些实施方案中,所述参考肿瘤组织培养物未用抗癌药物方案处理。在一些实施方案中,步骤a) 进一步包括在参考肿瘤组织培养物上进行多种测定法;和/或步骤a) 进一步包括通过在肿瘤微环境平台上培养来自个体的肿瘤组织培养物来制备参考肿瘤组织培养物。在一些实施方案中,所述抗癌药物方案包含抗癌药和/或免疫治疗剂。在一些实施方案中,所述抗癌药包括细胞生长抑制剂或细胞毒性剂。在一些实施方案中,所述抗癌药包括靶向抗癌药,诸如靶向抗体或靶向小分子(例如蛋白抑制剂,诸如激酶抑制剂)。在一些实施方案中,所述抗癌药包括阿霉素、吉西他滨、帕博西尼、多西他赛、氟维司群、阿尔拜斯布、曲美替尼、卡铂、依西美坦、依维莫司、长春瑞滨、奥拉帕尼、卡培他滨、环磷酰胺、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、丝裂霉素C、替莫唑胺、西妥昔单抗

及其任何组合。在一些实施方案中,所述免疫治疗剂包括免疫调节剂,例如免疫检查点抑制剂或免疫刺激剂。在一些实施方案中,所述免疫治疗剂包括尼沃单抗、伊匹单抗、派姆单抗、阿特朱单抗及其任何组合。在一些实施方案中,所述个体是人。

[0076] 在一些实施方案中,提供了治疗有需要的个体中的癌症的方法,其包括:A) 使用用于预测具有癌症的个体对抗癌药物方案的施用的响应性的计算机执行的方法,所述计算机执行的方法包括:a) 访问包含在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法各自的评价评分的读出值,其中所述肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织,其中所述多种测定法包含多种测定法的第一集合和一种或多种测定法的第二集合,且其中所述一种或多种测定法的第二集合包含针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法;b) 将所述读出值输入预测模型;c) 使用所述预测模型来生成输出值;和d) 使用所述输出值来预测所述个体对抗癌药物方案的施用的响应性;和B) 如果通过所述计算机执行的方法预计个体对抗癌药物方案响应,则将所述抗癌药物方案施用于所述个体。在一些实施方案中,所述预测模型包含使用评价评分各自作为输入值并生成输出值的第一算法。在一些实施方案中,所述第一算法包括将所述输入评价评分各自与对应的权重系数相乘以获得多个加权评价评分;和组合所述多个加权评价评分以生成输出值。在一些实施方案中,所述预测模型包含使用多种测定法的第一集合的评价评分各自作为输入值并生成初步输出值的第一算法,和使用初步输出值和一个或多种测定法的第二集合的评价评分各自作为输入值并生成输出值的第二算法。在一些实施方案中,所述第一算法包括将所述输入评价评分各自与对应的权重系数相乘以获得多个加权评价评分;和组合所述多个加权评价评分以生成初步输出值。在一些实施方案中,所述初步输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的初级响应度,且所述第二算法包括基于所述输入评价评分调整所述初级预测响应度以生成输出值。在一些实施方案中,所述一种或多种测定法的第二集合由针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法组成,且调整所述初级预测响应度包括基于所述输入评价评分预测所述个体对抗癌药物方案的施用的二级响应度,且1) 如果二级预测响应度低于初级预测响应度且输入评价评分低于第一阈值,则通过降低预测响应度来调整初级预测响应度,由此生成输出值;或者2) 如果二级预测响应度大于初级预测响应度且输入评价评分高于第二阈值,则通过增加预测响应度来调整初级预测响应度,由此生成输出值。在一些实施方案中,所述输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的完全临床响应、部分临床响应或无临床响应。在一些实施方案中,所述输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的响应或无响应。在一些实施方案中,针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法包括测定肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域中的免疫细胞的量。在一些实施方案中,针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法包括测定i) 肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域中的免疫细胞的量与ii) 肿瘤组织培养物中的正常基质的区域中的免疫细胞的量的比率。在一些实施方案中,所述免疫细胞是NK细胞。在一些实施方案中,多种测定法的第一集合选自细胞活力测定法、细胞死亡测定法、细胞增殖测定法、肿瘤形态测定法、肿瘤基质含量测定法、细胞代谢测定法、衰老测定法、细胞因子概况测定法、酶活性测定法、肿瘤和/或基质细胞表达测定法及其任何组合。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台包含细胞外基质组合物,所述细胞外基质组合物包含胶原蛋白1、胶原蛋白3、胶原蛋白4、胶原蛋白6、纤连蛋白、玻连蛋白、钙粘蛋白、细丝蛋白A、波形蛋白、骨桥蛋白、层粘连蛋白、饰胶蛋白聚糖和生腱蛋白C中的一种或多种。在一些实

实施方案中,所述肿瘤微环境平台进一步包含血清、血浆和/或外周血核细胞(PBNCs)。在一些实施方案中,所述血清、血浆和/或PBNCs中的一种或多种源自所述个体。在一些实施方案中,步骤a)进一步包括在肿瘤组织培养物上进行多种测定法;和/或步骤a)进一步包括通过在肿瘤微环境平台上培养来自个体的肿瘤组织培养物来制备肿瘤组织培养物。在一些实施方案中,基于i)在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法的结果;和ii)在参考肿瘤组织培养物上进行的多种测定法的结果之间的比较,生成多个评价评分,其中所述参考肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织。在一些实施方案中,所述参考肿瘤组织培养物未用抗癌药物方案处理。在一些实施方案中,步骤a)进一步包括在参考肿瘤组织培养物上进行多种测定法;和/或步骤a)进一步包括通过在肿瘤微环境平台上培养来自个体的肿瘤组织培养物来制备参考肿瘤组织培养物。在一些实施方案中,所述抗癌药物方案包含抗癌药和/或免疫治疗剂。在一些实施方案中,所述抗癌药包括细胞生长抑制剂或细胞毒性剂。在一些实施方案中,所述抗癌药包括靶向抗癌药,诸如靶向抗体或靶向小分子(例如蛋白抑制剂,诸如激酶抑制剂)。在一些实施方案中,所述抗癌药包括阿霉素、吉西他滨、帕博西尼、多西他赛、氟维司群、阿尔拜斯布、曲美替尼、卡铂、依西美坦、依维莫司、长春瑞滨、奥拉帕尼、卡培他滨、环磷酰胺、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、丝裂霉素C、替莫唑胺、西妥昔单抗及其任何组合。在一些实施方案中,所述免疫治疗剂包括免疫调节剂,例如免疫检查点抑制剂或免疫刺激剂。在一些实施方案中,所述免疫治疗剂包括尼沃单抗、伊匹单抗、派姆单抗、阿特朱单抗及其任何组合。在一些实施方案中,所述个体是人。

[0077] 在一些实施方案中,提供了治疗有需要的个体中的癌症的方法,其包括:A)通过计算机执行在非暂时性计算机可读存储介质上存储的计算机可执行指令以控制计算机以执行用于预测具有癌症的个体对抗癌药物方案的施用的响应性的方法,所述用于控制响应性的方法包括:a)访问包含在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法各自的评价评分的读出值,其中所述肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织,其中所述多种测定法包含多种测定法的第一集合和一种或多种测定法的第二集合,且其中所述一种或多种测定法的第二集合包含针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法;b)将所述读出值输入预测模型;c)从所述预测模型接收输出值;和d)使用所述输出值来预测所述个体对抗癌药物方案的施用的响应性;和B)如果通过A)的方法预计个体对抗癌药物方案响应,则将所述抗癌药物方案施用于所述个体。在一些实施方案中,所述预测模型包含使用评价评分各自作为输入值并生成输出值的第一算法。在一些实施方案中,所述第一算法包括将所述输入评价评分各自与对应的权重系数相乘以获得多个加权评价评分;和组合所述多个加权评价评分以生成输出值。在一些实施方案中,所述预测模型包含使用多种测定法的第一集合的评价评分各自作为输入值并生成初步输出值的第一算法,和使用初步输出值和一个或多种测定法的第二集合的评价评分各自作为输入值并生成输出值的第二算法。在一些实施方案中,所述第一算法包括将所述输入评价评分各自与对应的权重系数相乘以获得多个加权评价评分;和组合所述多个加权评价评分以生成初步输出值。在一些实施方案中,所述初步输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的初级响应度,且所述第二算法包括基于所述输入评价评分调整所述初级预测响应度以生成输出值。在一些实施方案中,所述一种或多种测定法的第二集合由针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法组成,且调整所述初级预测响应度包括基于所述输入评价评分预测所述个体对抗癌药物方案

的施用的二级响应度,且1)如果二级预测响应度低于初级预测响应度且输入评价评分低于第一阈值,则通过降低预测响应度来调整初级预测响应度,由此生成输出值;或者2)如果二级预测响应度大于初级预测响应度且输入评价评分高于第二阈值,则通过增加预测响应度来调整初级预测响应度,由此生成输出值。在一些实施方案中,所述输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的完全临床响应、部分临床响应或无临床响应。在一些实施方案中,所述输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的响应或无响应。在一些实施方案中,针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法包括测定肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域中的免疫细胞的量。在一些实施方案中,针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法包括测定i)肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域中的免疫细胞的量与ii)肿瘤组织培养物中的正常基质的区域中的免疫细胞的量的比率。在一些实施方案中,所述免疫细胞是NK细胞。在一些实施方案中,多种测定法的第一集合选自细胞活力测定法、细胞死亡测定法、细胞增殖测定法、肿瘤形态测定法、肿瘤基质含量测定法、细胞代谢测定法、衰老测定法、细胞因子概况测定法、酶活性测定法、肿瘤和/或基质细胞表达测定法及其任何组合。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台包含细胞外基质组合物,所述细胞外基质组合物包含胶原蛋白1、胶原蛋白3、胶原蛋白4、胶原蛋白6、纤连蛋白、玻连蛋白、钙粘蛋白、细丝蛋白A、波形蛋白、骨桥蛋白、层粘连蛋白、饰胶蛋白聚糖和生腱蛋白C中的一种或多种。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台进一步包含血清、血浆和/或外周血核细胞(PBNCs)。在一些实施方案中,所述血清、血浆和/或PBNCs中的一种或多种源自所述个体。在一些实施方案中,步骤a)进一步包括在肿瘤组织培养物上进行多种测定法;和/或步骤a)进一步包括通过在肿瘤微环境平台上培养来自个体的肿瘤组织培养物来制备肿瘤组织培养物。在一些实施方案中,基于i)在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法的结果;和ii)在参考肿瘤组织培养物上进行的多种测定法的结果之间的比较,生成多个评价评分,其中所述参考肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织。在一些实施方案中,所述参考肿瘤组织培养物未用抗癌药物方案处理。在一些实施方案中,步骤a)进一步包括在参考肿瘤组织培养物上进行多种测定法;和/或步骤a)进一步包括通过在肿瘤微环境平台上培养来自个体的肿瘤组织培养物来制备参考肿瘤组织培养物。在一些实施方案中,所述抗癌药物方案包含抗癌药和/或免疫治疗剂。在一些实施方案中,所述抗癌药包括细胞生长抑制剂或细胞毒性剂。在一些实施方案中,所述抗癌药包括靶向抗癌药,诸如靶向抗体或靶向小分子(例如蛋白抑制剂,诸如激酶抑制剂)。在一些实施方案中,所述抗癌药包括阿霉素、吉西他滨、帕博西尼、多西他赛、氟维司群、阿尔拜斯布、曲美替尼、卡铂、依西美坦、依维莫司、长春瑞滨、奥拉帕尼、卡培他滨、环磷酰胺、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、丝裂霉素C、替莫唑胺、西妥昔单抗及其任何组合。在一些实施方案中,所述免疫治疗剂包括免疫调节剂,例如免疫检查点抑制剂或免疫刺激剂。在一些实施方案中,所述免疫治疗剂包括尼沃单抗、伊匹单抗、派姆单抗、阿特朱单抗及其任何组合。在一些实施方案中,所述个体是人。

[0078] 在一些实施方案中,提供了治疗有需要的个体中的癌症的方法,其包括:A)使用系统来生成所述个体对抗癌药物方案的施用的预测响应性的报告,所述系统包含:a)至少一个计算机数据库,其包含:包含在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法各自的评价评分的读出值,其中所述肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织,其中所述多种测定法包含多种测定法的第一集合和一种或多种测定

法的第二集合,且其中所述一种或多种测定法的第二集合包含针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法;和b)包含指令的计算机可读程序代码,所述指令:i)将所述读出值输入预测模型;ii)从所述预测模型接收输出值;iii)使用所述输出值来预测所述个体对抗癌药物方案的施用的响应性;和iv)生成包含所述个体对抗癌药物方案的施用的预测响应性的报告;和b)如果通过所述报告预计个体对抗癌药物方案响应,则将所述抗癌药物方案施用于所述个体。在一些实施方案中,所述预测模型包含使用评价评分各自作为输入值并生成输出值的第一算法。在一些实施方案中,所述第一算法包括将所述输入评价评分各自与对应的权重系数相乘以获得多个加权评价评分;和组合所述多个加权评价评分以生成输出值。在一些实施方案中,所述预测模型包含使用多种测定法的第一集合的评价评分各自作为输入值并生成初步输出值的第一算法,和使用初步输出值和一个或多种测定法的第二集合的评价评分各自作为输入值并生成输出值的第二算法。在一些实施方案中,所述第一算法包括将所述输入评价评分各自与对应的权重系数相乘以获得多个加权评价评分;和组合所述多个加权评价评分以生成初步输出值。在一些实施方案中,所述初步输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的初级响应度,且所述第二算法包括基于所述输入评价评分调整所述初级预测响应度以生成输出值。在一些实施方案中,所述一种或多种测定法的第二集合由针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法组成,且调整所述初级预测响应度包括基于所述输入评价评分预测所述个体对抗癌药物方案的施用的二级响应度,且1)如果二级预测响应度低于初级预测响应度且输入评价评分低于第一阈值,则通过降低预测响应度来调整初级预测响应度,由此生成输出值;或者2)如果二级预测响应度大于初级预测响应度且输入评价评分高于第二阈值,则通过增加预测响应度来调整初级预测响应度,由此生成输出值。在一些实施方案中,所述输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的完全临床响应、部分临床响应或无临床响应。在一些实施方案中,所述输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的响应或无响应。在一些实施方案中,针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法包括测定肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域中的免疫细胞的量。在一些实施方案中,针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法包括测定i)肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域中的免疫细胞的量与ii)肿瘤组织培养物中的正常基质的区域中的免疫细胞的量的比率。在一些实施方案中,所述免疫细胞是NK细胞。在一些实施方案中,多种测定法的第一集合选自细胞活力测定法、细胞死亡测定法、细胞增殖测定法、肿瘤形态测定法、肿瘤基质含量测定法、细胞代谢测定法、衰老测定法、细胞因子概况测定法、酶活性测定法、肿瘤和/或基质细胞表达测定法及其任何组合。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台包含细胞外基质组合物,所述细胞外基质组合物包含胶原蛋白1、胶原蛋白3、胶原蛋白4、胶原蛋白6、纤连蛋白、玻连蛋白、钙粘蛋白、细丝蛋白A、波形蛋白、骨桥蛋白、层粘连蛋白、饰胶蛋白聚糖和生腱蛋白C中的一种或多种。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台进一步包含血清、血浆和/或外周血核细胞(PBNCs)。在一些实施方案中,所述血清、血浆和/或PBNCs中的一种或多种源自所述个体。在一些实施方案中,步骤a)进一步包括在肿瘤组织培养物上进行多种测定法;和/或步骤a)进一步包括通过在肿瘤微环境平台上培养来自个体的肿瘤组织培养物来制备肿瘤组织培养物。在一些实施方案中,基于i)在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法的结果;和ii)在参考肿瘤组织培养物上进行的多种测定法的结果之间的比较,生成多个评价评分,其中所述参考肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿

瘤组织。在一些实施方案中,所述参考肿瘤组织培养物未用抗癌药物方案处理。在一些实施方案中,步骤a)进一步包括在参考肿瘤组织培养物上进行多种测定法;和/或步骤a)进一步包括通过在肿瘤微环境平台上培养来自个体的肿瘤组织培养物来制备参考肿瘤组织培养物。在一些实施方案中,所述抗癌药物方案包含抗癌药和/或免疫治疗剂。在一些实施方案中,所述抗癌药包括细胞生长抑制剂或细胞毒性剂。在一些实施方案中,所述抗癌药包括靶向抗癌药,诸如靶向抗体或靶向小分子(例如蛋白抑制剂,诸如激酶抑制剂)。在一些实施方案中,所述抗癌药包括阿霉素、吉西他滨、帕博西尼、多西他赛、氟维司群、阿尔拜斯布、曲美替尼、卡铂、依西美坦、依维莫司、长春瑞滨、奥拉帕尼、卡培他滨、环磷酰胺、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、丝裂霉素C、替莫唑胺、西妥昔单抗及其任何组合。在一些实施方案中,所述免疫治疗剂包括免疫调节剂,例如免疫检查点抑制剂或免疫刺激剂。在一些实施方案中,所述免疫治疗剂包括尼沃单抗、伊匹单抗、派姆单抗、阿特朱单抗及其任何组合。在一些实施方案中,所述个体是人。

[0079] 在一些实施方案中,提供了测定方法,其包括:a)在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行多种测定法,其中所述肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织,其中所述多种测定法包含多种测定法的第一集合和一种或多种测定法的第二集合,且其中所述一种或多种测定法的第二集合包含针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法;和b)生成包含多种测定法各自的评价评分的读出值,其中使用所述读出值来预测所述个体对抗癌药物方案的施用的响应性,且其中如果预计个体对抗癌药物方案响应,则将所述抗癌药物方案施用于所述个体。在一些实施方案中,使用所述读出值来预测所述个体对抗癌药物方案的施用的响应性包括c)将所述读出值输入预测模型;d)使用所述预测模型来生成输出值;和e)使用所述输出值来预测所述个体对抗癌药物方案的施用的响应性。在一些实施方案中,所述预测模型包含使用评价评分各自作为输入值并生成输出值的第一算法。在一些实施方案中,所述第一算法包括将所述输入评价评分各自与对应的权重系数相乘以获得多个加权评价评分;和组合所述多个加权评价评分以生成输出值。在一些实施方案中,所述预测模型包含使用多种测定法的第一集合的评价评分各自作为输入值并生成初步输出值的第一算法,和使用初步输出值和一个或多种测定法的第二集合的评价评分各自作为输入值并生成输出值的第二算法。在一些实施方案中,所述第一算法包括将所述输入评价评分各自与对应的权重系数相乘以获得多个加权评价评分;和组合所述多个加权评价评分以生成初步输出值。在一些实施方案中,所述初步输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的初级响应度,且所述第二算法包括基于所述输入评价评分调整所述初级预测响应度以生成输出值。在一些实施方案中,所述一种或多种测定法的第二集合由针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法组成,且调整所述初级预测响应度包括基于所述输入评价评分预测所述个体对抗癌药物方案的施用的二级响应度,且1)如果二级预测响应度低于初级预测响应度且输入评价评分低于第一阈值,则通过降低预测响应度来调整初级预测响应度,由此生成输出值;或者2)如果二级预测响应度大于初级预测响应度且输入评价评分高于第二阈值,则通过增加预测响应度来调整初级预测响应度,由此生成输出值。在一些实施方案中,所述输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的完全临床响应、部分临床响应或无临床响应。在一些实施方案中,所述输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的响应或无响应。在一些实施方案中,针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法包括测定肿瘤组

织培养物中的肿瘤细胞的区域中的免疫细胞的量。在一些实施方案中,针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法包括测定 i) 肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域中的免疫细胞的量与 ii) 肿瘤组织培养物中的正常基质的区域中的免疫细胞的量的比率。在一些实施方案中,所述免疫细胞是NK细胞。在一些实施方案中,多种测定法的第一集合选自细胞活力测定法、细胞死亡测定法、细胞增殖测定法、肿瘤形态测定法、肿瘤基质含量测定法、细胞代谢测定法、衰老测定法、细胞因子概况测定法、酶活性测定法、肿瘤和/或基质细胞表达测定法及其任何组合。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台包含细胞外基质组合物,所述细胞外基质组合物包含胶原蛋白1、胶原蛋白3、胶原蛋白4、胶原蛋白6、纤连蛋白、玻连蛋白、钙粘蛋白、细丝蛋白A、波形蛋白、骨桥蛋白、层粘连蛋白、饰胶蛋白聚糖和生腱蛋白C中的一种或多种。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台进一步包含血清、血浆和/或外周血核细胞(PBNCs)。在一些实施方案中,所述血清、血浆和/或PBNCs中的一种或多种源自所述个体。在一些实施方案中,步骤a)进一步包括通过在肿瘤微环境平台上培养来自个体的肿瘤组织培养物来制备肿瘤组织培养物。在一些实施方案中,基于 i) 在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法的结果;和 ii) 在参考肿瘤组织培养物上进行的多种测定法的结果之间的比较,生成多个评价评分,其中所述参考肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织。在一些实施方案中,所述参考肿瘤组织培养物未用抗癌药物方案处理。在一些实施方案中,步骤a)进一步包括在参考肿瘤组织培养物上进行多种测定法;和/或步骤a)进一步包括通过在肿瘤微环境平台上培养来自个体的肿瘤组织培养物来制备参考肿瘤组织培养物。在一些实施方案中,所述抗癌药物方案包含抗癌药和/或免疫治疗剂。在一些实施方案中,所述抗癌药包括细胞生长抑制剂或细胞毒性剂。在一些实施方案中,所述抗癌药包括靶向抗癌药,诸如靶向抗体或靶向小分子(例如蛋白抑制剂,诸如激酶抑制剂)。在一些实施方案中,所述抗癌药包括阿霉素、吉西他滨、帕博西尼、多西他赛、氟维司群、阿尔拜斯布、曲美替尼、卡铂、依西美坦、依维莫司、长春瑞滨、奥拉帕尼、卡培他滨、环磷酰胺、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、丝裂霉素C、替莫唑胺、西妥昔单抗及其任何组合。在一些实施方案中,所述免疫治疗剂包括免疫调节剂,例如免疫检查点抑制剂或免疫刺激剂。在一些实施方案中,所述免疫治疗剂包括尼沃单抗、伊匹单抗、派姆单抗、阿特朱单抗及其任何组合。在一些实施方案中,所述个体是人。

[0080] 在一些实施方案中,根据本文所述的任何方法,与不包括针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法的相应方法相比,该方法提供了用于评价具有癌症的个体对抗癌药物方案的施用的响应性的改进和更高度精炼的基础。

[0081] 肿瘤微环境平台

在一些实施方案中,本文所述的方法采用肿瘤微环境平台用于培养肿瘤组织,所述微环境包含细胞外基质(ECM)组合物和培养基,且任选地包括血清、血浆和/或外周血核细胞(PBNCs),诸如外周血单核细胞(PBMCs)。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台进一步包含一种或多种免疫因子。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台进一步包含一种或多种血管生成因子。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台进一步包含一种或多种药物,诸如一种或多种癌症治疗剂(例如免疫调节剂,诸如免疫检查点抑制剂)。

[0082] 在一些实施方案中,所述血清、血浆和/或PBNCs源自根据本文描述的任何方法的个体。例如,根据本文所述的预测具有癌症的个体对抗癌药物方案的施用的响应性的方法,

所述血清、血浆和/或PBNCs源自所述个体(即,自体的)。在一些实施方案中,所述血清、血浆和/或PBNCs不是源自所述个体(即,异体的)。在一些实施方案中,所述血清和/或血浆是异种的。

[0083] 在一些实施方案中,所述一种或多种免疫因子分离自根据本文所述的任何方法的血清或血浆(即,自体血清或血浆)。在一些实施方案中,所述一种或多种免疫因子分离自不是源自所述个体的血清或血浆(即,自体血清或血浆)。在一些实施方案中,所述血清或血浆是异种的。

[0084] 在一些实施方案中,所述一种或多种血管生成因子分离自根据本文所述的任何方法的血清或血浆(即,自体血清或血浆)。在一些实施方案中,所述一种或多种血管生成因子分离自不是源自所述个体的血清或血浆(即,自体血清或血浆)。在一些实施方案中,所述血清或血浆是异种的。

[0085] 在一些实施方案中,所述ECM组合物包含至少三种选自以下的组分:胶原蛋白1、胶原蛋白3、胶原蛋白4、胶原蛋白6、纤连蛋白、玻连蛋白、钙粘蛋白、细丝蛋白A、波形蛋白、骨桥蛋白、层粘连蛋白、饰胶蛋白聚糖、生腱蛋白C、基底膜蛋白、细胞骨架蛋白和基质蛋白。

[0086] 在一些实施方案中,所述ECM组合物的组分对来自肿瘤的组织是特异性的,并且通过如下选择:使所述肿瘤组织的样品进行一种或多种测定法以鉴定肿瘤组织中存在的ECM的组分(例如,质谱法,诸如液相色谱-质谱(LCMS)),和从鉴定的ECM组分选择至少三种选自以下的组分:胶原蛋白1、胶原蛋白3、胶原蛋白4、胶原蛋白6、纤连蛋白、玻连蛋白、钙粘蛋白、细丝蛋白A、波形蛋白、骨桥蛋白、层粘连蛋白、饰胶蛋白聚糖、生腱蛋白C、基底膜蛋白、细胞骨架蛋白和基质蛋白。在一些实施方案中,所述肿瘤是例如胃、结肠、头颈、脑、口腔、乳腺、胃、胃-肠、食道、结肠直肠、胰腺、肺(例如,非小细胞肺或小细胞肺)、肝、肾、卵巢、子宫、骨、前列腺、睾丸、甲状腺或膀胱肿瘤。在一些实施方案中,所述肿瘤是成胶质细胞瘤、星形细胞瘤或黑色素瘤。还考虑对于血液癌症特异性的ECM组合物,所述血液癌症包括AML(急性髓性白血病)、CML(慢性髓细胞性白血病)、ALL(急性淋巴细胞白血病)、TALL(T细胞急性淋巴细胞白血病)、NHL(非霍奇金淋巴瘤)、DBCL(弥漫性B细胞淋巴瘤)、CLL(慢性淋巴细胞白血病)和多发性骨髓瘤。在一些实施方案中,所述ECM组合物包含从骨髓的样品鉴定的ECM组分。在一些实施方案中,所述ECM组合物包含从血浆的样品鉴定的ECM组分。在一些实施方案中,所述ECM组合物包含从自体样品鉴定的ECM组分(例如,肿瘤微环境平台中的肿瘤组织源自与由其鉴定ECM组分的样品相同的个体)。在一些实施方案中,所述ECM组合物包含从异体样品鉴定的ECM组分(例如,肿瘤微环境平台中的肿瘤组织源自与由其鉴定ECM组分的样品不同的个体)。

[0087] 在一些实施方案中,所述ECM组合物包含浓度范围为约0.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 至约100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、诸如约5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 或约20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 或约50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的胶原蛋白1。在一些实施方案中,所述ECM组合物包含浓度范围为约0.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 至约100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、诸如约0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 或约1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 或约100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的胶原蛋白3。在一些实施方案中,所述ECM组合物包含浓度范围为约0.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 至约500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、诸如约5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 或约20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 或约250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的胶原蛋白4。在一些实施方案中,所述ECM组合物包含浓度范围为约0.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 至约500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、诸如约0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 或约1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 或约10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的胶原蛋白6。在一些实施方案中,所述ECM组合物包含浓度范围为约0.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 至约750 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、诸如约5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 或约20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 或约500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的纤连蛋白。在一

些实施方案中,所述ECM组合物包含浓度范围为约0.01 $\mu\text{g/ml}$ 至约95 $\mu\text{g/ml}$ 、诸如约5 $\mu\text{g/ml}$ 或约10 $\mu\text{g/ml}$ 的玻连蛋白。在一些实施方案中,所述ECM组合物包含浓度范围为约0.01 $\mu\text{g/ml}$ 至约500 $\mu\text{g/ml}$ 、诸如约1 $\mu\text{g/ml}$ 和约5 $\mu\text{g/ml}$ 的钙粘蛋白。在一些实施方案中,所述ECM组合物包含浓度范围为约0.01 $\mu\text{g/ml}$ 至约500 $\mu\text{g/ml}$ 、诸如约5 $\mu\text{g/ml}$ 或约10 $\mu\text{g/ml}$ 的细丝蛋白A。在一些实施方案中,所述ECM组合物包含浓度范围为约0.01 $\mu\text{g/ml}$ 至约100 $\mu\text{g/ml}$ 、诸如约1 $\mu\text{g/ml}$ 或约10 $\mu\text{g/ml}$ 的波形蛋白。在一些实施方案中,所述ECM组合物包含浓度范围为约0.01 $\mu\text{g/ml}$ 至约100 $\mu\text{g/ml}$ 、诸如约5 $\mu\text{g/ml}$ 或约10 $\mu\text{g/ml}$ 或约20 $\mu\text{g/ml}$ 的骨桥蛋白。在一些实施方案中,所述ECM组合物包含浓度范围为约0.01 $\mu\text{g/ml}$ 至约100 $\mu\text{g/ml}$ 、诸如约10 $\mu\text{g/ml}$ 或约20 $\mu\text{g/ml}$ 的饰胶蛋白聚糖。在一些实施方案中,所述ECM组合物包含浓度范围为约0.01 $\mu\text{g/ml}$ 至约500 $\mu\text{g/ml}$ 、诸如约10 $\mu\text{g/ml}$ 或约25 $\mu\text{g/ml}$ 的生腱蛋白C。在一些实施方案中,所述ECM组合物包含浓度范围为约0.01 $\mu\text{g/ml}$ 至约150 $\mu\text{g/ml}$ 、诸如约1 $\mu\text{g/ml}$ 或约5 $\mu\text{g/ml}$ 的骨桥蛋白。在一些实施方案中,所述ECM组合物包含浓度范围为约0.01 $\mu\text{g/ml}$ 至约150 $\mu\text{g/ml}$ 的基底膜蛋白。在一些实施方案中,所述ECM组合物包含浓度范围为约0.01 $\mu\text{g/ml}$ 至约150 $\mu\text{g/ml}$ 的细胞骨架蛋白。在一些实施方案中,所述ECM组合物包含浓度范围为约0.01 $\mu\text{g/ml}$ 至约150 $\mu\text{g/ml}$ 的基质蛋白。

[0088] 在一些实施方案中,所述肿瘤微环境平台包含用所述ECM组合物包被的基底。在一些实施方案中,所述基底是例如板、基板、烧瓶、皿、陪替氏板或陪替氏皿。所述基底可以由适合于用所述ECM组合物包被的任何材料制成。在一些实施方案中,通过如下用EMC组合物包被基底:在基底上沉积包含ECM组合物的液体混合物并使液体混合物干燥。在一些实施方案中,所述液体混合物是水性混合物。在一些实施方案中,使所述液体混合物在至少约25 (诸如至少约25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42或更高中任一者,包括这些值之间的任何范围) $^{\circ}\text{C}$ 的温度下干燥。在一些实施方案中,所述基底在用ECM组合物包被后用适当的溶液(例如,缓冲液,诸如PBS)洗涤至少1X(诸如至少1X,2X,3X或更多)。在一些实施方案中,所述基底在与培养基组合前已经在不大于约4(诸如不大于约4、0、-5、-10、-15、-20、-25、-30或更小,包括这些值之间的任何范围) $^{\circ}\text{C}$ 的温度下储存。

[0089] 在一些实施方案中,通过将培养基覆盖在用ECM组合物包被的基底上,将培养基与ECM组合物组合。在一些实施方案中,所述培养基包含浓度范围为约60%至约100%、诸如约80%的Dulbecco氏改良的Eagle培养基(DMEM)或RPMI1640(Roswell Park Memorial Institute培养基),例如DMEM或RPMI1640。在一些实施方案中,所述培养基包含浓度范围为约0.1%至约40%、诸如约2% wt/wt的血清,诸如热灭活的FBS(胎牛血清),例如FBS。在一些实施方案中,将肿瘤组织在培养基中培养一段时间后,将血清添加至培养基中。在一些实施方案中,将肿瘤组织在培养基中培养至少6小时(诸如至少约6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、22或24小时或更多中任一者)后,将血清添加至培养基中。在一些实施方案中,所述培养基包含浓度范围为约1%至约2%、诸如约1% wt/wt的青霉素-链霉素。在一些实施方案中,所述培养基包含浓度范围为约10 mM至约500 mM、诸如约100 mM的丙酮酸钠。在一些实施方案中,所述培养基包含浓度范围为约1 mM至约10 mM、诸如约5 mM的非必需氨基酸,包括但不限于L-谷氨酰胺。在一些实施方案中,所述培养基包含浓度范围为约1 mM至约20 mM、优选约10 mM的HEPES((4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪乙磺酸);所述血清浓度范围为约0.1%至约10%,优选约2%。在一些实施方案中,所述培养基以有规律间隔更换。在一些实施方案中,所

述培养基以至少约12小时(诸如至少约12、14、16、18、20、22、24、30、36、40、44、48、60或72小时或更多中任一者)的间隔更换。

[0090] 在一些实施方案中,所述一种或多种药物在其与ECM组合物组合之前存在于所述培养基中。在一些实施方案中,所述一种或多种药物中的至少一种在其与ECM组合物组合之后添加至所述培养基中。在一些实施方案中,所述一种或多种药物各自在其与ECM组合物组合之后添加至所述培养基中。在一些实施方案中,所述一种或多种药物中的至少一些在不同时间添加至所述培养基中。例如,在一些实施方案中,所述一种或多种药物中的至少一种在其与ECM组合物组合之前添加至所述培养基中,且所述一种或多种药物中的至少一种在其与ECM组合物组合之后添加至所述培养基中。在一些实施方案中,所述一种或多种药物中的至少一些在其与ECM组合物组合之后的不同时间添加至所述培养基中。在一些实施方案中,所述一种或多种药物中的至少一些是癌症治疗剂。在一些实施方案中,所述一种或多种药物各自是癌症治疗剂。在一些实施方案中,所述一种或多种药物包含化学治疗剂,诸如细胞抑制剂或细胞毒性剂。在一些实施方案中,所述一种或多种药物包含靶向癌症治疗剂,诸如靶向抗体或靶向小分子药物(例如蛋白抑制剂,诸如激酶抑制剂)。在一些实施方案中,所述一种或多种药物包含免疫调节剂,诸如免疫检查点抑制剂或免疫刺激剂。在一些实施方案中,所述一种或多种药物包含一种或多种选自以下的药剂:烷化剂、蒽环霉素药剂、抗体、细胞骨架破坏剂(例如紫杉烷)、埃博霉素、组蛋白脱乙酰基酶抑制剂(HDACi)、激酶抑制剂、大环内酯、核苷酸类似物和前体类似物、肽抗生素、基于铂的药剂、类视黄醇、拓扑异构酶抑制剂(例如拓扑异构酶I或拓扑异构酶II抑制剂)和长春花生物碱和衍生物。

[0091] 术语“免疫调节剂”是指当存在时,改变、抑制或刺激身体的免疫系统的治疗剂。免疫调节剂可以包括活化免疫系统(例如佐剂或活化剂)或下调免疫系统的组合物或制剂。佐剂可以包括基于铝的组合物,以及包括细菌或分枝杆菌细胞壁组分的组合物。活化剂可以包括活化抗原呈递细胞以刺激细胞免疫应答的分子。例如,活化剂可以是免疫刺激肽。活化剂可以包括但不限于 $to11$ -样受体TLR-2、3、4、6、7、8或9的激动剂,粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF);TNF;CD40L;CD28;FLT-3配体;或细胞因子诸如IL-1、IL-2、IL-4、IL-7、IL-12、IL-15或IL-21。活化剂可以包括T细胞上的活化受体(包括共刺激受体)的激动剂,诸如CD28、OX40、ICOS、GITR、4-1BB、CD27、CD40或HVEM的激动剂(例如,激动剂抗体)。活化剂还可以包括抑制免疫抑制剂的活性的化合物,诸如免疫抑制物IL-10、IL-35、FasL、TGF- β 、吡啶胺-2,3双加氧酶(IDO)的抑制剂,或环磷酰胺,或抑制免疫检查点的活性的抑制剂,诸如CTLA4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG3、B7-1、B7-H3、B7-H4、BTLA、VISTA、KIR、A2aR或TIM3的拮抗剂(例如拮抗性抗体)。活化剂还可以包括共刺激分子,诸如CD40、CD80或CD86。免疫调节剂还可以包括下调免疫系统的药剂,诸如针对IL-12p70的抗体, $to11$ -样受体TLR-2、3、4、5、6、8或9的拮抗剂,或免疫功能的一般抑制剂,诸如环磷酰胺、环孢菌素A或FK506。其他目标抗体包括针对肿瘤细胞靶标的那些,包括例如抗CD38抗体(诸如daratumumab)。可以组合这些试剂(例如佐剂、活化剂或下调剂)以形成最佳免疫应答。

[0092] 术语“免疫检查点抑制剂”是指抑制免疫系统的控制机制的活性的化合物。免疫系统检查点或免疫检查点是免疫系统中的抑制途径,其通常用于维持自身耐受性或调节生理免疫应答的持续时间和幅度以使附带组织损伤最小化。免疫检查点抑制剂可以通过抑制途径中的蛋白的活性来抑制免疫系统检查点。免疫系统检查点蛋白包括但不限于细胞毒性T-

淋巴细胞抗原4 (CTLA4)、程序性细胞死亡1蛋白(PD-1)、程序性细胞死亡1配体1(PD-L1)、程序性细胞死亡1配体2(PD-L2)、淋巴细胞活化基因3(LAG3)、B7-1、B7-H3、B7-H4、T细胞膜蛋白3(TIM3)、B-和T-淋巴细胞衰减子(BTLA)、T-细胞活化的含有V-结构域免疫球蛋白(Ig)的抑制因子(VISTA)、杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR)和A2A腺苷受体(A2aR)。因此,免疫检查点抑制剂包括CTLA4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG3、B7-1、B7-H3、B7-H4、BTLA、VISTA、KIR、A2aR或TIM3的拮抗剂。例如,结合CTLA4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG3、B7-1、B7-H3、B7-H4、BTLA、VISTA、KIR、A2aR或TIM3并拮抗其功能的抗体是检查点抑制剂。此外,抑制免疫系统检查点的抑制功能的任何分子(例如,肽、核酸、小分子等)是免疫检查点抑制剂。

[0093] 在一些实施方案中,根据本文所述的任何方法,所述免疫调节剂增强个体中的免疫应答,并且可以包括但不限于细胞因子、趋化因子、干细胞生长因子、淋巴毒素、造血因子、集落刺激因子(CSF)、促红细胞生成素、血小板生成素、肿瘤坏死因子- α (TNF)、TNF- β 、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、干扰素- α 、干扰素- β 、干扰素- γ 、干扰素- λ 、命名为“S1因子”的干细胞生长因子、人生长激素、N-甲硫氨酰人生长激素、牛生长激素、甲状旁腺激素、甲状腺素、胰岛素、胰岛素原、松弛素、松弛素原、卵泡刺激素(FSH)、甲状腺刺激激素(TSH)、促黄体激素(LH)、肝生长因子、前列腺素、成纤维细胞生长因子、催乳素、胎盘催乳素、OB蛋白、mullerian抑制物质、小鼠促性腺激素相关肽、抑制素、活化素、血管内皮生长因子、整合素、NGF- β 、血小板生长因子、TGF- α 、TGF- β 、胰岛素样生长因子-I、胰岛素样生长因子-II、巨噬细胞-CSF (M-CSF)、IL-1、IL-1a、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-14、IL-15、IL-16、IL-17、IL-18、IL-21、IL-25、LIF、FLT-3、血管抑制素、血小板反应蛋白、内皮抑素、淋巴毒素、沙利度胺、来那度胺或泊马度胺。在一些实施方案中,所述免疫调节剂是泊马度胺或对映异构体或其对映异构体的混合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、笼形物或多晶型物。在一些实施方案中,所述免疫调节剂是来那度胺或对映异构体或其对映异构体的混合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、笼形物或多晶型物。

[0094] 在一些实施方案中,根据本文所述的任何方法,所述免疫调节剂增强个体中的免疫应答,并且可以包括但不限于选自以下的拮抗性抗体:抗CTLA4(诸如伊匹单抗和曲美木单抗),抗PD-1(诸如尼沃单抗,Pidilizumab和派姆单抗),抗PD-L1(诸如MPDL3280A、BMS-936559、MEDI4736和阿维鲁单抗),抗PD-L2,抗LAG3(诸如BMS-986016或C9B7W),抗B7-1,抗B7-H3(诸如MGA271),抗B7-H4,抗TIM3,抗BTLA,抗VISTA,抗KIR(诸如利瑞鲁单抗和IPH2101),抗A2aR,抗CD52(诸如阿仑单抗),抗IL-10,抗IL-35,抗FasL和抗TGF- β (诸如Fresolumimab)。在一些实施方案中,所述抗体是单克隆抗体。在一些实施方案中,所述抗体是人或人源化的。

[0095] 在一些实施方案中,根据本文所述的任何方法,所述免疫调节剂增强个体中的免疫应答,并且可以包括但不限于选自以下的激动性抗体:抗CD28,抗OX40(诸如MEDI6469),抗ICOS(诸如JTX-2011, Jounce Therapeutics),抗GITR(诸如TRX518),抗4-1BB(诸如BMS-663513和PF-05082566),抗CD27(诸如Varlilumab和hCD27.15),抗CD40(诸如CP870,893)和抗HVEM。在一些实施方案中,所述抗体是单克隆抗体。在一些实施方案中,所述抗体是人或人源化的。

[0096] 在一些实施方案中,在肿瘤微环境平台中培养的肿瘤组织是诸如通过标准方案

(例如,通过手术期间的切除或通过活检)源自个体(例如人)的原代肿瘤组织。在一些实施方案中,在肿瘤微环境平台中培养的肿瘤组织来自源自已经植入(例如,皮下)第二个体(例如,免疫受损的小鼠,诸如SCID小鼠)中的第一个体(例如,人)的原代肿瘤组织的肿瘤异种移植物。在一些实施方案中,来自肿瘤异种移植物的肿瘤组织在其已达到阈值体积后从异种移植物切除。在一些实施方案中,所述阈值体积为至少约500(诸如至少约500、600、700、800、900、1000、1200、1400、1600、1800、2000或更多中任一者,包括这些值之间的任何范围) mm^3 。可以根据本领域已知的任何肿瘤切除方法切除肿瘤组织。在一些实施方案中,所述肿瘤组织是厚度为约100 μm 至约3000 μm (诸如约100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、1200、1400、1600、1800、2000、2200、2400、2600、2800或3000 μm 中任一者,包括这些值之间的任何范围)的组织切片。

[0097] 在一些实施方案中,提供了产生用于培养肿瘤组织的肿瘤微环境平台的方法,所述方法包括用根据本文所述的任何实施方案的ECM组合物包被基底和用培养基、任选地连同血清、血浆和/或PBNC(诸如自体血清、血浆和/或PBNCs)覆盖包被的基底。在一些实施方案中,在培养基中包括一种或多种药物,诸如癌症治疗剂(例如免疫调节剂,诸如免疫检查点抑制剂)。在一些实施方案中,在覆盖包被的基底之前,在培养基中包括一种或多种药物。在一些实施方案中,在覆盖包被的基底之后,将一种或多种药物添加至培养基中。

[0098] 在一些实施方案中,提供了肿瘤组织的器官型培养的方法,所述方法包括在根据本文所述的任何实施方案的肿瘤微环境平台上培养肿瘤组织,由此产生器官型培养物。

[0099] 在一些实施方案中,根据本文所述的任何方法,所述肿瘤组织获得自选自以下的来源:中枢神经系统、骨髓、血液、脾、胸腺、心脏、乳腺、肝、胰腺、甲状腺、骨骼肌、肾、肺、肠、胃、食道、卵巢、膀胱、睾丸、子宫、基质组织和结缔组织或其任何组合。在一些实施方案中,所述肿瘤组织通过手术期间的切除或通过活检(诸如穿刺活检)获得。在一些实施方案中,所述肿瘤组织源自异种移植植入物。在一些实施方案中,具有约100 μm 至约3000 μm 的厚度的肿瘤组织的切片用于在肿瘤微环境平台中培养。在一些实施方案中,具有约0.2 cm^3 至约0.5 cm^3 的体积的肿瘤组织用于在肿瘤微环境平台中培养。

[0100] 在一些实施方案中,根据本文所述的任何方法,肿瘤组织的培养在约30°C至约40°C、诸如在约37°C的温度下实施。在一些实施方案中,肿瘤组织的培养实施范围为约2天至10天、诸如约3天至7天的持续时间。在一些实施方案中,肿瘤组织的培养在约5% CO_2 下实施。

[0101] 读出值测定

在一些实施方案中,用于产生根据本文所述的任何方法的读出值的多种测定法包括动力学和终点测定法两者。在一些实施方案中,所述多种测定法包括细胞活力测定法、细胞死亡测定法、细胞增殖测定法、肿瘤形态测定法、肿瘤基质含量测定法、细胞代谢测定法、衰老测定法、细胞因子概况测定法、酶活性测定法、肿瘤和/或基质细胞表达测定法、免疫细胞组织测定法及其任何组合。在一些实施方案中,所述多种测定法包含(诸如由以下组成)不超过10种测定法(诸如不超过9、8、7、6、5、4或3种测定法中的任一种)。在一些实施方案中,所述多种测定法包括与肿瘤细胞表型无关的至少一种测定法(诸如至少2、3、4、5、6或更多种测定法中的任一种)。

[0102] 在一些实施方案中,细胞活力的测定法包括例如MTT测定法、WST测定法、ATP摄取

测定法和葡萄糖摄取测定法。在一些实施方案中,细胞增殖和代谢的测定法包括例如Ki67测定法、PCNA(增殖核细胞抗原)测定法、ATP/ADP比测定法和葡萄糖摄取测定法。在一些实施方案中,细胞死亡的测定法包括例如乳糖脱氢酶(LDH)测定法、活化的胱天蛋白酶3测定法、活化的半胱天冬酶8测定法、一氧化氮合酶测定法和TUNEL测定法。在一些实施方案中,衰老的测定法包括例如衰老相关的 β -半乳糖苷酶染色。在一些实施方案中,肿瘤形态学和肿瘤基质的测定法包括例如肿瘤细胞含量的苏木精和伊红染色(H&E)、肿瘤细胞的大小、活细胞/死细胞的比率、肿瘤细胞/正常细胞的比率、肿瘤/巨噬细胞比率、核大小、密度和完整性、凋亡体和有丝分裂象。在一些实施方案中,所述多种测定法中的一种或多种是免疫组织化学测定法,包括多重免疫组织化学测定法,诸如用于评估免疫细胞和/或信号传导/活性组分的同时活性/浸润。在一些实施方案中,所述多种测定法中的一种或多种是定量或定性测定法,包括例如ELISA、印迹(例如,Western、Northern或Southern印迹)、LC/MS、基于珠子的测定法、免疫耗尽测定法和色谱测定法。在一些实施方案中,所述多种测定法中的一种或多种包含荧光探针,诸如在切割底物(例如酶促切割,诸如通过颗粒酶、胱天蛋白酶-1、TNF α 转换酶(TACE)或基质金属蛋白酶)后生成荧光特征的探针。

[0103] 在一些实施方案中,细胞因子概况测定法包括TGF- β 、IFN- γ 、IL-6、GM-CSF、IL1b、IL-4、TNF α 、IL-23/12、CD40/CD40L和IL-8中的一种或多种的测定法。在一些实施方案中,细胞因子概况测定法包括对表达细胞因子的细胞的一种或多种免疫组织化学和/或流式细胞术测定法。在一些实施方案中,所述细胞因子概况测定法包括一种或多种细胞因子分泌测定法,诸如用于测定细胞因子的分泌的基于ELISA的测定法。

[0104] 在一些实施方案中,酶活性测定法包括测定肿瘤组织培养物中的酶(诸如分泌的酶,例如颗粒酶)的浓度的测定法(诸如基于ELISA的测定法)。

[0105] 在一些实施方案中,所述多种测定法包含测定肿瘤组织培养物中的溶细胞蛋白(诸如细胞毒性T细胞溶细胞蛋白,例如穿孔素)的浓度的测定法(诸如基于ELISA的测定法)。

[0106] 在一些实施方案中,免疫组织测定法包括针对肿瘤微床(例如,浸润肿瘤的淋巴细胞)中的特定免疫细胞、诸如T细胞(例如,CD4⁺ T细胞、CD8⁺ T细胞、调节性T细胞、NK T细胞)和NK细胞的存在性的测定法。在一些实施方案中,所述免疫组织测定法包括针对肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域和正常基质的区域之间的特定免疫细胞(例如,NK细胞或T细胞)的比率的测定法。在一些实施方案中,在免疫细胞是NK细胞的情况下,所述测定法包括测定肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域和正常基质的区域之间的CD56⁺细胞的比率。在一些实施方案中,所述免疫组织测定法包括针对免疫检查点分子的表面表达的测定法。在一些实施方案中,所述免疫组织测定法包括免疫应答相关的表面表达测定法,诸如针对选自VEGFR、CXCR4、MMP-9、FOXP3、PD-1、PD-L1、CD68、CD3、CD4、CD8、CD34、CD25、CD45、CD127、CTLA4、CEACAM、LAG3、TIM3、ILDR2、OX40、4-1-BB和GITR的标志物的表达的测定法,包括免疫组织化学和流式细胞术测定法。在一些实施方案中,所述免疫组织测定法包括针对培养物中的免疫细胞的活性的测定法,诸如颗粒酶B和穿孔素释放测定法(包括定量测定法,诸如基于ELISA的测定法,和活性测定法,诸如荧光测定法)。

[0107] 在一些实施方案中,所述免疫组织测定法包括针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法。在一些实施方案中,针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法包括测定肿瘤组织培养物中的

肿瘤细胞的区域中的免疫细胞的量。在一些实施方案中,针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法包括测定i) 肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域中的免疫细胞的量与ii) 肿瘤组织培养物中的正常基质的区域中的免疫细胞的量的比率。在一些实施方案中,所述免疫细胞是NK细胞。

[0108] 在一些实施方案中,提供了针对源自个体的肿瘤组织培养物中的免疫细胞的肿瘤浸润的测定法,其包括测定i) 肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域中的免疫细胞的量与ii) 肿瘤组织培养物中的正常基质的区域中的免疫细胞的量的比率。在一些实施方案中,所述肿瘤组织培养物用抗癌药物方案处理。在一些实施方案中,所述肿瘤组织培养物是参考肿瘤组织培养物。在一些实施方案中,所述参考肿瘤组织培养物未用抗癌药物方案处理。在一些实施方案中,所述方法进一步包括测定从参考肿瘤组织至用抗癌药物方案治疗的肿瘤组织培养物的比率的变化(例如,倍数变化)。在一些实施方案中,所述肿瘤组织培养物是根据本文所述的任何方法的肿瘤组织培养物。在一些实施方案中,所述肿瘤组织培养物根据本文所述的制备肿瘤组织培养物的任何方法制备。在一些实施方案中,所述免疫细胞是NK细胞。

[0109] 在一些实施方案中,提供了针对源自来自抗癌药物方案的施用的压力下的个体的肿瘤组织培养物中的免疫细胞的肿瘤浸润的变化的测定法,其包括a) 测定i) 第一肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域中的免疫细胞的量与ii) 第一肿瘤组织培养物中的正常基质的区域中的免疫细胞的量的比率,其中所述第一肿瘤组织培养物源自所述个体且用抗癌药物方案治疗;b) 测定i) 第二肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域中的免疫细胞的量与ii) 第二肿瘤组织培养物中的正常基质的区域中的免疫细胞的量的比率,其中所述第二肿瘤组织培养物源自所述个体且未用抗癌药物方案治疗;和c) 测定a) 的比率与b) 的比率相比的变化(例如,倍数变化)。在一些实施方案中,所述第一和第二肿瘤组织培养物分别是根据本文所述的任何肿瘤组织培养物的肿瘤组织培养物。在一些实施方案中,所述第一和第二肿瘤组织培养物分别根据制备本文所述的肿瘤组织培养物的任何方法制备。在一些实施方案中,所述免疫细胞是NK细胞。

[0110] 在一些实施方案中,基于在治疗和对照条件下的测定结果,为多种测定法各自分配数值评价评分。数值评价评分可以基于测定结果转换为数字表示、诸如本领域常规用于特定测定法的那些的任何数目。在一些实施方案中,所述评价评分被确定为与对照相比,具有处理的测定法的数字输出值的倍数变化。例如,在一些实施方案中,该测定法用于将组织培养物中的特定细胞类型(例如,CD8+ T细胞)的量测定为总细胞的百分比,其中处理条件的40%的输出值相比于对照条件的20%的输出值,并且基于两倍增加,将评价评分确定为2。在一些实施方案中,基于具有处理的测定法的数字输出值与对照相比的增加,确定评价评分。例如,在一些实施方案中,该测定法用于将组织培养物中的特定细胞类型(例如,CD8+ T细胞)的量测定为总细胞的百分比,其中处理条件的40%的输出值相比于对照条件的20%的输出值,并且基于20%增加,将评价评分确定为20。在一些实施方案中,基于具有处理的测定法的数字输出值与对照相比的百分比抑制,确定评价评分。例如,在一些实施方案中,所述测定法是处理与对照相比具有70%活力的活力测定法,并且基于活力的30%抑制,将评价评分确定为30。在一些实施方案中,确定评价评分,使得增加的值对应于对处理的响应的增加程度。例如,在一些实施方案中,所述测定法是具有基于处理与对照相比的肿瘤细胞活力

的%抑制的输出值的评价评分的肿瘤细胞活力测定法,其中100%抑制更可能预测与0%抑制相比的对处理的更强响应。在一些实施方案中,测定所有评价评分,使得它们落入相同的预定范围内。例如,在一些实施方案中,测定所有评价评分,使得它们范围在0和100之间。

[0111] 预测模型

在一些实施方案中,本文描述的方法采用预测模型,其用于基于来自如本文所述的肿瘤微环境平台中培养并用药物或药物的组合处理的源自个体的肿瘤组织外植体上进行的测定法的评价评分来生成个体的输出值。在一些实施方案中,所述输出值预测个体对用药物或药物组合治疗的响应性。在一些实施方案中,所述输出值用于将个体对用药物或药物的组合治疗的可能响应性分类。在一些实施方案中,所述输出值是敏感性指数。术语“敏感性指数”和“M-评分”在本文中可互换使用。在一些实施方案中,所述预测模型包含多种测定法各自的权重系数,并且所述输出值(例如,敏感性指数)通过如下生成:将多种测定法各自的数值评价评分与其权重评分相乘,以获得所述多种测定法各自的加权评价评分,并将所述加权评价评分各自加在一起以获得输出值(例如,敏感性指数)。

[0112] 在一些实施方案中,使用机器学习算法确定与用于在预测模型中生成输出值(例如,敏感性指数)的测定法各自相关的权重系数。参见Majumder, B., 等人*Nature communications*. 6, 2015,其通过引用以其整体并入本文。在一些实施方案中,在其用药物或药物的组合处理前源自许多个体的肿瘤组织样品用于获得来自如本文所述的多种肿瘤组织外植体测定法的结果,其被转化为数字评价评分,并且将每个个体的与处理后的其相关临床结果(例如,PERCIST/RECIST肿瘤响应指标,诸如完全临床响应、部分临床响应和无临床响应)配对的评价评分输入机器学习算法中,由此所述机器学习算法输出每种测定法的权重系数,使得个体数目的敏感性指数(通过将每种测定法的评价评分与其相关权重得分相乘以生成加权评价评分并将这些加权评价评分加在一起为每个个体计算)与其临床结果相关(例如,线性相关)。在一些实施方案中,所述机器学习算法包含在计算机上执行的多变量分析以获得具有每种测定法的权重系数的预测模型,其使预测的临床响应与观察到的个体数目的临床响应之间的偏差最小化(即,使输出值(例如,敏感性指数)与个体数目的临床结果之间的相关性最大化)。在一些实施方案中,所述敏感性指数具有大于至少约80%(诸如大于至少约81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98或99%)的阳性预测值(PPV)。在一些实施方案中,所述敏感性指数具有大于至少约80%(诸如大于至少约81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98或99%)的阴性预测值(NPV)。在一些实施方案中,在完成至少3个(例如至少3、4、5、6或更多个)循环的治疗后评价个体数目的临床结果。在一些实施方案中,所述个体数目为至少约50个(诸如至少约60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、1250、1500、1750、2000个或更多中任一者,包括这些值之间的任何范围)。

[0113] 在一些实施方案中,本文描述的方法采用在训练集合上训练的机器学习算法。在一些实施方案中,所述训练集合包含 n 个实例 (x_i, y_i) , $i=1, \dots, n$,其中 x_i 是包含第 i 个患者的 m 个评价评分的特征向量,且 y_i 是对应于第 i 个患者的临床响应的值(例如,如果第 i 个患者是响应者则为1,且如果第 i 个患者是非响应者则为-1)。在一些实施方案中,所述机器学习算法在训练集合上训练,使得假阳性率为小于约30%(诸如小于约25、20、15、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1%中任一者)。在一些实施方案中,所述机器学习算法在一个阶段中在训练集合

上训练。例如,在一些实施方案中,所述机器学习算法在一个阶段中在训练集合上训练,以预测新测试案例的响应或不响应。在一些实施方案中,所述机器学习算法在一个阶段中在训练集合上训练,以预测新测试案例的响应或不响应,其中如果第*i*个患者是响应者则 y_i 为1,且如果第*i*个患者是非响应者则 y_i 为-1。在一些实施方案中,所述机器学习算法在至少2个(诸如至少3、4、5或更多个)阶段中在训练集合上训练。例如,在一些实施方案中,所述机器学习算法在至少2个(诸如至少3、4、5或更多个)阶段中在训练集合上训练以预测新测试案例的不响应和2个或更多个类别的响应(例如,完全响应和部分响应)。例如,在一些实施方案中,所述机器学习算法在第一阶段和第二阶段中在训练集合上训练以预测新测试案例的不响应、完全响应和部分响应,其中第一阶段包括在训练集合上训练机器学习算法以生成响应/不响应的初始模型,且其中第二阶段包括进一步细化初始模型以将预测响应者分类为部分响应者或完全响应者。

[0114] 在一些实施方案中,所述机器学习算法是SVMpAUC算法(Narasimhan, N. & Agarwal, S. *Proceedings of the 19th ACM SIGKDD Conference on Knowledge Discovery and Data Mining*. 167-175, 2013)。在一些实施方案中,所述SVMpAUC算法在包含*n*个实例 (x_i, y_i) , $i=1, \dots, n$ 的训练集合上训练,其中 x_i 是含有第*i*个患者的*m*个评价评分的特征向量,且如果第*i*个患者是响应者则 y_i 为1,否则为-1。在一些实施方案中,所述SVMpAUC算法学习包含权重向量 w 的模型,所述权重向量 w 包含*m*个评价评分各自的权重系数,其最大化直到指定的假阳性率 β (例如, $\beta=0.25$)的部分ROC曲线下面积(部分AUC)(上的凹下限),其定义为
$$pAUC(w) = \sum_{i:y_i=1} \sum_{j:y_j=-1} 1(w \cdot x_i > w \cdot x_j) \cdot 1(j \in S_\beta)$$
,其中 S_β 含有根据评分 $w \cdot x_j$ 排序的训练集合中的非响应者的顶部 β 部分的指数*j*(Chu, W. & Keerthi, S. S. *Neural Comput.* 19, 792-815, 2007)。

在一些实施方案中,所述模型还包含以约 β 的假阳性率分离训练集合中的非响应者与响应者的第一阈值。在一些实施方案中,所述模型进一步包含分离部分响应者与完全响应者的第二阈值,其中选择第二阈值以最大化模型对于训练集合上的部分响应者和完全响应者的分类准确度。

[0115] 在一些实施方案中,选择在预测模型的输出值(例如,敏感性指数)生成中的每种测定法的可能的数值评价评分和相关的权重系数,使得输出值(例如,敏感性指数)可以范围为预定的最小值至预定的最大值。在一些实施方案中,最小值为0且最大值为100。在一些实施方案中,所述输出值(例如,敏感性指数)预测个体中对一种或多种治疗剂的不同响应度。在一些实施方案中,所述输出值(例如,敏感性指数)预测个体中对一种或多种治疗剂的至少2种(诸如至少2、3、4、5、6或更多种)的响应度。在一些实施方案中,所述输出值(例如,敏感性指数)预测个体中对一种或多种治疗剂的临床响应或无临床响应。在一些实施方案中,所述输出值(例如,敏感性指数)预测个体中对一种或多种治疗剂的完全临床响应、部分临床响应或无临床响应。在一些实施方案中,所述输出值(例如,敏感性指数)预测个体中对一种或多种治疗剂的完全临床响应、部分临床响应、无响应或无临床响应。在一些实施方案中,生成所述输出值(例如,敏感性指数),使得一个或多个阈值分离与个体中对一种或多种治疗剂的响应度相关的输出值(例如,敏感性指数)中的范围。在一些实施方案中,生成输出值(例如,敏感性指数),使得高于阈值的值预测临床响应,且低于阈值的值预测个体中无临床响应。在一些实施方案中,生成输出值(例如,敏感性指数),使得高于上阈值的值预测完

全临床响应,上阈值和下阈值之间的值预测部分临床响应,且低于下阈值的值预测个体中的无临床响应。可以调整此类配置以适应任何数目的响应度的预测。在一些实施方案中,所述输出值(例如,敏感性指数)范围和一个或多个阈值是预定的,以便最大化区分临床结果程度的能力,并且用作机器学习算法中用于分配权重系数的输入值。例如,在一些实施方案中,a)输出值(例如,敏感性指数)可以范围为0至100,且具有60的上阈值和20的下阈值;且b)机器学习算法输出多种测定法各自的权重系数,以最大化i)范围为0-20的敏感性指数与无临床响应的相关性;ii)范围为20-60的敏感性指数与部分临床响应的相关性;和iii)范围为60-100的敏感性指数与完全临床响应的相关性。考虑各种输出值(例如,敏感性指数)范围和阈值的数目和值,并且可以选择其以适应任何给定目的用于预测任何数目的响应度。

实施例

[0116] 旨在纯粹是本发明的示例且因此不应被视为以任何方式限制本发明的实施例,还描述和详述上面讨论的本发明的方面和实施方案。所述实施例不旨在代表以下实验是进行的全部或唯一实验。

[0117] 实施例1. 疗法诱导的自然杀伤细胞的引发

在这里,我们采用基于肿瘤微环境平台的患者来源的离体肿瘤外植体培养系统(参见美国专利号2014/0228246),其用于通过并入新鲜肿瘤组织和自体免疫细胞来模拟天然3D肿瘤微环境、自分泌-旁分泌动态和对疗法的响应。

[0118] 检查了肿瘤组织培养微床的免疫组织的变化与作为单一疗法或与免疫调节剂组合的非免疫调节剂的相关性。针对H&E染色和切割的胱天蛋白酶3、MICA/B(结合存在于自然杀伤(NK)细胞上的免疫受体的细胞表面配体)和CD56(NK细胞的标志物)表达测定在肿瘤微环境平台中与单独的吉非替尼(小分子激酶抑制剂)、奥希替尼(另一种小分子激酶抑制剂)+派姆单抗或媒介物对照一起培养72小时的来自同一患者的人肺癌切片。结果显示于图1中。切割的胱天蛋白酶3表达在两个处理组中显著增加,该结果与抗肿瘤活性相关。有趣地,与媒介物处理组相比,在两个处理组中观察到肿瘤细胞MICA/B表达和NK细胞浸润的增加。总之,这些数据表明肿瘤组织培养微床中的免疫反应性细胞的增加不仅与影响免疫隔室的治疗剂(派姆单抗)的抗肿瘤响应相关,而且重要地还与常规的非免疫调节化学治疗剂(吉非替尼)相关。

[0119] 利用在肿瘤微环境平台中培养的来自被诊断具有腔内、HER2阳性/阴性和三阴性(ER- PR- HER2-)乳腺癌的患者的组织,我们研究在对照条件下或在常规化疗和免疫检查点阻断的压力期间的肿瘤:基质和表型改变中的CD56+淋巴细胞(NK)的空间异质性。还使用如前所述的针对肿瘤增殖、肿瘤细胞死亡、肿瘤形态和肿瘤细胞活力的标准测定法评估肿瘤组织培养物,所述标准测定法包括四唑盐WST-1活力测定法;LDH释放;ATP摄取;葡萄糖摄取;胱天蛋白酶3,胱天蛋白酶8和Ki67表达;和H&E染色。肿瘤相关标志物的测定结果用于生成评价评分,所述评价评分被输入至机器训练的算法中以生成每个患者的“M-评分”形式的临床结果预测物。

[0120] 研究在肿瘤微环境平台中培养且用各种常规和免疫调节性疗法处理的来自许多患者各自的组织对(对于对照和处理条件)中肿瘤vs基质的区域中的CD56+淋巴细胞(NK)的

空间异质性。对于处理和对照条件下的组织切片中的CD56+细胞进行IHC分析,并且测定肿瘤和基质区域中的CD56+细胞的数目(图2A)。如前所述,针对每个组织对测定基于肿瘤相关标志物的M-评分。计算来自组织对的未处理和药物压力条件下的肿瘤细胞的区域 vs 基质的区域中的CD56+细胞的比率(图2B),并且测定每对的从媒介物至处理条件的倍数变化并且通过M-评分 > 25 和M-评分 ≤ 25 分组(图2C)。

[0121] 研究在对照条件下或在来自用含有药物方案尼沃单抗 +阿霉素(“尼沃单抗方案”,图3A(和吉西他滨+ 尼沃单抗 + 伊匹单抗(“Nivo+Ipi方案”,图3B)的免疫疗法治疗的压力下,在肿瘤微环境平台中培养的来自单个转移性乳腺癌患者的组织中的肿瘤 vs 基质的区域中的CD56+ NK细胞的空间异质性。测定处理和对照条件下的肿瘤和基质区域中的CD56+细胞的数目,并计算CD56+细胞的肿瘤:基质比率(图3A和3B)。如前所述,测定患者的基于肿瘤相关标志物的M-评分。用尼沃单抗 +阿霉素处理导致29的M评分(预测响应),并且与NK细胞的肿瘤:基质比率的增加相关。用吉西他滨+ 尼沃单抗 + 伊匹单抗处理导致10的M-评分(预测不响应),并且与NK细胞的肿瘤:基质比率的降低相关。

[0122] 研究在对照条件下或在来自用抗癌药物方案阿尔拜斯布 +氟维司群和依维莫司+氟维司群处理的压力下,在肿瘤微环境平台中培养的来自单个乳腺癌患者的组织中的肿瘤 vs 基质的区域中的CD56+ NK细胞的空间异质性(图4)。测定处理和对照条件下的肿瘤和基质区域中的CD56+细胞的数目,并计算CD56+细胞的肿瘤:基质比率(图4)。如前所述,测定患者的基于肿瘤相关标志物的M-评分。用阿尔拜斯布 +氟维司群处理导致预测无响应的M-评分,并且与NK细胞的肿瘤:基质比率的轻微增加相关。用依维莫司+氟维司群处理导致预测无响应的M-评分,并且与NK细胞的肿瘤:基质比率的大得多的增加相关。

[0123] 研究在对照条件下或在来自用抗癌药物方案i) 曲美替尼+依维莫司+西妥昔单抗、ii) 派姆单抗 +卡培他滨、iii) 5-FU +丝裂霉素C +替莫唑胺和iv) 曲美替尼+西妥昔单抗+卡培他滨处理的压力下,在肿瘤微环境平台中培养的来自单个结肠腺癌患者的组织中的肿瘤 vs 基质的区域中的CD56+ NK细胞的空间异质性(图5)。测定处理和对照条件下的肿瘤和基质区域中的CD56+细胞的数目,并计算CD56+细胞的肿瘤:基质比率(图5)。如前所述,测定患者的基于肿瘤相关标志物的M-评分。用i) 曲美替尼+依维莫司+西妥昔单抗和ii) 派姆单抗+卡培他滨处理导致预测无响应的M-评分,并且各自与NK细胞的肿瘤:基质比率的降低相关。用iii) 5-FU +丝裂霉素C +替莫唑胺和iv) 曲美替尼+西妥昔单抗+卡培他滨处理导致预测无响应的M-评分,并且与NK细胞的肿瘤:基质比率的增加(5-FU +丝裂霉素C +替莫唑胺)或轻微降低(曲美替尼+西妥昔单抗+卡培他滨)相关。

[0124] 评估在来自用抗癌药物方案治疗的压力下肿瘤 vs 基质的区域中的CD56+ NK细胞的空间异质性的变化的预测能力。如上所述,对于其响应于相应治疗的临床结果已知的3个不同患者,测定基于在对照条件下或在来自用抗癌药物方案治疗的压力下的肿瘤组织培养物中CD56+细胞的肿瘤相关标志物和肿瘤:基质比率的M-评分。如表1中所示,基于M-评分错误地预测不响应的每个患者(患者2和3)显示NK细胞的肿瘤:基质比率的增加。这些结果表明,在基于肿瘤相关标志物的临床响应的预测模型中并入在治疗压力下的NK细胞的肿瘤:基质比率的变化可以提高这种模型的预测准确性。

[0125] 表 1

患者	1	2	3
----	---	---	---

癌症类型	胃肠道间质瘤	转移性胰腺癌	转移性胰腺癌
药物方案	拓扑替康	FOLFIRINOX	FOLFIRINOX
M-评分预测	响应者 (M-评分 = 36)	无响应者	无响应者
对照CD56+肿瘤:基质比率	3	4	2
处理CD56+肿瘤:基质比率	5	9	3
临床响应	响应者	响应者	响应者

[0126] 还研究疗法压力后细胞因子概况(例如,抗炎和促炎细胞因子)的变化。

[0127] 研究来自在肿瘤微环境平台中培养并用常规化学疗法(帕博西尼或多西他赛)或免疫检查点阻断(派姆单抗)处理的来自许多HER2-/ER+/PR+乳腺癌患者各自的处理和未处理的肿瘤组织培养物对的细胞因子概况。对于处理和未处理的肿瘤组织培养物,通过定量luminex细胞因子阵列测定促炎细胞因子GM-CSF、IFN- γ 、IL-12、IL-1 β 、IL-8和TNF以及抗炎细胞因子IL-10、IL-13和IFN α 的表达水平。对于每对源自患者的肿瘤组织培养物,对于处理和未处理的肿瘤组织培养物,将所有促炎细胞因子的表达水平独立地平均化,以生成每个患者的处理和未处理的促炎细胞因子平均值,并且对于处理和未处理的肿瘤组织培养物,将所有抗炎细胞因子的表达水平独立地平均化,以生成每个患者的处理和未处理的促炎细胞因子平均值。然后将这些值相除(处理/媒介物)以确定从媒介物至处理的倍数变化。如前所述,测定每个患者的基于肿瘤相关标志物的M-评分。将数据通过M-评分 > 25 和M-评分 ≤ 25 进行分组,并且测定每个组中的促炎细胞因子和抗炎细胞因子平均值从未处理条件至处理条件的平均倍数变化,并描绘于图6A和6B。

[0128] 总之,这些数据表明NK细胞在癌症疗法(包括常规和免疫调节抗癌药物)的抗肿瘤作用中的作用。

[0129] 示例性实施方案

实施方案1. 预测具有癌症的个体对抗癌药物方案的施用的响应性的方法,所述方法包括:

a) 获得包含在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法各自的评价评分的读出值,其中所述肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织,其中所述多种测定法包含多种测定法的第一集合和一种或多种测定法的第二集合,且其中所述一种或多种测定法的第二集合包含针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法;

b) 将所述读出值输入预测模型;

c) 使用所述预测模型来生成输出值;和

d) 使用所述输出值来预测所述个体对抗癌药物方案的施用的响应性。

[0130] 实施方案2. 将具有癌症的个体对抗癌药物方案的施用的可能的响应性分类的方法,其包括:

a) 获得包含在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法各自的评价评分的读出值,其中所述肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织,其中所述多种测定法包含多种测定法的第一集合和一种或多种测定法的第二集合,且其中所述一种或多种测定法的第二集合包含针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法;

b) 将所述读出值输入预测模型;

c) 使用所述预测模型来生成输出值;和

d) 使用所述输出值来将所述个体对抗癌药物方案的施用的可能的响应性分类。

[0131] 实施方案3. 用于预测具有癌症的个体对抗癌药物方案的施用的响应性的计算机执行的方法,所述方法包括:

a) 访问包含在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法各自的评价评分的读出值,其中所述肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织,其中所述多种测定法包含多种测定法的第一集合和一种或多种测定法的第二集合,且其中所述一种或多种测定法的第二集合包含针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法;

b) 将所述读出值输入预测模型;

c) 使用所述预测模型来生成输出值;和

d) 使用所述输出值来预测所述个体对抗癌药物方案的施用的响应性。

[0132] 实施方案4. 实施方案1-3中任一项的方法,其中所述预测模型包含使用评价评分各自作为输入值并生成输出值的第一算法。

[0133] 实施方案5. 实施方案4的方法,其中所述第一算法包括将所述输入评价评分各自与对应的权重系数相乘以获得多个加权评价评分;和组合所述多个加权评价评分以生成输出值。

[0134] 实施方案6. 实施方案1-3中任一项的方法,其中所述预测模型包含使用多种测定法的第一集合的评价评分各自作为输入值并生成初步输出值的第一算法,和使用初步输出值和一个或多种测定法的第二集合的评价评分各自作为输入值并生成输出值的第二算法。

[0135] 实施方案7. 实施方案6的方法,其中所述第一算法包括将所述输入评价评分各自与对应的权重系数相乘以获得多个加权评价评分;和组合所述多个加权评价评分以生成初步输出值。

[0136] 实施方案8. 实施方案6或7的方法,其中所述初步输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的初级响应度,且其中所述第二算法包括基于所述输入评价评分调整所述初级预测响应度以生成输出值。

[0137] 实施方案9. 实施方案8的方法,其中所述一种或多种测定法的第二集合由针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法组成,且其中调整所述初级预测响应度包括基于所述输入评价评分预测所述个体对抗癌药物方案的施用的二级响应度,且

1) 如果二级预测响应度低于初级预测响应度且输入评价评分低于第一阈值,则通过降低预测响应度来调整初级预测响应度,由此生成输出值;或者

2) 如果二级预测响应度大于初级预测响应度且输入评价评分高于第二阈值,则通过增加预测响应度来调整初级预测响应度,由此生成输出值。

[0138] 实施方案10. 实施方案1-9中任一项的方法,其中所述输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的完全临床响应、部分临床响应或无临床响应。

[0139] 实施方案11. 实施方案1-9中任一项的方法,其中所述输出值预测所述个体对所述抗癌药物方案的施用的响应或无响应。

[0140] 实施方案12. 实施方案1-11中任一项的方法,其中针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法包括测定肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域中的免疫细胞的量。

[0141] 实施方案13. 实施方案12的方法,其中针对免疫细胞的肿瘤浸润的测定法包括测定 i) 肿瘤组织培养物中的肿瘤细胞的区域中的免疫细胞的量与 ii) 肿瘤组织培养物中的正

常基质的区域中的免疫细胞的量的比率。

[0142] 实施方案14.实施方案1-13中任一项的方法,其中所述免疫细胞是NK细胞。

[0143] 实施方案15.实施方案1-14中任一项的方法,其中多种测定法的第一集合选自细胞活力测定法、细胞死亡测定法、细胞增殖测定法、肿瘤形态测定法、肿瘤基质含量测定法、细胞代谢测定法、衰老测定法、细胞因子概况测定法、酶活性测定法、肿瘤和/或基质细胞表达测定法及其任何组合。

[0144] 实施方案16.实施方案1-15中任一项的方法,其中所述肿瘤微环境平台包含细胞外基质组合物,所述细胞外基质组合物包含胶原蛋白1、胶原蛋白3、胶原蛋白4、胶原蛋白6、纤连蛋白、玻连蛋白、钙粘蛋白、细丝蛋白A、波形蛋白、骨桥蛋白、层粘连蛋白、饰胶蛋白聚糖和生腱蛋白C中的一种或多种。

[0145] 实施方案17.实施方案16的方法,其中所述肿瘤微环境平台进一步包含血清、血浆和/或外周血核细胞(PBNCs)。

[0146] 实施方案18.实施方案17的方法,其中所述血清、血浆和/或PBNCs中的一种或多种源自所述个体。

[0147] 实施方案19.实施方案1-18中任一项的方法,其中步骤a)进一步包括在肿瘤组织培养物上进行多种测定法;和/或步骤a)进一步包括通过在肿瘤微环境平台上培养来自个体的肿瘤组织培养物来制备肿瘤组织培养物。

[0148] 实施方案20.实施方案1-19中任一项的方法,其中基于i)在用抗癌药物方案处理的肿瘤组织培养物上进行的多种测定法的结果;和ii)在参考肿瘤组织培养物上进行的多种测定法的结果之间的比较,生成评价评分,其中所述参考肿瘤组织培养物包含在肿瘤微环境平台上培养的来自个体的肿瘤组织。

[0149] 实施方案21.实施方案20的方法,其中所述参考肿瘤组织培养物未用抗癌药物方案处理。

[0150] 实施方案22.实施方案20或21的方法,其中步骤a)进一步包括在参考肿瘤组织培养物上进行多种测定法;和/或步骤a)进一步包括通过在肿瘤微环境平台上培养来自个体的肿瘤组织培养物来制备参考肿瘤组织培养物。

[0151] 实施方案23.治疗有需要的个体中的癌症的方法,所述方法包括向个体施用根据实施方案1-22中任一项的方法预期个体对其响应的抗癌药物方案。

[0152] 实施方案24.实施方案23的方法,其中预测个体对抗癌药物方案的施用具有完全临床响应或部分临床响应。

[0153] 实施方案25.实施方案1-24中任一项的方法,其中所述抗癌药物方案包含抗癌药和/或免疫治疗剂。

[0154] 实施方案26.实施方案25的方法,其中所述抗癌药选自阿霉素、吉西他滨、帕博西尼、多西他赛、氟维司群、卡铂、依西美坦、依维莫司、长春瑞滨、奥拉帕尼、卡培他滨、环磷酰胺、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶及其任何组合。

[0155] 实施方案27.实施方案25或26的方法,其中所述免疫治疗剂是免疫检查点抑制剂。

[0156] 实施方案28.实施方案25或26的方法,其中所述免疫治疗剂选自尼沃单抗、伊匹单抗、派姆单抗、阿特朱单抗及其任何组合。

[0157] 实施方案29.实施方案1-28中任一项的方法,其中所述个体是人。

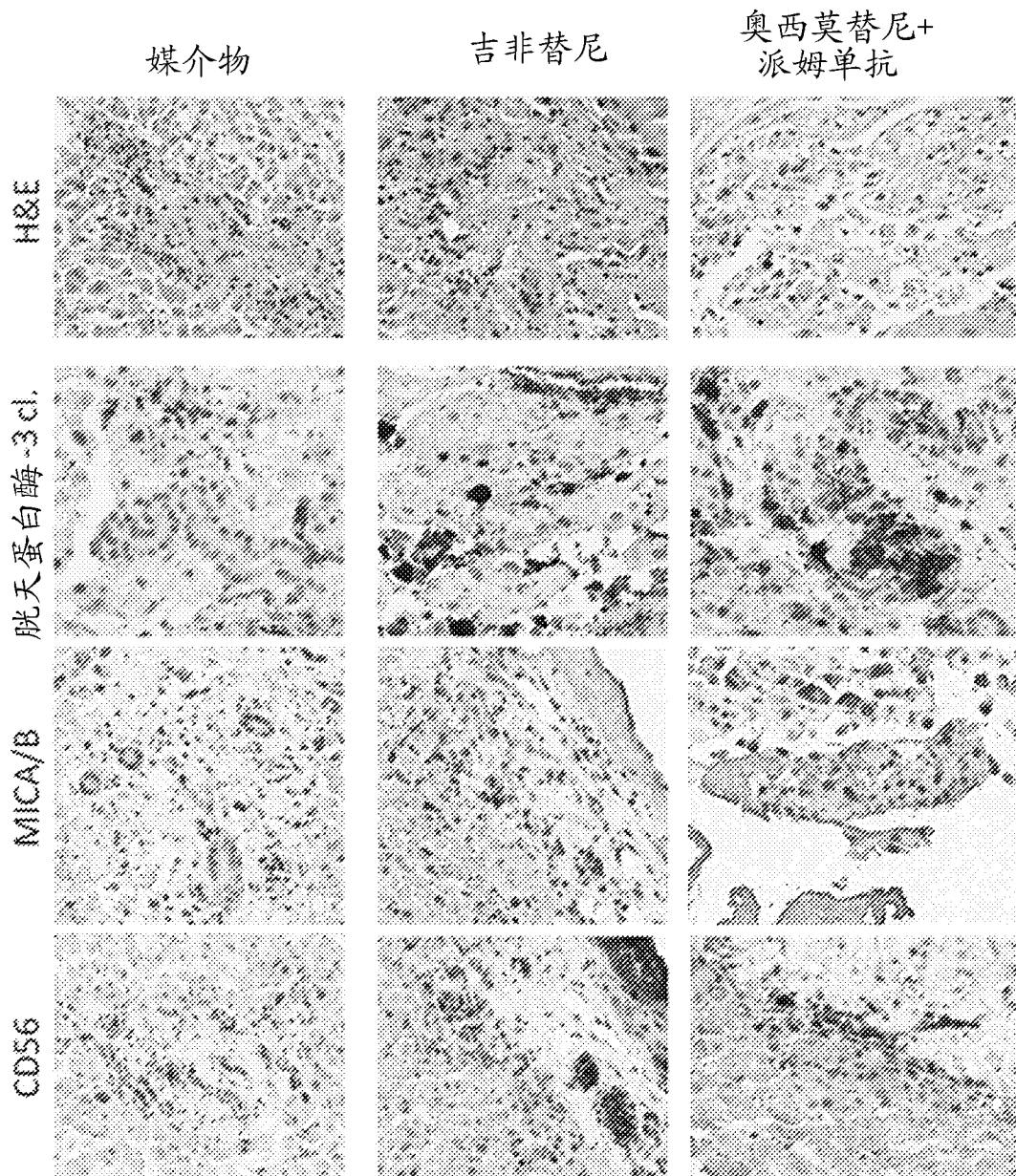


图 1

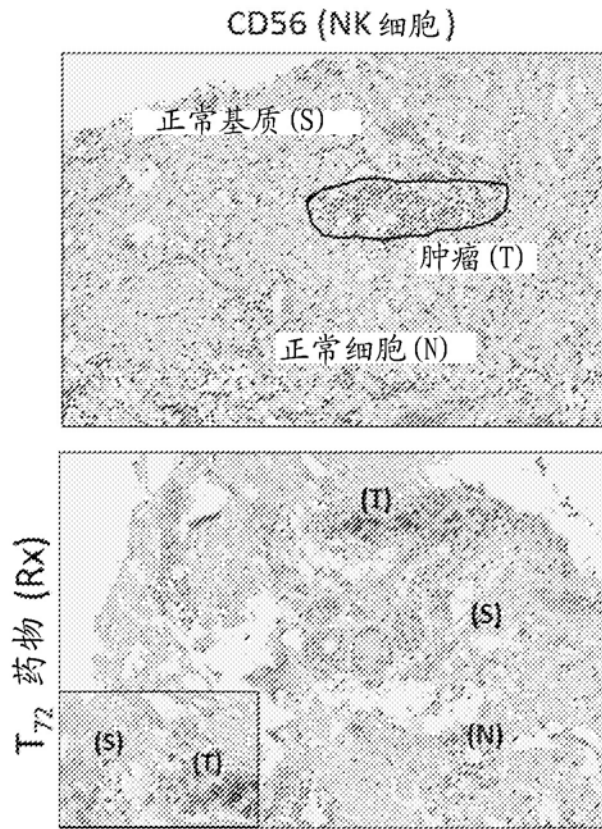


图 2A

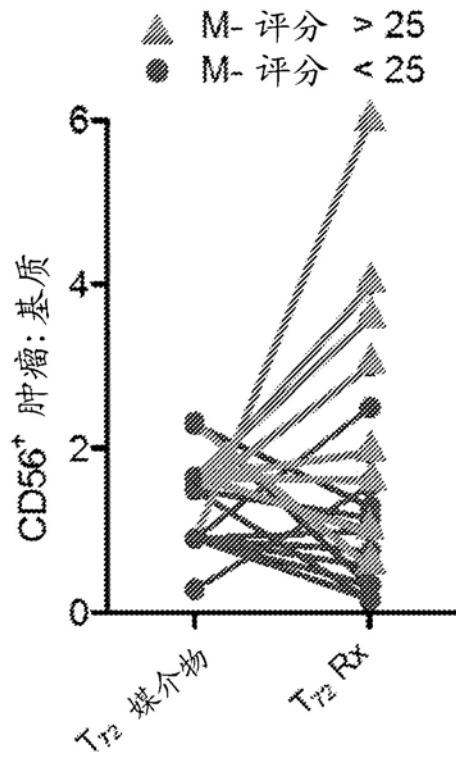


图 2B

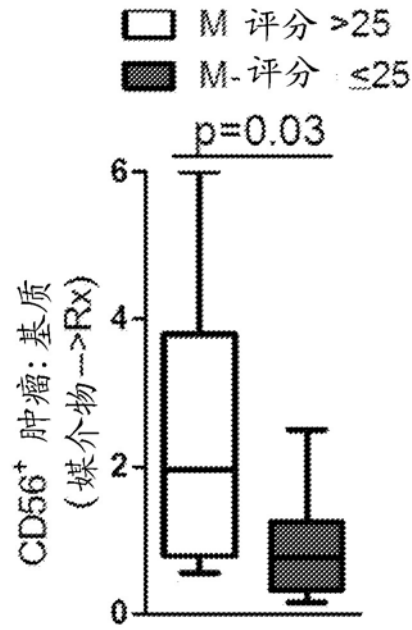


图 2C

尼沃单抗方案

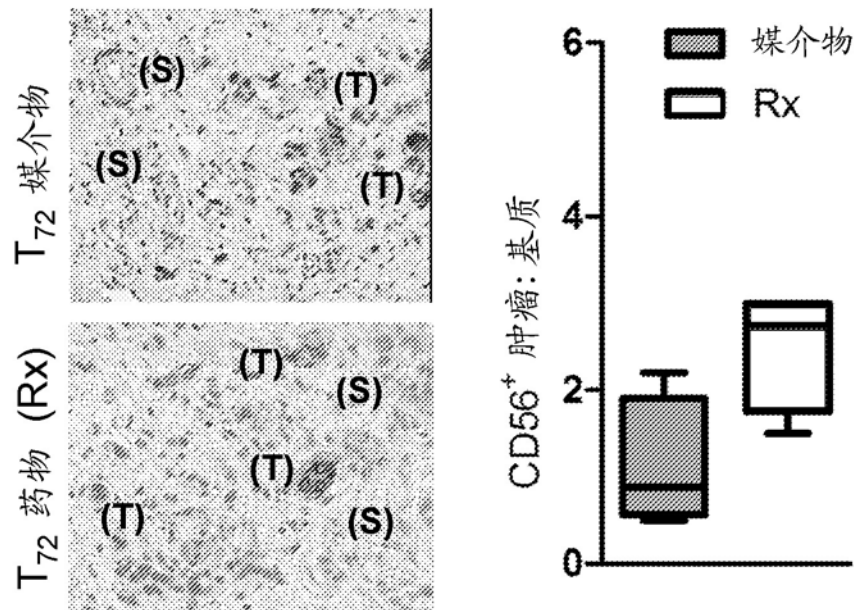


图 3A

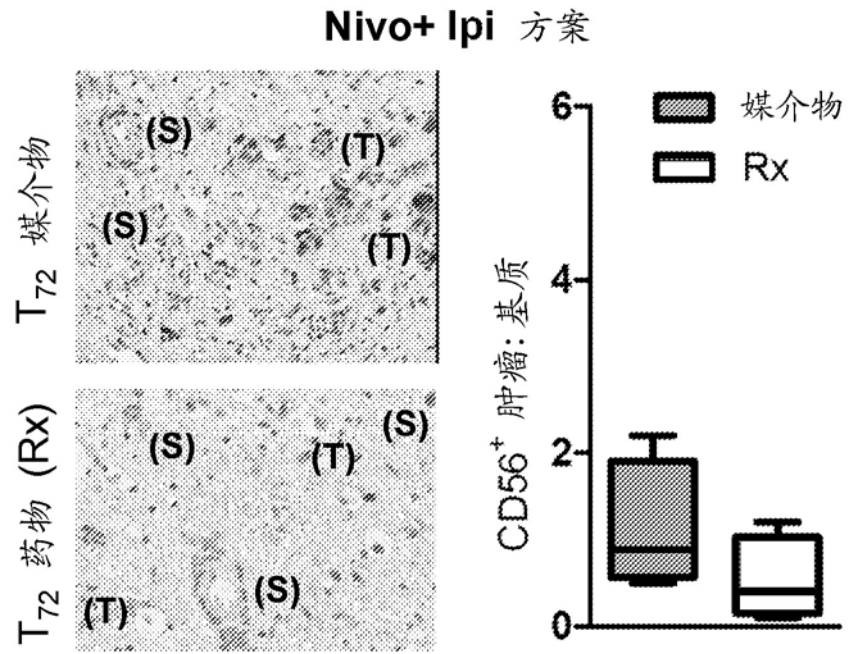


图 3B

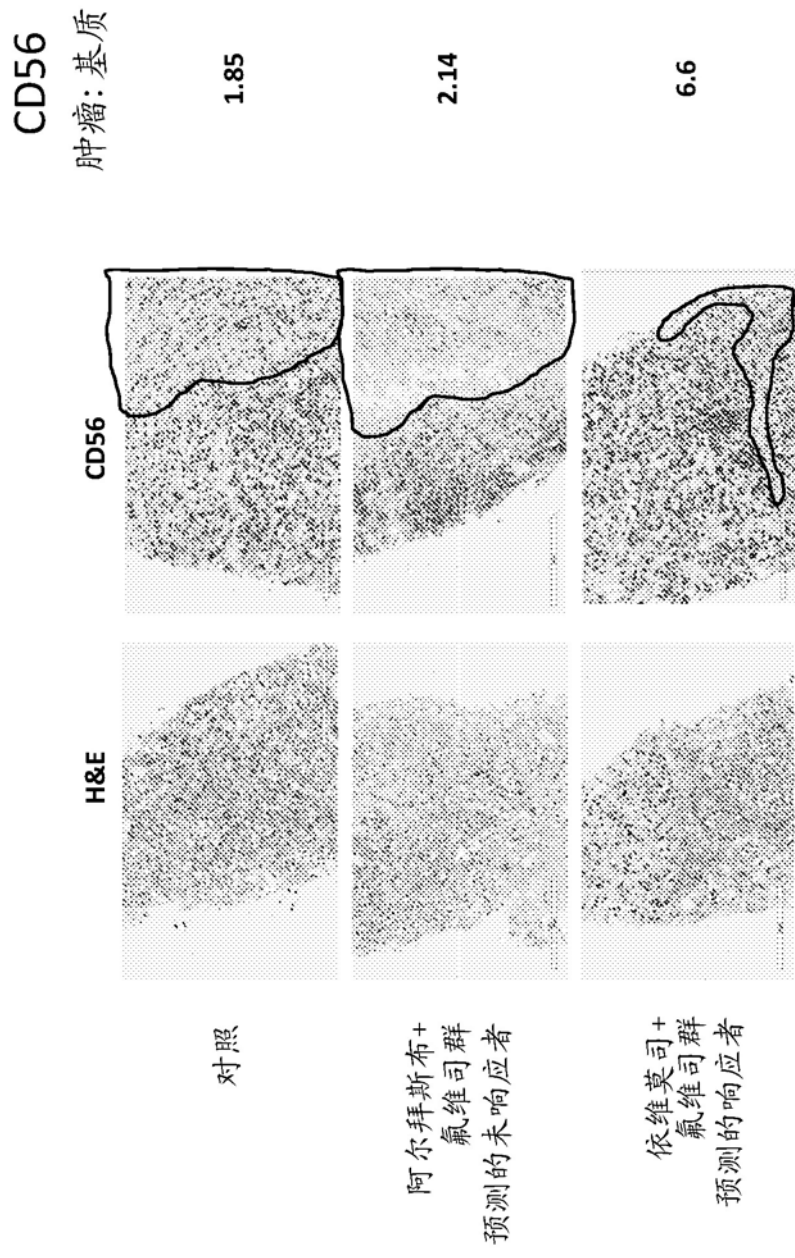


图 4

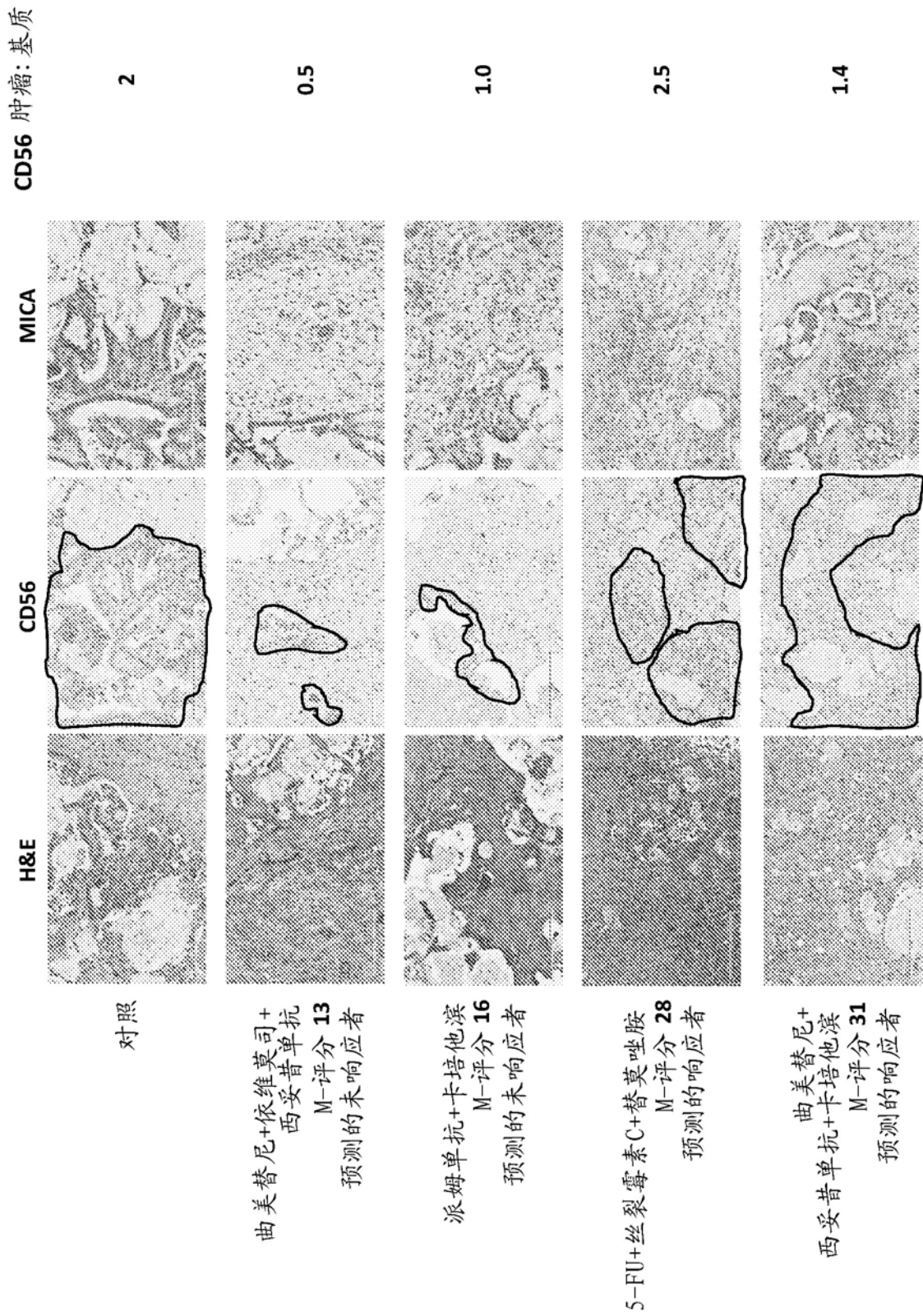


图 5

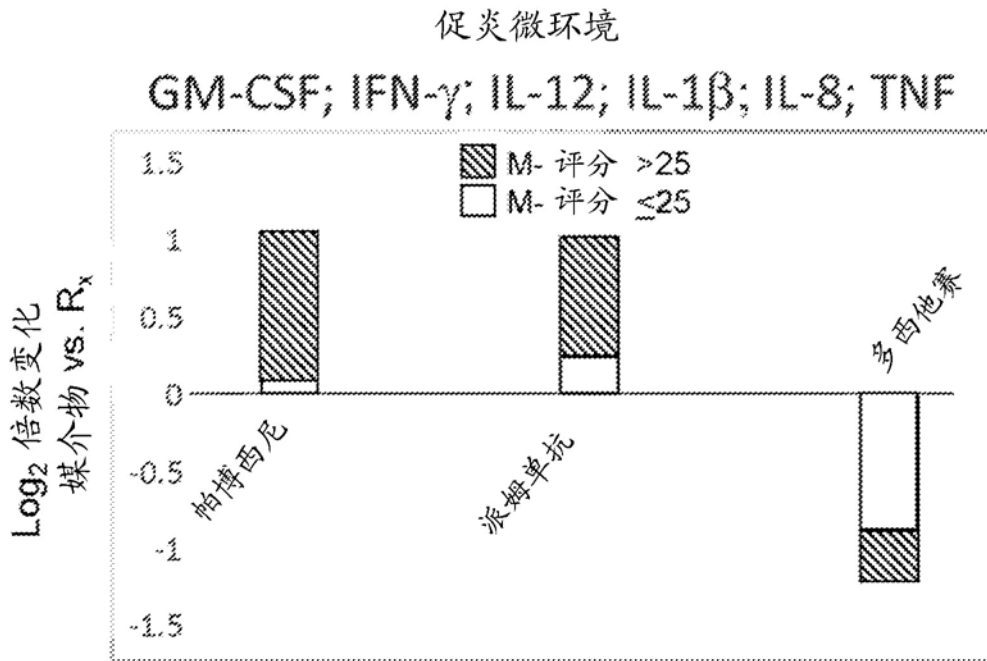


图 6A

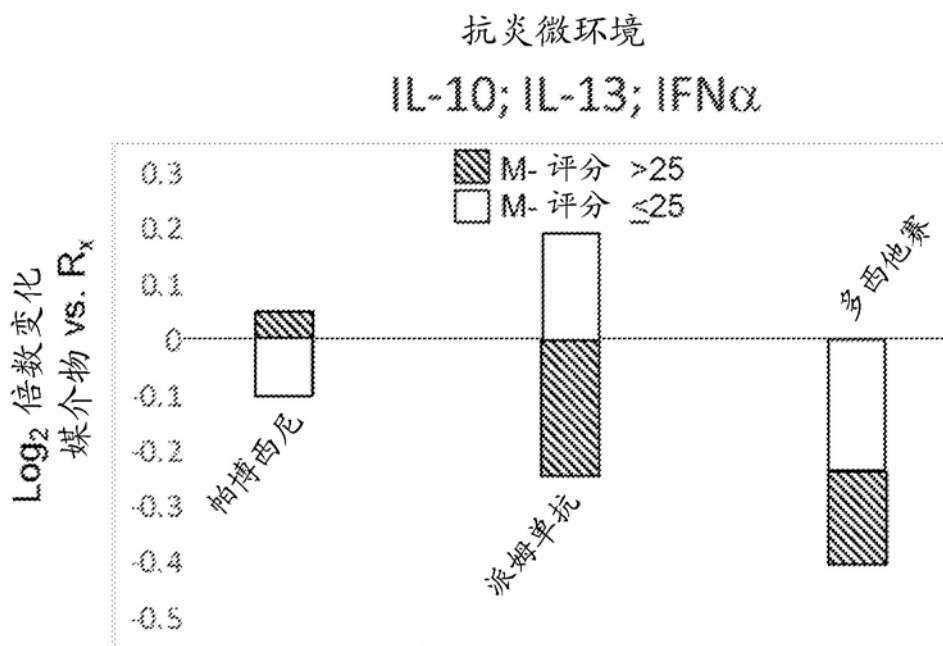


图 6B

专利名称(译)	预测抗癌药的临床结果的方法		
公开(公告)号	CN110520539A	公开(公告)日	2019-11-29
申请号	CN201880023687.7	申请日	2018-02-07
[标]发明人	A 戈德曼		
发明人	A.戈德曼 P.K.马宗德 P.D.拉哈克里什南		
IPC分类号	C12Q1/00 G01N33/15 G01N33/50 G01N33/53 G01N33/574		
CPC分类号	C12Q1/00 G01N33/2823 G01N33/574 G01N2800/52 G16B20/00 G16B40/00 C12N5/0694 G01N33/5011 G16C20/30		
代理人(译)	甘霖		
优先权	62/456550 2017-02-08 US 62/464993 2017-02-28 US 62/596060 2017-12-07 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明提供了使用能够模拟生理学相关信号传导的肿瘤组织培养物预测具有癌症的个体对抗癌药物方案的施用的响应性的方法，其中所述预测部分地取决于肿瘤组织培养物中的免疫组织表型。

