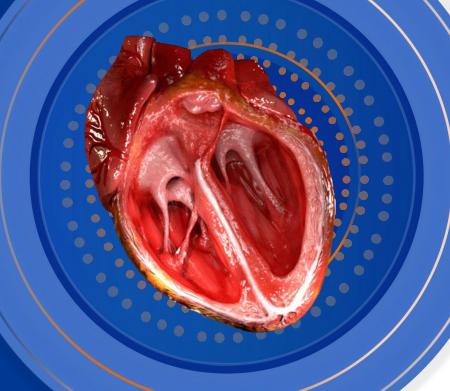


ORGANOID

肿瘤类器官个性化药敏检测



为化药、靶向药物不敏感患者找到新曙光!



TO BE THE WORLD'S LEADING ENTERPRIS



01关于多维 MULTI DIMENTION 02关于类器官检测 MULTI DIMENTION

03常见问题解答 MULTI DIMENTION



01关于多维 MULTI DIMENTION



厦门多维医学检验实验室是厦门迈达瑞科技有限公司旗下子公司之一。实验室依托公司整合高校科研实力及其在以分子诊断行业拥有诊断产品、检验服务、科研课题研究、科研试剂研发、专利产品转化等一体化优势,保障厦门多维医学检验实验室检测结果的可靠性,重复性以确保检测工作的质量。具有优秀检验团体和精密检测仪器, 拥有PCR平台和免疫发光技术,并专注中老年健康和肿瘤类器官培养与药敏,目为有需要的客户提供帮助。

本实验室推出肿瘤类器官药敏测试服务,该方案是继基因检测之后的又一"精准医疗"工具。其特色是将患者肿瘤细胞进行体外培养,建立患者"体外替身",为患者进行一对一"个性化"药效测试,获得患者肿瘤细胞对化疗药物和靶向药物的敏感性数据,为患者和医生提供最优个性化治疗方案,可有效提高肿瘤用药的准确性,避免无效用药带来的治疗时间延误和毒副作用。





2019年

厦门市科技局---厦门市第二医院

《三阴性乳腺癌体外类器官培养与个性化药敏筛查应用价值研究》

厦门市科技局---复旦中山医院

《进展期胃癌类器官生物样本库的构建及其在药物筛选中的应用》

2020年

福建省卫健委项目---复旦中山医院

《胃癌类器官生物样本库构建及其对化疗药物筛选的应用研究》



2021年

福建省省自然项目---厦门市第一医院

《卵巢癌类器官在卵巢癌中的临床应用研究》

国家自然科学基金---厦门大学

《基于原位电镜的新冠S蛋白和ACE2蛋白研究》

2021年

上海市曙光计划---上海仁济医院

《基于类器官和可视化技术的胆道肿瘤预警及机制研究》

*合作基金 *合作单位 *项目名称



Front oncol

上海交通大学附属仁济医院 影响因子6.2

《Development and application of patient-derived cancer organoids in clinical management of gastrointestinal cancer》

J of Cancer

厦门大学 影响因子4.2

《Comparison between 2D and spheroid and organoid culture models》

Gastric cancer

复旦大学附属中山医院 影响因子7.4

« Patient-Derived Organoids Predict chemotherapy Responses
of gastric Cancer »

PLOS Biology

厦门大学 影响因子9.2

« The deubiquitinase USP6 affects memory and synaptic plasticity through modulating NMDA receptor stability »

Cancer letters

复旦大学附属中山医院 影响因子8.7

« Patient-derived organoids can predict response to chemotherapy in breast cancer patients »

Front oncol

华中科技大学附属同济医院 影响因子6.2

« Patient-derived organoids model treatment response of Endometrial Carcinoma»

*刊登杂志 *合作单位 *文章题目



癌症药物种类众多

癌症药物超过100种

 顺铂
 奥沙利铂
 紫杉醇

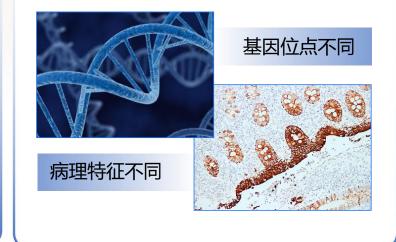
 拓扑替康
 卡铂
 阿霉素

 培美曲塞
 氟尿嘧啶
 博来霉素

 奥拉帕利
 尼拉帕利
 索拉非尼

 阿帕替尼
 曲美替尼
 克唑替尼

癌症患者个体差异大

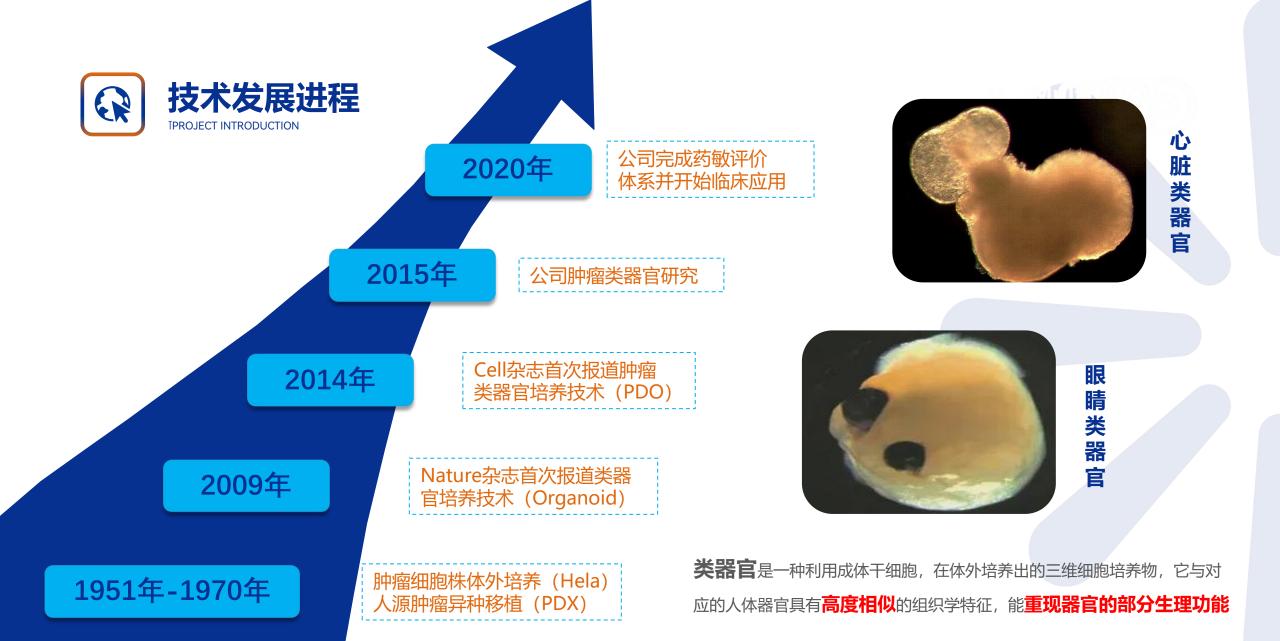


癌症药物平均有效率

药物	有效率
卡 铂+ 紫杉醇	70%
紫杉醇	42%
阿霉素	31.4%
卡铂	50%
	卡 铂+ 紫杉醇 紫杉醇 阿霉素

如何让30%化疗不敏感和70%复发的患者找到合适的化疗药物?

肿瘤类器官药敏技术是个不错选择

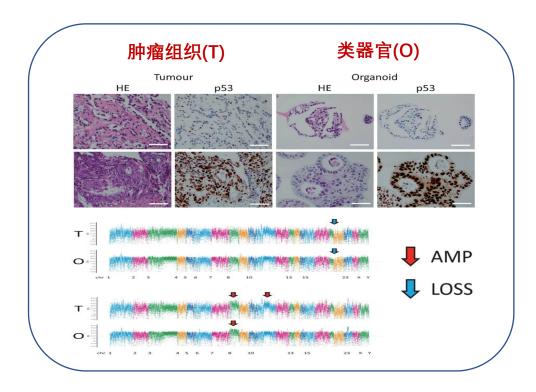




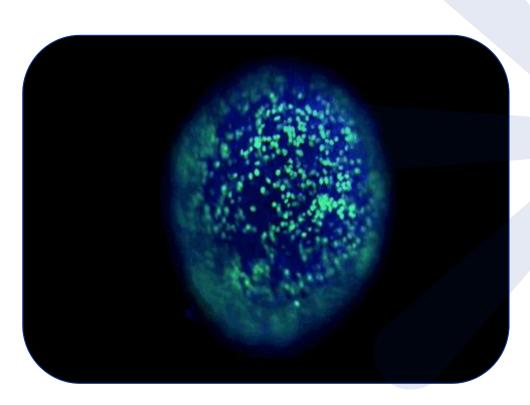
02关于类器官检测 MULTI DIMENTION



肿瘤类器官是在组织形态和基因序列上与原肿瘤组织高度相似的体外培养细胞团,能高度模拟体内肿瘤的三维结构。

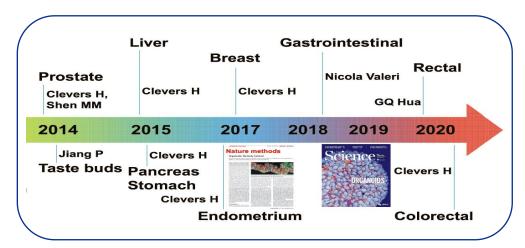


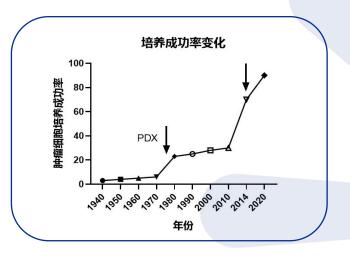
免疫组化和测序鉴定类器官

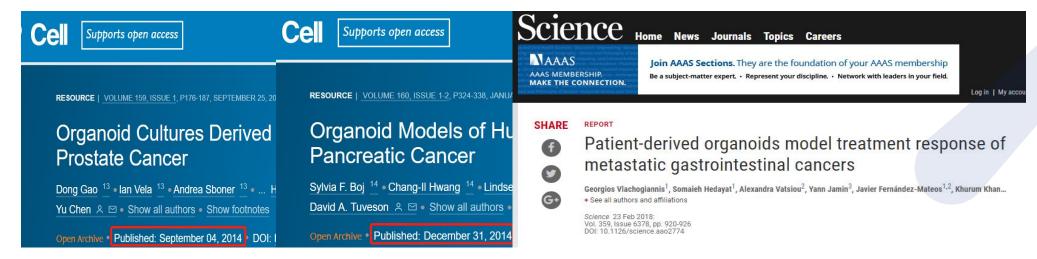


类器官三维结构形态



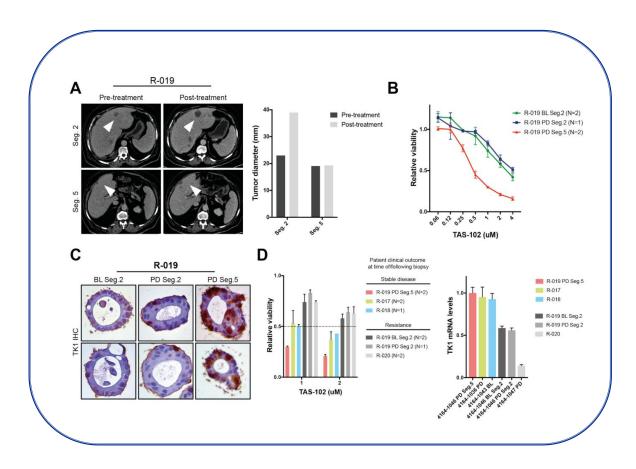








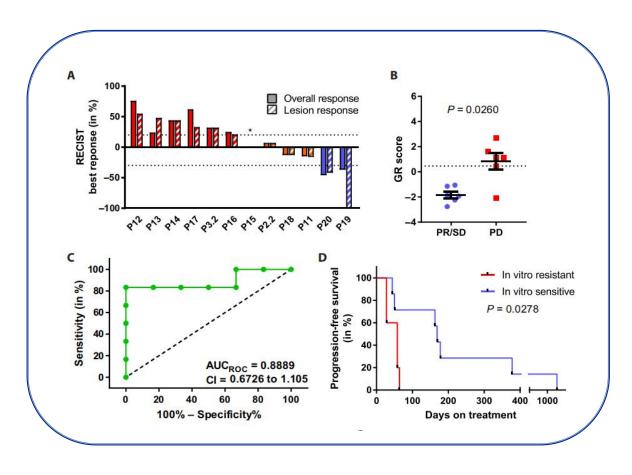
2018年在Science首次报道肿瘤类器官临床II期研究 (IF: 47.7)



(英国)通过对71名临床 I/II期胃肠道肿瘤患者的110个活检组织构建的类器官生物样本库,发现类器官药敏在预测患者疗效方面,具有100%的敏感性和93%的特异性。换句话说,类器官药敏在临床应用中可以再现患者的药效反应。证明了类器官可以很好的替代患者进行体外试药。



2019年在Science子刊报道转移性结肠癌临床研究 (IF: 17.9)



(荷兰) 2019年Science Translational Medicine杂志上报道,对35例转移性结直肠癌患者进行分析,发现对伊立替康反应较好的患者,其类器官也对伊立替康敏感;以类器官药敏结果作为患者预后的指标,其准确率达到91.6%。



卵巢癌药敏预测表

患者编号	FDZS- L022	DY- L006	DY- L011	FDZS- L032		DY- L037	DY- L027	DY- L020	DY- L038	DY- L009	DY- L037
紫杉醇(uM)	0.22	0.19	0.04	0.19	5.29	2.33	7.63	1.82	7.74	2.92	2.33
铂类药物(uM)	14.24	22.97	93.7	48	30.8	32.1	42.0	14.1	50.0	62.2	32.1
评估结果	敏感	敏感	敏感	敏感	敏感	敏感	敏感	敏感	不敏感	不敏感	敏感
临床疗效	敏感	敏感	敏感	敏感	敏感	敏感	敏感	敏感	耐药	耐药	耐药
匹配情况	匹配	匹配	匹配	匹配	匹配	匹配	匹配	匹配	匹配	匹配	不匹配
预测准确率		1			10/11=90.91%				1		

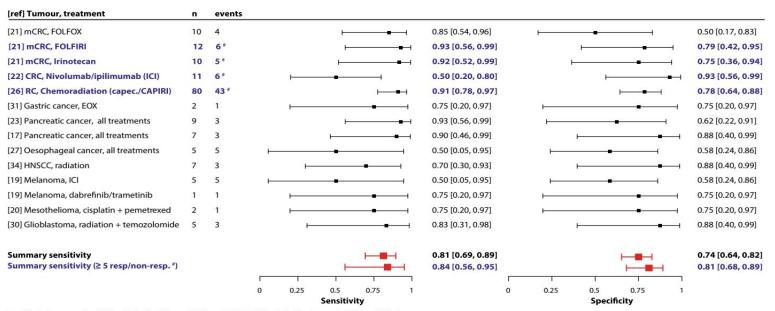
药敏预测准确率 90.91%



常规化疗有效率 70%



2021年4月npj precision oncology杂志发表系统性综述(IF: 5)



Test for heterogeneity: $Chi^2 = 11.6$, df = 13, p = 0.56 (sensitivity); $Chi^2 = 6.4$, df = 13, p = 0.93 (specificity) Test for heterogeneity: $Chi^2 = 8.8$, df = 3, p < 0.05 (sensitivity); $Chi^2 = 0.9$, df = 3, p = 0.83 (specificity)

Patient-derived organoids as a predictive biomarker for treatment response in cancer patients.

(荷兰) 该文章对2018年以来,17项将肿瘤类器官药敏作为生物标志物的临床研究进序为分析与总结。通过基于肿瘤过水量,鉴别出种方。多数感性和特别的总数感性和特别的总数。这个人,综合结果,是明肿瘤类器官药敏在预测肿瘤类器官药效果方面,具有较高应用价值。



卵巢癌临床研究案例

应用PDO技术,7天后建模成功 药敏测试后,发现卡铂+阿霉素的敏感度最高

根据推荐调整方案, CA125和HE4值显著下降 经卡铂+阿霉素5个疗程, 患者各项肿瘤指标正 常, 到目前为止, 患者状态良好

药敏结果

药物	敏感区间 (%)	药敏值 (%)	敏感性
卡铂+紫杉醇	0-75. 8	80	不敏感
卡铂+阿霉素	0-52	12	敏感
卡铂	0-50	64	不敏感
紫杉醇	0-42	94	不敏感
阿霉素	0-31.4	4	敏感

临床用药

时间	用药	CA125	HE4
20.11.13	卡铂+紫杉醇	474	324
21.01.09	卡铂+紫杉醇	450	336
21.02.11	卡铂+紫杉醇	421	312
21.03.08	卡铂+阿霉素	413	318
21.04.12	卡铂+阿霉素	17	68



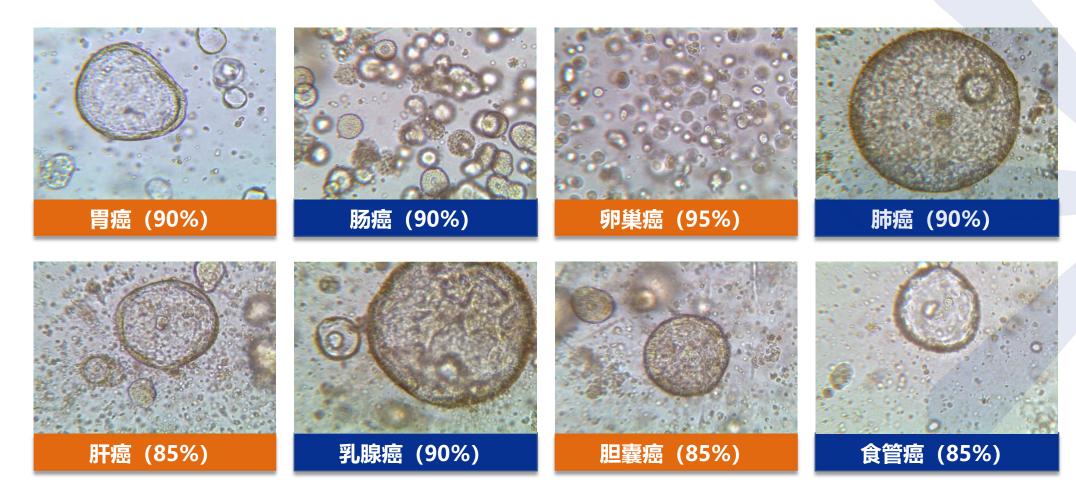
不同药敏技术对比

	PDO药敏	PDX药敏	基因检测
检测方法			
	肿瘤类器官替身	小鼠替身	基因序列
建模成功率	多维90% 其他 (70%-80%)	约30%	N/A
检测周期	1-2周	4-6个月	1周
检测药物	化疗、靶向	化疗药物	靶向药物



肿瘤类器官培养成功率

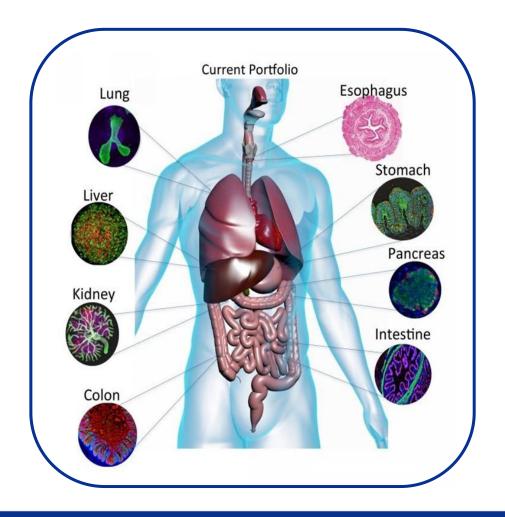
MULTI DIMENTION





肿瘤类器官药敏检测范围

MULTI DIMENTION



检测范围

- 胸部肿瘤: 肺癌、乳腺癌
- 消化道肿瘤:肠癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、食管癌
- 头颈肿瘤:鼻咽癌、喉癌
- 泌尿系肿瘤:肾癌、膀胱癌、输尿管癌、前列腺癌
- 生殖系肿瘤:卵巢癌、子宫内膜癌
- ▶ 其他肿瘤:腹膜间皮瘤、黑色素瘤等

检测人群

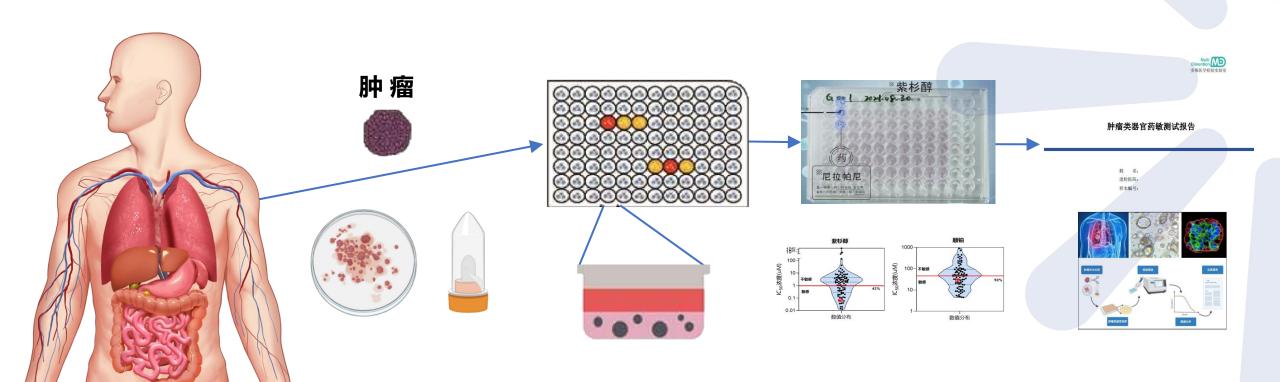
- 复发肿瘤患者
- 新辅助、术后辅助化疗
- 缺乏治疗方案的晚期患者



多维肿瘤类器官体外建模

抗肿瘤药物敏感性检测

大数据分析并出具报告



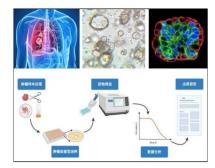


MD 多维医学检验实验室

				肿系	类器官药物	敏感性测	式申请单			
2220	姓名:		1232311		住院/门诊号:			申请单位	ż.	
差础	性别:					申请医师:				
	身份证金	₹.		病房/	病号:	思者/家属电话。				
	邮寄地址	ž.								
							210			
临床	验	断								
水 接	家店	使	有无象族史:		与思者关系:					
Ar.	个人	œ.	是否有吸烟:		烟龄:					
既	口无手术	k c	1一次手术	ロ二次手术	口多次手术			近手术时间		
	口放疗		放疗起止时间							
口化疗 用药起止时间: 药物名称:										
口配向 用药匙止时间: 药物名称,										
	口免疫抗	印制剂	用药起止时间							
	口未用矿	75	英俭说明:							
					™ 药敏检	常用药物评价				
			常用化疗药	W				常用靶向药物	to	
0+	铂 1	口紫杉醇	口多架比量	口吉西他演	口吳沙利铂	口类拉帕利	口尼拉帕利	口索拉非尼	口仑伐誊尼	口瑞格非尼
□)0	1 1 1 1	口伊利普	康 口多西他赛	口拓扑眷康	口培美田嘉	口阿帕普尼	口受罗善尼	口培唑答尼	口舒尼善尼	口铁喹善尼
口货	春晴渓(口博來器	素 口依托泊昔	口氣尿嘧啶	口卡培他演	口吉非眷尼	口厄洛普尼	口埃克普尼	口阿法普尼	口达可答尼
口煮	美比基 1	口智養曲	泰 口替英唑胺	口环磷酰胺	口异环磷酰胺	口與希替尼	口阿莱普尼	口克唑普尼	口拉罗誊尼	口达拉誊尼
	贝普定	口艾立布	林 口派柏西利	口奈达铂	口长春新破	口帕唑普尼	口依维英司	口西罗英司	口伊马普尼	口曲美眷尼
	+他薪物;	T (A		ΕΕ	l					
2	七百四日	TOT								
ти	中層英器1	自药敏检	测费用: 2000)	七/药,5 个到	5物起做。					
		1.肿瘤器	要 0.5-1.0g (黄	五大小及以.	L),穿刺组织	轉要2条及以.	上: 胸水、腹:	火样本 50ml b	LE.	
		2.确保的	采集到福安组织	R. 同时注意	取材不要取坏死	部分和未癌变	组织, 以取3	个不同部位值	组织为佳。	
送花	要求	3.样本采	集到后立即放	、保存液中及	时送检,保存温	度 2-8℃; 冷	东、石蜡样本	不可进行测试		
		4.因样本	细胞质检不合物	导致细胞增	养失败的,后统	可重新选样测	试, 如若不再	进行测试。则	退回测试费用	
		1.发已知	· 晓该检测的性	1、预期目的	、风险和必要性	,对其产生的	幾何已经得到	解答.		

肿瘤类器官药敏测试报告

姓 名: 送检医院: 样本编号:





1. 受检者信息

姓 名:	性 别: 男	年	龄: 76	
送检医院:	住院编号:	科	室: 胸外科	

2. 样本信息

样本编号: BC-F009	送检时间: 2021.03.08	取样日期: 2021.03.08
临床诊断:肺癌	病理分级:/	肿瘤类型: /
取样方式: 手术	取样部位: 肺	样本重量: 1.44g

附注:以上受检者信息和样本信息均为送检时临床医生提供的信息,本报告不对这些内 容进行判断或解读。



附注: 样本始终浸泡在样本保藏运 输液里,并在4℃低温环境中运输, 在 12 小时内送回实验室进行后续

光学显微镜 10 倍镜检如下图所示:	
第0天	培养后
培养情况	□较差 □一般 図良好
类器官生长速度	口不生长 口较慢生长 团较快生长

第3页,共15页

药敏测试报告



5. 体外药敏评分结果

敏感区间的数值来源于临床实验数据, 是指患者群体中用药后敏感患者所在区间。药敏

值是患者类器官 ICs(半数有效抑制率)在药敏数据库的患者中的排名占比。药敏值在敏感区

編号	药物名称	敏感区间(%)	药敏值 (%)	体外测试情况
1	顺铂	0~32	68.7	不敏感
2	卡铂	0~60	34.6	敏感
3	紫杉醇	0-42	78.7	不敏感
4	多西他赛	0~39	23	敏感
5	长春瑞滨	0~36	98.4	不敏感
6	吉西他滨	0~23	82.7	不敏感
7	依托泊昔	0~21	74.1	不敏感
8	培美曲塞	0~18	72,4	不敏感

6. 药物敏感性分型

药敏分型	药物名称
敏感	卡铂、多西他赛
不敏感	顺铂、紫杉醇、长春瑞滨、吉西他滨、依托泊昔、培美曲塞

第4页,共15页

不符的可能,出具试验结果仅供临床医师参考。 *申请人签名: 与受检人的关系: *取样人员签名:

医院及检测机构对检测涉及的组织样本和医疗废弃物等进行处理。

检测知情

日期: ____年___月___日

2.我承诺提供的个人资料真实可靠。我同意检测样本及数据在去除可识别个人身份信息基础上用于科学研究。我同意授权

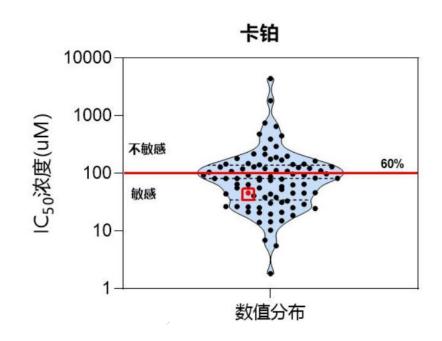
3.我已知晚本次药敏试验结果仅对送检样本的药敏准确性负责,由于肿瘤具有多样性和异质性,试验结果与临床实际存在

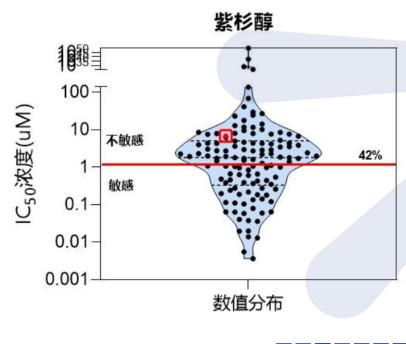


编号	药物名称	敏感区间(%)	药敏值(%)	体外测试情况
1	顺铂	0~32	68.7	不敏感
2	卡铂	0~60	34.6	敏感
3	紫杉醇	0~42	78.7	不敏感
4	多西他赛	0~39	23	敏感
5	长春瑞滨	0~36	98.4	不敏感
6	吉西他滨	0~23	82.7	不敏感
7	依托泊苷	0~21	74.1	不敏感
8	培美曲塞	0~18	72.4	不敏感



敏感判断 (肺癌患者A)







多维肿瘤类器官三大优势

MULTI DIMENTION







技术优势二

技术优势三

独特的肿瘤类器官培养配方,建模成功率达到90%以上

原代肿瘤类器官建模技术, 15天内出具检测报告

自主建立的系统药物评价体系,预测准确率高达 90.91%



03常见问题解答 MULTI DIMENTION

肿瘤的高度异质性的存在导致不同患者对同一药物的敏感性千差万别,面对不同的抗肿瘤药物,如何选择用药方案成为新的挑战。基于肿瘤类器官模型的药敏检测可以更快速、准确地预测抗肿瘤药物的疗效,为临床医生提供用药指导方案,助力临床个性化医疗。现整理了一些关于肿瘤类器官建模及药敏检测等方面的问题解答,希望能够对大家有所帮助。



肿瘤类器官常见问题解答

MULTI DIMENTION



什么是肿瘤类器官?如何应用于临床?

- 类器官(Organoids)指体外三维(3D)培养形成的具有一定空间结构的组织类似物。尽管类器官并不是真正意义上的人体器官,但能在结构和功能上模拟真实器官,能够最大程度地模拟体内组织结构及功能并能够长期稳定传代培养。
- 肿瘤类器官(Patient-derived organoids, PDOs)是将患者来源的新鲜肿瘤组织经体外三维(3D)细胞培养系统建立的、与患者肿瘤特征高度相似的一种立体模型。肿瘤类器官保留了个体肿瘤异质性,为精准医疗和药物筛选提供了可靠的体外模型。肿瘤类器官的组织结构、细胞类型和基因特征与患者本人的肿瘤高度一致,能够作为替身,为患者试药。利用该模型帮助肿瘤患者个性化地测试多种药物敏感性,实现个体化的精准医疗。



目前实验室肿瘤类器官的检测范围

- 胸部肿瘤:肺癌、乳腺癌
- 消化道肿瘤:肠癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、食管癌
- 头颈肿瘤:鼻咽癌、喉癌
- 泌尿系肿瘤:肾癌、膀胱癌、输尿管癌、前列腺癌
- 生殖系肿瘤:卵巢癌、子宫内膜癌
- 其他肿瘤:腹膜间皮瘤、黑色素瘤等





相比传统技术,肿瘤类器官有哪些优势?

简单讲,2D细胞系成本低,但是相似度低、与临床预测差异大;动物模型相似度高,但成本高、周期长并且成功率低;肿瘤类器官结合两者的优势,即低成本、短周期、高相似度、高成功率,并且更接近临床结果。



如何构建肿瘤类器官?

手术、穿刺或恶性积液样本低温运输至实验室后,实验室技术员会收集肿瘤细胞接种在基质胶中,根据不同的癌种选择对应的培养基进行培养,构建与体内肿瘤细胞结构具有一致性评价指标的肿瘤类器官模型。



肿瘤类器官的样本来源和标准是什么?

肿瘤样本可以来源于手术切除、穿刺/内窥镜,或者是中晚期癌症患者恶性积液。取样标准:手术样本的体积大于黄豆粒;穿刺样本3条以上,采集于肿瘤细胞丰富部位;内镜活检样本3颗左右,总质量不低于0.5 g;胸腹水体积300 mL左右。





肿瘤类器官构建的成功率有多高?

肿瘤类器官的构建成功率与患者肿瘤细胞数量及活性成正比。多维医学已针对不同癌种配备了不同的SOP和培养基以确保培养成功。目前,多维医学构建肿瘤类器官的平均成功率超过了90%。



肿瘤类器官构建不成功的原因是什么?

肿瘤类器官构建不成功的原因有很多,有可能是取样量不足或者是肿瘤含量不丰富,比如穿刺样本的样本量较小,在体外需要增殖较长时间才能满足下一步药物筛选的要求;如果样品含有较多非肿瘤组织如脂肪组织、红细胞、淋巴细胞等,也会导致收获到的肿瘤细胞较少,类器官培养不成功。



什么是药物敏感性?

在肿瘤精准治疗中,药物敏感性指某种肿瘤对于抗肿瘤药物的敏感程度,敏感度越高,说明对肿瘤细胞抑制能力越强。





如何进行肿瘤类器官药敏检测?

● 肿瘤类器官构建完成时进行药物敏感度检测,按照临床医生制定好的用药方案对肿瘤类器官进行药物处理后培养一定时间,培养结束后检测肿瘤类器官的ATP活力值。ATP是细胞内最重要的能量分子,可以用来衡量细胞新陈代谢水平,反映活细胞的数目。基于用药前后ATP含量,进一步利用分析软件计算每组药物方案的1C50值(被测药物的半抑制浓度),以此来筛选出对肿瘤抑制效果最佳的药物。



肿瘤类器官药敏筛选适用于哪些人群?

- 已确诊恶性肿瘤的患者, 在术前新辅助化疗方案选择
- 未检出突变靶点筛选可能方案
- 排除无效药物或联合方案
- 指南中多个靶点或化疗+靶向方案优选
- 进展期观察及方案更换、或继发耐药后用药新选择等



肿瘤类器官常见问题解答

MULTI DIMENTION

肿瘤类器官药敏检测的优势有哪些?



- 速度快 类器官构建成功率高,培养周期短。常规来说,在类器官培养一周之后就可以进行药敏检测。从样本采集到出具药敏结果的全流程已经可以很好地控制在2周之内。
- 通量高-从可筛查的药物通量来说,利用类器官不仅可以在孔板上同时测试多种药物,每个药物还可以测试不同的浓度,多个实验平行开展。
- 临床相关性强-类器官用于癌症药筛的临床相关性和预测有效性在多篇研究中都已经得到了较为充分的证实。Vlachogiannis G团队在Science发表了肿瘤类器官体外药敏测试指导临床用药的里程碑式研究,在71位转移性胃肠道癌提取了110份组织构建了类器官,共测试了55种抗癌药物。研究结果显示,类器官药敏检测达到了93%的特异性,100%的灵敏度、88%的阳性预测率和100%的阴性预测率,展现了极高的临床相关性。







类器官药敏检测能够筛选的抗癌药物种类有哪些?

● 多维实验室药物库囊括了FDA批准的上百种抗肿瘤药物,包括:常规化疗药(细胞毒药); 小分子靶向药(替尼类);部分大分子单克隆抗体药(如:西妥普单抗)。针对肿瘤分期 分型,实验室参照指南用药采用一线二线用药方案、科学前沿报道治疗效果明显的药物、 医生临床实践中总结的药物、以及药物组合方案进行给药,筛选出患者的精准个性化给药 方案。



肿瘤患者在不同的阶段取样进行肿瘤类器官的培养是否会出现药物敏感度的差异?为什么?

对于早中期肿瘤患者,药敏检测的敏感度都较高;初次发现即是晚期的患者,因为没有用药史,在药敏检测中对多数药物也呈现敏感响应。随着肿瘤的进展或是中途断药后复发患者,肿瘤出现耐药的可能性增加,在药敏检测时可能出现由于耐药导致的不敏感。而针对出现耐药的肿瘤患者,结合既往用药史,根据肿瘤用药CSCO和NCCN指南推荐方案制定药敏检测试验方案,以期为患者找到更好的药物。



肿瘤类器官常见问题解答

MULTI DIMENTION

肿瘤类器官药敏检测和基因检测相比有什么优势?



● 肿瘤类器官药敏检测技术和基因检测是两种不同的药物筛查技术。简单讲,肿瘤类器官会极大地增加患者的获益。肿瘤基因测序是市面上所有基因检测公司通用的药物筛选方式,由于已经被明确认可的基因与药物对应关系较少,95%的基因突变都没有对应的药物,且基因突变与药物选择不完全是一一对应的关系。同时研究数据表明只有8.33%的患者从基于测序分析中获益(JAMA Oncology 2018)。而针对某种突变靶点往往有多种用药选择,肿瘤类器官药敏检测结果可以在基因检测结果的基础上,为患者进一步锁定具体的有效药物。大量临床案例表明,通过肿瘤类器官药敏检测,能够一步到位提供精准的用药方案,避免延误患者治疗。而依靠类器官能提供最真实的个体化功能性的精准治疗方案。因此如果临床希望更精准地选择用药,结合两者结果互相验证是目前最好的办法。





一个样本可同时检测多少个药物?

 检测药物的数量需要根据肿瘤类型以及取样方式决定,比如胸腹水样本的样本量比较大, 且肿瘤细胞含量丰富,扩增的类器官数量也较多,能检测的药物数量多达几十种。



如果患者已进行基因测序,还有必要进行肿瘤类器官药敏检测吗?

• 有必要进行。肿瘤基因检测是根据患者基因中的突变靶点推测可能有效的药物。肿瘤类器官药敏检测是根据不同药物对患者自身肿瘤类器官的杀伤结果直接推测药物敏感性,从而使患者能接受更精准的药物治疗。这两种不同的技术可以在基因水平和细胞水平上互补,为临床治疗提供更多有效信息,实现真正意义上的精准化和个体化治疗。



THANKS!

感谢观看



肿瘤类器官技术 — 为化药、靶向药物不敏感患者找到新曙光!



Xiamen Multi-dimention Medical Laboratory Co., LTD

