

类器官个体化药敏检测方案

检测报告

蓓芯安®

类器官个体化药敏检测

INDIVIDUALIZED DRUG SENSITIVITY TEST BASED ON TUMOR ORGANOID

Research Use Only
科研

致患者：

尊敬的 方皆欣 女士/先生：

您好！

健康所系，生命相托！感谢您对我们的信任！

创芯国际生物科技（广州）有限公司是由科学家、临床专家和药理专家团队组建的高科技医疗服务企业，下设类器官研究院和创芯医学检验所-肿瘤药敏检测中心。拥有类器官标本库、全自动微流控药敏技术平台、临床药物数据库、人工智能检测系统等多个技术平台。借助国际化医疗优势与全球资源共享，我们整合美国、欧盟、日本的体外检测技术和肿瘤临床数据，致力于前沿生物科学研究成果的临床转化，让现代科技造福肿瘤患者。

我们的宗旨是：全球视野、技术领先、精益求精、服务医患。

蓓芯安®是创芯（国际）研发团队和临床专家团队联手打造的一款肿瘤类器官药物敏感性检测产品。类器官是生物医学领域里程碑式的重大突破，蓓芯安®成功将类器官技术应用于肿瘤患者药敏检测，使抗肿瘤药物的选择有了直观可靠依据，患者临床获益率提升至70%以上，实现了真正意义的个体化肿瘤精准治疗。

根据您的药物敏感性检测结果，我们中心将会为您提供量身定制的个体化用药建议，以及尽可能详细的药物疗效安全性解读。提高您的药物治疗效果，避免盲目用药，减少不良反应，节省医疗费用。

我们的理念是：尊重生命，呵护健康，让每一位患者得到精准的治疗！

在此我们也要提醒您注意，药敏结果是重要的用药参考，治疗建议是以临床专家为主根据个体情况综合制定。作为前沿的体外检测技术，肿瘤类器官药敏仍在不断完善中。您的检测项目是根据临床治疗指南中的有效药物进行检测。由于患者个体差异，以及技术的局限性，药敏结果也仅针对您申请表上的项目和本次检测样本，无法确保与实际用药效果完全一致。我们的检测报告必须由您的主管医生进行专业解读，并综合其他临床资料制定治疗方案。请您严格遵从医嘱，切勿自行用药！

若您对检测结果有任何疑问，请于收到报告 7 个工作日内与我们联系。同时可将您的宝贵意见或建议及时反馈给我们，我们将竭诚为您服务！

检测前沟通

签署知情同意书。
配备专用试管/双抗液/冷链箱等物品。

术中取样送检

医生获得病灶（> 300mg）或腹水（> 300ml），立即将标本放入专用试管或引流袋中，采用2-8℃冷链箱低温保存，2-12小时内送至创芯医学检验所。

质控

对收取的样本进行质控评价肿瘤细胞含量，符合标准样品进行类器官培养。

蓓芯安® 个体化药敏筛检panel

既往治疗回顾分析制定筛药panel，进行个体化类器官培养与多通道药敏检测及大数据分析。

平均两周完成检测报告

检测全程严格质控，从取下肿瘤组织或恶性积液到出具报告平均需两周。

没有什么能比你身上的
细胞更能了解你自己

类器官个体化药敏检测方案

检测报告

蓓芯安®
类器官个体化药敏检测



目 录

Content

蓓芯安®类器官个体化药敏检测报告单	1
基本信息	1
蓓芯安®药物筛查总览	2
蓓芯安®样本收取及类器官培养过程信息	3
样本收取图	3
类器官培养过程	3
蓓芯安®类器官个体化药敏检测结果	4
1. 靶向药物敏感性结果.....	4
2. 联合药物敏感性结果.....	5
流程与质控.....	6
1. 样本质控.....	6
2. 类器官质控.....	9
3. 实验室环境质控.....	10

蓓芯安®类器官个体化药敏检测报告单

基本信息

受 检 者 信 息					
姓 名	方皆欣	性 别	/	年 龄	/
医疗机构	中山大学肿瘤防治中心			科 室	神经外科
样本类型	原发				
临床诊断	胶质瘤				
既往治疗	未填				
病理诊断	未填				

样 本 信 息					
样本编号	0112400561	取样日期	2024-04-11	送检日期	2024-04-12
取样方式	手术	取样部位	脑	样本重量	6.83g

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。

蓓芯安®样本收取及类器官培养过程信息

样本收取图



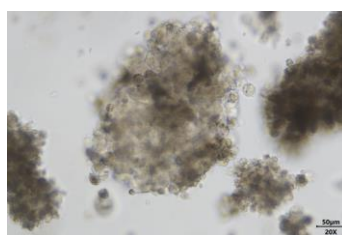
附注：样本按质控要求，保持2-8℃低温环境运输至实验室。

类器官培养过程

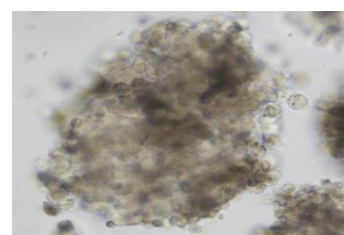
将取到的样本进行预处理后，加入对应癌种的专属培养基进行培养。肿瘤类器官增殖速度中等, 活性中等，光学显微镜镜检如下图所示。



0d

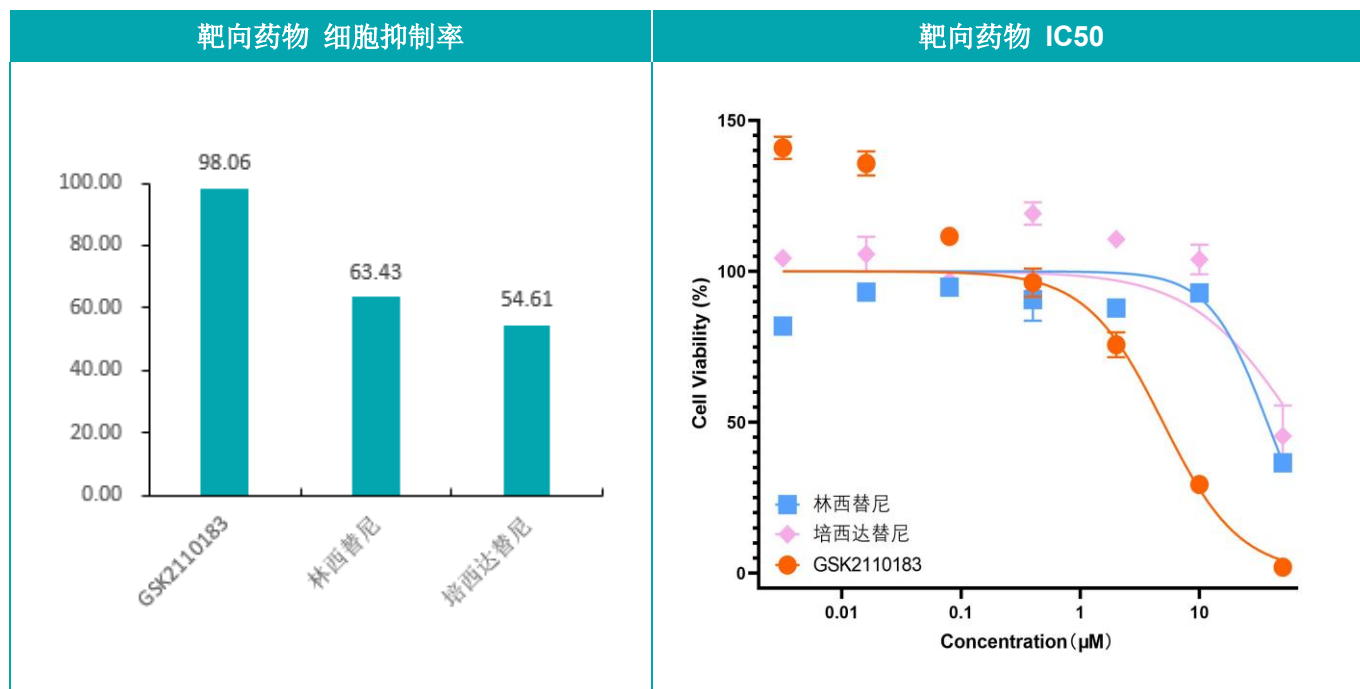


6d



蓓芯安®类器官个体化药敏检测结果

1 靶向药物敏感性结果



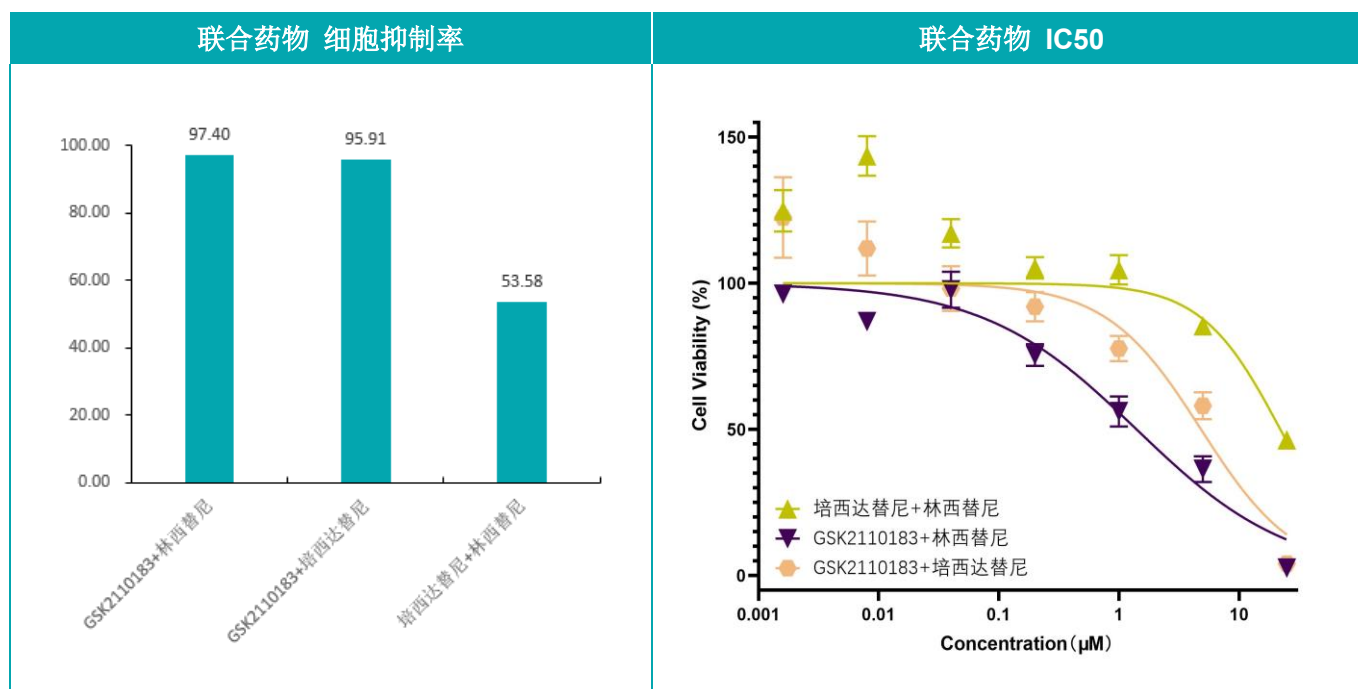
*上图中药物的最高检测浓度为50 μM，检测浓度梯度以5倍梯度稀释

序号	药物名称	中文名称	IC50	最高浓度抑制率 (%)
1	Afuresertib	GSK2110183	4.94μM	98.06
2	Linsitinib	林西替尼	37.02μM	63.43
3	Pexidartinib	培西达替尼	63.42μM	54.61

附注:

1. 在体外肿瘤类器官药物敏感检测中，IC50值越低，药物对体外肿瘤类器官杀伤力越强；最高浓度抑制率越高，药物对体外肿瘤类器官杀伤力越强。
2. IC50：半数抑制浓度，可以指示某种药物抑制生命活动强度的能力。在肿瘤类器官药物敏感性检测中，用药组肿瘤类器官生命活动强度减少至未用药组一半时，用药组所需的药物浓度，即IC50^[2]。
3. 最高浓度抑制率：在肿瘤类器官药物敏感性检测中，检测浓度范围内最高浓度时，药物对体外肿瘤类器官生命活动强度的抑制效果。
4. 有效性评估基于患者原代肿瘤细胞类器官的体外药敏性，定量数据根据为给药控制。药物评价仅供临床用药参考。
5. 临床用药方案有效性与上市药物认证或存在个体差异。
6. 药敏检测过程中，不同药物的检测采用不同检测浓度，检测浓度梯度以5倍梯度稀释，计算得出相对IC50。

2 联合药物敏感性结果



*上图中药物的最高检测浓度为25 μM，检测浓度梯度以5倍梯度稀释

序号	药物名称	中文名称	IC50	最高浓度抑制率 (%)
1	Afuresertib+Linsitinib	GSK2110183+林西替尼	1.40μM	97.40
2	Afuresertib+Pexidartinib	GSK2110183+培西达替尼	4.83μM	95.91
3	Pexidartinib+Linsitinib	培西达替尼+林西替尼	22.06μM	53.58


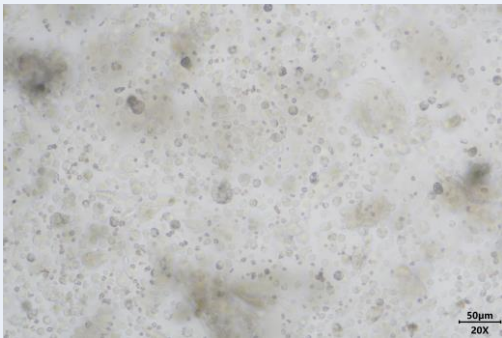
附注:

1. 在体外肿瘤类器官药物敏感检测中，IC50值越低，药物对体外肿瘤类器官杀伤力越强；最高浓度抑制率越高，药物对体外肿瘤类器官杀伤力越强。
2. IC50：半数抑制浓度，可以指示某种药物抑制生命活动强度的能力。在肿瘤类器官药物敏感性检测中，用药组肿瘤类器官生命活动强度减少至未用药组一半时，用药组所需的药物浓度，即IC50^[2]。
3. 最高浓度抑制率：在肿瘤类器官药物敏感性检测中，检测浓度范围内最高浓度时，药物对体外肿瘤类器官生命活动强度的抑制效果。
4. 有效性评估基于患者原代肿瘤细胞类器官的体外药敏性，定量数据根据为给药控制。药物评价仅供临床用药参考。
5. 临床用药方案有效性与上市药物认证或存在个体差异。
6. 药敏检测过程中，不同药物的检测采用不同检测浓度，检测浓度梯度以5倍梯度稀释，计算得出相对IC50。

流程与质控

1、样本质控

1.1 样本质控表

样本质控表					
编号	0112400561	医院	中山大学肿瘤防治中心		
患者姓名	方皆欣	临床诊断	胶质瘤	取样方式	手术
取样部位	脑	既往治疗	未填	送检日期	2024-04-12
收样描述	样本按质控要求，保持2-8℃低温环境运输至实验室。				
	样本图片			情况描述	
样本观察情况				1. 样本重量6.83g。 2. 样本外观呈暗红色。	
样本预处理情况				样本经剪切等预处理，显微镜下观察组织漏出细胞量较多，细胞活性中等，含有部分杂质；培养0d照片如左图所示。	
样本情况总结	样本收获细胞量较多，细胞活性中等；细胞计数仪检测细胞活率为71%，活细胞数为 9.80×10^7 个，活细胞平均直径为 $18.19 \mu\text{m}$ ，目前培养观察中。 样本质控日期：2024-04-12				

1.2 细胞计数报告

基本信息

用户ID: admin

部门名称:

实验名称:

细胞类型: pdo

样品ID: 0561

实验类型: AOP1 细胞活率-pdo

稀释比例: 1:1

仪器ID: RY072J2030

结果信息

细胞活率: 70.9%

总细胞浓度: 1.97E+07/ml

活细胞浓度: 1.4E+07/ml

死细胞浓度: 5.74E+06/ml

总细胞个数: 13512

活细胞个数: 9580

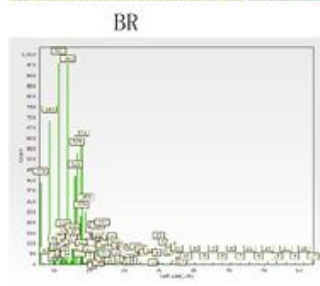
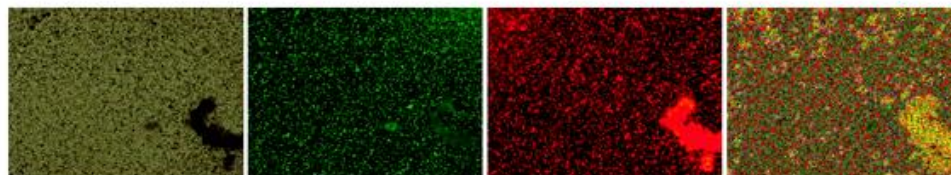
死细胞个数: 3932

平均直径: 18.19 μ m

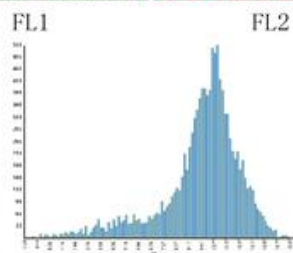
平均圆度: 0.72

结团率: 68.99%

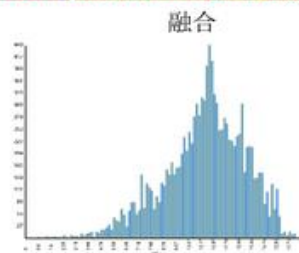
图片信息



直径分布图



FL1荧光强度分布图



FL2荧光强度分布图

1.3 样本质量评分表

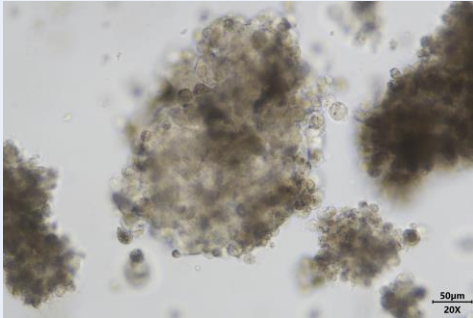
样本质量评分表			
变量	分类	评分标准*	样本评分
取材方式	活检	4	8
	手术	8	
	恶性积液	10	
病史分类	复发/未填	6	6
	初治	10	
样本重量	< 0.2g	0	10
	0.2 - 0.5 g	6	
	> 0.5g	10	
样本离体时间	> 120 min	0	8
	30~120 min	8	
	< 30 min	15	
样本保存时间	> 24 h	0	5
	12~24 h	5	
	< 12 h	10	
消化后细胞数量	< 10 ⁵	0	20
	10 ⁵ ~10 ⁶	10	
	> 10 ⁶	20	
消化后细胞活力	< 15%	0	25
	15%~50%	15	
	> 50%	25	
其他	-	扣分项	-0
总分	-	-	82

*用统计学多因素分析，通过每个变量的权重来说明分值设定的依据。

*样本评分≤40表示样本质量偏差，药敏实验失败风险较大；40~80表示样本质量中等；≥80表示样本质量良好。

2、类器官质控

2.1类器官质控表

类器官质控表	
样本观察情况	
形成类器官时间	第3天
生长状态	增殖速度中等,活性中等
类器官生长情况	类器官总数约为4000个,平均直径为196.26 µ m,最大直径约为371.94 µ m,最小直径约为25.02 µ m
预计筛药	预估筛药方案为6个
反馈时间	2024-04-19

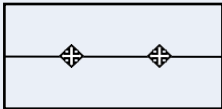
2.2 类器官质量评分表

类器官质量评分表			
变量	分类	评分标准*	类器官质量评分
培养前样本评分	<40	8	20
	40~80	16	
	>80	20	
培养天数	>14d	0	10
	≤14d	10	
类器官数量 (药敏实验实际测得)	<100	0	25
	100~1500	10	
	1500~4000	25	
	>4000	40	
类器官直径	<30µm	10	20
	30 ~100µm	20	
	>100µm	30	
总分	-	-	75
质量评分日期	2024-04-23		

*用统计学多因素分析，通过每个变量的权重来说明分值设定的依据。

*类器官质量评分≤50表示类器官质量偏差，药敏实验失败风险较大；50~75表示类器官质量中等；≥75表示类器官质量好。

3、实验室环境质控

室内沉降菌检测记录表																
车间名称	医检所		采样员		陈雪燕		采样点 布置图示									
测试状态	静态		采样日期		2024-04-23											
采样时间	30min		检测员		陈雪燕											
测试方法	平皿计数法		检测日期		2024-04-25											
测试依据	GB/T 16294-2010 《医药工业洁净室（区）沉降菌的测试方法》															
洁净度级别			100,000级						培养基				大豆酪蛋白琼脂培养基			
判定标准(CFU/皿)			≤10						培养时间（d）				2 d			
培养温度（℃）			35				培养时间				2024-04-23——2024-04-25					
房间名称			细胞房一		细胞房二		细胞房三		细胞房四		细胞房五		细胞房六		细胞房七	
测试点			A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8	A9	A10	A11	A12	A13	A14
培养皿菌落数(CFU)			3	2	1	0	0	3	0	4	2	6	0	0	1	6
平均菌落数(CFU /皿)			2.5		0.5		1.5		2.0		4.0		0		3.5	
结果判定			合格		合格		合格		合格		合格		合格		合格	
房间名称			细胞房八		细胞房九		细胞房十		细胞房十一		细胞房十二					
测试点			A15	A16	A17	A18	A19	A20	A21	A22	A23	A24				
培养皿菌落数CFU)			1	2	6	9	2	7	3	5	0	0				
平均菌落数(CFU /皿)			1.5		7.5		4.5		4.0		0					
结果判定			合格		合格		合格		合格		合格					

药物介绍

伊立替康 (irinotecan) 是一种喜树碱类衍生物，为拓扑异构酶I的抑制剂，通过影响复制过程中DNA的解螺旋达到抗肿瘤的效果。伊立替康可单独用于转移性结直肠癌的一线治疗、或氟尿嘧啶失败后的二线治疗^[3]。伊立替康二期临床试验表明其对转移性结直肠癌的部分响应率为27%，中位总生存时间为208天^[4]。伊立替康对转移性上皮性卵巢癌或腹膜癌病人的总响应率为17.2%，中位无进展生存周期为2.8个月^[3]。伊立替康的三期临床试验中二线伊立替康可显著延长存活时间，与其他药物联合如伊立替康联合亚叶酸、奥沙利铂、氟尿嘧啶用于转移性结直肠癌的治疗，疾病的完全响应率为8%，部分响应率为58%，无进展生存期为9.8个月^[4]；伊立替康加顺铂 (cisplatin) 治疗可用于治疗晚期胃癌及晚期非小细胞肺癌，对晚期非小细胞肺癌的中位存活时间为50.0周，响应率为43.7%^[5]；单独使用伊立替康后的晚期胃癌病人的无进展生存期为2.8个月，疾病控制率为54%，伊立替康加顺铂治疗后无进展生存周期提高至3.8个月，总生存时间为10.7个月，疾病控制率为75%^[6]。

奥沙利铂 (oxaliplatin) 是一种二氨基环己烷铂类化合物，是继顺铂、卡铂后的第3代铂类抗肿瘤药物^[7]。奥沙利铂具有平面四方形的铂中心，在DNA中形成链间和链内交联，抑制细胞的DNA复制及转录，进而造成细胞死亡^[7,8]。奥沙利铂通过非靶向细胞毒性作用抑制结直肠癌^[9]，二期临床试验中，奥沙利铂用于转移性结直肠癌的一线治疗的响应率为18%，中位总生存周期为13-14个月；对应用氟尿嘧啶难以治疗的患者，二线治疗具有10%的响应率^[10]。三期临床试验表明，奥沙利铂与氟尿嘧啶及亚叶酸联合 (FOLFOX) 应用于一线转移性结直肠癌治疗后，与氟尿嘧啶及亚叶酸治疗组相比，中位无进展生存周期提高了2.6个月，响应率由16%提升至53%^[11]。

氟尿嘧啶 (5-fluorouracil) 是一种嘧啶类似物的化疗药物，主要的作用方式是作为胸苷酸合成酶抑制剂，造成DNA复制的必需原料胸腺嘧啶的匮乏，进而引起快速分裂的肿瘤细胞死亡^[12]。氟尿嘧啶可用于治疗结直肠癌、胃癌、胰腺癌、乳腺癌、宫颈癌等多种癌症，被列为世界卫生组织基本药物。氟尿嘧啶用于晚期结直肠癌的平均响应率为10.6%^[13]，玛嘉烈公主医院的三期临床试验中，中位生存时间为9.6个月，当与亚叶酸联用后，其响应率提升至33%，中位生存时间提高为12.6个月^[14]。氟尿嘧啶可与其他药物如氨甲喋呤、阿霉素等联合应用于晚期胃癌，疾病响应率为41%，中位生存时间为42周^[15]。

曲美替尼 (trametinib) 是一种可逆的、高选择性小分子变构抑制剂，靶向抑制MEK1和MEK2激酶^[16]。曲美替尼的一期剂量递增临床试验中推荐剂量为每天2 mg^[17]。在二期临床试验中，曲美替尼对BRAF突变的皮肤黑色素瘤病人的中位无进展生存期为1.8-4.0个月，总响应率为25%-28%^[18]。三期临床试验中，曲美替尼与达拉非尼联用对Val600 BRAF突变黑色素瘤进行治疗后，中位总生存时间为25.1个月，中位无进展生存期为11.0个月，总响应率为69%，较仅使用达拉非尼提高了15%^[19]；在另一三期临床试验中，曲美替尼可提高达拉非尼对BRAF V600E或V600K突变的不能切除的IIIC或IV期黑色素瘤的作用效果^[20]。

比美替尼 (binimetinib) 是一种抗肿瘤的小分子化合物。作为非ATP竞争性MAP2K抑制剂，比美替尼结合并抑制MEK1/2激酶的活性，影响增殖、生存和血管生成等细胞活动^[21]。前期临床体内外模型结果表明可抑制NRAS突变及V600E BRAF突变黑色素瘤的增长^[22]。二期临床试验中，比美替尼对BRAF突变的黑色素瘤部分响应率为19.5%，对NRAS突变的转移性黑色素瘤的部分响应率为20%^[21]。比美替尼的三期临床试验中，对NARS突变的黑色素瘤的无进展生存期为2.8个月，总响应率为15%，疾病控制率为58%^[23, 24]。

达拉非尼 (dabrafenib) 是一种靶向于BRAF基因突变的抗癌药物^[25]，达拉非尼是细胞增长调节过程MAPK信号通路中关键信号分子B-raf蛋白的抑制剂^[26]。达拉非尼的临床三期试验中，达拉非尼对BRAF突变的转移性黑色素瘤的中位无进展生存

期为5.1个月，疾病响应率为93%^[27]。达拉非尼对V600E BRAF突变黑素瘤的响应率为59%，高于V600K BRAF突变型^[28]。一期临床试验中，达拉非尼对其余BRAF突变的非黑素瘤实体瘤如非小细胞肺癌、卵巢癌、结直肠癌等具有明显的抗肿瘤活性^[29]。二期临床试验中达拉非尼对V600E BRAF突变的黑素瘤及脑转移具有一定的活性，疾病响应率为6.7%-22.2%^[30]。

维罗非尼 (vemurafenib) 是一种靶向MAPK信号通路中B-raf酶的抑制剂，可用于晚期V600E/K BRAF突变黑素瘤的治疗^[31, 32]。维罗非尼可造成黑素瘤细胞系的程序性细胞死亡，若B-raf出现V600R突变，则维罗非尼会中断B-raf/MEK通路^[33]。三期临床试验中对未治疗且带有V600E突变的BRAF转移性黑素瘤患者应用维罗非尼后，中位无进展生存期为5.3个月，死亡风险降低63%，疾病响应率为48%。6个月的总存活率为84%^[34]。二期临床试验中追踪调查时间较久，维罗非尼对V600突变晚期黑素瘤的中位总生存期为15.9个月，总体响应率为53%，有一些病人在接收到维罗非尼六个月后仍会出现药物响应^[35]。

瑞戈非尼 (regorafenib) 是一种口服多重激酶抑制剂，靶向于血管原性、基质性及瘤源性受体酪氨酸激酶^[36]。瑞戈非尼可同时作用于VEGFR2及TIE2的酪氨酸激酶抑制通路受体，进而抑制肿瘤组织血管生成^[36]。目前，瑞戈非尼完成多种癌症的三期临床试验，如瑞戈非尼可显著提高转移性结直肠癌、晚期肝癌的总生存时间（分别是1.4-2.5个月、1.8个月）^[37-39]，对晚期胃肠道间质瘤的无进展生存期提高3.9个月^[40]。瑞戈非尼对晚期胃肠道间质瘤的3个月及6个月无进展生存期概率分别为60%与38%^[40]。瑞戈非尼对患有先前治疗的转移性结直肠癌的亚洲人群的疾病控制率为51%，显著高于安慰剂组（7%）^[38]。瑞戈非尼对晚期胃肠道间质瘤的疾病控制率为52.6%，远高于安慰剂组（9.1%）^[40]。瑞戈非尼对晚期肝癌的疾病控制率为65%，远高于安慰剂组（36%）^[37]。

西妥昔单抗 (cetuximab) 是一种针对表皮生长因子受体（EGFR）的嵌合型单克隆抗体，特异性结合结直肠癌患者的癌细胞的EGFR^[41]。由于西妥昔单抗对EGFR的亲合力高于表皮生长因子5-10倍，有效阻断表皮生长因子的功能，抑制癌细胞增长^[42]。西妥昔单抗的三期临床试验中，结直肠癌患者的总中位生存时间提高至6.1个月，部分响应率为8.0%（对照组部分响应率为0%）^[43]，在另一三期临床试验中，西妥昔单抗与伊立替康联用可将转移性结直肠癌患者的响应率提升至22.9%，中位生存时间提高至8.6个月^[44]。携带K-ras突变的结直肠癌患者并不能获益于西妥昔单抗^[45]。

帕尼单抗 (panitumumab) 是首个特异性结合表皮生长因子受体（EGFR）的完全人源化单克隆抗体，很大程度上降低人体免疫应答^[46]。帕尼单抗结合EGFR的胞外结构域阻止其激活，进而导致依赖于该受体的胞内信号传导通路^[46, 47]。帕尼单抗的三期临床试验中，帕尼单抗对野生型KRAS基因结直肠癌病患组的中位无进展生存期为12.3周，响应率提高至17%；而对KRAS突变组的响应率为0%^[48]。在结直肠癌的治疗中，应用帕尼单抗与奥沙利铂、氟尿嘧啶、亚叶酸药物联用，可将无进展生存期提升至10.1个月，总生存期为26.0个月，疾病响应率为55%^[49, 50]。

安罗替尼 (anlotinib) 是一种新型口服的酪氨酸激酶抑制剂，靶向于VEGFR受体、FGFR受体、PDGFR受体及c-kit，抑制肿瘤的血管生成及细胞扩增^[51]。安罗替尼可作为三线治疗药物治疗非小细胞癌症，二期临床试验中用药后的非小细胞肺癌患者的无进展生存期为4.8个月，疾病总响应率为10%，与安慰剂组相比具有显著性提高^[52]。应用安罗替尼治疗非小细胞癌症的三期临床试验中，安罗替尼的中位无进展生存期为5.37个月，总响应率为9.18，疾病控制率为80.95%，远高于安慰剂组^[53]。二期临床试验中，应用安罗替尼治疗晚期软组织肉瘤病患后的中位无进展生存期为6.27个月，疾病总响应率为10.13%，疾病控制率为55.7%^[54]。安罗替尼用于转移性肾细胞癌治疗的二期临床试验中，用药后中位无进展生存期为11.8个月，疾病总响应率为19.1%，6周的疾病控制率为90.5%^[55]。安罗替尼用于晚期甲状腺髓样癌的二期临床试验中，安罗替尼用药组的平均无进展生存期为12.8个月，疾病总响应率为48.28%，24周及48周的疾病控制率分别为92.16%与84.53%^[56]。

阿法替尼 (afatinib) 是一种酪氨酸激酶ErbB受体家族不可逆的抑制剂，通过共价结合EGFR、HER2和HER4下调ErbB信号通路，不可逆的抑制酪氨酸激酶自身磷酸化^[62]。阿法替尼不仅对EGFR突变有效果，其对第一代酪氨酸激酶抑制剂抗性的罕见突变也具有较好的作用效果^[57]。阿法替尼对EGFR突变的肺腺癌患者的二期临床试验中，阿法替尼用药后的中位无进展生存期为10.1个月，响应率为61%，对常见EGFR突变的响应率为66%^[58]；三期临床试验中阿法替尼对del-19突变的患者用药后，中位总生存期为33.3个月，与单化疗组相比显著提高^[59]。阿法替尼对携带常见EGFR突变的晚期或转移性非小细胞肺癌的四期临床结果表明，约有50%的病人具有客观相应，中位无进展生存期为10.9个月^[60]。阿法替尼对HER2阳性的转移性乳腺癌的二期临床试验中，应用阿法替尼的响应率为10%，中位无进展生存期为15.1周^[61]。阿法替尼对复发性或转移性头颈部鳞状细胞癌的三期临床试验结果中，阿法替尼用药组的无进展生存期为2.6个月，疾病控制率为49%，显著高于对照组^[62]。

克唑替尼 (crizotinib) 是一种作用于ALK和ROS1的抗癌药物，可用于治疗非小细胞癌症^[63]。克唑替尼作为蛋白激酶抑制剂，通过与靶标激酶的ATP结合口袋进行竞争性结合，抑制融合蛋白的激酶活性^[64]。克唑替尼的三期临床试验中，克唑替尼对局部晚期或转移性ALK阳性的肺癌患者的中位无进展生存期为7.7个月，疾病响应率为65%，与对照组相比显著提高^[65]。一期临床试验中克唑替尼对ROS1基因重组的非小细胞肺癌患者的中位无进展生存期为19.2个月，客观反映率为72%^[66]。除此之外，一期临床试验表明克唑替尼可以有效抑制ALK重组的炎性肌纤维母细胞瘤^[67]。

吉非替尼 (gefitinib) 是第一个针对EGFR酪氨酸激酶结构域选择性抑制剂^[68]，通过结合EGFR酪氨酸激酶的ATP结合位点抑制酶活性，进而抑制抗凋亡Ras信号转导级联通路的激活^[69]。吉非替尼的四期临床试验中，吉非替尼应用于EGFR突变的非小细胞肺癌的白种人患者后，中位无进展生存期为9.7个月，中位总生存期为19.2个月，疾病控制率为90.6%，客观响应率为69.8%^[70]。吉非替尼应用于首次复发的胶质细胞瘤病患的二期临床试验中，用药后病人的中位总生存期为39.4周，6个月无进展生存期的比例为13.2%^[71]。吉非替尼的二期临床试验中，应用于晚期乳腺癌患者的中位总生存期为503天，6个月无进展生存期的比例为9.7%^[72]。

奥希替尼 (osimertinib) 是第三代EGFR酪氨酸激酶抑制剂，选择性靶向EGFR受体的阳性突变尤其是T790M突变^[73]。奥希替尼应用于未治疗EGFR突变阳性晚期非小细胞肺癌的三期临床试验中，奥希替尼用药组的中位无进展生存期为18.9个月，显著高于对照组；客观响应率为80%，18个月存活率为83%，疾病控制率为97%^[74]。应用奥希替尼治疗EGFR T790M突变阳性的晚期非小细胞肺癌进行治疗，用药后的中位无进展生存期为10.1个月，客观响应率为71%，疾病控制率为93%^[75]，特异性针对EGFR T790M突变阳性的日本患者具有类似的结果^[76]。

顺铂 (cisplatin) 即顺式-二氯二胺合铂(II)是第一个合成铂类抗癌药物，进入细胞后发生解离，结合DNA引起DNA链内或链间交联，引发DNA复制转录障碍，进而导致细胞凋亡^[77]。顺铂可用于多种癌症的治疗：单独应用顺铂治疗转移性尿路上皮癌的无进展生存期为4.5个月，总生存期为8.2个月，疾病响应率为12%^[78]；顺铂应用于转移性三阴性乳腺癌的二期临床试验中，顺铂组的总响应率为10%，中位无进展生存期为1.5个月，中位总生存期为9.4个月^[79]；三期临床试验治疗局部晚期或转移性非小细胞肺癌中，顺铂用药组的响应率为11.1%，中位疾病进展时间为3.7个月，中位总生存期为7.6个月^[80]；顺铂治疗恶性胸膜间皮瘤的三期临床试验中，顺铂用药组的病患的中位生存期为9.3个月，中位疾病进展时间为3.9个月，响应率为16.7%^[81]。

卡铂 (carboplatin) 是一种第二代铂类化疗药物，与DNA亲和位点结合DNA引起DNA链内或链间交联，引发DNA复制转录障碍，进而导致细胞凋亡^[82]。

吉西他滨 (gemcitabine hydrochloride) 是人工合成的化疗药物，作为胞嘧啶核苷衍生物，竞争性抑制DNA成分之一胞嘧啶进入DNA链、抑制核糖核苷酸还原酶等的活性，阻断新DNA的生成进而导致细胞死亡^[83]。吉西他滨应用于转移性胰腺癌的三期临床试验后，用药组的客观响应率为9.4%，中位无进展生存期为3.3个月，中位生存期为6.8个月^[84]。胆管癌三期临床试验中，吉西他滨组的中位总生存期为8.1个月，中位无进展生存期为5.0个月，疾病控制率为71.8%^[85]。晚期非小细胞肺癌的三期临床试验中，吉西他滨用药组的中位总生存期为3.0个月，中位无进展生存期为1.7个月，响应率为4%^[86]。

紫杉醇 (paclitaxel) 是一种结构较为复杂的化疗药物，通过靶向微管蛋白影响细胞有丝分裂中纺锤体组装，染色体分离和细胞分裂，进而阻断有丝分裂，致使癌细胞死亡^[87]。紫杉醇应用于转移性乳腺癌三期临床试验中，紫杉醇用药组的无进展生存期为5.9个月，疾病响应率为21.2%，总生存期为25.2个月^[88]。紫杉醇应用于进展性卵巢癌的二期临床试验结果表明，用药组的中位无进展生存期为4.2个月，中位生存期为16个月，疾病响应率为33%；对存活至6个月以后的病人，响应率提高至44%^[89]。紫杉醇常与其他药物联用治疗癌症，如卡铂与紫杉醇联用于防控非小细胞肺癌后的三期临床试验中的中位总生存期为10.7个月，疾病控制率为27.4%，中位无进展生存期为4.6个月^[90]；卡铂与紫杉醇联合用于晚期或复发性宫颈癌，总响应率为59%，中位无进展生存期为5.3个月，中位总生存期为9.6个月^[91]。

培美曲塞二钠 (pemetrexed disodium) 是一种抗叶酸类化疗药物，通过抑制参与嘌呤和嘧啶合成过程的三个酶类——胸苷酸合成酶 (TS)、二氢叶酸还原酶 (DHFR) 及甘氨酸酰胺核苷酸甲酰基转移酶 (GARFT)，阻断DNA与RNA的合成^[92]。三期临床试验中，应用培美曲塞对具有化疗史的非小细胞肺癌患者治疗后的总响应率为9.1%，中位无进展生存期为2.9个月，中位生存期为8.3个月，一年存活率为29.7%^[93]。培美曲塞可作为二线药物用于多种癌症的治疗：与顺铂联用治疗恶性胸膜间皮瘤患者，三期临床试验中培美曲塞将总响应率提高了24.6%，中位生存期显著增长至12.1个月^[81]；与吉西他滨联用治疗局部晚期或转移性胰腺癌后的中位总生存期为6.2个月，响应率为18.3%，一年存活率为21.4%^[94]。

奥拉帕利 (olaparib) 是一种多ADP核糖聚合酶 (PARP) 的抑制剂。由于BRCA1或BRCA2突变的癌细胞依赖于PARP修复DNA并继续分裂，奥拉帕利可用于BRCA1/2突变的癌症如卵巢癌，乳腺癌和前列腺癌等的治疗^[95]。二期临床试验中，应用奥拉帕利治疗BRCA1/BRCA2突变的晚期乳腺癌后的客观响应率为50%，中位无进展生存期为5.7个月^[96]。应用奥拉帕利治疗转移性前列腺癌的二期临床试验中，具有BRCA1/2突变或ATM等突变的患者约有88%对奥拉帕利有响应，中位无进展生存期为9.8个月，中位总生存期为13.8个月^[97]。治疗BRCA1/BRCA2突变的复发性卵巢癌的二期临床试验中，奥拉帕利对用药后的总响应率为33%，中位无进展生存期为5.8个月^[98]。

蓓芯安®

类器官个体化药敏检测

替身试药·精确治疗

基于肿瘤类器官平台的体外药敏检测技术，通过类器官“体外替身”试药，为患者筛选更为有效的用药指导方案。

检测内容



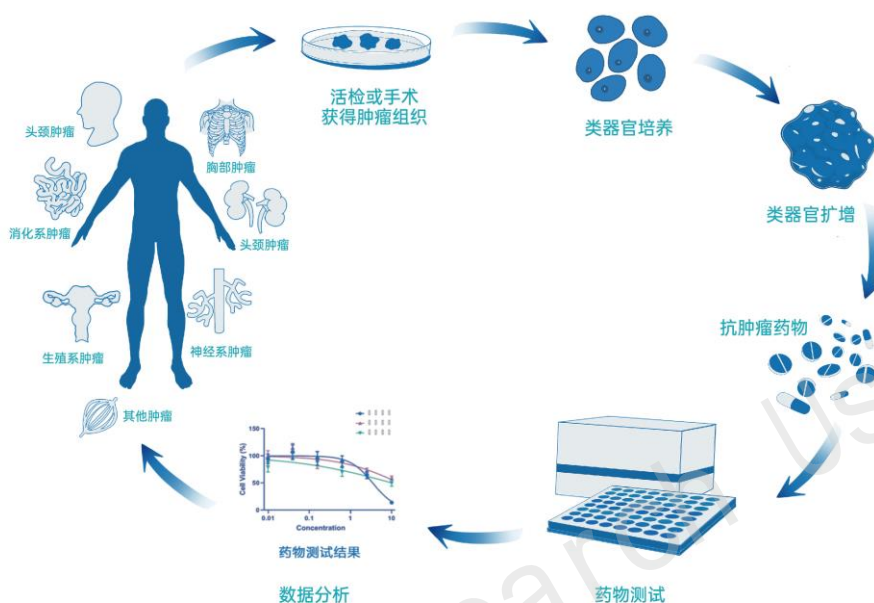
临床意义

01

精确检测精准用药，提高化疗及靶向药的有效率，减少耐药风险。提供化疗药物、靶向药物、单抗药物、联合用药的敏感性检测。

02

在较短时间（2周内）高效筛选出数个有效治疗方案，为“无药可用”或“多药可用”的患者提供精准用药方案，争取宝贵治疗时间。



2017年获评Nature Methods十大年度生物技术

类器官技术



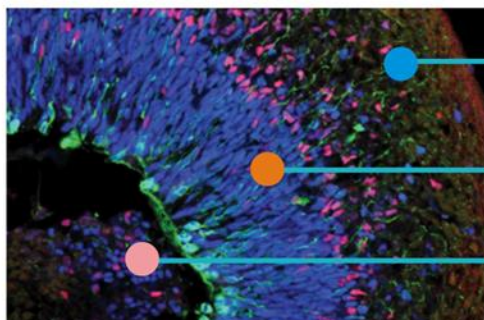
类器官生物技术

类器官是利用细胞干性在体外培养而成的3D生物模型,具有和来源组织高度一致的遗传特征与结构,能够增殖传代,并实现部分器官功能。作为革命性的疾病模型,类器官被誉为"患者替身"。类器官拥有三维结构和功能的生物模型,多种细胞按照和体内一致的空间构象有序排列,能更好的用于模拟器官组织的发生过程及生理病理状态,并模拟人体的各样器官的功能与性能。

类器官精准药敏有什么作用?

对肿瘤类器官进行药物干预并获得抗肿瘤药物敏感试验结果,为临床医生制定患者个体精准药物治疗方案提供科学依据。

类器官保持肿瘤组织结构一致性



外 层：富含氧，生长速度快，容易被药物或免疫细胞识别。

中间层：分泌旺盛，产生多重肿瘤因子。

内 层：分泌旺盛，产生多重肿瘤因子。

蓓芯安®
类器官个体化药敏检测

替身试药·精确治疗

蓓芯安是一项高效精准筛选抗肿瘤治疗药物的临床检测产品，指从患者身上获取含有肿瘤细胞的肿瘤组织或体液（癌性胸腹水），在体外培养扩增为多个能高度还原体内肿瘤的遗传学与肿瘤生物学特征的微小肿瘤（“肿瘤替身”，即肿瘤类器官），对肿瘤类器官进行药物干预获得抗肿瘤药物敏感试验结果，为临床医生制定患者个体化精准药物治疗方案提供科学依据。

参考文献

- 1.Card, A., et al., High-throughput biochemical kinase selectivity assays: panel development and screening applications. *J Biomol Screen*, 2009. 14(1): p. 31-42.
- 2.Ubink, I., et al., Organoids from colorectal peritoneal metastases as a platform for improving hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *British Journal of Surgery*, 2019. 106(10): p. 1404-1414.
- 3.Rougier, P., et al., Phase II study of irinotecan in the treatment of advanced colorectal cancer in chemotherapy-naïve patients and patients pretreated with fluorouracil-based chemotherapy. *Journal of clinical oncology*, 1997. 15(1): p. 251-260.
- 4.Shimada, Y., et al., Phase II study of CPT-11, a new camptothecin derivative, in metastatic colorectal cancer. CPT-11 Gastrointestinal Cancer Study Group. *Journal of clinical oncology*, 1993. 11(5): p. 909-913.
- 5.Bodurka, D.C., et al., Phase II trial of irinotecan in patients with metastatic epithelial ovarian cancer or peritoneal cancer. *Journal of clinical oncology*, 2003. 21(2): p. 291-297.
- 6.Falcone, A., et al., Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *Journal of clinical oncology*, 2007. 25(13): p. 1670-1676.
- 7.Negoro, S., et al., Randomised phase III trial of irinotecan combined with cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer. *British journal of cancer*, 2003. 88(3): p. 335-341.
- 8.Higuchi, K., et al., Biweekly irinotecan plus cisplatin versus irinotecan alone as second-line treatment for advanced gastric cancer: a randomised phase III trial (TCOG GI-0801/BIRIP trial). *European Journal of Cancer*, 2014. 50(8): p. 1437-1445.
- 9.Johnstone, T.C., The crystal structure of oxaliplatin: a case of overlooked pseudo symmetry. *Polyhedron*, 2014. 67: p. 429-435.
- 10.Graham, J., M. Muhsin, and P. Kirkpatrick, Oxaliplatin. 2004, Nature Publishing Group.
- 11.Raymond, E., et al., Oxaliplatin: a review of preclinical and clinical studies. *Annals of Oncology*, 1998. 9(10): p. 1053-1071.
- 12.Becouarn, Y. and P. Rougier. Clinical efficacy of oxaliplatin monotherapy: phase II trials in advanced colorectal cancer. in *Seminars in oncology*. 1998.
- 13.Giacchetti, S., et al., Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Journal of clinical oncology*, 2000. 18(1): p. 136-136.
- 14.Longley, D.B., D.P. Harkin, and P.G. Johnston, 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nature reviews cancer*, 2003. 3(5): p. 330-338.
- 15.Ar buck, S.G., Overview of clinical trials using 5 - fluorouracil and leucovorin for the treatment of colorectal cancer. *Cancer*, 1989. 63(S6): p. 1036-1044.
- 16.Erlichman, C., et al., A randomized trial of fluorouracil and folinic acid in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 1988. 6(3): p. 469-475.
- 17.Wils, J., et al., Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin--a step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cooperative Group. *Journal of clinical oncology*, 1991. 9(5): p. 827-831.
- 18.Zeiser, R., Trametinib, in *Small Molecules in Oncology*. 2014, Springer. p. 241-248.
- 19.Infante, J.R., et al., Safety, pharmacokinetic, pharmacodynamic, and efficacy data for the oral MEK inhibitor trametinib: a phase 1 dose-escalation trial. *The lancet oncology*, 2012. 13(8): p. 773-781.
- 20.Kim, K.B., et al., Phase II study of the MEK1/MEK2 inhibitor Trametinib in patients with metastatic BRAF-mutant cutaneous melanoma previously treated with or without a BRAF inhibitor. *Journal of Clinical Oncology*, 2013. 31(4): p. 482.
- 21.Ascierto, P.A., et al., MEK162 for patients with advanced melanoma harbouring NRAS or Val600 BRAF mutations: a non-randomised, open-label phase 2 study. *The lancet oncology*, 2013. 14(3): p. 249-256.
- 22.Grimaldi, A.M., E. Simeone, and P.A. Ascierto, The role of MEK inhibitors in the treatment of metastatic melanoma. *Current opinion in oncology*, 2014. 26(2): p. 196-203.
- 23.Dummer, R., et al., Results of NEMO: A phase III trial of binimetinib (BINI) vs dacarbazine (DTIC) in NRAS-mutant

cutaneous melanoma. 2016, American Society of Clinical Oncology.

24.Dummer, R., et al., Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2017. 18(4): p. 435-445.

25.Gibney, G.T. and J.S. Zager, Clinical development of dabrafenib in BRAF mutant melanoma and other malignancies. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 2013. 9(7): p. 893-899.

26.Huang, T., et al., B-Raf and the inhibitors: from bench to bedside. *Journal of hematology & oncology*, 2013. 6(1): p. 1-9.

27.Hauschild, A., et al., Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*, 2012. 380(9839): p. 358-365.

28.Ascierio, P.A., et al., Phase II trial (BREAK-2) of the BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) in patients with metastatic melanoma. *Journal of clinical oncology*, 2013. 31(26): p. 3205-3211.

29.Falchook, G.S., et al., Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase 1 dose-escalation trial. *The Lancet*, 2012. 379(9829): p. 1893-1901.

30.Long, G.V., et al., Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *The lancet oncology*, 2012. 13(11): p. 1087-1095.

31.Long, G.V., et al., Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*, 2015. 386(9992): p. 444-451.

32.Long, G.V., et al., Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *New England Journal of Medicine*, 2014. 371(20): p. 1877-1888.

33.Flaherty, K.T., U. Yasothan, and P. Kirkpatrick, Vemurafenib. 2011, Nature Publishing Group.

34.Chapman, P.B., et al., Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *New England Journal of Medicine*, 2011. 364(26): p. 2507-2516.

35.Sosman, J.A., et al., Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *New England Journal of Medicine*, 2012. 366(8): p. 707-714.

36.Arai, H., et al., Molecular insight of regorafenib treatment for colorectal cancer. *Cancer treatment reviews*, 2019. 81: p. 101912.

37.Bruix, J., et al., Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 2017. 389(10064): p. 56-66.

38.Li, J., et al., Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2015. 16(6): p. 619-629.

39.Van Cutsem, E., et al., Regorafenib for patients with metastatic colorectal cancer who progressed after standard therapy: results of the large, single - arm, open - label phase IIb CONSIGN study. *The oncologist*, 2019. 24(2): p. 185.

40.Demetri, G.D., et al., Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 2013. 381(9863): p. 295-302.

41.Graham, J., M. Muhsin, and P. Kirkpatrick, Cetuximab. *Nature reviews Drug discovery*, 2004. 3(7).

42.Gonçalves, A., et al., A polymorphism of EGFR extracellular domain is associated with progression free-survival in metastatic colorectal cancer patients receiving cetuximab-based treatment. *BMC cancer*, 2008. 8(1): p. 169.

43.Jonker, D.J., et al., Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 2007. 357(20): p. 2040-2048.

44.Cunningham, D., et al., Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2004. 351(4): p. 337-345.

45.Karapetis, C.S., et al., K-ras Mutations and Benefit from Cetuximab in Advanced Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2008. 359(17): p. 1757-1765.

46.Yang, X.-D., et al., Eradication of established tumors by a fully human monoclonal antibody to the epidermal growth factor receptor without concomitant chemotherapy. *Cancer research*, 1999. 59(6): p. 1236-1243.

- 47.Saltz, L., C. Easley, and P. Kirkpatrick, Panitumumab. 2006, Nature Publishing Group.
- 48.Amado, R.G., et al., Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. 2008.
- 49.Douillard, J.-Y., et al., Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *Journal of clinical oncology*, 2010. 28(31): p. 4697-4705.
- 50.Douillard, J.-Y., et al., Panitumumab–FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 2013. 369(11): p. 1023-1034.
- 51.Shen, G., et al., Anlotinib: a novel multi-targeting tyrosine kinase inhibitor in clinical development. *Journal of hematology & oncology*, 2018. 11(1): p. 1-11.
- 52.Han, B., et al., Anlotinib as a third-line therapy in patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised phase II trial (ALTER0302). *British journal of cancer*, 2018. 118(5): p. 654-661.
- 53.Han, B., et al., Third-line treatment: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III ALTER-0303 study—Efficacy and safety of anlotinib treatment in patients with refractory advanced NSCLC. 2017, American Society of Clinical Oncology.
- 54.Chi, Y., et al., Anlotinib for metastasis soft tissue sarcoma: A randomized, double-blind, placebo-controlled and multi-centered clinical trial. 2018, American Society of Clinical Oncology.
- 55.Zhou, A.-P., et al., Anlotinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) with a previous anti-VEGFR TKI: Preliminary results from a multicenter, phase II trial. 2016, American Society of Clinical Oncology.
- 56.Sun, Y., et al., Phase II study of anlotinib for treatment of advanced medullary thyroid carcinoma. 2016, American Society of Clinical Oncology.
- 57.Dungo, R.T. and G.M. Keating, Afatinib: first global approval. *Drugs*, 2013. 73(13): p. 1503-1515.
- 58.Yang, J.C.-H., et al., Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial. *The lancet oncology*, 2012. 13(5): p. 539-548.
- 59.Yang, J.C.-H., et al., Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *The lancet oncology*, 2015. 16(2): p. 141-151.
- 60.Thongprasert, S., et al., Afatinib in locally advanced/metastatic NSCLC harboring common EGFR mutations, after chemotherapy: a Phase IV study. *Lung Cancer Management*, 2019. 8(3): p. LMT15.
- 61.Lin, N.U., et al., A phase II study of afatinib (BIBW 2992), an irreversible ErbB family blocker, in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing after trastuzumab. *Breast cancer research and treatment*, 2012. 133(3): p. 1057-1065.
- 62.Machiels, J.-P.H., et al., Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 1): an open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2015. 16(5): p. 583-594.
- 63.Forde, P.M. and C.M. Rudin, Crizotinib in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 2012. 13(8): p. 1195-1201.
- 64.Chuang, Y.-C., et al., Molecular modeling of ALK L1198F and/or G1202R mutations to determine differential crizotinib sensitivity. *Scientific reports*, 2019. 9(1): p. 1-12.
- 65.Shaw, A.T., et al., Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 2013. 368(25): p. 2385-2394.
- 66.Shaw, A.T., et al., Crizotinib in ROS1-rearranged non–small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 2014. 371(21): p. 1963-1971.
- 67.Butrynski, J.E., et al., Crizotinib in ALK-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor. *New England Journal of Medicine*, 2010. 363(18): p. 1727-1733.
- 68.Brehmer, D., et al., Cellular targets of gefitinib. *Cancer research*, 2005. 65(2): p. 379-382.
- 69.Rawluk, J. and C.F. Waller, Gefitinib, in *Small Molecules in Oncology*. 2018, Springer. p. 235-246.

- 70.Douillard, J., et al., First-line gefitinib in Caucasian EGFR mutation-positive NSCLC patients: a phase-IV, open-label, single-arm study. *British journal of cancer*, 2014. 110(1): p. 55-62.
- 71.Rich, J.N., et al., Phase II trial of gefitinib in recurrent glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2004. 22(1): p. 133-142.
- 72.Baselga, J., et al., Phase II and tumor pharmacodynamic study of gefitinib in patients with advanced breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2005. 23(23): p. 5323-5333.
- 73.Yver, A., Osimertinib (AZD9291)—a science-driven, collaborative approach to rapid drug design and development. *Annals of Oncology*, 2016. 27(6): p. 1165-1170.
- 74.Soria, J.-C., et al., Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *New England journal of medicine*, 2018. 378(2): p. 113-125.
- 75.Mok, T.S., et al., Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 2017. 376(7): p. 629-640.
- 76.Akamatsu, H., et al., Osimertinib in Japanese patients with EGFR T790M mutation - positive advanced non - small - cell lung cancer: AURA 3 trial. *Cancer science*, 2018. 109(6): p. 1930-1938.
- 77.Cepeda, V., et al., Biochemical mechanisms of cisplatin cytotoxicity. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 2007. 7(1): p. 3-18.
- 78.Loehrer Sr, P.J., et al., A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol*, 1992. 10(7): p. 1066-1073.
- 79.Baselga, J., et al., Randomized phase II study of the anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab with cisplatin versus cisplatin alone in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 2013. 31(20): p. 2586.
- 80.Sandler, A.B., et al., Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2000. 18(1): p. 122-122.
- 81.Vogelzang, N.J., et al., Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *Journal of clinical oncology*, 2003. 21(14): p. 2636-2644.
- 82.Wagstaff, A.J., et al., Carboplatin. *Drugs*, 1989. 37(2): p. 162-190.
- 83.Noble, S. and K.L. Goa, Gemcitabine. *Drugs*, 1997. 54(3): p. 447-472.
- 84.Conroy, T., et al., FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *New England Journal of Medicine*, 2011. 364(19): p. 1817-1825.
- 85.Valle, J., et al., Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *New England Journal of Medicine*, 2010. 362(14): p. 1273-1281.
- 86.Morabito, A., et al., Randomized phase III trial of gemcitabine and cisplatin vs. gemcitabine alone in patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2: the CAPPA-2 study. *Lung cancer*, 2013. 81(1): p. 77-83.
- 87.Wang, T.H., H.S. Wang, and Y.K. Soong, Paclitaxel - induced cell death: where the cell cycle and apoptosis come together. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 2000. 88(11): p. 2619-2628.
- 88.Miller, K., et al., Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *New England journal of medicine*, 2007. 357(26): p. 2666-2676.
- 89.Thigpen, J.T., et al., Phase II trial of paclitaxel in patients with progressive ovarian carcinoma after platinum-based chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *Journal of clinical oncology*, 1994. 12(9): p. 1748-1753.
- 90.Scagliotti, G., et al., Phase III study of carboplatin and paclitaxel alone or with sorafenib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2010. 28(11): p. 1835-1842.
- 91.Kitagawa, R., et al., A multi-institutional phase II trial of paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced or recurrent cervical cancer. *Gynecologic oncology*, 2012. 125(2): p. 307-311.
- 92.Chattopadhyay, S., R.G. Moran, and I.D. Goldman, Pemetrexed: biochemical and cellular pharmacology, mechanisms, and clinical applications. *Molecular cancer therapeutics*, 2007. 6(2): p. 404-417.

- 93.Hanna, N., et al., Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *Journal of clinical oncology*, 2004. 22(9): p. 1589-1597.
- 94.Richards, D., et al., A randomized phase III study comparing gemcitabine+ pemetrexed versus gemcitabine in patients with locally advanced and metastatic pancreas cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2004. 22(14_suppl): p. 4007-4007.
- 95.Goulouze, S.C., A.F. Cohen, and R. Rissmann, Olaparib. *British journal of clinical pharmacology*, 2016. 81(1): p. 171-173.
- 96.Tutt, A., et al., Oral poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *The Lancet*, 2010. 376(9737): p. 235-244.
- 97.Mateo, J., et al., DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, 2015. 373(18): p. 1697-1708.
- 98.Audeh, M.W., et al., Oral poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *The lancet*, 2010. 376(9737): p. 245-251.
- 99.Dhupar, R., et al. (2020). "Characteristics of Malignant Pleural Effusion Resident CD8(+) T Cells from a Heterogeneous Collection of Tumors." *Int J Mol Sci* 21(17).
- 100.Principe, N., et al. (2021). "Malignant Pleural Effusions-A Window Into Local Anti-Tumor T Cell Immunity?" *Front Oncol* 11: 672747.

创芯国际生物科技（广州）有限公司产品声明	
蓓芯安®的医学意义	本报告主要检测肿瘤类器官体外药敏情况，报告给出的相关药物 IC50 值可为临床医生对受检者的治疗提供参考，受检者请在临床医生的指导下阅读本报告。
关于证据	由于肿瘤内环境极其复杂，干扰因素众多，报告测试结果出现潜在的临床获益，因此药物不敏感或者药物的毒副作用不作为临床评估证据。
关于偿付	本报告不承诺或保证，无论公立或私营的医疗服务机构、保险公司或其他第三方支付款人会向患者偿还该产品检测费用。
报告说明	本报告基于科研分析得出的结论，主要由患者的基因或者细胞的数量决定筛药的数量，并未涵盖治疗及其他基因，患者的治疗主要基于医生的专业判断，医生为患者选择药物时，需要考虑到患者所有可用信息，包括患者病史和家族史、体检、其他的医学检测信息及患者喜好，并遵照医院给出的护理标准。本报告不是临床诊断报告，不具备医嘱性质，仅供医生参考。本检测是针对体外样本的敏感性评价，不对任何因药物不良反应引起的后果负责。
关于隐私权	患者在本报告提供的一些个人资料，属于个人隐私权，本报告除患者本人同意外不会将患者的任何资料以任何方式泄露、披露、公开给第三方。但是，当政府部门、司法机关等依照法定程序要求本报告披露个人资料时，本报告将根据执法单位之要求或为公共安全之目的提供个人资料，在此情况下的披露，本报告不承担任何责任。
免责声明	<p>本报告研究分析结论仅作为参考，不具有法律效力。通过使用本报告获得有关信息，并将其作为任何商业行为或者学术研究的依据而产生不良后果的，本公司不承担任何责任。</p> <p>本公司对上述检测报告结论之声明以及其修改权、更新权及最终解释权均属本公司所有，如有疑义请于收到本报告后7个工作日内与我们联系。</p>

创芯医学检验所资质





创芯国际生物科技（广州）有限公司

地址：广州高新技术产业开发区科学城开源大道11号加速器园区C3栋六层

技术支持： CXGJ@3dbudcare.cn

官方网址： www.3dbudcare.com/

联系电话： 020-31604743 / 4009908020 / 18022370821

Research Use Only
科研