

用抽血做切片～液態切片

◎林口長庚胸腔內科系肺腫瘤科主治醫師 柯皓文

在健康檢查中，會利用抽血來檢驗血液中腫瘤指數做為癌症的篩檢的工具，不過這些指數只有少數有參考價值，而且幾乎無法用於癌症診斷。癌症要確診，腫瘤組織切片的病理診斷目前仍是最重要的依據，因此絕大多數的病人，都免不了要接受侵入性的切片檢查。是否可以只靠抽血輔助，甚至取代腫瘤組織切片？事實上，癌症病人的血液裡，存在很微量癌細胞以及和腫瘤相關的成分，如 DNA 等，已有研究顯示，利用抽血分析血液中的腫瘤相關成分，可以作為癌症診斷與指引治療的輔助依據，而此一方法，稱之為：液態切片。

血液中可以分離出來作為癌症診斷治療輔助依據的腫瘤成分主要有：

● 血循環腫瘤細胞

腫瘤在生成與轉移的過程中，其細胞有可能因主動地滲入，或被動的脫落，而進入血流中，形成血循環中的腫瘤細胞。過去研究顯示，從初期腫瘤到癌症轉移，血循環中都有可能存在血循環腫瘤細胞，其數量與腫瘤大小、治療效果和預後有關。相較於血流中為數眾多的血球細胞，血循環腫瘤細胞的數量是非常稀少的，大約是一億顆血球中有一顆。因此要檢驗血循環腫瘤細胞，必

須把它們分離出來。由於腫瘤細胞與正常血球表面所表現的分子是不一樣的，如上皮細胞黏附分子，大多只會表現在腫瘤細胞表面，而另一分子，白血球共同抗原，只會表現在白血球上，因此便可以利用有上皮細胞黏附分子但是沒有白血球共同抗原的表面分子來分離血循環腫瘤細胞。目前，美國食品藥物管理局唯一核准的血循環腫瘤細胞檢測，細胞搜尋系統，主要是依據此一原理來分離血循環腫瘤細胞，它可以用來檢測許多種癌症，包括肺癌、大腸癌及乳癌等。在臨床應用上，血循環腫瘤細胞除與癌症治療效果呈顯著相關外，評估化療治療反應時，血循環腫瘤細胞數量的變化相較於腫瘤大小，更為快速而即時。此外，血循環腫瘤細胞是一完整的細胞，因此也可提供腫瘤相關的基因、核糖核酸、蛋白質異常表現的訊息。但是，血循環腫瘤細胞的數量在不同病人間，差異甚大，檢測分離血循環腫瘤細胞的方法也尚未標準化。即便如此，血循環腫瘤細胞的分析，仍是一項有潛力的非侵入性的癌症檢測工具。

● 游離腫瘤 DNA

血液中，原本就有許多正常細胞釋放出來的 DNA 片斷，這即是游離 DNA。腫瘤細胞也會因凋亡釋放出

DNA，形成所謂的游離腫瘤 DNA。腫瘤的形成肇因於基因異常或突變，因此相較於正常細胞的 DNA，腫瘤 DNA 皆有其特定的異常基因，血液中的游離腫瘤 DNA 也存在異常基因，檢測血液中的游離腫瘤 DNA 是否有特定異常基因的游離腫瘤 DNA 便成為一項鑑別力極佳的非侵入性癌症檢測方法。目前，主要是利用即時聚合酶鏈鎖反應、數位式 PCR 或是次世代定序等工具，檢測分析游離腫瘤 DNA。在臨床應用上，過去的研究顯示，游離腫瘤 DNA 除了可以用來輔助癌症診斷，對於手術切除後，或是接受治療性治療病人追蹤，是一項很好的追蹤工具，因為它可以在影像學檢查發現腫瘤復發前，便被偵測到。另外，在評估治療反應與檢測抗藥性基因的出現，游離腫瘤 DNA 也是絕佳的利器。

在肺腺癌，許多病人帶有表皮生長因子接受器的突變，這些突變主要有兩種：L858R 突變或 Exon19 突變，標靶藥物對有這些突變的病人有很好的療效。不過標靶藥物的治療，幾乎不可避免地會產生抗藥性，其中半數病人是產生另一種抗藥性 EGFR 突變（T790M 突變）。目前，新一代針對 T790M 突變的標靶藥物已研發使用。在其他癌症，陸續發現帶有不同的特定基因突變，有些相對應的標靶藥物研發出來並用於治療病人。由於標靶藥物的出現，此類的癌症分子診斷已成為選擇治療不可或缺的重要依據。許多研究證實，檢

測分析血液中的游離腫瘤 DNA，在檢測突變基因的癌症分子診斷上，是一項絕佳的輔助利器，其專一性可達 90% 以上，但敏感性則較差。2015 年，歐洲藥品管理局已率先核准肺癌基因突變檢測套組，用於抽血檢測 EGFR 突變，做為肺癌病人使用標靶藥物治療的依據。2016 年 10 月美國食品藥物管理局核准羅氏肺癌基因突變檢驗試劑，做為肺癌病人使用標靶藥物得舒緩（Tarceva）的輔助診斷檢查。

為癌症病人選擇最適當的治療，是個人化醫療與精準醫學能否成功的關鍵，除了病理診斷，正確而即時的分子診斷更是重要。腫瘤的基因與組成常是非均質的，並且也會隨著治療而不斷改變。因此，組織切片的結果是否有代表性，腫瘤的分子特性是否能被即時監測，均會影響治療的結果。目前癌症的診斷與後續的治療，主要還是依賴組織切片所提供的資訊。液態切片的非侵入性，有代表性，並可即時檢驗的優勢，是癌症診斷治療的絕佳輔助工具，對於早期診斷，術後復發與抗藥性的監測，有極大的助益。若能再進一步改善檢測方法的敏感度，是有可能取代組織切片。血液中的腫瘤成分，除了血循環腫瘤細胞與游離腫瘤 DNA，還有游離的腫瘤 RNA 以及細胞外泌體。另外，腫瘤的相關物質亦可出現在尿液、唾液以及肋膜積液中，這些都有可能成為未來液態切片的新目標。非侵入性的癌症診斷與指引治療，必然是未來的新趨勢。◀