

液態活檢於精準癌症治療之現況與展望

新光醫療財團法人新光吳火獅紀念醫院 高尚志

液態活檢(liquid biopsy)是一種微創診斷技術，可經由血液、尿液或唾液等不同液體中的生物標誌物進行檢測分析。近年來，由於其提供一種無創且可實時(real-time)監測癌症進展和藥物治療反應，使液態活檢在精準醫學中越來越受歡迎。目前在精準癌症治療中，液態活檢佔有非常重要的角色，因其可透過識別癌細胞中特定的基因突變或改變，表明腫瘤的增長和進展，再針對這些基因突變的訊息制定醫療方案，進而決定特定療法，實現更加有效的個人化治療。例如，液態活檢可用於監測癌症病人血液中之游離腫瘤核酸（包含游離腫瘤DNA及RNA）或循環腫瘤細胞(CTC)的存在。通過分析這些生物標誌物，早期檢測癌症的存在、監測疾病進展或確定治療的有效性。此外，液態活檢還可用於識別可能在治療過程中腫瘤細胞產生的耐藥突變。進而及時調整治療方案以最大化治療效果並降低潛在副作用（圖一）。總的來說，液態活檢在精準癌症治療中的應用前景可期，同時有可能改變傳統癌症診斷和治療的方式；隨著檢測技術的不斷改進，液態活檢有潛力成為未來癌症護理中重要的常規檢測。

液態活檢簡介

活體組織病理切片檢測一直是診斷癌症的主要方法，然而在臨床上卻有限制，包括其侵入性、樣本收集不易和可能存在的非代表性。經過多年的研究，液態活檢已成為一種新的非侵入式檢測。液態活檢也可稱為液體生物檢測，是指從血液或其他體液中檢測腫瘤特異

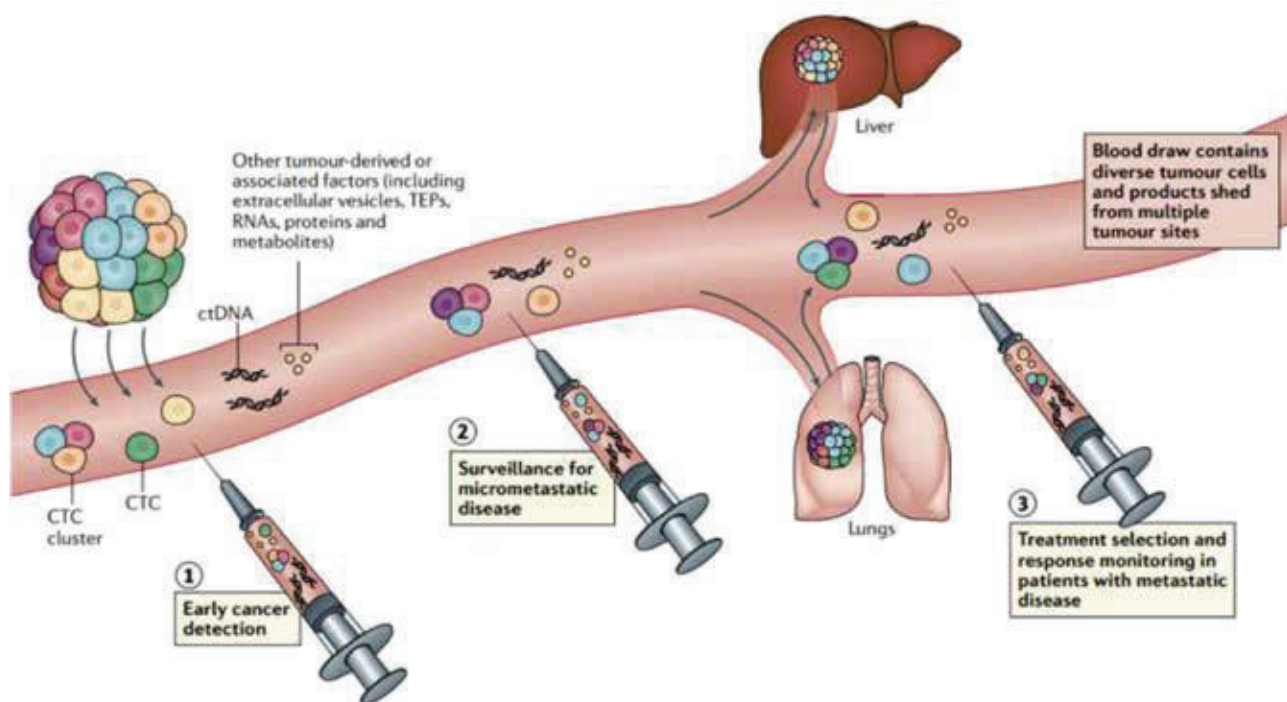
性標誌物質或腫瘤細胞，並對其進行分析的方法；相較於活體組織檢測，液態活檢具有樣本簡單易得和可多次重覆收集的優點（表一）。近年來在癌症檢測、療效監測和腫瘤演變監測等方面已獲得廣泛應用。

1. 活體組織病理切片檢測的限制

活體組織病理切片是目前診斷和治療癌症的重要手段之一，但其存在一些限制。首先，病理切片需要進行穿刺或手術切除等侵入性操作，以便取得腫瘤組織樣本，此方式會對病人造成一定的風險和不適；其次，病理切片只能對局部病變組織進行檢測，而對於轉移性腫瘤等多發病灶的診斷存在一定的侷限性。此外，對於少數的腫瘤類型，如腦腫瘤等，由於解剖位置的特殊性，取得組織有一定的困難。而對於治療效果的追蹤，也可能因腫瘤分散轉移或縮小，造成採檢不易。液態活檢技術的出現和發展，正好彌補了病理切片檢測的不足。液態活檢不需要侵入性操作，可以通過血液、尿液、唾液或胸水等體液內含之生物樣本進行檢測，因此不會對患者造成不適和風險。而且液態活檢可以全面地監測患者體內的腫瘤標誌物或腫瘤細胞型別，突破傳統局部病變組織無法檢測的轉移病灶。例如，非小細胞肺癌(NSCLC)患者的液態活檢結果可以反映治療效果和腫瘤復發情況，已被認為具有重要的臨床意義²。

2. 液態活檢的發展及優勢

液體活檢的出現和發展得益於分子生物學和腫瘤生物學的進展（圖二），特別是在

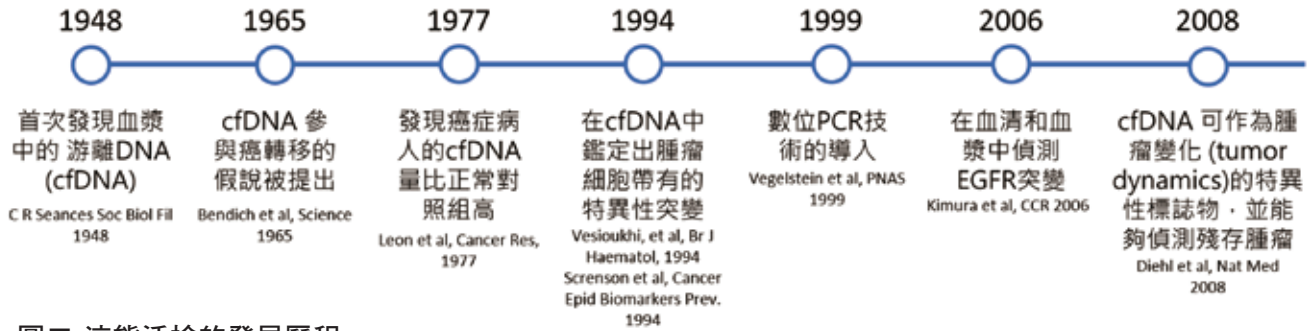


圖一 利用循環腫瘤細胞（CTCs）、循環腫瘤核酸或其他腫瘤衍生物質在血液中進行液態活檢的不同臨床應用。利用容易取得的一管血液樣本，其中可包含來自身體周圍多個腫瘤部位的多種癌細胞種類和癌細胞產物。以液態活檢檢測這些腫瘤衍生因子可以在癌症治療中發揮幾個作用。(1) 早期癌症檢測；液態活檢方法檢測出異常後，可以再進一步調查影像檢查（例如乳房攝影或肺部CT）。(2) 在治療原發腫瘤後監測癌細胞微轉移性，以評估疾病復發的風險並在需要時管理復發疾病。(3) 通過動態特徵分析腫瘤負擔和疾病生物學的變化，評估選擇最適當的治療或監測明顯轉移性疾病的治療反應。CTC，循環腫瘤細胞；ctDNA，循環腫瘤DNA；TEPs，腫瘤誘導血小板。（圖片取自參考文獻1）

表一 組織病理切片和液態活檢的優缺點。

與標準方法（組織病理切片）相比，液態活檢的潛在優勢和局限性摘要。

	組織病理切片 (Tumor tissue biopsy)	液態活檢 (Liquid biopsy)
優勢	<ul style="list-style-type: none"> ● 已知來源的腫瘤組織 ● 容易保存 	<ul style="list-style-type: none"> ● 容易重複採檢 ● 最小侵入性，病人接受度高 ● 採檢花費較低 ● 可利用分子分析進行腫瘤異質性或連續變化偵測
劣勢	<ul style="list-style-type: none"> ● 有時無法取得組織 ● 取得組織量不足 (23%) ● 採檢花費較高 ● 臨床併發症風險 (17.1%的胸腔採檢) ● 無法從原位癌腫瘤或轉移癌腫瘤進行多次採檢 	<ul style="list-style-type: none"> ● 血液中游離腫瘤DNA的半衰期短 ● 無法確定萃取的腫瘤DNA含量 ● 游離腫瘤DNA的濃度通常很低



圖二 液態活檢的發展歷程。

從在血漿中發現游離 DNA(cfDNA) 到能夠檢測和分析與腫瘤相關的基因改變，液態活檢作為臨床實踐工具的發展，約略可以概括成幾個主要歷史階段。

DNA和RNA技術上的突破，例如，PCR、測序、NGS等技術的發展為液體活檢提供了可靠的分子工具。核酸存在於血液循環系統中的發現可追溯至Mandel和Metais於1948年的報告。此後，許多研究報告指出癌症病人血液中的游離核酸濃度相對較高。而針對循環腫瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)的來源，科學家也提出了不同的機制，例如：細胞溶解、循環腫瘤細胞的破壞、腫瘤微轉移的破壞以及腫瘤細胞的主動釋放。然而ctDNA在血漿中通常濃度極低，主要受到核酸酶活性的清除和降解的影響。

在發現ctDNA及其可能與轉移潛力的相關性後，多數的研究工作集中在血漿中腫瘤相關基因變異的特徵描述。這方面的研究，極度仰賴於高度敏感的分析技術及嚴格標準化的前分析程序，以應對游離DND(cell-free DNA, cfDNA)的短半衰期，並比較其高背景水平的野生型cfDNA片段中，檢測少量體細胞突變的問題。目前建議的血漿操作流程中，從採檢到處理萃取的時間尤其重要，如果血液長時間

未處理（最長可達4小時），會受到來自白血球細胞的DNA污染。為了克服對血漿樣本快速處理的需求，可使用商用細胞穩定管，防止白血球降解和抑制核酸酶活性。此外，為了保護cfDNA的穩定性並防止其在體外血漿中降解，實驗過程嚴格要求將抽取的血液冷藏於4°C，並於血清或血漿分離後存儲在冷凍條件下，以最小化核酸酶活性。隨著相關研究的進展，目前已開發和應用了各種分析方法來對ctDNA進行分子檢測分析。主要可以分為小範圍和廣範圍的方法。前者主要基於核酸連鎖反應(polymerase chain reaction, PCR)在cfDNA的選定區域檢測基因變異。其中最廣為周知的平台是cobas EGFR突變檢測（Roche診斷）：利用實時PCR(real-time, RT-PCR)檢測，提供有關特定EGFR基因變異存在的定量訊息。目前，該檢測已獲得美國食品藥品監督管理局(FDA)批准，用於檢測ctDNA中常見的EGFR敏感性突變和獲得性耐藥突變T790M。其他的分子檢測儘管目前未獲得FDA批准，但開發高度敏感的檢測技術，例如數位PCR(droplet

digital PCR, ddPCR)，具有更高的靈敏度和特異性，也被應用來檢測其他的腫瘤基因突變。小範圍的分子檢測方法，主要限制是只能檢測少數的基因突變位點，無法提供全面的腫瘤分子特徵描述。同時，對於其他重要的可治療基因變異，如ALK重排(rearrangement)或融合基因(fusion)相關的突變，PCR技術有其限制，且缺乏前瞻性驗證研究。相對來說，高通量的次世代定序技術(Next-generation sequencing, NGS)，則可以在單一工作流程中檢測多個基因組改變，包括單核苷酸變異(single nucleotide variant, SNV)、小插入和缺失(insertion-deletion, in-del)、基因重排、基因拷貝數變異(copy number variant, CNV)，並定義其變異等位基因頻率(variant allele frequency, VAF)。單次NGS分析可提供的信息量與分析的基因套組之大小設計有密切相關。此外，序列覆蓋率可能會顯著影響NGS測試的成本、反應時間和敏感度。通常NGS的檢測的靈敏度被認為不如PCR；然而，最近使用超深度NGS的研究報告已經達到腫瘤特定驅動基因突變(driver mutation)高敏感度檢測。高分析特異性(specificity)也是NGS檢測腫瘤基因型分型的主要優點，其陽性預測值超過99%。然而利用NGS檢測ctDNA的一些突變有可能因於白血細胞的DNA，而不是腫瘤DNA。當基因變異體的VAF值很低時，可能會影響檢測的解讀；因此，一些NGS檢測現在已經納入了配對測序的ctDNA和白血細胞DNA，以克服這個障礙。總的來說，液態活檢NGS的多靶點方法之

優點是可以同時分析多種腫瘤基因突變，但其成本與技術要求更高。

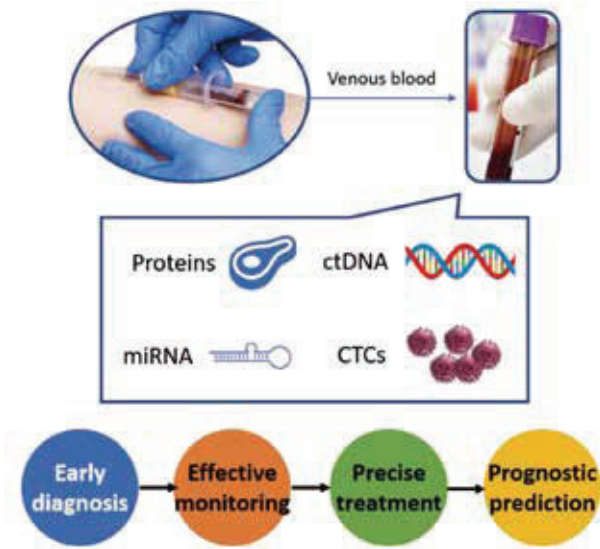
經由多年的研究，液態活檢的應用在臨床上已經逐步得到證實，例如在非小細胞肺癌(NSCLC)和結直腸癌(CRC)中，已經被納入了相應的治療指南。同時，液體活檢也在其他腫瘤類型的診斷和治療中得到了廣泛的關注和應用。台灣也有多家醫學中心和生技公司提供基於PCR或NGS技術的液態活檢服務；隨著液體活檢技術的不斷發展和完善，加上其非侵入性、高靈敏度、特異性和適應性的各種優勢，它將成為精準癌症個人化治療的一個重要手段，從而提高腫瘤病人的生存率和生活品質。

液態活檢的種類

液體活檢的檢測對象種類包括血漿蛋白、循環腫瘤DNA(ctDNA)和循環腫瘤細胞(CTCs)等。血漿蛋白是指在血漿中可以檢測到的蛋白質，它可以用來檢測腫瘤的蛋白質標誌物和生物學活性。循環腫瘤核酸是指在血液中可以檢測到的腫瘤細胞釋放的DNA或RNA片段，可以檢測腫瘤的突變和基因異常。另外，循環腫瘤微小RNA(microRNA, miRNA)是一種短片段的RNA分子，可以調節基因表達，也用來檢測腫瘤的存在和狀態。CTCs是指在外周血液中可以檢測到的腫瘤細胞，它們可以用來研究腫瘤細胞的生物學特性和腫瘤的轉移機制（圖三）。

1. 血漿蛋白

血漿蛋白是血漿中含量最高的蛋白質，



圖三 液態活體檢在癌症檢測之臨床應用。

從癌症病人的周邊靜脈血中，可以檢測到血漿蛋白、循環腫瘤DNA(ctDNA)、微小核糖核酸(miRNAs)和循環腫瘤細胞(CTCs)；液態活體檢具有臨床上的應用潛力，提供早期診斷、實時監測疾病進展、精準治療及治療反應評估，此外更可研究腫瘤的異質性。

由於它們在腫瘤發展過程中的參與，因此成為了液態活檢中的重要指標之一。某些蛋白質在腫瘤細胞中過度表達，而其他蛋白質則表達較低，因此可以通過比較癌症病人和正常人的血漿蛋白組成來檢測其腫瘤的存在和發展。例如，攝護腺特異性抗原(prostate specific antigen, PSA)是攝護腺癌診斷中最常用的生物標記物之一，但其特異性和靈敏度不足以確定診斷，因此已開發出許多PSA的衍生物以提高檢測的準確性。另外，C反應蛋白(CRP)也是一種常用的腫瘤指標，其在腫瘤發展過程中的參與已被廣泛研究，尤其在胰臟癌和乳腺癌中

的應用。總體而言，血漿蛋白是一種可靠的液態活檢生物標記物，對於腫瘤的診斷、監測和預測具有潛在價值，也是目前臨床上最常被利用液態活檢類型。

2. 循環腫瘤DNA

ctDNA主要來自於腫瘤細胞的凋亡、壞死和分泌物釋放，其中包含了腫瘤細胞的基因組資訊。ctDNA的檢測可以反映腫瘤的存在和發展，對於腫瘤的早期診斷、治療監測和預後評估等方面具有重要的臨床意義。

ctDNA的檢測技術，包括RT-PCR擴增、NGS和數位PCR等方法，經由多年來的開發已取得長足之進展。其中，PCR和NGS技術分別被應用在小套組和大套組的基因檢測；另外值得注意的是數位PCR，其高靈敏度、高精度的特性，可以檢測到非常低濃度的ctDNA，有很好的應用前景。ctDNA的檢測目前已用於各種類型的腫瘤，例如乳腺癌、肺癌、結直腸癌等。研究表明，ctDNA的檢測可以預測腫瘤的轉移和復發，並能夠幫助醫生監測治療效果和評估預後。此外，ctDNA還可以用於腫瘤的分子表型分析，為個人化治療提供重要依據。儘管ctDNA檢測技術已經得到了廣泛應用，但其在液體活檢中還存在一些挑戰和局限性；例如：ctDNA的濃度在患者血液中很少，且存在異質性，因此需要對樣本進行充分的預處理和分離。此外，血液中的正常細胞（例如白血球細胞）也會釋放一定量的DNA，因此需要對ctDNA進行精確的鑒定和分離，以避免假陽性結果的出現。

總而言之，ctDNA的檢測技術在液體活檢中具有廣泛的應用前景，尤其是在腫瘤早期診斷和治療監測方面。隨著檢測技術的不斷進步和完善，相信ctDNA檢測技術將會在液體活檢中發揮更加重要的作用。

3. 微小核糖核酸

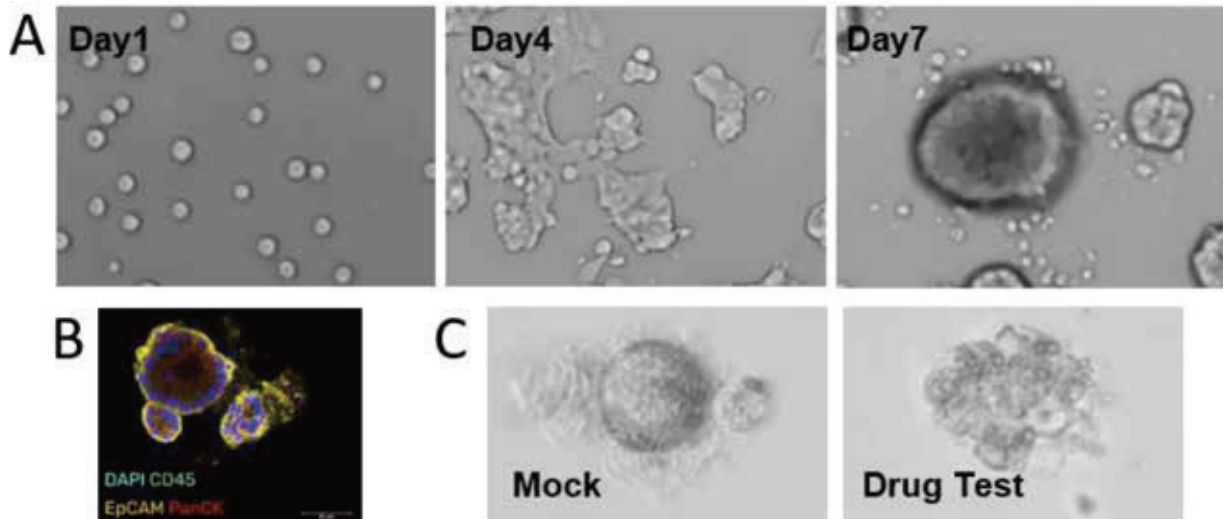
微小核糖核酸(microRNA, miRNA)是一類長度約為20-25個核苷酸的非編碼RNA分子，可以調控基因表達，參與多種生物學過程。近年來，越來越多的研究表明，miRNA在腫瘤的發生和發展中也扮演著重要的角色，因此miRNA在液體活檢中的應用也備受關注³。

一項名為“Cancer Genome Atlas”的研究調查了11種不同類型的腫瘤組織和對應的血清樣本中miRNA的表達情況。研究人員發現，miRNA在血清中的表達譜與腫瘤組織中的表達譜存在相關性，並且血清中的miRNA可以作為腫瘤的潛在標誌物。故miRNA在血清中的檢測可以提供更加簡便、非侵入性的腫瘤診斷和治療監測方法。另一研究使用了NGS定序技術，對不同類型的腫瘤患者和健康人群的血液中miRNA進行了檢測⁴。研究結果表明，miRNA在血液中的表達譜可以用於多種類型的腫瘤的診斷和預後評估。而microRNA在各種腫瘤的發展、進展以及轉移中也扮演了重要角色。因此，使用microRNA作為液態活檢的生物標記物已成為當前熱門的研究領域之一。例如，一項針對胰臟癌的研究發現，從血漿中檢測到的miR-21和miR-155的表達量可以區分胰臟癌和健康對照組，其靈敏度和特異性均高

於80%。而另一個研究報告則指出，在結直腸癌患者中，血漿中的miR-29a可以作為潛在的早期診斷生物標誌物。此外，miRNA的檢測還可以用於腫瘤的早期篩查和治療監測，具有很大的應用前景。

4. 循環腫瘤細胞(CTCs)

透過液態活檢可以偵測血液中的CTCs，捕捉的CTCs可反映腫瘤的存在並利用分子分析技術來偵測腫瘤的發展。CTCs檢測已被認為對腫瘤的早期診斷、治療監測和預後評估等方面具有重要的臨床意義。近年來，CTCs的檢測技術已經取得了很大的進展，目前已可對CTC之大小、形狀、表面標誌物、分子圖譜等多個方面的特徵進行分析。目前主要的CTCs檢測技術包括免疫分離、免疫染色、PCR擴增或單細胞NGS分析基因表現、體外細胞培養等方法。其中，免疫分離技術是目前最常用的方法，主要基於腫瘤細胞表面標誌物（通常是上皮細胞附著分子，epithelial cell adhesion molecule, EpCAM）與特異性抗體之間的反應，通過免疫磁珠等手段將CTCs分離出來進行檢測。也有研究利用微流控技術對CTCs進行捕捉和分離，實現了高效、快速、精準的檢測。CTCs的檢測可以用於各種類型的腫瘤，例如乳腺癌、肺癌、結直腸癌等。研究表明，CTCs的檢測可以有效地預測腫瘤的轉移和復發，對於腫瘤治療的個人化和精準化有著重要的作用。此外，CTCs還可以用於腫瘤的分子表型分析，為臨床醫師選擇合適的用藥與治療方案提供重要的參考依據。儘管CTCs檢測技



圖四 體外擴增 CTCs 之 3D 培養技術。(A) 透過 R3CE 技術，從單顆 CTC 在培養皿上形成 3D 細胞球團只需 7 天。(B) 大腸癌 3D 細胞球團的表面抗原免疫螢光染色分析。(C) 培養後的 3D 細胞球團可取代動物實驗，進行藥物測試 (Drug test)，右圖中接受化療藥物的癌細胞團出現凋亡現象。(實驗結果照片取自於亞拓細胞官網；亞拓細胞為張瑛芝教授國科會價創計畫衍生新創生技公司)

術已經得到了廣泛應用，但其在液體活檢中還存在一些挑戰和局限性。CTCs 的數量在患者血液中很少，且存在異質性，因此需要對樣本進行充分的預處理和分離。而 CTCs 與血液中的白細胞和紅細胞等正常細胞之間的相似性也會導致假陽性結果的出現。因此，CTCs 檢測技術仍需要不斷改進和完善，以提高其在液體活檢中的準確性和可靠性⁵。

目前新光醫院精準醫學中心正與中央研究院基因體中心張瑛芝教授合作進行 CTCs 相關研究，透過張教授獨家開發的微量細胞增量技術-R³CE (Rapid, Reproducible, Rare Cell 3D expansion) 3D 細胞培養，可有效將液態活檢捕捉分離之 CTCs 進行體外培養擴增（圖四），此技術突破過往 CTCs 因數量稀少而較難進行

後續分析的限制；藉由開展臨床試驗收案，合作團隊將利用此技術培養之病患 CTCs 與腫瘤組織做比較，探討未來由液態活檢 CTCs 取代風險較高之傳統病理切片的可能性。根據臨床研究，癌症病人若可經由精準醫療方式篩選出適合的治療方式，例如化療藥物種類或標靶用藥，治療成效大於傳統方式；例如乳癌相關用藥多達 30 餘種，若能先在體外培養癌細胞進行藥物篩檢，代替真人試藥，可避免副作用，無效用藥，和節省藥費。國外曾以病人腫瘤組織細胞進行體外培養，再植入小鼠體內進行實驗以測試用藥，惟其成功率低，所需時間至少六個月，對於急需治療的癌症病人根本緩不濟急。因此透過體外培養的 CTCs 細胞來取代傳統的動物實驗進行藥物篩檢，具有產量高，細

胞球團尺寸高度一致性、分布均勻，且操作流程和費用都低於動物實驗之優點，相信此技術在未來對於個人化癌症治療將有很大之助益。

常見的液態活檢檢測技術

目前常規臨床使用的液態活檢，以酵素結合免疫吸附分析法(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)檢測血漿中的腫瘤標誌物(血漿蛋白)為主，例如上述常見之PSA、CRP、CEA等；若要檢測血液中腫瘤核酸(包括ctDNA和miRNA)分子表現圖譜，則以下面幾項技術最為常見：

1. 聚合酶連鎖反應(PCR)

聚合酶鏈式反應(PCR)是一種常用的液態活檢檢測技術。PCR可以在非常短的時間內擴增DNA序列，並且有高度的敏感性和特異性，因此被廣泛應用於循環腫瘤DNA(ctDNA)和微小RNA(miRNA)等液態活檢檢測中。PCR通常分為定量PCR和定性PCR兩種。定量PCR可以測量ctDNA或miRNA在樣本中的濃度，從而量化病人的病情。定性PCR則可以檢測腫瘤相關基因的突變或重排，以及評估治療效果。此外，PCR還可以與其他技術結合使用，例如次世代定序技術(next-generation sequencing)或數字PCR(digital PCR, dPCR)，以進一步提高檢測的靈敏度和準確性。

digital PCR是一種能夠以高靈敏度及高精度偵測DNA分子數量的PCR技術，它利用分割PCR反應液並分別放置於微小反應室內進行PCR，使得單個PCR反應室內即使只有一份

DNA分子，仍能進行PCR反應，再透過統計分析，即可計算出樣本中DNA分子的數量；與傳統PCR相比，dPCR能夠更有效地測量微量稀有的基因突變，因此在液態活檢中具有潛在的應用價值。目前dPCR技術已被應用於液態活檢中，尤其是檢測循環腫瘤DNA(ctDNA)時，能夠檢測到更低濃度的ctDNA。研究顯示在早期乳腺癌的患者中，使用dPCR技術能夠在更高的靈敏度下檢測到腫瘤突變基因的存在，並且比傳統的PCR技術更加準確和可靠。同時，dPCR技術也被應用於檢測循環腫瘤細胞(CTCs)的數量，它能夠對CTCs進行定量檢測，並且檢測出CTCs的分佈和動態變化。隨著這dPCR技術的不斷發展和完善，它在液態活檢的應用中將可能扮演更重要的角色。

2. 次世代定序

次世代定序(Next-Generation Sequencing, NGS)是指一種高通量且自動化的基因體分析技術，能夠將基因體DNA片段同時進行大量且高速的平行化分析，因此被廣泛應用於從產前胎兒基因變異、腫瘤組織基因圖譜分析、癌症風險檢測、表徵基因體分析…等需要大量基因定序之檢測，其中當然也包括在液態活檢樣本中檢測和鑑定腫瘤標記物和基因變異。NGS的優勢包括能夠同時檢測多個靶標、樣本保存期限較長、高靈敏度和高特異性等，已經被應用於如血漿、尿液、脊髓液等液態採檢的檢體，並取得良好的檢測效果。研究表明，NGS檢測液態活檢樣本中的ctDNA能夠提供可靠的腫瘤基因變異檢測結果，尤其對於採用單一靶

標檢測困難的情況，NGS能夠進一步提高液態活檢的檢測靈敏度和特異性。此外，研究還發現NGS可用於檢測微小RNA和mRNA等腫瘤標記物，進一步擴展了液態活檢的應用範圍。隨著NGS技術的不斷發展和完善，其在液態活檢的應用，例如癌症的早期檢測、監測和治療上，將有更廣闊的發展前景。

3. 單細胞浸濡法

單細胞浸濡法(single-cell soaking droplet digital PCR, S3DPCR)是一種基於液態活檢的高靈敏度檢測技術，可以用於檢測極低濃度的循環腫瘤細胞(CTCs)或循環腫瘤DNA(ctDNA)中的致癌突變。該技術可以將單個細胞浸濡於一個微小的液滴中，使細胞和反應混合，並通過數字PCR(digital PCR)的方法檢測突變的存在與否。由於每個微小液滴中只包含單個細胞，因此可以消除多個細胞的混合效應，避免假陰性結果的產生。

S3DPCR技術已被證實可以應用於多種癌症的液態活檢檢測中，包括肺癌、乳腺癌和前列腺癌等。例如，一項研究使用S3DPCR技術對乳腺癌患者的CTCs進行檢測，結果顯示這種技術的靈敏度可以達到87.5%，並且可以檢測到從未接受手術的早期乳腺癌患者中的CTCs。另一項研究利用S3DPCR技術對前列腺癌患者的ctDNA進行檢測，發現在患者血液中可以檢測到4種不同的突變，其中一種突變在患者的前列腺癌樣本中被驗證為真實存在的。

雖然S3DPCR目前較不普及，但研究顯示其為一種高靈敏度、高精度的液態活檢技術，

可用於單細胞級別的突變檢測，對於早期癌症的檢測和監測具有重要的應用價值。

液態活檢在癌症檢測上的應用

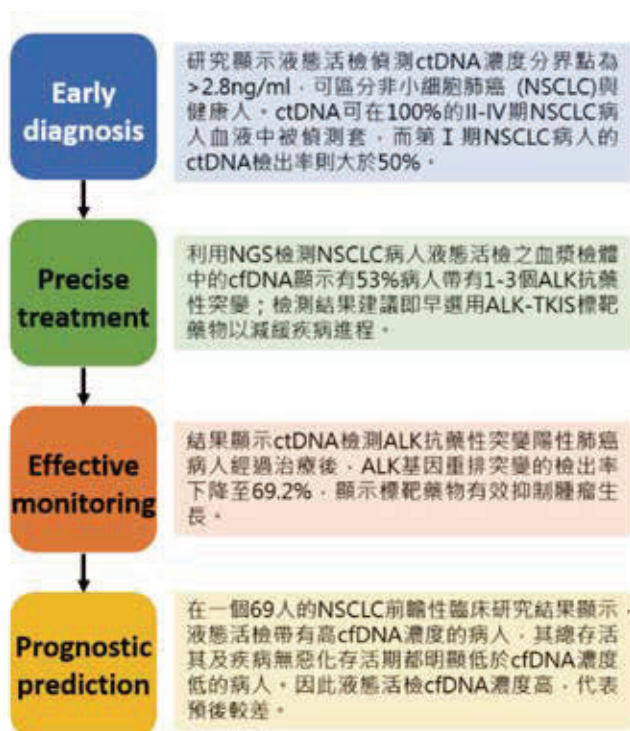
液體活檢在早期癌症檢測、療效監測和腫瘤演變監測等方面已經得到廣泛應用。例如，ctDNA可以用來檢測早期胰腺癌、肺癌和大腸癌等多種癌症的存在和狀態，其敏感度和特異度也已經達到臨床應用的要求。且液體活檢的樣本收集簡單，對患者無痛苦和低風險，因此可以實現大規模的篩查。另外，因其可以在治療前後快速檢測腫瘤的突變和基因異常，可用來監測治療效果和檢測復發。這些應用都已經得到臨床驗證和應用，並且逐漸成為臨床精準癌症檢測和治療的重要手段（圖五）。

1. 早期癌症檢測

早期癌症檢測是液態活檢的一個主要應用，通過尋找循環腫瘤細胞、循環腫瘤DNA、微小RNA等生物標誌物，可以在早期檢測出許多癌症，從而提高治療成功率。一項發表於2021年的研究表明，液態活檢在早期乳腺癌檢測中的準確性已經達到了90%以上，並且可以檢測出低至2mm的早期癌症灶。此外，液態活檢還可以應用於肺癌、前列腺癌、結直腸癌、卵巢癌等多種癌症的早期檢測。在一項關於肺癌患者的研究中，液態活檢的CTCs檢測能力被證實能夠檢測出早期肺癌，尤其是那些局部進展或轉移前的病例。因此，液態活檢在早期癌症檢測上具有巨大的應用前景。

2. 治療效果與復發監測

除了早期癌症檢測外，液態活檢還可用於



圖五 液態活檢肺癌ctDNA在臨床上的應用範例。ctDNA在進入血液循環後約2小時即會降解，其半衰期短的特性，正適合作為“即時”監測腫瘤狀態的一種非侵入性檢測。利用液態活檢方式作為早期偵測和個人化治療肺癌在臨床上具有很大的潛力。

監測治療效果及復發情況。傳統的治療效果監測方式是透過影像學或血液檢測（如CA19-9或CEA等腫瘤標誌物）進行。但這些方法存在很多局限性，如影像學可能無法區分癌細胞和炎症細胞，而腫瘤標誌物的表現在特殊情況下可能會受到干擾，如病人同時有腎臟疾病或其他腫瘤的存在。因此，液態活檢成為一種更加準確、靈敏和可靠的方法來監測治療效果及復發情況。

一項關於晚期大腸癌患者液態活檢的研究

表明，使用ctDNA檢測可以更準確地評估化療的治療反應。多個研究顯示，在使用放療或手術治療後，ctDNA可以檢測出殘存腫瘤細胞的復發和轉移。未來將需要更多的研究來確定不同治療方案下的最佳監測時間點以及樣本數量和頻率等方面的問題。

3. 腫瘤演變監測

腫瘤演變監測是指利用液態活檢技術追蹤腫瘤在治療過程中的演變，包括腫瘤的進展、轉移、藥物抗性等情况。透過分析樣本中的腫瘤標誌物、CTCs、ctDNA、miRNA等分子指標，可以實時監測腫瘤的狀態，藉以調整治療方案，提高治療效果和預後。近年來，液態活檢技術在腫瘤演變監測方面的應用取得了一定的進展。研究表明，血漿中的ctDNA濃度可以用作腫瘤復發和轉移的指標。一項關於轉移性乳腺癌的研究顯示，監測血漿中的ctDNA可以檢測到乳癌細胞復發或轉移，其準確度高達78%~92%。另外，針對非小細胞肺癌患者的研究發現，血漿中的ctDNA可以用作預測PD-L1表達水準和免疫檢查點抑制劑的治療反應的生物標誌物。

除了ctDNA外，血漿中的miRNA也被廣泛研究用於腫瘤演變監測。一項針對大腸癌患者的研究發現，血漿中某些microRNA的表達量可以用於檢測腫瘤復發的風險，其準確度為85%。而針對胰臟癌患者的研究發現，血漿中某些miRNA的表達量可以預測化療的療效和患者的預後。相較於傳統的組織檢體，液態活檢更能夠有效地檢測到腫瘤細胞的變異和多樣

性，並且可以進行連續的監測，因此更適合用於腫瘤演變監測。

然而，液態活檢在腫瘤演變監測上仍然存在一些挑戰和限制。例如，由於腫瘤細胞在血液中的濃度通常較低，因此樣本的收集和處理對於檢測的靈敏度和準確性非常重要。此外，腫瘤細胞的變異性和動態性也增加了檢測的複雜性和困難度。因此，需要進一步的技術改進和方法優化來克服這些挑戰和限制，以實現在腫瘤演變監測上的應用。

台灣液態活檢於醫療之現況

目前在台灣，液態活檢已經被許多醫學中心和醫院所採用，尤其在癌症檢測和監測方面的應用上受到重視。例如，台灣的中央健康保險局已經開始提供肺癌患者液態活檢的健保報銷，並且越來越多的醫學中心和醫院也紛紛推出相關的液態活檢應用服務，例如台大醫院的「基因分子診斷實驗室」、台北榮總的「分子病理暨臨床基因檢測實驗室」、新光醫院的「精準醫學中心」和長庚醫院的「分子診斷實驗室」等。在台灣，液態活檢技術已經被廣泛應用於肺癌、乳癌、大腸癌、胃癌等癌症的早期檢測和監測中，台灣的生物科技公司也積極投入液態活檢技術的研發。根據2021年的研究報告指出，台灣的液態活檢市場持續增長，市場規模估計已經超過新台幣30億元，預計未來還有更大的成長空間。許多醫院已經開始採用液態活檢技術，並且與各大生技公司合作研發，以提高檢測效能。

然而，台灣在液態活檢技術的推廣和應

用上仍存在一些挑戰和限制，例如技術標準的統一性、醫學人員對於檢測技術的了解與接受度、政府對於液態活檢相關法規的制定等。此外，液態活檢的成本和醫療保險報銷等政策上的問題也需要被解決。因此，未來需要透過產官學之間的合作與交流，加強對液態活檢技術的推廣和應用，進一步提高癌症檢測的效率和準確性。

液態活檢的未來展望和挑戰

1. 癌症個人化治療與監測

隨著液態活檢技術的不斷發展，其在癌症個人化治療中的應用也越來越受到關注。目前，針對不同類型的癌症，已經開發出了各種基於液態活檢的檢測方法，例如基於ctDNA的EGFR突變檢測對於EGFR抑制劑治療耐藥性患者的治療策略制定，已經被納入臨床實踐指南；使用ctDNA的NGS檢測方法在非小細胞肺癌(NSCLC)患者中，可更加精確地指引放療治療方案。此外，利用液態活檢技術對腫瘤特定的遺傳突變和表達型進行檢測，可以在治療前和治療中對腫瘤的進展和治療效果進行監測，並為臨床醫生制定更加個體化的治療方案提供重要依據。未來，隨著技術的不斷進步，可以期望液態活檢技術的應用將更加廣泛，尤其是在癌症個人化治療中的應用。由於癌症的發病和發展具有極大的異質性，每位患者的病情都是不同的，因此需要針對個人化的治療策略。而液態活檢的檢測方法可以提供更加全面的腫瘤分子訊息，並且可以進行動態監測，這些資訊可以幫助臨床醫生制定更加精確、個人化的

治療方案，以提高癌症患者的生存率和生活質量。

2. 液態活檢的應用限制

液態活檢技術的應用雖然具有很大的潛力，但目前仍存在一些限制。首先，液態活檢所檢測到的徵兆在不同癌症患者之間存在差異性，因此各項檢測都需要根據不同的癌症類型和患者的特定情況進行設計和優化，因此無法向傳統體外檢測試劑，經過統一規格的臨床試驗結果來取得認證並大規模應用。其次，液態活檢樣本的檢測靈敏度和特異性仍然需要進一步提高，以減少偽陽性和偽陰性的誤判。此外，由於液態活檢樣本的種類和數量有限，可能無法完全反映腫瘤的異質性，因此需要多次採樣檢測。最後，液態活檢技術的成本和應用門檻也需要進一步降低，以實現其在臨床診斷和治療中的廣泛應用。近年來，研究人員一直在努力克服這些限制，提高液態活檢技術的檢測靈敏度和特異性，並開發更加靈活和高效的分析方法。例如，應用人工智慧和機器學習技術，或加上臨床生理資訊、個人習慣、家族病史等相關資料，以真實世界數據資料庫的方式，可以更加精確地分析和解讀液態活檢數據。此外，也有研究人員開發出新型的液態活檢樣本，如唾液和尿液等，或是像前述藉由體外擴增CTCs技術，以擴大樣本類型和數量。

總結來說，液態活檢技術的應用前景十分廣闊，但仍需要不斷的技术革新和優化，才能夠真正實現其在臨床診斷和治療中的價值。而目前台灣衛福部已將實驗室自行開發基因檢測

(Laboratory developed Tests, LDTs)納入特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法（簡稱特管辦法）管理，由醫療機構提出檢測計畫書申請，並對檢測實驗室進行查核認證，已確保臨床基因檢測之服務品質。相信藉由主管機關清楚的法規管理，以液態活檢進行的相關基因分子檢測將能以最佳的檢測品質，全面提升台灣的癌症精準治療。

參考文獻

1. Ignatiadis M, Sledge GW, Jeffrey SS: Liquid biopsy enters the clinic - implementation issues and future challenges. *Nat Rev Clin Oncol* 2021; 18(5): 297-312.
2. Li W, Liu JB, Hou LK, et al: Liquid biopsy in lung cancer: significance in diagnostics, prediction, and treatment monitoring. *Mol Cancer* 2022; 21(1): 25.
3. Sohel MMH: Circulating microRNAs as biomarkers in cancer diagnosis. *Life Sci* 2020; 248: 117473.
4. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, et al: Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(30): 10513-8.
5. Ring A, Nguyen-Strauli BD, Wicki A, et al: Biology, vulnerabilities and clinical applications of circulating tumour cells. *Nat Rev Cancer* 2023; 23(2): 95-111. 