



作者：
Arelis Agosto
研究分析師

日期：2022 年 5 月 24 日
話題：主題式

GLOBAL X ETFs 研究

液體活檢：早期及入侵性較低的癌症檢測方法

編者按：文末的辭彙表包含所有術語，以海綠色標示，並按術語出現的順序排列。

液體活檢透過簡單的血液測試，為更多癌症類型進行更快、更準確的早期癌症檢測，為患者帶來希望。使用目前的保健標準，只有約 25% 的癌症透過篩選檢測到。¹ 剩餘的 75% 會在患者出現症狀時檢測到，而且最有可能是在癌症的後期階段。² 因此，美國每年有 609,000 人死於癌症，這是第二大死因。³ 然而，液體活檢可帶來希望。這種方法對於檢測因目前未有成熟技術篩檢方法而需要進行侵入性組織活檢的癌症尤其有利。在這篇文章中，我們會介紹液體活檢技術，並探討它如何成為突出的護理標準。

關鍵要點：

- 液體活檢提供透過單次血液測試診斷早期癌症的篩選選項。
- 為推動臨床採用，多組學方法將有助提高測試準確度。
- 行業贏家將解決從診斷到緩解整個癌症診斷過程的問題。

生物標記是液體活檢的關鍵用途

生物標記是患者樣本中的生物分子，可作為特定疾病的醫學徵象。⁴ 長期以來，尋找實體腫瘤的生物標記僅限於透過組織活檢收集的組織樣本。如腫瘤位置隱密（例如腦部或肺部腫瘤），組織活檢可能特別具挑戰性。然而，新方法現在允許科學家使用非侵入性液體樣本中的生物標記來偵測癌症，例如血液或尿液。到目前為止，為液體活檢研究最多的生物標記包括：

- 外周循環腫瘤細胞 (Circulating tumor Cells, CTC)：**CTC 是從腫瘤中分裂出來並在血液中循環的癌細胞。⁵ CTC 有時可能離開血液進入其他器官，形成新的轉移性腫瘤。⁶ 可以透過測量血液中的腫瘤脫落，確定患者是否患有癌症。血液中發現的脫落越多，患者患上晚期癌症的可能性就越高。因此，基於 CTC 的測試在早期設定中的**特異性**可能較低。⁷
- 循環腫瘤 DNA (Circulating Tumor DNA, ctDNA)：**ctDNA 是血液中循環的 DNA，源自癌細胞和腫瘤。隨著腫瘤生長，癌細胞死亡並被新的細胞取代。死細胞被分解時，內在 DNA 等物質會被釋放到血液中。與 CTC 一樣，ctDNA 可在患者樣本中測量到，以確定患者是否患有癌症。ctDNA 已知相對於替代生物標記的**敏感度**較高，但正常細胞脫落的噪音可能對此方法造成潛在不利影響。⁸
- 胞外體：**胞外體是**細胞外囊泡**，負責細胞之間的通訊及疾病傳播。⁹ 胞外體作為液體活檢的基礎特別有用，因為它們由活細胞分泌，而不是在細胞死亡時分泌。因此，基於胞外體的測定可提供更全面的實時窗口，以檢查患者的健康狀況，而且有關測定的**敏感度**更高。有關測定亦具備後勤效益，因為胞外體非常穩定，易於獲取和區分。

從這些生物標記獲得的基因資訊覆蓋多種用途，能對患者在整個診斷和治療過程中的護理帶來幫助。

液體活檢應用

	潛在優勢		機會
早期偵測	健康檢查	常規篩查無症狀個人是否存在癌症衍生的生物標記。	20-30 億美元
	診斷協助	在疑似病例中提供診斷資訊，例如有不明腫塊或結節的患者。	
伴隨式診斷 (CDx)	治療指引	有助確定患者的腫瘤是否具有市售藥物所針對的特定基因或生物標記。它有助預測對藥物的反應，從而確定患者是否應該接受藥物。	60 億美元
微量殘存疾病 (MRD)	干預結果	在治療期間測量癌細胞。幫助確定患者對治療的反應。	150 億美元
	復發監測	在緩解期間測量癌細胞，以監測癌細胞的任何復發情況。目前，有 85% 的復發病例未及時發現。	

資料來源：Global X ETFs 資料摘錄自：Exact Sciences。（2022 年 4 月 26 日）。盡早發現癌症是醫療護理的常規部分：2022 年第一季業績報告電話會議 [PowerPoint 幻燈片]；Natera。（2022 年）。Natera, Inc.：投資者簡報 - 2021 年第四季業績報告電話會議 [PowerPoint 幻燈片]。

特定腫瘤和多癌症測定前景造好

特定腫瘤測定只專門診斷一種癌症類型，用於早期癌症檢測。例如，Exact Sciences 的 Cologuard 是一項經美國食品藥品監督管理局 (FDA) 批准的測試，可透過糞便中的癌性微粒幫助檢測大腸癌。雖然結腸鏡仍然是結腸癌診斷的標準保健，但如 Cologuard 等液體活檢測試可以幫助排除結腸癌。Exact 指出，84% 的 Cologuard 患者測試呈陰性，陰性預測值為 99.94%。¹⁰ 如果 Cologuard 患者測試呈陽性，則表明結腸癌的潛在徵兆，而患者應安排結腸鏡檢查。排除患者十分有用，尤其是現在，因為新冠肺炎疫情導致患者推遲選擇性手術，導致結腸鏡檢查程序長達多年的積壓。¹¹



最近在多癌症早期檢測 (MCED) 領域的最新研究尋找更廣泛的癌症衍生生物標記。MCED 測試 (有時又稱為泛癌早期偵測測試) 同時篩選及定位多種癌症。MCED 會顯示患者需要更深入的檢查, 旨在與現有的診斷選項相輔相成。Illumina 的 Grail 於 2021 年推出首款市售 MCED。¹² 該測試可偵測 50 種癌症, 其特异性準確度為 99.5%, 而癌症訊號來源準確度為 89%。¹³ 該測試的整體敏感度為 51.5%, 各癌症階段的檢測率穩步提高: 第一階段為 17%、第二階段為 40%、第三階段為 77% 及第四階段為 90%。¹⁴

企業尋求使用組學、組合方法提高測試準確度

與其他癌症篩查選項相比, 液體活檢領域仍處於初級階段, 企業繼續尋求提高檢測準確度。兩種可能性是多組學和組合生物標記方法。組學用於更好地了解構成人類細胞的不同類型分子的角色、關係和作用。¹⁵ 預期結合方法可令單次液體活檢測定中收集更多資訊, 並提高準確度。對於泛癌測試, 結合的方法亦可能改善偵測癌症來源的準確度。

企業亦希望為特定腫瘤測定提供多個樣本選項。Exact Sciences 正在開發一種用於結腸癌的血液測試, 以補充其 Cologuard 糞便測試。¹⁶ 為偵測或監測其他癌症類型, 尿液及唾液等樣本類型可能會發揮作用。例如, 尿液可能是檢測腎癌的適當樣本, 因為樣本中的腫瘤脫落量比血液更多。¹⁷ 如果多個測試以不同的樣本選項上市, 我們預計採用率在很大程度上會取決於測試的準確度和患者偏好。

建立液體活檢採用的關鍵臨床指引

美國疾病管制與預防中心 (CDC) 最近發現, 由於對無症狀患者提供更有效及廣泛可用的癌症篩查選擇, 癌症死亡人數從 2000 年到 2020 年下降了 27%。¹⁸ 大量證據顯示, 早期發現結腸癌將顯著改善患者的治療結果。因此, 企業以結腸癌來驗證液體活檢, 並開拓獲得 FDA 批准和測試報銷範圍的途徑。然而, 關於如何擴大液體活檢的使用, 以及在測試結果呈陽性後應遵循哪些臨床最佳實踐等關鍵問題仍未得到解答。

我們認為, 為診斷和診斷後護理制定穩健的下游指引對於確保增加採用液體活檢至關重要。目前, 專家通常會進行癌症篩查 (如適用) 和診斷。例如, 當患者接受子宮頸癌篩查時, OB-GYN 最有可能透過柏氏抹片檢查進行診斷。相反, MCED 可以作為年度血液檢查的一環成為篩檢輔助手段。醫生需要明確的工作流程, 必須從頭開始建立。穩健的下游指引可確保患者對產品有無縫的體驗, 並協助醫學界接受液體活檢的臨床效用。例如, 商業策略應包括理想的患者特徵。Illumina 的 GRAIL 建議癌症風險較高的患者和 50 歲以上的人是受惠於此類測試的理想組別。¹⁹

競爭日益激烈, 企業希望解決全面的癌症護理過程

隨著更多後期臨床試驗數據及商業化應用繼續驗證液體活檢技術, 有更多的公司進入市場。我們認為, 測試準確度和結果可理解性將是任何公司或測試成功的主要決定因素。其他因素 (例如報銷水平和醫師群體中的公司聲譽) 亦將扮演重要角色。



在競爭日益激烈的市場中，企業都努力爭取脫穎而出。例如，Guardant Health 最近宣佈與電子健康記錄 (EHR) 公司 Epic 合作。合作夥伴關係將 Guardant 的癌症測試產品組合整合至 Epic 系統。Epic 是美國兩間主要的 EHR 提供商之一。²⁰

我們認為，最能推動測試採用的企業將是擁有全面的產品組合，在整個癌症護理過程中（從診斷到緩解）每一步都有診斷選項的企業。此外，我們認為，同時擁有組織和基於液體的診斷選項將有助驗證這種新診斷方法的好處，並推動長期採用。產品組合的廣度亦將有助企業享有更大報銷範圍，最終將使更多患者能夠享用有關技術。

除了癌症護理過程的傳統觀點外，我們預計遺傳性癌症測試和真實世界證據 (RWE) 將與液體活檢所解決的傳統腫瘤診斷領域更緊密地結合：

- **遺傳性癌症測試：**這項基於血液的測試會搜尋特定的基因突變，該等基因突變有助識別一生中有較高患癌風險的人。²¹ 例如，如果患者有 **BRCA** 突變，醫生可能會建議更頻密的篩選測試，例如乳房 X 光造影和 MRI。²² 八分之一的癌症患者有遺傳性基因突變。²³
- **真實世界證據 (Real World Evidence, RWE)：**RWE 可以利用醫療保健公司提供的強大數據庫加速癌症藥物的研發。液體活檢公司與製藥和生物科技公司的合作愈趨頻繁，提供從液體活檢測試所收集的去識別化臨床資訊和基因組學數據。這些合作為藥物開發者提供關於腫瘤演變、治療抗藥性和抗癌治療用途的資料。²⁴ 在實踐中，這些資料可以協助製藥公司按未滿足需求的程度決定癌症藥物開發的優先次序，塑造臨床試驗的設計，以更好地確定藥物效力，並評估獲批准藥物的成功。²⁵

建立端到端癌症診斷

X 商業化測定 X 開發中測定

	遺傳性癌症	早期偵測	CDx (組織)	CDx (血液)	MRD	RWE
Adaptive Biotechnologies					X	
安捷倫科技			X	X		
Caris Life Sciences		X	X	X	X	X
Exact Sciences	X	X	X		X	
Freenome		X				
Guardant Health		X	X	X	X	X
Illumina		X	X	X	X	
Invitae Corporation	X		X	X	X	
Myriad Genetics	X		X	X	X	
Natera	X	X	X		X	
NeoGenomics			X		X	
Personalis			X	X	X	
羅氏			X	X	X	X
Tempus Labs			X	X	X	X
賽默飛世爾			X	X	X	
Qiagen			X	X		X

資料來源：Global X ETFs 資料摘錄自：測量 MRD clonoSEQ (Measure MRD clonoSEQ)。(2022 年)。Clinical portfolio and pipeline (臨床產品組合和管道)。Adaptive Biotechnologies.;Aigian, A. (2022 年 1 月 24 日)。The precision oncology landscape infographic (updated) [Infographic]。(精確腫瘤學格局資訊圖(更新版)[資訊圖]。DeciBio.; Exact Sciences。(2022 年 4 月 26 日)。盡早發現癌症是醫療護理的常規部分：2022 年第一季業績報告電話會議 [PowerPoint 幻燈片]。; Myriad Genetics。(2022 年)。Myriad genetic 測試 (Myriad genetic tests)。



結論

液體活檢技術具有成為越發可行的早期癌症檢測工具的勢頭。我們發現，企業擴大其產品組合以及成熟的生命科學公司加入這個領域，這種勢頭正在增長。收購活動增加是液體活檢增長潛力的另一個跡象，包括 Exact Sciences 對 Thrive Earlier Detection 的 21.5 億美元收購、Illumina 對 Grail 的 80 億美元重新收購，以及 Agilent 對 Resolution Sciences 的 5.5 億美元收購。^{26, 27, 28} 我們認為，隨著患者和供應商開始體驗到液體活檢的益處，這些市場活動發展可以加速行業的研究並改變腫瘤學格局。

辭彙表

特异性：正確識別沒有患上某種疾病的人的測試能力，即真陰性率。**敏感度**：正確識別患有某種疾病的患者的測試能力，即真陽性率。

細胞外囊泡：參與主要生物過程的一組細胞衍生結構。它們是細胞內溝通的一部分，讓細胞交換蛋白質、脂質和基因物質。²⁹

癌症訊號來源：當前識別訊號來源的測試能力，即患者的癌症類型。

組學：以組學（如基因組學、轉錄組學、蛋白質組學或代謝物組學）結尾的生物科學研究領域。指用於探索構成生物細胞的分子的作用、關係及行為的集體技術。^{30, 31}

BRCA: BRCA1 和 BRCA2 是抗癌的重要腫瘤抑制基因。這些基因的變化或突變可能會阻礙它們正常運作，並可能增加患者患上乳癌、卵巢癌及／或其他癌症的風險。³²

註

- Exact Sciences。（2022年4月26日）。盡早發現癌症是醫療護理的常規部分：2022年第一季業績報告電話會議 [PowerPoint 幻燈片]。https://s22.q4cdn.com/877809405/files/doc_financials/2022/q1/1Q22 -EPS- FINAL1.pdf
- 同上。
- 同上。
- Strimbu, K., & Tavel, J. A. (2010年11月)。What are biomarkers? (生物標記是什麼?) *Current Opinion in HIV and AIDS*, 5 (6), 463-466. doi: 10.1097/COH.0b013e32833ed177
- Zhang, H., Lin, X., Huang, Y., Wang, M., Cen, C., Tang, S., Dique, M.R., Cai, L., Luis, M. A., Smollar, J., Wan, Y., & Cai, F. (2021年6月2日)。Detection methods and clinical applications of circulating tumor cells in breast cancer (乳癌外周循環腫瘤細胞的偵測方法及臨床應用)。 *Frontiers in Oncology (腫瘤學前沿)*, 11 (652253). doi: 10.3389/fonc.2021.652253
- Micalizzi, D. S., Maheswaran, S., & Haber, D. A. (2017年9月15日)。A conduit to metastasis: Circulating tumor cell biology (轉移性導管：外周循環腫瘤細胞生物學)。 *Genes & Development (基因與開發)*, 31 (18), 1827-1840. doi: 10.1101/gad.305805.117
- Zhang, J., Quadri, S., Wolfgang, C., & Zheng, L. (2018年8月)。New development of biomarkers for gastrointestinal cancers: From neoplastic cells to tumor microenvironment (胃腸癌生物標記的新發展：從腫瘤細胞到腫瘤微環境)。 *Biomedicine*, 6 (3), 87. doi: 10.3390/biomedicine6030087
- 同上。
- Edgar, J. R., 2016年6月13日)。Q&A: What are exosomes exactly? (問與答：什麼是胞外體?) *BMC Biology*, 14 (46). doi: 10.1186/s12915-016-0268-z
- Cologuard. (2022年5月)。High sensitivity in a noninvasive colorectal cancer (CRC) screening option (非入侵性結腸直腸癌 (CRC) 篩查選項的高敏感度)。Exact Sciences Corporation. https://www.cologuardhcp.com/about/clinical-offer



11. Newitt, P. (2021 年 8 月 13 日)。Colonoscopy backlog could take 'years to recover from,' CFO says. (財務總監說，結腸鏡積壓可能需要數年時間才能恢復)。 *Becker's GI & Endoscopy*. <https://www.beckersasc.com/gastroenterology-and-endoscopy/colonoscopy-backlog-could-take-years-to-recover-from-cfo-says.html>
12. Grail. (2021 年 1 月 11 日)。 *GRAIL confirms Q2 2021 introduction of Galleri, first-of-kind multi-cancer early detection blood test* [Press release] (GRAIL 確認 2021 年第二季推出 Galleri，首創多癌症早期偵測血液測試) [新聞稿]。 <https://grail.com/press-releases/grail-confirms-q2-2021-introduction-of-galleri-first-of-kind-multi-cancer-early-detection-blood-test/>
13. Galleri. (2022 年)。 *Clinical impact (臨床影響)*。 GRAIL. <https://www.galleri.com/hcp/clinical-evidence>
14. Ashford, M. (2021 年 4 月 15 日)。 Grail cancer early detection test performance holds steady as Q2 launch approaches (隨著第二季度發佈臨近，Grail 癌症早期檢測測試表現保持穩定)。 *GenomeWeb*. <https://www.genomeweb.com/liquid-biopsy/grail-cancer-early-detection-test-performance-holds-steady-q2-launch-approaches#.YICdpjMKUK>
15. Add Health. (n.d.) *Omics (組學)*。於 2022 年 5 月 11 日摘取自 <https://addhealth.cpc.unc.edu/about/omics/> 16。 Staff Reporter. (2022 年 2 月 22 日)。 Exact Sciences Q4 revenues up 2 percent; non-COVID-19 revenues rise 16 percent (Exact Sciences 第四季收入增長 2%；非新冠肺炎收入增長 16%) *GenomeWeb*. <https://www.genomeweb.com/business-news/exact-sciences-q4-revenues-2-percent-non-covid-19-revenues-rise-16-percent#.YmgIGNrMKUK>
17. Oshi, M., Murthy, V., Takahashi, H., Huyser, M., Okano, M., Tokumaru, Y., Rashid, O. M., Matsuyama, R., Endo, I., & Takabe, K. (2021 年 6 月)。 Urine as a source of liquid biopsy for cancer (尿液是癌症的液體活檢來源)。 *Cancers (Basel)*, 13 (11), 2652. doi: 10.3390/cancers13112652
18. 癌症防治分部。(2022 年 2 月 28 日)。 *An update on cancer deaths in the United States (美國癌症死亡人數的最新資訊)*。美國衛生及公共服務部疾病管制與預防中心。喬治亞州亞特蘭大。於 2022 年 4 月 5 日摘取自 <https://www.cdc.gov/cancer/dcpc/research/update-on-cancer-deaths/index.htm#:~:text=Is%20cancer%20increasing%20or%20decreasing,cancer%20deaths%20per%20100%2C000%20population.>
19. Nadauld, L. (2021 年)。 *Multi-cancer early detection: Implementation considerations for health systems* [PowerPoint slides] (多癌症早期偵測：衛生系統的實施考慮因素[PowerPoint 幻燈片])。 Intermountain Healthcare US-GA-2100171-1.
20. Staff Reporter. (2022 年 4 月 4 日)。 Guardant Health 與 Epic 合作進行 EHR 整合離子癌症測試。 *GenomeWeb*. <https://www.genomeweb.com/business-news/guardant-health-inks-partnership-epic-ehr-integration-cancer-tests#.YmgH7trMKUK>
21. 美國癌症協會。(2022 年)。 *Understanding genetic testing for cancer (了解癌症基因測試)*。 <https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/genetics/genetic-testing-for-cancer-risk/understanding-genetic-testing-for-cancer.html>
22. National Cancer Institute. (n.d.) *BRCA gene mutations: Cancer risk and genetic testing (BRCA 基因突變：癌症風險及基因測試)*。於 2022 年 5 月 11 日摘取自 <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/brca-fact-sheet>
23. Natera. (2022 年)。 *EmpowerTM*. <https://www.natera.com/oncology/empower-hereditary-cancer-test/>
24. Guardant. (2020 年 6 月 23 日)。 *Guardant Health launches real-world clinical-genomic platform to accelerate precision oncology drug development* [Press release] (Guardant Health 推出現實世界臨床基因組學平台，加快精確腫瘤學藥物開發[新聞稿])。 <https://investors.guardanthealth.com/press-releases/press-releases/2020/Guardant-Health-Launches-Real-World-Clinical-Genomic-Platform-to-Accelerate-Precision-Oncology-Drug-Development/default.aspx>
25. 同上。
26. Al Idrus, A. (2020 年 10 月 27 日)。 Exact Sciences snaps up liquid biopsy company Thrive in \$2.15B deal (Exact Sciences 以 21.5 億美元的價格收購液體活檢公司 Thrive)。 *Fierce Biotech*. <https://www.fiercebiotech.com/medtech/exact-sciences-snaps-up-liquid-biopsy-company-thrive-2-15b-deal>
27. Hale, C. (2020 年 9 月 21 日)。 Illumina to pay \$8B to reacquire cancer blood test maker Grail, with all eyes on 2021 (Illumina 將支付 80 億美元重新收購癌症血液測試製造商 Grail，令外界關注 2021 年)。 *Fierce Biotech*. <https://www.fiercebiotech.com/medtech/illumina-to-pay-8b-to-reacquire-cancer-blood-test-maker-grail-all-eyes-2021>
28. Hale, C. (2021 年 3 月 4 日)。 Agilent to pick up cancer blood tester Resolution Bio in \$695M deal. (Agilent 以 6.95 億美元收購癌症血液檢測公司 Resolution Bio)。 *Fierce Biotech*. <https://www.fiercebiotech.com/medtech/agilent-to-pick-up-cancer-blood-tester-resolution-bio-in-695m-deal>



- pick-up-cancer-blood-tester-resolution-bio-695m-deal
29. van Niel, G., D'Angelo, G., & Raposo, G. (2018 年 1 月 17 日)。Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles (揭示細胞外囊泡的細胞生物學)。自然綜述：分子細胞生物學，19,213-228. doi: 10.1038/nrm.2017.125
 30. Vailati-Riboni, M., Palombo, V., & Loor, J. J. (2017 年 8 月 11 日)。What are omics sciences? (什麼是組學科學?) In B. Ametaj (Ed.), *Periparturient Diseases of Dairy Cows (乳牛產前疾病)* (1-7)。Springer. doi: 10.1007/978-3-319-43033-1_1
 31. Add Health. (n.d.) 組學。於 2022 年 5 月 11 日摘取自 <https://addhealth.cpc.unc.edu/about/omics/>
癌症防治分部。(2021 年 9 月 27 日)。Hereditary breast cancer and BRCA genes (遺傳性乳癌和 BRCA 基因)。美國衛生及公共服務部疾病管制與預防中心。喬治亞州亞特蘭大。
https://www.cdc.gov/cancer/breast/young_women/bringyourbrave/hereditary_breast_cancer/index.htm

SEI Investments Distribution Co.(1 Freedom Valley Drive, Oaks, PA, 19456) 是 Global X 基金的經銷商。

投資涉及風險，包括可能損失本金。

該等行業或會受到政府法規、產品快速淘汰、激烈行業競爭以及專利或知識產權的失去或受損影響。國際投資可能會涉及因貨幣價值的不利波動、一般公認會計原則的差異或其他國家的社會、經濟或政治不穩定而帶來資本損失的風險。ETF 的股票以市場價格（而非資產淨值）進行買賣，並且不會從基金中單獨贖回。經紀佣金將減少回報。

投資前請仔細考慮本基金的投資目標、風險、費用和支出。此資訊及其他資訊載於基金摘要或完整的招股章程，可於 globalxetfs.com 獲取。投資前請仔細閱讀基金章程。

Global X Management Company LLC 擔任 Global X 基金的顧問。以上基金由 SEI Investments Distribution Co. (SIDCO) 分銷，該公司不隸屬於 Global X Management Company LLC 或未來資產環球投資。Global X 基金並非由 Solactive AG 及 Indxx 贊助、認可、發行、出售或推廣，Solactive AG 及 Indxx 也不就投資 Global X 基金是否明智作出任何陳述。SIDCO、Global X 與未來資產集團均不附屬於 Solactive AG 及 Indxx。

