

# 射鵰英雄彈無虛發

# PRECISION MEDICINE IN PROSTATE CANCER



## Alternative options if primary tumor sample is not available: bone tissue or liquid biopsy

諮詢醫師：林口長庚紀念醫院解剖病理科 黃士強 醫師

針對癌症病人的精準醫療，取得供基因檢測的檢體來源，可分為實體活檢(solid biopsy)以及液態活檢(liquid biopsy)兩大類，接下來讓我們一同進一步探討這種檢體取得方式的優劣之處。

實體活檢為目前臨床試驗以及治療指引(guideline)上的黃金標準(gold standard)，優點在於採檢的組織細胞量大，可提供足夠的DNA樣本進行檢測，因此其分析技術門檻較低且有較長期的臨床使用經驗。

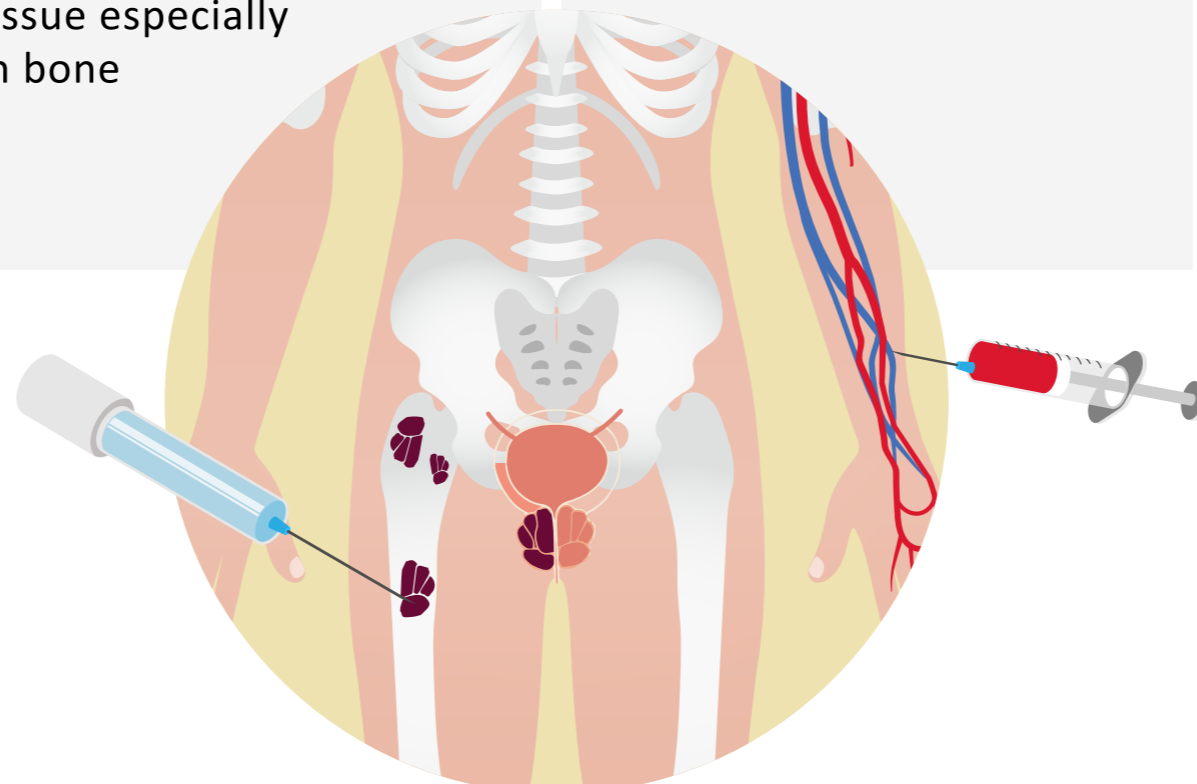
此外，採檢後的實體組織不僅可供分子病理檢測使用，亦可用於其他組織學檢驗。然而實體活檢在採檢時侵犯性較高，對病人身體風險較大，所以也難以進行多次採檢。另外，由於採檢時大多僅取單一部位的組織，無法反映不同腫瘤部位的差異性。

### 使用骨轉移病灶檢體替代進行基因檢測可以不需要進行脫鈣

除了上述的考量點外，針對攝護腺癌的實體組織採檢，一般可以分為原發部位及轉移部位的組織採檢。進行次世代基因定序(next generation sequencing, NGS)時，通常會使用原發部位的組織。但病人出現轉移時，則會改用轉移部位的組織進行檢測，較能實際反映出具有高度侵略性腫瘤細胞的基因表現狀況。

攝護腺癌常見轉移部位為骨骼，一般骨組織在進行病理檢查時，需進行脫鈣，此一步驟會增加基因檢測的難度，因為脫鈣的過程會導致核酸的降解。由於分子病理檢測時，脫鈣程序並非必要步驟，建議欲使用骨轉移病灶檢體，在採檢時可以保留兩套樣本，其中一套專用於進行基因檢測，可以不需要進行脫鈣。若是組織樣本小，則可以改採弱酸或乙底酸(EDTA)進行脫鈣處理。此外，由於放射線治療是攝護腺癌骨轉移的主要治療方式之一，放射線治療後的腫瘤組織可能會大幅縮減或死亡，降低能夠取樣到的DNA檢體量，故進行基因檢測時應避免使用放射線治療後的組織。

Solid biopsy		Liquid biopsy	
Pros	Cons	Pros	Cons
<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Histology available</li> <li>◆ Tumor enriched sample</li> <li>◆ Intact genome</li> <li>◆ Tumor microenvironment</li> <li>◆ Larger panels available</li> <li>◆ Can detect somatic and germline alterations</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Invasive</li> <li>◆ Hard to repeat over time</li> <li>◆ Tumour heterogeneity within and between sites and over time</li> <li>◆ May not reflect disseminating cells</li> <li>◆ 10 years sample age or core needle biopsies may have insufficient or low tumour content (~40% in the PROfund Study<sup>1-2</sup>)</li> <li>◆ May retrieve limited tumor tissue especially in bone</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Convenient, less-invasive</li> <li>◆ Contemporary, repeatable</li> <li>◆ Can detect somatic and germline alterations</li> <li>◆ High concordance with tumor biopsies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Fragmented DNA, missing coverage</li> <li>◆ Dependent on tumor burden, progression, ctDNA concentration</li> <li>◆ May not reflect critical viable CTCs as disseminating cells</li> <li>◆ Misses phenotype (RNA, protein expression) except for CTC biomarkers</li> </ul> <p>CTC, Circulating tumor cell ctDNA, Circulating tumor DNA</p>



圖說：攝護腺癌實體活檢以及液態活檢之優劣比較

### 液態活檢較具多樣性可反映出病人整體的腫瘤基因表現情形

液態活檢是近年來新發展的分子病理檢測技術，透過抽取病人的血液，分離出癌細胞脫落到血液中游離的腫瘤DNA片段，即循環腫瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)，來進行檢測。其優點在取樣方便且較不具侵犯性，因此採檢較為方便，可以隨病情變化多次取樣進行追蹤。

此外，由於液態活檢是蒐集血液中的ctDNA，這些ctDNA可能來自於不同的腫瘤轉移部位，不會侷限單一組織而較具多樣性，可以反映出病人整體的腫瘤基因表現情形。但血液中蒐集到的DNA較為破碎，其量也較實體活檢少，故其檢測技術門檻較高，準確度以及與實體活

檢結果的一致性會取決於檢測平台的技術能力，且其DNA檢體量還會受到腫瘤大小(tumor burden)影響，當腫瘤較小時可能DNA濃度過低，更加提高分析的困難度。

### 目前基因檢測仍以實體活檢為黃金標準

考量到液態活檢在攝護腺癌的治療方面，目前還沒有相關的專家共識發表，因此目前基因檢測仍建議以實體活檢為主，液態活檢的時機點大多在無法取得腫瘤部位的組織檢體時。使用液體活檢進行基因檢測的檢驗平台，以Foundation Medicine為例，有正式獲得美國FDA許可。然而我國目前進行相關檢驗平台或實驗室尚未有國家衛生主管機關的正式認證，未來可朝向依照特管法規定，由國內病理相關學會來進行品質認證，藉此確保液體活檢的檢驗品質。

Reference:  
1. de Bono J, et al. N Engl J Med. 2020;382(22):2091-2102.  
2. de Bono J, et al. Ann Oncol. 2019;30(suppl\_5):v325-v355 (abst 847PD)

