



解读液体活检：临床应用，技术以及企业

实现帮助临床医生有效检测、诊断和管理癌症患者的微创技术是医疗健康行业的从业者们长久以来梦寐以求的。在过去几年里，以二代测序（NGS）和数字PCR（dPCR）为代表的高灵敏度分子检测技术终于让研究人员和临床医生们梦想成真。如今，他们能够在外周体液（如血液）中检测到癌细胞的基因组物质，例如循环肿瘤DNA，即ctDNA。

液体活检领域在这些新的分子检测技术的基础上蓬勃发展起来。除了摘要中提到的ctDNA，液体活检技术也能够在外周体液中检测到其他类型的癌症衍生物，比如携带癌细胞RNA的外泌体（exosomes）和循环肿瘤细胞（CTC）。

然而，在诸多媒体报道中，关于“液体活检”的描述经常缺乏对技术方法和应用的准确理解。本期

《领袖视角》将列出液体活检领域关键的临床应用和技术方法，并着重讨论实现这些技术的中美企业。

液体活检应用跨越癌症全病程

液体活检潜在的临床应用范围很广，涵盖癌症患者的整个病程，从健康群体的早期癌症筛查，一直到对晚期癌症患者靶向治疗耐药突变的剖析（参见图1）。

虽然指导治疗方案是目前最主要的应用，但是早期筛查和疾病监测却有望成为未来最具规模和影响力的发展方向。早期筛查使得尽早发现癌症并展开干预（例如，完全切除肿瘤）成为可能，并且有机会像乳腺X光和结肠镜检查那样成为常规体检的一部分。而疾病监测则有多种可能的应用，如减少对成像的依赖以及比传统方法更早的发现癌症的复发或耐药性，以实现尽早干预治疗或调整治疗方法。

图1
液体活检技术的应用

患者病程	液体活检的应用		市场容量	优势	挑战
健康体检	早期筛查	在健康人群中进行对癌症衍生颗粒物的常规筛查	100亿美元 庞大的消费者群体（超过1亿） 低成本多次检测	尽早干预 最佳时间开展局部治疗	罕见事件检测，假阳性高 肿瘤定位 大规模临床试验卫生经济学 检测价格低
患者检查	辅助诊断	辅助对疑似病例（如盆腔肿块、肺结节）的诊断	1亿美元 特定病人群体（10万） 成本中等，单次检测	在组织活检受限的情况下支持诊断 诊断转移瘤	组织活检依然是金标准
早期癌症	评估预后	单项测试以评估患者预后	10亿美元 庞大的患者人群（将近千万） 低成本的多次检测	评测治疗干预的成效	组织活检依然是金标准
	监测干预效果及微小残留病变	跟踪疾病干预效果或检测微小残留疾病（干预手段包括手术、放疗、辅助治疗）	比成像方法成本低且风险小	比成像方法成本低且风险小	取代成像需要有说服力的成本或病人收益数据
	监控复发	纵向监测以尽可能在缓解期检测到可能的复发	尽早发现并展开干预（目前很多复发在癌症扩散后才发现） 减少成像及相应的成本或副作用	证明能够尽早发现复发并改善治疗效果 取代成像需要有说服力的成本或病人收益数据	
晚期及扩散期癌症	指导治疗方案	包括伴随诊断和panel等的检测以帮助选择治疗方案	~1亿美元 较小的患者群体（10万） 较高成本的单次检测	在组织活检受限的情况下进行个体化治疗 在异质性癌症和扩散期提高预测力	组织活检依然是金标准 由于肿瘤微环境的重要性，在免疫疗法方面的应用潜力尚不明晰
	监测	监测治疗效果或耐药性产生的长期检测	~1亿美元 较小的患者群体（10万） 成本中等的多次检测	减少成像及相应的成本或副作用	证明能够改善治疗效果 取代成像需要有说服力的成本或病人收益数据

资料来源：艾意凯研究与分析

总体而言，行业研究员估计液体活检的市场潜力可达到数百亿美元，将成为诊断行业企业数十年来遇到的最具前景的机会之一。

多种技术实现液体活检

液体活检技术的核心是捕获和分析肿瘤衍生的颗粒物，包括核酸、蛋白质、外泌体、核小体和细胞。癌细胞的分裂、死亡、信息交换和迁移等行为在体液中留下的痕迹可用于分析癌细胞的生物信息。然而，由于这些颗粒物通常是罕见的，所以需要灵敏度极高的分析方法（例如，NGS、数字PCR）或者富集这些颗粒物的技术（例如，捕获循环肿瘤细胞）。

为了实现更多的潜在应用，液体活检技术可能需要同时采用多种方法甚至这些方法的组合（参见图2）。在所有技术中，目前最常见的是二代测序技术深度测序ctDNA，但是靶向方法如定量PCR或者数字PCR检测ctDNA的方向也有不少发展。

除ctDNA之外，捕获并分析外泌体（即参与细胞信息传递的囊泡）、核小体（即染色体DNA包装单元）和循环肿瘤细胞等技术也取得了重要进展。这些技术的优势在于它们包含更多种癌症衍生物，不仅包括DNA，也包括RNA和蛋白质，因此也提供了更多的癌症生物学信息。另外，捕获并分析免疫细胞也作为液体活检的一种补充技术而出现。虽然这种技术不直接检测癌细胞衍生的分析物，但是这些免疫细胞有可

图2
液体活检技术概述

	循环肿瘤 DNA ctDNA	颗粒物（外泌体和核小体）	细胞（循环肿瘤细胞和外周免疫细胞）
目标分析物	肿瘤细胞分裂或凋亡后排入外周血液的DNA片段	包含外泌体和核小体的颗粒物 外泌体是细胞间传递信息的囊泡 核小体是在包装染色体DNA时形成的复合物	从肿瘤脱落到血液中的循环肿瘤细胞 也包括外周免疫细胞来测定癌症的免疫应答 包含单细胞成分的丰富信息（DNA、RNA、蛋白质、细胞结构）
分析物种类增加			
分离方法	为提取游离DNA（cell free DNA）而优化的核酸提取试剂盒	物理分离 免疫亲和 聚合物沉淀	物理分离 免疫亲和 可视化成像
分析方法*	分子检测技术如NGS, qPCR等	分子检测技术 蛋白质组	分子检测技术 蛋白质组 组织学 / 成像
优点	数量较多（与肿瘤大小相关） 分离手段较成熟 提供遗传信息异质性 可以采用NGS手段	数量较多 分离手段已通过验证 能够捕捉到RNA	提供最多种类的分析物 可能难以反映遗传信息的异质化
缺点	DNA碎片限制了某些应用（例如，整个基因组、DNA 宏观结构）	核酸碎片限制了某些应用 难点在于如何分离出肿瘤特异的外泌体	较为罕见而难以捕获到足够数量的细胞用于集合分析 目前业界对分离方法尚未达成共识

备注：*分子检测技术包括 NGS、数字PCR、定量PCR；蛋白质组学的方法包括免疫诊断、质谱等；组织学 / 成像方法包括IHC、FISH和他基于成像的检测手段
资料来源：艾意凯研究与分析

能与早期癌症相关，并可能指导和管理患者的癌症免疫治疗。

广泛而活跃的竞争格局

目前在美国和中国市场都有多家企业开发液体活检技术的临床应用。在这个新兴的市场，商业层面的差异化目前是微不足道的，因为几乎没有公司达到了有意义的业务规模。相反，不同的技术（例如，测序化学、细胞捕获技术和信息学）和临床试验的投资似乎才是驱动行业差异化的关键因素。另外，这个新兴市场的知识产权领域也相当活跃，并有望在未来支撑各个企业的差异化。

按照技术特点和重点应用方向，我们将这些各具特色的企业划分为如下几个细分市场：

应用ctDNA进行早期检测：由于此项技术有潜力在常规体检中得到应用，这一领域也许会成为几大细分市场中令人兴奋的方向。获得临床数据以证明产品的应用价值将是该细分市场的竞争企业最

重要的差异化因素。相应的，这些企业很有可能需要在健康群体中进行大规模的临床试验（比如招募10万受试者），并加以大量的长期分析。

该领域第一款也是目前唯一通过审批的产品是Epigenomics开发的用于结直肠癌早筛的Epi proColon。通过与博尔诚集团的合作，Epi proColon（在中国叫做Epigenomics Septin9试剂盒）于2014年通过了中国食品药品监督管理局的审批。两年之后，该产品也获得了美国FDA的审批。

由Illumina组建的Grail公司也是这一领域的典型代表。这家建立初期获得比尔盖茨、贝索斯等人投资的公司，积极发展在中国的业务合作。2017年腾讯控股参与了Grail的B轮融资。2017年5月，Grail与香港Cirina公司合并。2018年5月，Grail完成了由多家中国资本参与的C轮融资，其中包括领投方汇桥资本、通和毓承和高瓴资本，以及蓝池资本、招商证券国际、黄浦江资本、工银国际、红杉资本中国、以及药明明码。Grail计划于

2018年在香港推出首款针对鼻咽癌的早期诊断产品，并计划在香港IPO。

应用ctDNA指导治疗方案：这是目前竞争最激烈的领域。许多传统的肿瘤诊断公司（例如，罗氏、Qiagen）在这一领域开发基于PCR的靶向单基因测试。该领域第一个获得FDA批准的产品是罗氏的cobas EGFR Mutation Test v2，作为特罗凯治疗非小细胞肺癌的伴随诊断试剂盒。在中国，艾德生物的Super-ARMS EGFR基因突变检测试剂盒也于2018年通过中国药品监督管理局的审批，用于一代至三代EGFR靶向药物的伴随诊断试剂。

除了这些靶向单基因测试之外，多家企业正在开发基于NGS的液体活检panel，在癌转移期且不能够进行组织活检的患者群中实现了临床应用。此领域目前的领跑者是美国的Guardant Health公司，其液体活检产品Guardant 360能够同时检测73个癌症基因，目前已获得美国FDA的快速通道资格。然而，其他中美竞争对手也在采用一些差异化技术实现更高的灵敏度或减少检测所需的样本量。其中罗氏及其控股的Foundation Medicine和中国的迪安诊断签订了合作协议，共同推进Foundation medicine的产品和服务。获批中国首个NGS肿瘤组织活检多基因检测试剂盒的燃石医学也在开发与其组织活检产品相对应的液体活检产品，以用于针对多个肿瘤类型的检测。另外，世和基因、艾德生物、诺禾致源等多家中国企业也在开发基于NGS技术的液体活检产品。

在未来，这个领域的公司也可能转变方向，开发疾病监测方面的应用，比如监控癌症转移患者在接受治疗后产生的耐药性或者疾病复发。

肿瘤颗粒物（外泌体、核小体）和细胞（循环肿瘤细胞和免疫细胞）：这一领域包括多种基于捕获癌症相关颗粒物或细胞而进行分析的临床应用。其中，最早获得FDA和中国药监局批准的产品是强生的CellSearch，目前由中国的鼎晶生物开展液体活检业务。另外，2016年又有两款产品在中国市场获批，分别是格诺生物用于肺癌检测的叶酸受体阳性细胞检测试剂盒（CytoploRare）和芝友医疗的用于全癌种检测的CTCBiopsy。

多家美国公司也在这一领域开发新的产品技术，其中包括丽珠集团的合作伙伴Cynvenio，Cynvenio结合多种技术（例如，ctDNA和循环肿瘤细胞DNA测序、NK细胞计数等）进行乳腺癌的复发监控，并于2015年和丽珠集团子公司丽珠试剂合资成立丽珠圣美，共同推进Cynvenio液体活检产品在中国的商业化，搭建精准医疗业务平台。

未来将面临重大机遇

液体活检为医疗诊断行业提供了一个潜力巨大和极具活力的发展机会，潜在的市场容量和临床效用都令人兴奋。制药公司、生命科学公司、诊断公司和其他相关管理者需要仔细思索液体活检对肿瘤市场可能产生的重大影响以及该如何把握机会在这一新兴市场取得成功。

关于作者：



Alexander Vadas是艾意凯生物医药及生命科学业务董事总经理兼合伙人。他于2000年加入艾意凯，专注于诊断、研究工具和个性化医疗。Alexander与众多成熟及新兴企业客户在企业战略、产品战略、规划和交易支持等领域都有合作。



Brian Baranick是艾意凯生物医药及生命科学业务董事总经理兼合伙人。他于2007年加入艾意凯，为包括生物制药、生命科学工具、诊断和个性化医疗等领域的众多客户提供业务支持。Brian在治疗和技术领域也拥有广泛经验。



秦玉琪女士是艾意凯上海分公司的资深生命科学顾问，专注于制药、诊断、医疗器械及CRO行业在中国市场的产品战略、企业战略、及交易支持。加入艾意凯之前，她拥有超过10年在国际知名科研院所及制药公司从事生命科学研究的经历。

关于L.E.K.（艾意凯）咨询

L.E.K.（艾意凯）咨询是全球领先的管理咨询公司，致力于运用深厚的行业经验和缜密的分析协助商业领袖作出更具实效的决策、持续提升业绩并创造更大的股东价值。我们为众多行业领先的企业提供战略咨询服务——包括大型跨国企业、政府机构、私募股权基金以及新兴的创业公司等。艾意凯咨询成立至今已有三十多年，目前共拥有1,200多名专业咨询顾问，遍布于美洲、亚太地区以及欧洲。艾意凯于1998年进入中国开展业务，专注于为客户提供深入的市场洞见及有效的战略工具，帮助他们在复杂的中国商业环境中提高盈利，取得成功。欲了解更多详情，请访问www.lek.com。

艾意凯上海分公司

中国上海市南京西路1168号
中信泰富广场34楼
邮编: 200041
电话: 86.21.6122.3900
传真: 86.21.6122.3988
电邮: lekchina@lek.com

L.E.K. Consulting (L.E.K. (艾意凯) 咨询) 是L.E.K. Consulting LLC (L.E.K. (艾意凯) 咨询有限责任公司) 的注册商标。
所有本文中提及的产品和品牌是其各自所有者的资产。
© 2018 L.E.K. Consulting LLC