

# 靶向治疗开启肺癌精准治疗新篇章

● 本报记者 李惠钰

目前,我国肺癌患者总体五年生存率不足15%。近日,肺癌领域多位权威专家表示,靶向联合治疗、免疫药物、抗体药物偶联物(ADC)和细胞治疗等治疗和组合模式将成为肺癌治疗的新方向。

## 靶向治疗打破化疗僵局

根据组织病理学特点,肺癌可分为非小细胞肺癌(NSCLC)和小细胞肺癌(SCLC),其中非小细胞肺癌约占所有肺癌的80%~85%,小细胞肺癌则占15%左右。

2004年以前,手术、化疗、放疗等是肺癌的主要治疗方式。早期患者可通过手术切除肿瘤,5年生存率可达40%~80%。然而,约70%的患者确诊时已是局部晚期或发生转移,失去手术机会,只能以放化疗为主,大量正常细胞也在治疗过程中被杀死,副反应较严重。

基于此,靶向药物应运而生,它能特异性地与一些明确的致癌位点相结合,使肿瘤细胞发生特异性死亡,不伤及周围的正常组织细胞。

“2005年世界首个肺癌口服靶向药在中国上市,打破了晚期肺癌只能放化疗的僵局。”香港中文大学医学院教授莫树锦谈道,“随着首个肺癌治疗靶点EGFR的发现和相关研究的推动,肺癌精准治疗的崭新篇章正式开启。”

## 临床获益进一步提升

尽管一、二代EGFR靶向药一线治疗显著延长了患者的生存时间,但约2/3的患者因T790M突变而发生耐药。2017年上市的第三代EGFR肺癌靶向药为了解决一、二代靶向药的耐药问题应运而生,显著延长了这部分患者的中位无进展生存期。

近年来,针对其他靶点的耐药治疗同样取得了不少突破。以备受关注的ALK阳性NSCLC为例,多款二代ALK靶向药先后在国内上市,部分解决了一代ALK靶向药的耐药问题。

2019年,第三代EGFR靶向药正式获批用于晚期一线的治疗,不仅显著延长患者中位无进展生存期,延缓耐药的发生,还能显著延长患者的总生存,给患者带来切实的生存获益以及更好的安全性。

广东省人民医院教授吴一龙介绍说,“2020年相关研究表明,EGFR突变阳性的早期非小细胞肺癌患者术后使用第三代EGFR靶向药辅助治疗,相比过往标准的术后辅助化疗,能显著降低疾病复发或死亡风险尤其是脑转移风险。”

同时,他还强调:“非小细胞肺癌患者可通过基因检测来确定相关基因的突变状态。无论具体分期,在使用有明确靶点的抗肿瘤靶向药物前,均需进

行检测。基因检测不仅可以指导临床用药,还可以预测患者预后,有助于个体化治疗。”

## 罕见靶点治疗迎来突破

相对于EGFR、KRAS、ALK等常见的靶点,罕见靶点的发生率较低且缺乏对应药物,这部分患者一直面临着被忽视、难治愈的困境。虽然ROS1阳性和MET罕见突变分别只占中国NSCLC患者约0.8%和0.9%~3.3%,但我国人口基数大,肺癌患者人群总数多,故这部分群体的治疗需求同样不容忽视。

随着近年来靶向治疗研究的发展,专家们发现针对MET罕见突变,可以选择对应的MET抑制剂来阻断MET 14外显子跳跃突变这一致癌驱动基因的异常激活。2021年,国内首个针对MET 14外显子跳跃突变的靶向药获批上市,这部分患者终于摆脱了“无药可用”的困境。

“值得一提的是,2021年首个中国自主研发的MET抑制剂获批,意味着针对MET罕见突变,中国独立实现了药物首创和‘从0到1’的突破。”上海交通大学附属胸科医院教授陆舜表示。

## 免疫疗法填补治疗空白

但在亚裔患者中,相当一部分的NSCLC患者驱动基因为阴性,SCLC



在相关驱动基因的研究上也面临困局。因此,当前靶向治疗并不能满足这部分患者的治疗需求。近年来,随着免疫抑制剂及抗血管生成药物的广泛应用,给这部分患者带来了更多治疗手段。

2018~2019年,国内PD-1抑制剂和PD-L1抑制剂相继获批上市,开启了肺癌免疫治疗的新时代。免疫治疗主要通过阻止癌细胞的PD-L1蛋白与免疫细胞T细胞上的PD-1受体结合的方式来恢复T细胞正常运作,进而使免疫系统更好地发现并攻击癌细胞。

相比传统的治疗方案,免疫治疗的疗效持久,时间跨度也较大,具有良好的拖尾效应,且不良反应整体发生率低于化疗,绝大部分免疫相关不良反应也都是可逆的。

吉林省肿瘤医院教授程颖表示,“免疫治疗的问世造福了晚期肺鳞癌及无驱动基因的非鳞非小细胞肺癌、III期不可切除非小细胞肺癌等更多不同类型的患者,为更多中国中晚期肺癌患者带来了长期生存乃至治愈的希望,而PD-L1抑制剂联合化疗一线治疗广泛期小细胞肺癌更是成功破解了这部分患者的长期生存困境。”

# 糖尿病患者须“高质量达标”控糖

本报讯“对糖尿病患者来说,频繁、过度的血糖波动甚至比持续性高血糖的危害更为严重,会持续损伤全身血管内皮细胞,增加糖尿病并发症的发生风险,可能造成失明、肾衰竭、心脏病发作、中风和下肢截肢等严重后果,不仅影响患者的生活质量,还会增加家庭和社会的经济负担。”近日,解放军总医院第一医学中心内分泌科主任母义明教授指出,糖尿病患者要达到理想血糖控制目标,除降糖外,还要关注血糖平稳、降糖安

全,实现“高质量达标”,即血糖控制达标、血糖控制平稳、血糖控制安全。

数据显示,中国成人糖尿病总数已居世界各国之首,高达1.4亿,患病率也不断攀升,已达12.8%。其中2型糖尿病占大多数,但仅有16.5%患者的血糖控制达标。

糖尿病从不治之症变为可控的疾病,降糖药物发挥了不可替代的作用。血糖控制高标是糖尿病患者血糖管理的第一要务,尽早实现血糖控制达标,有助于减少或延缓糖尿病并发症的发生。

况下,降糖效果优于基础胰岛素,并且能减少低血糖风险,避免胰岛素治疗带来的体重增加等不良反应。

值得一提的是,全球首个基础胰岛素GLP-1RA注射液——诺和益(德谷胰岛素利拉鲁肽注射液)于近日正式上市,将助力中国2型糖尿病患者实现高质量血糖达标。据悉,该款注射液适用于血糖控制不佳的2型糖尿病成人患者,在饮食和运动基础上联合其他口服降糖药物,改善血糖控制。

《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》指出,德谷胰岛素利拉鲁肽注射液在胰岛素使用剂量相同或更低的情

为进一步验证德谷胰岛素利拉鲁肽注射液在人群中治疗的有效性和安全性,我国开展了DUAL I & II中国研究,证实这一药物可显著改善中国2型糖尿病患者血糖控制,兼具低血糖风险低和体重获益。此外,德谷胰岛素利拉鲁肽注射液使用预填充的注射笔,一天一次,不受进餐影响,不仅降低空腹血糖,还能调节全天各餐餐后血糖,为患者带来简便且高质量的个体化控糖解决方案。

(刘亚馨)