

肺癌靶向药物“加速”走向临床

■本报见习记者 牟一

“肺癌是可以预防的，也是可以控制的。”在近日由中国癌症基金会和财团法人台湾癌症基金会主办的“首届海峡两岸控烟与肺癌防治研讨会”上，前卫生部副部长、中华医学会会长、中国科学院院士陈竺表示。

据中国大陆第三次居民死亡原因调查结果显示，在过去30年间，肺癌死亡率上升了465%，取代肝癌成为中国致死率最高的恶性肿瘤，排在因癌症死亡的病例数据的首位。

“有研究指出，肺癌患者如果能在早期接受治疗，可以有效提高5年到10年生存率。因此，在加强控烟、治理大气污染、提升健康教育等一级预防措施的同时，摸索出一套适用于中国经济、有效的肺癌筛查方法是目前开展肺癌早诊早治的有益尝试。”陈竺说。

记者在采访中了解到，对于肺癌的治疗，传统的化疗虽能改善近期疗效，但对生存的改善有限，预后较差。而基于分子靶点的个体化分子靶向治疗，则成为非小细胞肺癌(NSCLC)研究中的热点，并不断取得进展。

新靶点涌现 治疗手段增多

纵观近十几年肺癌靶向治疗药物，可谓是频繁“出彩”。比如，“易瑞沙”(吉非替尼)、“特罗凯”(厄洛替尼)、国产“凯美纳”(埃克替尼)等新药的问世，不仅标志着NSCLC的治疗步入了新时代，也给人们带来无数惊喜。

表皮生长因子受体(EGFR)的基因，是一种十分重要的肺癌基因。而吉非替尼和厄洛替尼恰恰属于表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)，能够阻断控制着癌细胞的分裂和迁移的EGFR。

然而，吉非替尼和厄洛替尼只能选择性地作用于EGFR基因突变的肺癌细胞，但对EGFR基因不突变的却没有作用。其中，突变型EGFR最常见于腺癌，大约占肺癌的40%。

“EGFR-TKI的疗效依赖于患者的肿瘤细胞是否具有EGFR基因19或21外显子突变，而且这类患者只占中国非小细胞肺癌患者的30%-40%，具有这些基因突变的患者采用EGFR-TKI的有效率可达80%，但不具有这类突变的患者疗效甚微。”上海交通大学附属胸科医院副院长、肺内科主任韩宝惠表示，“因此，人们致力于采用现代分子生物学技术探索新的基因突变位点、针对性的靶向治疗药物和疗效预测指标。”



图片来源:百度图片

测指标。”

而后，研究人员在腺癌细胞中发现了第二种肺癌驱动基因ALK，随后，针对ALK研发ALK激酶抑制剂“赛可瑞”(克唑替尼)用于存在上述基因重排的NSCLC患者的治疗。III期临床试验的数据表明，克唑替尼可延长携带ALK基因突变的患者的生存期。

为了进一步规范和提高我国非小细胞肺癌患者的诊治水平。在中国工程院院士孙燕的支持下，中国医学科学院肿瘤医院副院长、肿瘤内科主任石远凯教授召集国内肺癌领域知名临床、病理专家，结合自身基因靶点检测结合靶向药物临床试验的实践经验，已于今年制定出“中国EGFR突变和ALK融合基因阳性非小细胞肺癌的诊断和治疗指南(2013版)”。

现在，肺癌的新靶点不断被发现，如her2等。新的靶向药物也在开发中，如三代的EGFR-Tkis、二代ALK抑制剂、Mek抑制剂、HSP-90抑制剂等。先找到靶点后再研发药物，靶向药物走向临床的速度超乎想象。

“驱动基因不断被挖掘，治疗手段越来越多，我们对肺癌的治疗越来越有信心。”解放军总医院肿瘤内科科主任胡毅教授表示，“每年的美国临床肿瘤学会(ASCO)和欧洲临床肿瘤协会(ESMO)年会，我们都能看到新的靶向药物

所作临床研究带来的惊喜。”

个体化治疗 肺癌可能成为慢性病

“从肺癌内科治疗来看，化疗药物已进入第四代，疗效越来越高，不良反应越来越少。”中华胸心血管外科学会肺癌学组组长、首都医科大学宣武医院胸外科主任支修益教授介绍，“然而，化疗药物还是有细胞毒性的，仍不被患者接受。因此，靶向药物的出现带来了新的希望。”

据介绍，靶向药物可针对特定靶点发挥作用，最大限度杀伤肿瘤组织，保护健康的肺组织，使“肺癌成为慢性病的口号”成为现实。通常慢性病的生存期以年为计算单位，而肺癌患者以前则是以月、周来计算。“靶向治疗出现后，有些患者七八年都还活得挺好。”支修益倡导，“只要发现患者肺癌属于基因突变的，就应该将靶向药物作为一线治疗药物，这在化疗失败以后再用靶向药物会让患者活得 longer。”

而且，晚期肺癌变成慢性病也可能成为现实。上海市肺部肿瘤临床医学中心主任陆舜教授表示，随着靶向药物疗效的证实，新靶点的不断发现、新药物的不断研发、优化治疗方案的出现，晚期非小细胞癌(NSCICP)患者的生存期得到了显著延长。

据美国数据显示，靶点治疗的出现，转移性

■新药速递

卫材癌症化疗呕吐药物 Akynzeo 获批

卫材(Eisai)公司近日宣布，FDA已批准Akynzeo治疗与癌症化疗相关的恶心和呕吐。该药是由Aloxi(palonosetron,帕洛诺司琼)和奈妥吡坦(Netupitant)组成的复方药物。

Aloxi是一种口服药物，于2008年获批，用于预防癌症化疗急性期(启动化疗24小时内)产生的恶心和呕吐。奈妥吡坦则是一种新药，能够有效预防癌症化疗急性期和延迟期(启动化疗25~120小时内)产生的恶心和呕吐。

Akynzeo的获批，基于两项临床试验的数据，这些研究涉及1720例接受化疗的癌症患者。首项研究表明，在急性期(24小时内)，Akynzeo治疗组有98.5%的患者未经历任何呕吐或需要额外的药物支持，Aloxi治疗组患者比例为89.7%。

此外，该研究还记录了两种药物在延迟期和化疗全程预防呕吐和治疗恶心的能力。数据表明，在延迟期和化疗全程，Akynzeo治疗组分别有90.4%和80.6%的患者未经历任何呕吐，Aloxi治疗组比例分别为80.1%和76.5%。

临床试验中，Akynzeo的副作用包括头痛、乏力、消化不良和便秘。(崔瑞)

Humira 适应证扩大至2岁患儿

艾伯维(AbbVie)近日宣布，FDA已批准扩大Humira儿科多关节幼年特发性关节炎(JIA)适应症的年龄范围，用于2岁及以上中度至重度活动性多关节幼年特发性关节炎(JIA)儿科患者的治疗以改善患者的症状和体征。

此前，FDA已于2008年批准Humira用于4岁及以上多关节型JIA患者的治疗。此次批准，将使Humira成为2~4岁多关节型JIA儿科患者的重要治疗选择。

幼年特发性关节炎(JIA)是16岁以下儿童和青少年常见的结缔组织病，以慢性关节炎为主要特征，典型的关节炎表现是疼痛、肿胀和活动受限。

多关节型JIA约占所有JIA病例的25%，也是7种JIA类型之一，累及5个或更多关节。及早诊断及恰当治疗，在这种慢性疾病的临床管理中至关重要。

在欧盟，Humira于2008年批准用于4~17岁儿童和青少年多关节幼年特发性关节炎(JIA)患者的治疗。在2013年，EMA批准扩大Humira用于多关节型JIA适应症的年龄范围，扩大至2~17岁多关节型JIA患者群体。

在美国，Humira获批的8个适应症包括：中度至重度类风湿关节炎，中度至重度慢性斑块型银屑病，中度至重度克罗恩病；中度至重度溃疡性结肠炎，强直性脊柱炎，银屑病关节炎，中度至重度多关节幼年特发性关节炎，儿科克罗恩病。(崔瑞)

■安全药箱

牙疼要选合适的药，首先要清楚引起牙疼的原因和疾病的状况。临床上，最容易引起牙疼的疾病有牙髓炎、根尖周炎、冠周炎等。不同类型的抗生素，其作用范围亦不同。

口腔溃疡用药，你会吗？

■成洁

特殊病因需特别用药

除了细菌、病毒等微生物的感染，还有许多特殊情况也会造成口腔溃疡。这时，除了要治疗溃疡，更要根据病因进行治疗。

有些女性每逢经期或来月经前后就会出现口腔溃疡，自愈或治愈后下月行经时依然出现。月经期出现口腔溃疡主要是由于体内黄体酮水平增高而使雌激素水平降低所致。

因此，患口腔溃疡的中老年女性除适量补充雌激素外，要注意保养，尽量保留雌激素水平。比如，不要过度减肥，因为除卵巢外，脂肪组织也是雌激素的生成来源；每日饮食摄入足量蛋白质，维持体内雌激素的正常分泌。

当口腔溃疡伴有口角炎、脱发时，需要考虑到维生素的缺乏。观察表明，不论是单发性或慢性口腔溃疡，用维生素B2、B6等B族维生素治疗常常有效，甚至有报道称服用复合维生素B一个晚上，口腔溃疡就基本愈合；也有医生观察发现，用维生素B6比维生素B2治疗口腔溃疡更有效，但其机理不明。

长期服用药物也会造成口腔溃疡，如阿司匹林等解热镇痛药，头孢氨苄、甲硝唑等抗生素可诱发口腔变态反应而产生溃疡。

碘喉片或含有薄荷成分的润喉片，有收缩口腔黏膜血管，减轻炎症水肿和疼痛作用，如果在口腔无炎症时经常含服，会使黏膜因血管收缩而干燥破损，进而出现溃疡。

反复溃疡不可轻视

患者如果经常性、反复性溃疡，一个月口腔溃疡三次以上，应及时找专科医生诊治。

复发性口腔溃疡的发作，常常暗示机体体内存在一些疾病或症状正在发酵，比如消化系统疾病：胃溃疡、十二指肠溃疡、溃疡性结肠炎、慢性或迁延性肝炎等。

随着一种或多种因素的活跃、交替、重叠就容易使机体免疫

晚期肺癌生存率的中位生存期由以往7.4~8.1个月上升为3.5年。约70%的亚裔肺癌人群，可通过个体化治疗延长无进展生存期与总生存期。

陆舜举例，比如EGFR阳性的晚期非小细胞癌患者，使用“一代抑制剂+三代抑制剂靶向药物+含铂化疗+单药化疗”的方案，总体无进展生存期可达到27~31个月，ALK融合的患者约为26~29个月。

“可以说，肺癌处于慢性疾病的边缘，未来达到5年生存期成为慢晚期肺癌并不是梦。”陆舜介绍道。

“而且，靶向治疗使得晚期肺癌的治疗有了真正的改变。”陆舜介绍，“过去是化疗再化疗，现在是先检测，后治疗，是基于分子检测后的治疗，基于靶向治疗的个体化治疗。”

但需要注意的是，“在实施靶向治疗前，一定要检测基因突变。有些人不检测基因突变就使用靶向药物是不对的。患者进行基因检测才能决定是否属于获益人群，如果没有基因突变，靶向治疗就不会有什么效果。”支修益表示。

二线治疗也能带来飞跃

但终究，靶向治疗仅可惠及少数肺癌患者，而寻找新的治疗靶点仍将成为肺癌防治工作的重点。“即使靶点较为单一，治疗也可能很棘手。”支修益说，以原癌基因KRAS为例，它编码的蛋白涉及细胞增殖。KRAS突变大约可见于四分之一的腺癌中，但相关的靶向治疗到目前为止都归于失败。对于非腺癌肺癌患者而言，可供选择的靶向治疗非常有限。

“目前，化疗仍为治疗肺癌的一线治疗手段，在未来十年甚至二十年发展进程中，我相信化疗依然占据非常重要的地位。”胡毅表示，“化疗和靶向药物的联合治疗才能给患者带来最大的生存收益。”

而且，任何药都可能会产生耐药，靶向药物也不例外。支修益认为不必担心。他说：“在医药领域随着科技的进步，化疗已经发展到第四代，靶向药物也有了第二代、第三代。靶向药物耐药以后仍然有新的靶向治疗药物可以使用，一线药物耐药后可以用二线的靶向药物。”

支修益认为，靶向治疗颠覆了肺癌整个治疗理念，让更多的患者从濒临绝境中得以重生，也让医生们开始重新认识肺癌，改变了传统认识肺癌、研究肺癌的思路。

■药学视野

最近，来自加拿大安大略省滑铁卢大学的研究团队研发出一种纳米颗粒制剂滴眼液，这种纳米药物颗粒能够长期停留在用药部位以缓解眼干症状，且在使用时与普通眼药水无异，一周只须用一次。

干眼症是指任何原因造成的泪液质或量异常或动力学异常，导致泪膜稳定性下降，并伴有眼部不适和(或)眼表组织病变特征的多发疾病的总称，又称角结膜干燥症。

在美国超过6%的人群遭受干眼症的折磨，其中一个病因就是泪液分泌与排出的失衡。

虽然治疗干眼症的药物并不缺乏，但这些药物必须一天滴加三次，因为药物很快地被眼睛冲刷掉。

而该新药可以经过五天的时间，逐步实现将注入药物的纳米粒子适量递送到眼表表面，并黏附其上，让眼睛吸收。每周一次的剂量取代了以往15次或更多次的药水治疗干眼症，同时减轻了治疗带给眼球的疼痛和刺激。

《纳米研究》杂志对该研究作了相关报道，并描述了研究团队是如何将添加了环孢菌素A的纳米颗粒应用于患有眼干症状的小鼠眼部。他们发现“应用临床所用的计量，这种药物的有效释放期达到了5天”。

他们进行了一系列实验。在这些实验中，每周给小鼠应用一次这种添加药物的纳米颗粒，炎症迹象逐渐消除。他们还提到：“小鼠的眼干症状得到了治愈。”

当以相同的剂量一周一次地应用于兔子眼部时，过敏和炎症的症状也得到了消除。

这种小于人的头发直径大约1000倍的纳米颗粒可黏附在眼球表面，并且仅需正常用药量的5%。

该团队通过用“苯硼酸使纳米颗粒表面功能化”以及通过聚d,l-丙氨酸和右旋糖酐组成的嵌段聚合物自装配生成纳米颗粒，达到了这个目的。

这篇论文的第一作者——滑铁卢大学工程系博士生Shengyaen Liu解释道：“如果我们将研究重点放在将环孢菌素A添加到与生物相适应的纳米材料上，从而作为滴眼液的药物，进而使它毫无刺激地长时间黏附于眼球上，这也会节约患者的时间以及降低患者因多次使用滴眼液增加感染风险。”

Liu说：“你根本无法区别纳米滴眼液与普通滴眼液的区别。它们对眼睛毫无刺激。”如今这个团队正致力于该纳米滴眼液的临床试验，并且预测5年后，该纳米滴眼液将出现在药房专柜。(成洁)

新药或可减少结肠癌前息肉形成

前不久，美国布法罗大学(UB)医学与生物医学科学院开展的一项动物研究表明，一种口服的生物药物可成功治疗肠道中的慢性癌前期炎症。

这项研究以封面文章的形式发表在近期的《癌症研究》杂志。该杂志的编辑称这项研究结果“不同寻常”。

结肠或息肉中的炎性细胞在50岁以上人群中是很常见的。一般60岁的人当中，估计有25%患息肉的机会。大多数息肉是良性的，但有些会发展成为结肠癌。因此，息肉的治疗标准是去除它们。

“我们最重要的发现是，可以通过口服纯化的细胞蛋白质，靶定小鼠肠道中促成疾病的炎性细胞。”本文第一作者、布法罗大学医学院“医学科学家训练项目”的博士研究生Allen Chung说。

根据本文介绍，这是首次将一种口服生物制剂成功用于改变遗传病的自然史；在这种情况下指的是，一个使个体处于结肠癌高危风险的突变。

口服生物制剂是基于来自人类、动物或微生物的天然生物分子药物。口服生物制剂有一个明显超越其他制剂的优势，必须进行注射或服用。

但即使是通过口服给药，这项研究中使用的药物，在其到达肠道表面之前，并没有提供它的药物有效负载。

Chung解释说：“我们发现，目标生物活性药物的高药理学水平，可以在肠道表面实现，而无需药物的全身循环。”所以，药物服用后没有暴露在肾脏、肝脏和免疫系统相关的潜在毒性。

利用肠道癌前病变动物模型，Chung和他的研究小组确定，慢性发炎肠道中的某类免疫细胞，可以重组并有助于疾病的发展，并不是防御它。

研究人员继续重编程这些免疫细胞，使它们失去其致病潜力。为此，他们将免疫调节化合物——特别是生物活性蛋白质白介素10(IL-10)，传递到发炎的肠道中，从而减少了息肉形成的速度和严重程度。白介素10作为整个重组蛋白质给药，被封装在聚合物微粒中，这个过程最初是由Chung的合作者、布朗大学的研究人员开发。

反过来，这使小鼠大大受益，缓解了包括贫血、脾脏肿大、体重减轻在内的各种症状，并延长了它们的寿命。

当Chung还是UB微生物和免疫系博士研究生的时候，他开始调查肠道免疫活动如何促成了癌前息肉——或息肉病在肠道中的发展。

他指出，在患有炎症性肠道疾病(例如克罗恩病或溃疡性结肠炎)的人当中，结肠癌发生率比总人口要高很多。

Chung及该文章共同作者Nejat Eghlmez,已经就这项研究申请了专利保护。

“我们现在参与的研究，有望能够确定，我们在小鼠模型中所观察到的一些免疫现象，是否代表了某些人类患者的肠道疾病，这些人携带的遗传突变使他们倾向于患上结肠癌。”Chung表示。(成洁)



图片来源:百度图片