

“癌王”迎来新药

近日,在美国芝加哥举办的美国临床肿瘤学会(ASCO)年会现场,布莱恩·沃尔平站在台上,公布了一款胰腺癌新药Ⅲ期临床试验的关键结果。他是美国丹娜·法伯癌症研究所黑尔家族胰腺癌研究中心和胃肠道癌症中心主任,也是这项试验的主要研究者之一。

“使用这款药的胰腺癌患者,中位总生存期为13.2个月,优于化疗组。”他的话音还未落,台下掌声就已响起。几秒后,欢呼声和口哨声随之响起。引发欢呼的这款口服新药——达拉西布,由美国制药公司 Revolution Medicines 研发。该研究结果发表在《新英格兰医学杂志》。

那天,周军也在会场。他是北京大学肿瘤医院消化肿瘤内科主任医师、北京清华长庚医院肝胆肿瘤科执行主任。对于这款新药,他的反应相对平静。

“它是一款好药,但这不意味着能治愈。”周军谈道,这是胰腺癌领域里程碑式的研究。对一个长期缺少有效新药的癌种来说,这样的数据当然值得高兴;但如果把它讲成“神药”,甚至说成“攻克胰腺癌”,就离现实太远了。

“具有里程碑意义”

周军所说的“好药”,首先在于“让患者活得 longer”。

胰腺癌被称为“癌王”,是最致命的癌症之一。国际癌症研究机构数据显示,2022 年全球胰腺癌新发病例约 51.10 万例,死亡约 46.74 万例。国家癌症中心公布的数据显示,2022 年中国新发胰腺癌约 11.87 万例,死亡约 10.63 万例。死亡人数几乎追平疾病新发人数。

这项大型随机全球多中心Ⅲ期临床试验,共纳入 500 名转移性胰腺导管腺癌患者,覆盖北美、欧洲等地 6 个国家的人群。胰腺导管腺癌是最常见的胰腺癌类型,占胰腺癌所有病例的 80% 以上。入组患者都已接受过一线化疗,但病情仍在发展。

该研究采用开放标签设计,这意味着研究者和患者都知道治疗方案。受试者被随机分为两组:试验组 248 人接受达拉西布口服治疗,对照组 252 人接受标准化疗。

研究聚焦两个核心问题:患者总体能活多久,病情能在多长时间内不继续恶化,前者叫总生存期,后者叫无进展生存期。

结果很清晰。试验组与对照组的 中位总生存期分别为 13.2 个月和 6.7 个月,中位无进展生存期分别为 7.2 个月和 3.6 个月。与化疗相比,达拉西布使患者死亡风险降低约 60%。此外,肿瘤明显

缩小的比例从化疗组的约 11.2% 提升到试验组的约 31.6%,延缓疼痛加重等方面也有改善。

周军表示,胰腺癌此前也有其他上市药物,但要么适用人群窄,要么生存获益有限,并未真正改变大多数患者的治疗格局。“这项临床结果具有突破性。”中国研究型医院学会胰腺疾病专业委员会主任委员、北京协和医院基本外科教研室主任张太平说,对于已发生转移、既往治疗后仍在进展的胰腺癌患者,仅靠一种口服药就能将生存期延长约 6 个月,结果令人鼓舞。因此,这款药被视为近几十年来胰腺癌领域最重要的进展之一。

周军认为,达拉西布是胰腺癌治疗史上首个真正依靠单药治疗,给相对广泛的患者人群带来中位总生存期超过 1 年的靶向药,具有里程碑意义。作为二线疗法,叠加一线治疗后,一部分晚期患者的总生存时间可能超过 16 个月。

这并不意味着它足够完美。周军注意到,达拉西布可能是目前大鼠肉瘤病毒(RAS)抑制剂中不良反应相对较大的一款。研究中,该药物的主要不良反应包括皮疹、腹泻、口腔炎、恶心呕吐等。据《纽约时报》报道,一些参与临床试验的患者表示,包括手指尖皴裂在内的副作用非常严重。

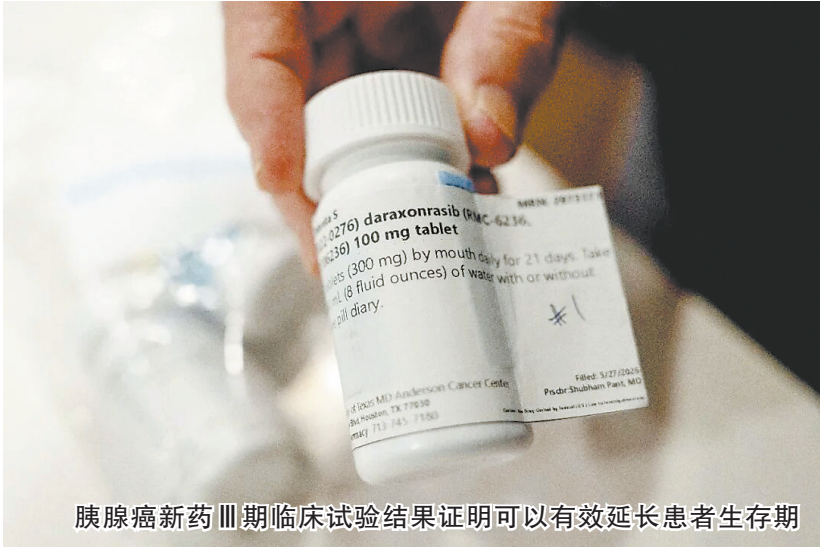
撬动“不可成药”靶点

达拉西布之所以备受关注,与它是一款 RAS 抑制剂密切相关。RAS 基因家族主要成员包括 KRAS、NRAS 和 HRAS,它们所编码的蛋白质在细胞信号传导中起关键作用。

约 95% 的胰腺癌患者都携带 KRAS 突变基因。KRAS 基因负责指导细胞制造一种 KRAS 蛋白。正常情况下,KRAS 蛋白像个精准的开关:细胞需要分裂时短暂打开,传递信号后迅速关闭。但当 KRAS 基因突变,这个开关就可能卡在“开”的位置,不断向细胞下达生长指令。几十年来,科学家一直在琢磨:如果能把这一开关关掉,就能制住胰腺癌。

但想关掉它,却出奇地难。很多靶向药发挥作用,通常要在蛋白表面找到一个“抓手”。可以把这一过程想象成攀岩:攀岩者要在岩壁上找到裂缝或凸起,才能抓住、站稳,再继续发力。张太平形容,KRAS 蛋白像一个表面光滑又油腻的圆球,几乎没有可以下手之处。正因如此,KRAS 长期被称为“不可成药”靶点,这一领域甚至成了新药研发的“坟场”。

2021 年和 2022 年,两款针对 KRAS G12C 突变亚型的抑制剂



胰腺癌新药Ⅲ期临床试验结果证明可以有效延长患者生存期

先后获美国食品药品监督管理局(FDA)加速批准,用于治疗转移性非小细胞肺癌。这证明 KRAS 并非铁板一块,可以被撬动。但 KRAS G12C 突变在胰腺癌中只占 1%—2%,解决不了大多数患者的治疗问题。

达拉西布选择了另一条路。它不直接去抓那个光滑的球,而是借助细胞内一种蛋白,与活跃状态的 RAS 蛋白结合,临时造出一个“抓手”,让药物卡住异常开启的信号开关,阻断生长信号传导。这使它成为一款泛 RAS 抑制剂,不再只盯着某一个很窄的突变位点。张太平说:“这是研发思路上的次重要变化。”

“不要神化这件事。”周军认为,RAS 靶点从“不可成药”到能成药,本质上是医学技术发展的水到渠成。另一个绕不开的现实是耐药。靶向药能压住一条通路,但肿瘤细胞会进化,寻找新的逃逸路径。“很多时候,这类药物服用三五个月就耐药了。”周军说。

在周军看来,达拉西布的意义因此并不局限于单药疗效,更在于它为联合治疗提供了一个可依赖的基础。如果 RAS 通路被按住,再与其他药物联用,就有可能将控制时间拉长到六个月甚至更久。张太平提醒,随着使用时间延长和用药人群扩大,耐药问题难以避免。未来研究者需进一步弄清耐药发生在哪个环节,才能不断研发出新的 KRAS 抑制剂。

周军说,整个赛道迭代非常快,可能 3 至 6 个月就会出现新进展。新药研发会努力追求疗效更好、不良反应更低、耐药出现得更晚。在他看来,未来不排除会有更有效、更安全的新一代 RAS 抑制剂后来居上。

离中国患者有多远?

ASCO 会场的欢呼声,很快传到了患者和家属那里。

社交平台上,不少人开始询问:国内什么时候能用? 今年 5 月 1 日,FDA 宣布已批准达拉西布“扩大使用范围”,允许更多患者使用该药物。据《华盛顿邮报》报道,这项扩大用药计划仅限于已接受过常规治疗的胰腺癌患者。FDA

已将这款药列为最高优先级审批对象,最早可能年内获批。

周军理解患者急切用药的心情。但他提醒,达拉西布还未正式上市,其临床试验入组经过严格筛选,研究结果不能直接套用到所有真实世界的患者身上。患者想用这类药,要先做规范的基因检测,确认是否存在 RAS 突变;再由医生综合评估患者此前接受过哪些治疗,肿瘤大小和扩散程度如何等。他举例谈道,如果肿瘤侵犯或贴近血管,药物起效后肿瘤坏死,理论上可能引发大出血。

即使达拉西布未来在美国获批,中国患者短期内用上的难度仍然很大,最直接的障碍是费用。周军判断,新药商业化早期,企业倾向先在高价市场回收成本,而非过早进入需大幅降价的市场。按美国创新药定价水平,达拉西布使用 6 到 8 个月,花费可能超过 100 万元。

费用之外,适用人群也需要明确。该研究中,91.8% 的受试者携带 RAS G12 突变,其中 RAS G12D 和 G12V 突变人群占比为 78.8%。“这款药并非对所有类型胰腺癌患者都有疗效。”周军提醒,虽然研究设计上覆盖了胰腺癌全人群,但对于一些相对少见的 RAS 突变亚型,能否获得同样程度的获益,目前仍缺乏更详细的数据。

中国患者不必只等一款进口药。周军透露,国内已有数十种 RAS 抑制剂在同步研发,患者可能更快用上国产或中外合作研发的同类药物。在他看来,其中一些疗效可能接近达拉西布;另一些瞄准更精准的突变位点,未来在特定患者中的生存获益不排除超越达拉西布。国内已有 KRAS G12D 抑制剂药物进入Ⅲ期临床,若进展顺利,预计明年有望上市。

张太平也注意到国内药企快速跟进。他表示,达拉西布在众多竞争者中脱颖而出,取得了显著疗效,对胰腺癌未来的治疗格局影响较大。RAS 抑制剂之外,免疫治疗、抗体偶联药物(ADC)、肿瘤疫苗、细胞治疗等也在探索。张太平持乐观态度:“过去我们对胰腺癌比较悲观,未来胰腺癌的治疗手段更加丰富,治疗效果也将会明显提升。”

牛荷