



研究靶向药物,打开靶向治疗的大门;牵头做出国内上市的 吴一龙:一直“不满意”

中国肺癌研究领军人物吴一龙教授,在接受采访时说得最多的一句话是:“我还是不满意。”手术已经做得很好,“我还是不满意”,于是他开始研究靶向药物,继而一路打开靶向治疗和免疫治疗的大门;2000年以来国内上市的14个肺癌治疗新药中,有8个是他牵头做出来、4个是他主要参与研制,但是,“我还是不满意”,因为不是所有病人都能用得起新药,于是他向医保部门、药企反复呼吁,力图多赢……何时才能满意呢?他说:“我的目标是治愈。”

9月20日,《新英格兰医学杂志》正式发表广东省人民医院终身主任吴一龙教授领衔的ADAURA(术后辅助)研究成果,肺癌术后使用分子分型指导下的第三代EGFR-TKI靶向辅助治疗,可降低IB-IIIA期EGFR突变肺癌83%的复发与死亡风险。媒体评价说,这一成果能让早中期肺癌患者望见治愈之光。

■采写:新快报记者 肖萍 ■摄影:新快报记者 林里 实习生 余宇翔

在无路可进之处另辟蹊径

20年前,医生治疗肺癌只有“手术”“化疗”“放疗”三板斧,晚期肺癌患者的平均生存期不超过6个月。如今,靶向治疗、免疫治疗已经成熟,部分EGFR突变患者生存期可超过5年,达到“临床治愈”的条件。

“我希望在将来,让肿瘤成为一种慢性病。”18年前,记者第一次采访这位肺癌研究专家,吴一龙当时这样告诉记者。

那时候,他已经在自己的领域成绩卓然,作为一位胸外科专家,手术做得漂亮,人称“吴一刀”,但他说“还是不满意”。他发现,尽管手术治疗的手段越来越成熟,医生对于肺癌手术已经越做越好,但病人的生存率没有发生变化,仍在1/3上下,他希望能突破这一天天花板。

机缘在新世纪的第一年出现了。

2000年,肺癌新药易瑞沙在一个国际性的癌症大会上亮相。虽然当时人们并未明确它的靶点及靶向治疗作用,但这款新药独特的作用机制仍给参会的吴一龙留下了非常深刻的印象。

在此后的临床试验中,靶向治疗又出现了两次信号,让吴一龙觉得“有点意思”:

第一个信号是,临床发现在一些现有治疗已全部失败、几乎无药可用的病人身上,使用靶向药物治疗有效率居然可达15%。

第二个信号是,应用靶向药物后,日本2001年报道的数据与美国同期数据不一样:前者有效率达到20%至30%,后者仅为10%。吴一龙推测,疗效有人种差异。

吴一龙立即把手头上所有的研究都停下来,带着自己的硕士生、博士生全面转向靶向治疗研究。

2004年,美国两个研究小组宣布,发现非小细胞肺癌存在表皮生长因子受体(EGFR)突变的驱动基因,一旦这个基因发生突变,正常细胞就会变成癌细胞。这个信息把之前所有的疑问都串起来了。

吴一龙和团队立即在住院的肺癌病人中进行EGFR基因检测,结果显示,30%的病人出现EGFR基因突变。吴一龙团队后来研究的结论是:不同人种之间确实存在基因突变的不同,中国人EGFR基因突变的比例非常高。

两年后,吴一龙团队与香港莫树锦教授联合开启了中国药物临床史上最重要的临床试验之一——IPASS。这个覆盖了亚太地区的试验历时3年,最终证明曾被欧美放弃的易瑞沙是中国肺癌人群的“特效药物”,患者(任何人种)在确诊后首先进行基因检测,检测结果如果有EGFR突变,则服用易瑞沙,有效率超过90%。

试验的结果奠定了目前的肺癌治疗模式:首先确定肺癌分型,然后进行基因检测,根据检测结果确定治疗方案。抓住了癌症基因突变这一“阿喀琉斯之踵”后,肺癌靶向治疗的大幕自此开启,不计其数的肺癌靶向治疗临床试验开启,一系列肺癌靶点暴露出来,成为医生们精准狙击的目标。

新药效果好 但他仍不满意

从2001年开始,历时17年的研究让吴一龙团队及合作伙伴一起摘下了全国科技进步二等奖。2018年年初,他到北京领奖,当时媒体的评价是:

研究团队创新性建立了EGFR等基因突变型肺癌分子靶向精准治疗的新模式,标志着我国肺癌研究跻身于国际先进行列。因推动了肺癌精准靶向治疗的研究与临床应用,主要完成人吴一龙被世界肺癌研究权威机构国际肺癌研究学会授予最高奖项“杰出科学奖”,成为40多年来唯一获此殊荣的中国人。

但鲜为人知的是,吴一龙曾在试验之初受到过多方质疑与责难。当初,他和团队遇到的第一个难题是“实际上当时医疗监管部门不允许使用易瑞沙”。原来,2001年,易瑞沙尚未上市,临床上不允许使用,但海关规定,确诊病人在病情确有需要时,可以以个人名义向海外药厂申请一些自用药物。吴一龙要求医生取得患者的理解,“一定

要他(患者)主动要求,药品也是寄给他不是寄给医院,否则没有医生会做、也不允许”。

就这样,一名肺癌病人在现有治疗方案已完全失效的情况下提出申请,中国的第一颗肺癌靶向药以“患者救命急需、进口少量自用药品”的名义来到广东。

这次试验被许多专家批评为风险太大,但非常幸运的是,易瑞沙对这名病人疗效明显。后来陆续又有数百名病人加入试验,有效率达到了35.5%。

但吴一龙还是不满意。靶向药物与肿瘤展开了拉锯战,耐药—再研究—再耐药……于是他想化被动为主动,在药物研发的一开始就“植入”防耐药的机理。

靶向药物精准打击突变基因,效果很好,但他“还是不满意”,因为还有一部分没有发生基因突变的患者没有得到很好的治疗。“难道他们还要走回手术—放疗—化疗的老路子?”于是他又率先在国内打开免疫治疗的研究大门……



■吴一龙教授是中国肺癌研究领军人物。



■吴一龙教授和其他研究人员进行交流。



■吴一龙教授正在进行研究。

做出好药还要让病人用得起

第二个方面是医生的事,在培养优秀医生和创立更可靠的指南方面,他仍是深度参与者。

第三个方面,立足于病人。让病人都用得起药——这似乎超出医生和科学家的职责范围了,但吴一龙仍然试图深度参与其中。

许多来向吴一龙教授求医的患者并不知道,他们叙述病情时,教授也在观察他们——他是一个人来的,还是家属陪同?每次几个家属陪同?是不是有固定陪同者?说到治疗方案时,他的了解程度多少?首选的方案是经济型还是先进型?因为吴一龙一直在思考,怎样让病人都能用得起新药、好药。他认为,如果有好药而病人用不起,对病人而言也是一个打击。

吴一龙首先想到国家保障系统。

通过两年谈判和力争,他推动广州市医保给合适的肺癌患者提供特定的肺癌靶向药物用药补贴。他给医保部门算了一笔账:“如果查到靶点,吃一款特效药是百分之八九十有效,然后不需要再吃其他药,一年算起来还是节省了费用。”2010年,广州市一度将指向明确的靶向药物纳入医保范畴,只要确认患者是特定的基因突变引发肺癌就可以申请,此前每月付出1.5万元,纳入医保后变成每月只需要支付1000元至2000元。

但吴一龙仍然觉得不满意。他劝说药厂把价格降下来,“量产降低成本。把价格降下来,降到医保能承受的范围。药进入医保目录后,医保覆盖面广了;药厂的销量增加了,还是能赚钱;病人也用得起,多赢”。

吴一龙酷爱古龙的武侠小说,喜欢他小说里澎湃的生命力与想象力;但吴一龙入世却效仿金庸,讲究儒家侠道,视病人如师如友。“我为病人治病,他们则以自身病痛给我启发,许多学术成果,最早就发源于病人的自身感受反馈。”吴一龙如是说。

在吴一龙倡导的价值医疗里,药物的可及性是重要因素,这包括三个方面:有好药、会用药、用得起——最终的着力点在于病人。

第一个方面是科学家和企业家的事情,吴一龙是深度参与者。他提及一组数字:中国从2000年至今总共批准了14个肺癌方面的药物上市,其中有8个是他牵头做出来的,还有4个,他是主要参与方。