

读懂靶向耐药信号 找对后续治疗方案

□本报记者 刘伟芳

近年来,靶向治疗成为晚期肺癌驱动基因突变患者的核心治疗手段。在临床中,患者最终几乎会面临靶向耐药难题。不少患者因盲目换药、拖延检查,错失最佳治疗时机。

9月8日,福建卫生报《大医生开讲》直播栏目邀请福建省肿瘤医院胸部肿瘤内科主任医师张晶,福建省肿瘤医院分子病理室副主任、主任技师师怡,为网友科普肺癌靶向耐药后的解决方案。截至发稿前,本场直播共吸引37万人次在线观看。

盲目换药,病情越来越严重

闽南55岁的老林(化名)确诊晚期肺癌后,查出EGFR基因突变,使用一代靶向药治疗了3年。复查时发现肿瘤增大,老林认为“一代耐药就该换三代”,拒绝医生建议的穿刺活检,自行换用三代靶向药。结果病情没有得到控制,反而出现胸水,人总觉得喘,气接不上来。直到后续做了基因检测,才发现耐药原因是MET基因扩增,匹配上对应药物后,病情才真正稳定下来。

张晶介绍,耐药的发生本质上源于肿瘤的异质性及克隆的进化。靶向药耐药每个患者几乎会遇到。EGFR突变患者使用一二代靶向药,中位耐药时间为10~12个月;使用三代靶向药,中位耐药时间为18~20个月,届时约半数患者会出现耐药情况。

患者原本存在的咳嗽、胸痛、气促等症状进行性加重,或者出现偏



瘫、持续头痛、固定部位骨痛等新症状,都要警惕耐药和转移。也有一部分患者没有明显症状,仅在复查时发现肿块增大,或肿瘤标志物持续升高,都提示耐药的可能。

基因检测是“指航灯”,标本选择有讲究

“基因检测就像十字路口的指航灯,让每个路口都知道该走哪条道路。”师怡说。耐药后不检测就换药,相当于在没有导航的情况下试错,消耗的是患者有限的治疗窗口。

标本选取、检测技术的差异,会直接影响靶点检出准确率。

师怡分享了一则典型疑难诊疗案例:

一名晚期肺腺癌患者用靶向药治疗后出现耐药,无法进行组织活检,初期进行血液基因检测、非癌性胸水检测,结果均为阴性,未查到可用治疗靶点。团队结合患者迫切的治疗需求,考虑血检及非癌性胸水检测可能存在假阴性,在取到癌性心包积液标本后送检,成功检出MET基因扩增,匹配上对应药物后,患者病

情稳定控制一年半,维持了高质量的生存状态。

师怡介绍,肿瘤靶向基因检测标本有明确的优先级:首选穿刺或手术获取的组织学标本,其次是癌性胸水、脑脊液、心包积液等新鲜细胞学标本,这两类准确性较高;患者无法耐受穿

刺、也无法获取细胞学标本时,才考虑血液标本作为补充,但其假阴性率相对较高。

检测技术也要因人而异。师怡解释,初诊患者为快速拿到结果,可以选择PCR检测,1~2个工作日即可出报告,但仅覆盖常见热点突变,可能遗漏少见变异;耐药后建议使用NGS二代测序,检测周期约两周,能覆盖基因扩增、融合等各类型变异,结果更全面。

此外,有时检测结果为阴性,并不意味着没有耐药。师怡指出,常见原因有三点:一是送检标本中没有包含耐药肿瘤细胞;二是检测范围没有覆盖对应的耐药变异位点;三是存在尚未被学界报道的特殊新发变异。选择合适的标本、合理的检测技术,并结合临床病史综合分析,才能最大程度避免漏检。

耐药后治疗要“分层”,不是只有化疗一条路

明确耐药机制后,治疗方案才能有的放矢。张晶介绍,EGFR基因突变的非小细胞肺癌患者使用一二代



靶向药耐药后,60%~70%的患者会出现T790M突变,换用三代药即可解决;三代药耐药后,只有30%~50%的患者能找到新的可用靶点。

对于找不到明确靶点的患者,也并非无计可施。张晶强调,耐药后的治疗要根据进展模式“分层”处理:如果属于寡进展,即≤3个器官、≤5个病灶进展,其余病灶控制稳定,可以继续使用原靶向药,并联合局部放疗等治疗手段;如果是广泛进展,多部位病灶同步发展、症状明显,则要以全身治疗为主,优先匹配对应靶向方案,无靶点者可选择化疗联合抗血管生成、ADC药物、双抗类药物等。

目前针对靶向耐药的临床研究以ADC类药物、双抗类药物为主,符合条件的患者可以优先考虑入组,获得前沿治疗机会。

活动组织

主办单位:福建卫生报、福建日报·新福建客户端
协办单位:福建省肿瘤医院



□本报记者 林颖 通讯员 陈香

“整个人黄得像橘子皮,连眼白都黄了……”57岁的福建渔民王大伯(化名)确诊晚期肝癌,肝功能严重受损,全身出现典型的黄疸症状,辗转多家医院均被劝退,建议他回家保守休养。

2019年,不愿放弃的王大伯来到福州大学附属省立医院求医。肝胆外科主任医师严茂林仔细阅片后,确诊为肝癌合并胆管癌栓,提出先疏通“通路”,开展精准转化治疗,待指标好转后,再考虑手术治疗。

经过综合治疗,王大伯的黄疸迅速消退,成功达到手术标准并顺利完成手术。如今七年过去,他不仅已经完全无瘤康复,皮肤也恢复了正常血色,甚至能像往常一样出

中晚期肝癌并非无药可医



海干活。

这是9月3日福建卫生报《医生我想问》直播间中,严茂林分享的真实病例,彻底打破了“中晚期肝癌无药可医”的刻板印象。面对狡猾的肝癌,普通人到底该如何防范与应对?

截至目前,本场直播在各平台观看人次超29万。

中晚期肝癌迎来“转化”曙光

过去查出中晚期肝癌,往往意味着失去手术机会。如今,靶向治疗和免疫药物的出现,催生了“转化治疗”这一破局利器。

严茂林介绍,通过靶向、免疫联合介入或放疗,一部分患者的肿瘤会明显缩小、活性降低。从原本没有手术可能,变成了“可以切”的生机,这类成功转化的占比在15%~20%。对于肿瘤巨大、多发或有血管侵犯的患者,还可以先做新辅助治疗,用药把肿瘤“打趴”,降低复发风险,再择期手术。

即便发生转移,也绝非束手无策。肺转移多发病灶,优先用全身靶向免疫治疗;骨转移容易引发剧痛和神经压迫,除了全身治疗,局部放疗能精准止痛,降低骨折和瘫痪风险。

三大硬核实力护航

面对复杂多变的病情,目前省立医院肝胆胰外科拥有三大“硬核”治疗手段作为支撑:

一是达芬奇机器人手术量稳

居全省前列,操作更精细,可实现更少出血、更低并发症,帮助患者更快康复。

二是针对中晚期肝癌、胆管癌、胰腺癌的转化治疗,严茂林牵头参与了多项专家共识的制定与实施,有效提升了治疗效果。

三是打造融合病房,整合多学科资源,为患者提供一站式治疗,给复杂晚期病患抢回了更多生机。

严茂林表示,如今中晚期肝癌治疗手段多样,即便高龄或合并基础病,也能量身定制个体化方案,患者不要轻言放弃。同时,保持情绪稳定、少熬夜、控制压力、维护免疫力,同样是抗击肝癌的关键。

活动组织

主办单位:福建卫生报、福建日报·新福建客户端
协办单位:福州大学附属省立医院