本版责编：弈暄暄
美编：蔡云龙
电话：010-58302828-6695
E-mail：ysbfengfeng@163.com
医师报 2020年11月5日

吴一龙教授团队 ADAURA 研究提前 2 年揭盲，刊发《新英格兰医学杂志》

破茧成蝶 早中期肺癌现治愈之光

近日，由广东省人民医院、广东省肺癌研究所终身主任吴一龙教授联合全球和国内 284 家中心团队开展的一项双盲Ⅲ期临床试验经独立数据监控委员会审查，有证据表明有疗效，提前 2 年揭盲。研究结果在线发表于《新英格兰医学杂志》。结果显示，对于 EGFR 突变阳性的Ⅰ B~Ⅲ A 期非小细胞肺癌（NSCLC）术后患者，奥希替尼作为辅助治疗可以显著延长无病生存期和中枢神经系统（CNS）无病生存期。（NEJM. 2020; 383：1711）

据统计，有 30% 的 NSCLC患者是可切除的。以往，对于完全切除的Ⅱ ~ Ⅲ A 期 NSCLC 患者，通常是推荐术后采用以顺铂为基础的辅助化疗，Ⅰ B 期患者则根据术后评估辅助治疗的获益和风险来决定治疗方案。可是，这种治疗策略的预后并不理想，早中期可切除的 NSCLC 患者亟需一种新的辅助治疗策略带来更多的临床获益。

EGFR 突变是 NSCLC 中常见的致癌驱动突变。EGFR-TKI 被推荐用于 EGFR 突变阳性的晚期 NSCLC 一线治疗，疗效有潜在优势。

奥希替尼作为第三代口服 EGFR-TKI，可以选择性地有效抑制 EGFR-TKI 致敏和 EGFR p.Thr790Met耐药性突变，并且对 NSCLC 中枢系统转移有疗效。

新 EGFR-TKI 显著改善早中期 NSCLC 术后患者预后

对于 Ⅱ ~ Ⅲ A 期 NSCLC 术后患者，共有 156 例患者复发或死亡，其中奥希替尼组 26 例（11%），安慰剂组 130 例（55%）。奥希替尼组患者中位无病生存时间为 22.1 个月，安慰剂组为 14.9 个月。奥希替尼组患者 2 年无病生存率为 90%，安慰剂组为 44%。复发或死亡 HR 为 0.17（99.06% CI 0.11~0.26，P < 0.001），相当于接受奥希替尼治疗的Ⅱ ~ Ⅲ A 期 NSCLC 患者术后疾病复发、死亡风险降低了 83%。

对于研究纳入的所有Ⅰ B~Ⅲ A 期 NSCLC 术后患者，共有 196 例患者发生复发或死亡，其中奥希替尼组 37 例（11%），安慰剂组 159 例（46%）。奥希替尼组患者 1 年无病生存率为 89%，安慰剂组为 52%。复发或死亡 HR 为 0.20（99.12% CI 0.14~0.30，P < 0.001，图 1），相当于接受奥希替尼治疗的Ⅰ B~Ⅲ A 期 NSCLC 患者术后疾病复发、死亡风险降低了 80%。Ⅰ B~Ⅲ A 期奥希替尼组患者尚未获得中位无病生存期数据，安慰剂组患者中位无病生存期为 27.5 个月。但是可以观察到两组患者的生存曲线早期即出现明显的分离。

结果表明，奥希替尼在所有亚组都显示出了改善患者预后的明显优势包括Ⅰ B 期、Ⅱ 期、Ⅲ A 期疾病分期和接受及未接受辅助化疗的患者（表 1）。

对于所有纳入患者，局部复发发生率为奥希替尼组 23 例（7%），安慰剂组 61 例（18%）。局部及远处复发发生率为奥希替尼组 14 例（4%），安慰剂组 96 例（28%）。

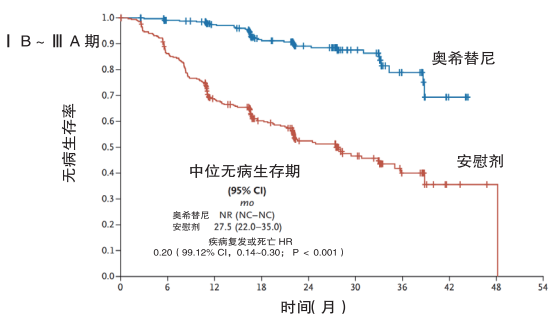

图 1 Ⅰ B~Ⅲ A 期患者无进展生存期

表 1 不同亚组患者 2 年无病生存率

	奥希替尼组	安慰剂组	HR	95% CI
Ⅰ B 期	88%	71%	0.39	0.18~0.76
Ⅱ 期	91%	56%	0.17	0.08~0.31
Ⅲ A 期	88%	32%	0.12	0.07~0.20
接受辅助化疗的患者	89%	49%	0.16	0.10~0.26
未接受辅助化疗的患者	89%	58%	0.23	0.13~0.40

对于所有纳入患者，共 45 例患者发生 CNS 相关疾病复发或死亡，其中奥希替尼组 6 例（2%），安慰剂组 39 例（11%）。奥希替尼组有 4 例（1%）发生CNS相关疾病复发，安慰剂组有 33 例（10%）。奥希替尼组患者 2 年 CNS 无病生存率为 98%，安慰剂组为 85%。CNS 相关疾病复发或死亡 HR 为 0.18（95% CI, 0.10~0.33），接受奥希替尼治疗的患者 CNS 相关疾病复发或死亡风险降低 82%。

吴一龙 教授

分享背后的故事

2014 年，欧洲肿瘤学会会议（ESMO）于马德里召开。一天清晨，天还没亮，吴一龙教授冒着小雨从宾馆赶到了会场，参加专家咨询会。与来自欧美和亚洲的十几位专家一起探讨 NSCLC 术后患者靶向治疗的未来。

来自斯隆凯瑟琳癌症研究中心（MSK）的 Kris 提出了以奥希替尼作为辅助靶向治疗的临床研究设想。吴一龙教授则指出：首先，如果入组Ⅰ B 期患者，比例需控制在 30%，样本量也必须分开计算；其次，能否使用 ctDNA 来筛选患者；第三，是否需要按T790M分层。最终，吴一龙教授的第一点提议被采纳，保留第二点提议作为探索。

思路确定了，筹备工作也就有序的开展起来。9 个月后，2015 年 6 月，奥希替尼辅助靶向治疗临床研究的 3 位 PI 于 2015 年 6 月确定，分别由美国耶鲁大学的 Roy、日本医科大学附属医院癌症诊疗中心大学院的 Masahiro 和我国吴一龙教授担任。自此，3 位 PI 通力合作，值得一提的是，自此研究中，我国团队贡献了约 1/4 患者。广东省肺癌研究所更是全所动员。历经五年，终于破茧成蝶，造就了登顶《新英格兰医学杂志》的辉煌。

同期述评

法国 Planchard 教授在述评中表示，ADAURA 研究结果为 NSCLC 辅助治疗带来了改变，尤其是奥希替尼对 CNS 相关疾病复发率的改善非常值得关注，其效果明显优于第一代 EGFR-TKI。

尽管研究中没有体现接受奥希替尼的患者是否应该同时接受辅助化疗，但也有体外试验和临床数据表明 EGFR-TKI 可能与化疗有协同作用，以延缓耐药的发生。

Planchard 教授还提出，该研究还需要进一步进行生活质量评估和更长期的随访。因为，与治疗发生转移的患者相比，奥希替尼作为辅助治疗是否能对更多患者有疗效，而不仅仅是“简单地”阻止了疾病进展，这是个非常关键的问题。另外，奥希替尼是否对于不同分期的患者都有相似的疗效也很值得研究。

医师报 中国医师协会唯一报纸
影响百万临床专科医师的专业传播平台
《医师报》“五位一体”融媒体矩阵平台
融媒体中心 MEDIA CENTER

五位一体
微信公众号 数字报 网站
医师报医TV 视频
扫一扫，关注《医师报》全媒体矩阵
新媒体矩阵平台
循环频道 肿瘤频道 呼吸频道 解码科普 医师报传统医学
医师报风湿医学 医师报今日头条号 医师报重症频道 医师报精神健康频道 医师报消化医学
医师报护肤秘籍 医师报妇儿频道 医师报强国号 医师报人民号 电子报APP小程序
周报,6元每期,全年48期,288元/年
邮发代号：1-351 全国各地邮局均可随时订阅
征订热线：010-58302970