



· 医学热点研究解读 ·

Pertuzumab联合trastuzumab和化疗一线治疗转移性HER2⁺胃或胃食管交界癌 (JACOB) 研究解读



周昌明 (解读)
复旦大学附属肿瘤医院
肿瘤预防部



储黎 (临床解读)
复旦大学附属肿瘤医院
放疗科



石燕 (简评)
中国人民解放军总医院
肿瘤内科

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2018.11.011

中图分类号: R735.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2018)11-0863-08

[简评]

JACOB研究是继ToGA研究之后又一项针对人类表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 阳性的转移性胃癌的重磅研究, 旨在评价另一不同机制的HER2抑制剂-帕妥珠单抗, 加入标准一线方案曲妥珠单抗加双药化疗, 是否能协同增效、进一步延长HER2阳性转移性胃癌患者的生存时间。遗憾的是, 尽管双向HER2治疗组的总生存时间 (overall survival, OS) 较对照组延长3.3个月, 但差异无统计学意义 ($P=0.057$)。对于该研究, 有以下几个问题值得我们关注与思考:

(1) 本研究设计是基于针对HER2阳性晚期乳腺癌的CLEOPATRA研究的喜人结果, 帕妥珠单抗的加入较曲妥珠单抗联合多西他赛显著延长了晚期乳腺癌患者的生存期。然而, JACOB研究未能复制帕妥珠单抗在乳腺癌中展现的生存获益。这提示HER2信号通路在胃癌与乳腺癌中的生物学特性的差异, HER2阳性胃癌的异质性高, 或许单纯评估HER2蛋白的表达及基因扩增并非判定HER2驱动的最优手段, 是否存在其他生物标志物可协助筛选抗HER2治疗的获益人群, HER2阳性胃癌是否还并存其他驱动基因甚至强于HER2的驱动基因, 值得进一步探索。

(2) 令人更遗憾的是, 除性别与ECOG评分的亚组分析外, 各探索性预设亚组均未得到阳性结果。不过, 研究尚缺乏一些可能影响结果的亚组信息, 如有无腹膜转移, 原发灶与转移灶HER2状态的分层等。

(3) 该研究沿用ToGA研究中的化疗方案顺铂与氟尿嘧啶类药物, 然而目前对于晚期胃癌的一线化疗方案有更优选择, 如更换骨架化疗药物为奥沙利铂, 是否会有更好的结果, 值得关注。

(4) 抗血管生成药物是晚期胃癌治疗的后线选择, 如Roviello教授和Generali教授对该研究的评论中所说, 尽管两组中后线应用雷莫芦单抗的比例均等 (5%~6%), 但理论上抗血管治疗有可能逆转抗HER2治疗的耐药, 因此后线应用雷莫芦单抗的人群可能对最终OS的分析有一定影响。

尽管拉帕替尼、TDM-1在胃癌中的研究均是阴性结果, 但对于HER2阳性胃癌的最优治疗方案一直在持续探索。虽然JACOB研究再次显示了阴性结果, 但在现阶段仍不能完全否定帕妥珠单抗在HER2阳性胃癌中的作用, 正在进行的欧洲癌症治疗研究组织的INNOVATION研究是一项针对HER2阳性可切除胃癌的新辅助治疗的II期临床研究, 旨在比较双向HER2药物联合化疗, 曲妥珠单抗联合化疗与标准化疗新辅助治疗HER2阳性胃癌的病理缓解率。期待INNOVATION研究能为帕妥珠单抗在HER2阳性胃癌中的作用提供更多的证据。

通信作者: 储黎 E-mail: luckylily6@163.com

本期分享的是2018年9月11日发表在*Lancet Oncol*上的JACOB研究的最终分析。JACOB研究旨在比较帕妥珠单抗 (pertuzumab) 联合曲妥珠单抗 (trastuzumab) 和化疗对比trastuzumab和化疗一线治疗转移性HER2阳性的胃或胃食管交界癌患者, 以探讨在目前trastuzumab加化疗的一线治疗方案上加用pertuzumab的价值^[1]。

1 背景

流行病学研究显示, 胃癌是全球第5大常见癌症及第3大常见癌症相关死亡原因, 约30%

的胃腺癌符合HER2⁺。HER2⁺是重要的潜在预后因素和有效的治疗靶点。HER2⁺转移性胃癌的治疗里程碑研究是2010年的ToGA研究, 该III期研究是trastuzumab联合化疗对比单纯化疗, 共入组594例患者, 亚组分析显示, HER2免疫组织化学 (immunohistochemistry, IHC)³⁺或HER2 IHC²⁺且FISH⁺患者加用trastuzumab获益明显, 中位OS分别为16.0和11.8个月, 风险比 (hazard ratio, HR) 为0.65 (95%CI: 0.51~0.83, 图1)^[2]。

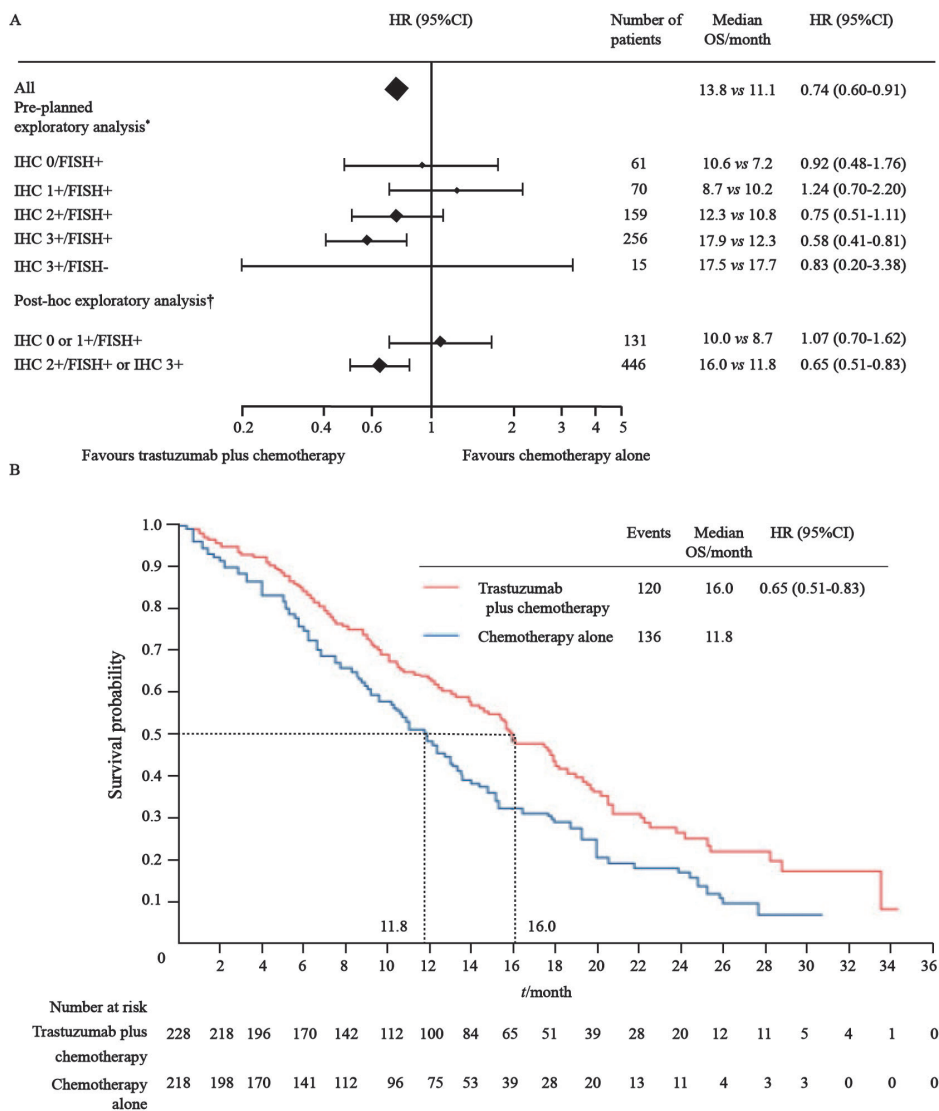


图 1 ToGA研究显示HER2表达阳性的患者在Trastuzumab联合化疗中有OS获益

Fig. 1 OS benefit gained in HER2⁺ patients treated with trastuzumab and chemotherapy showed in ToGA study

A: Pre-planned exploratory and post-hoc exploratory analyses of patients stratified by HER2 status. *: n=561; Patients with no IHC data (n=7) or IHC³⁺ tumours with no fluorescence *in situ* hybridisation (FISH) data (n=16) were excluded from this analysis. †: n=577; Patients with no IHC data (n=7) were excluded from this analysis. B: OS according to the post-hoc exploratory analysis (FISH and IHC) in patients with IHC²⁺ and FISH⁺ tumours or IHC³⁺ tumours

而拉帕替尼、T-DM1等HER2抑制剂一线或二线治疗HER2⁺胃癌的临床研究（如LOGiC研究等）均未达到研究终点，因此拉帕替尼等不推荐用于HER2⁺的晚期胃癌患者。

2018年美国国立综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）指南推荐对于复发或转移的胃癌患者一线使用trastuzumab加化疗。化疗方案优先选择5-FU加顺铂。二线推荐血管内皮生长因子受体（vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR）信号通路抑制剂雷莫芦单抗加化疗，后线推荐化疗或免疫治

疗等。

JACOB研究的团队在Ⅲ期试验之前做过pertuzumab的剂量探索，药代动力学及安全性分析显示，pertuzumab 840 mg 3周方案优于首剂840 mg/420 mg维持方案^[3]。故Ⅲ期JACOB研究采用840 mg 3周方案。

Pertuzumab虽也为单克隆抗体，但抗原表位与trastuzumab不同。Pertuzumab通过与胞外受体结构域2区结合，抑制受体二聚化，从而阻止下游的磷酸化等。而trastuzumab是直接和HER2胞外结构域结合从而起到抑制作用（表1）^[4]。

表1 抗HER2药物作用靶点及其被批准的药物适应证

Tab. 1 Targets of anti-HER2 drugs and the approved indications

Drug	Type	Target	Cancer	Setting	Therapeutic schemes
Trastuzumab	mAb	HER2 extracellular domain	Breast Gastric and GEJ	Advanced/metastatic Adjuvant Neoadjuvant Advanced/metastatic	In combination with CT In combination with CT In combination with CT In combination with CT
Pertuzumab	mAb	HER2-HER3 dimers	Breast	Advanced Neoadjuvant	In combination with trastuzumab and docetaxel In combination with trastuzumab and docetaxel
Lapatinib	TKI	HER2 tyrosine kinase domain	Breast	Advanced/metastatic	In combination with capecitabine or trastuzumab
T-DM1	mAb CT conjugated	HER2 extracellular domain	Breast	Metastatic	Alone

CT: Chemotherapy; GEJ: Gastroesophageal junction; mAb: Monoclonal antibody; TKI: Tyrosine kinase inhibitor

既然两种单抗作用的机构域不同，那这两种抗HER-2的靶向药物联合使用是否可以有更好的协同作用呢？CLEOPATRA研究在2008年2月—2010年7月入组了808例复发的、不可切除或转移的HER2阳性乳腺癌患者。期中分析的主要研究终点是独立委员评判的无进展生存时间（progression-free survival, PFS），次要终点是OS。该研究在2012年进行了期中分析，此时中位PFS为18.5和12.4个月，风险比（hazard ratio, HR）=0.62（95%CI: 0.51~0.74, $P<0.001$ ），已经超过O'Brien-Fleming阈值；OS的HR=0.64（95%CI: 0.47~0.88, $P=0.005$ ），有较强趋势说明OS存在获益，但 $P=0.005$ 并没有小于当时设的期中分析O'Brien-Fleming阈值（ $HR\leq 0.603$, $P\leq 0.0012$ ），所以期中分析报告里OS并未报告阳性结果。而在2015年的最终分析结果中，加用pertuzumab组有显著优势，最终达到了0.68的

HR^[5]。因此2015年乳腺癌的NCCN指南就将pertuzumab联合trastuzumab和紫杉醇类化疗作为雌激素受体（estrogen receptor, ER）阴性、孕激素受体（progesterone receptor, PR）阴性和HER2阳性的复发或Ⅳ期乳腺癌全身治疗的首选方案。

既然在HER2阳性的乳腺癌患者的治疗方案中加用pertuzumab能够获得显著的生存获益，那对于HER2阳性的胃癌，在trastuzumab加化疗的方案上再加用pertuzumab是否也会获得明显获益呢？目前在晚期胃及胃食管交界癌中，尚无相关Ⅲ期临床数据证明其有效性，因此该团队展开了JACOB研究，探索pertuzumab联合trastuzumab加化疗，对比安慰剂加trastuzumab加化疗用于一线治疗HER2阳性的转移性胃及胃食管交界癌。

2 研究方法

2.1 研究设计

本研究是全球多中心、双盲、随机、安慰

剂对照及优效性设计的Ⅲ期临床研究。全球30个国家197个中心参与, 目标人群是意向治疗 (intention to treatment, ITT) 人群, 主要终点是OS, 次要终点是PFS、客观缓解率 (objective response rate, ORR)、缓解持续时间 (duration of response, DOR)、临床获益率 (clinical benefit rate, CBR) 及安全性指标, 包括有症状的左室收缩功能不全 (left ventricular systolic dysfunction, LVSD) 发生率、生活质量评分及疾病相关症状进展时间。

2.2 纳入标准

本研究的纳入标准包括: ① 18岁以上, HER2⁺, 病理学确诊为转移性胃及胃食管交界腺癌; ② HER2, 包括IHC³⁺或IHC²⁺且FISH⁺; ③ 可测量病灶或可评估 (不能测量) 病灶, RECIST1.1; ④ ECOG评分0或1, LVEF \geq 55%, 预期存活时间 \geq 3个月; ⑤ 治疗前1周内血常规、肝肾功能等符合标准。

2.3 随机化

本研究采用中央随机化方法, 使用IxRS系统对患者按1:1比例进行随机分配至pertuzumab组和对照组。随机化过程中3个主要的分层因素包括: 地理 (日本 vs 北美西欧 vs 非日亚洲国家 vs 南美东欧); 胃切除术 (是 vs 否); HER2⁺状态 (IHC³⁺ vs IHC²⁺且FISH⁺)。分配方法采用置换区组随机, 目的是均衡各组别研究对象的例数。具体在操作过程中, 对于两组的比较, 区组大小一般设定为2、4或6, 如区组为4, 则规定分配至各组的人数均为2个, 根据排列组合则可能形成6种不同的排列组合方式, 随机抽取6种组合中的一个如对照组、试验组、试验组、对照组, 则前4个受试者将依次归入各组。重复此过程直至收集到预先规定的受试者数。

2.4 试验组与对照组

试验组采用pertuzumab 840 mg 3周方案; Trastuzumab 3周方案, 首剂8 mg/kg, 维持治疗6 mg/kg; 化疗6个周期, 主要是顺铂联合卡培他滨 (或5-FU静脉滴注)。化疗结束后继续使用pertuzumab和trastuzumab直到疾病进展或死亡。同

样, 对照组是安慰剂840 mg, 患者每9周进行1次影像学评估直到进展或死亡。

2.5 样本量计算

根据ToGA研究结果, 试验组和对照组预期的中位OS分别为19.3和15.0个月, HR=0.777。计算所需样本量为504例。在计算样本量的过程当中, 除了HR和两组的中位生存时间之外还需要给出入组时间和总研究时间 (即入组时间加上随访时间), 随着研究时间的变化, 所需要的事件数是不会有变化的, 但是样本量的要求会随着研究时间的延长而减小, 因为随着随访时间的增长, 出现事件数也增多, 也就越接近事件数的值。在有502个事件数时, 研究者估计有80%的把握可以观察到显著的差异, 最低可检出的阈值是HR=0.836。

2.6 期中分析

由于伦理道德、经济原因经常要对资料进行监测效应、安全性而需要进行期中分析。一方面, 如果发现暴露于有害的或无效的研究结果中可以及早终止试验, 在标准治疗的基础上, 加上同样会有心脏毒性的药物, 安全性分析就显得尤为重要, 由于抗HER2双靶向药物对于心脏的毒性作用, 本研究在入组50和100例患者时设置了两次安全性分析。另一方面, 如果发现效果远超预期, 也可提前宣布成功, 而终止试验。所以在期中分析的时候会设有一个很严格的较小的P值来检验是否可以提前终止试验。既然设置了1次期中分析, 就相当于多观察了1次, 观察次数越多, 假阳性概率就越大。因此需要对 α 进行调整。本研究是在70%数据成熟度, 即351个事件数时进行期中分析, 此时的 $\alpha=0.0148$ 。最终分析时 $\alpha=0.0455$, 504个事件数。但期中分析结果在该研究中并未进行报告。

3 结果

本研究入组时间是2013年6月—2016年1月, 共有780例患者纳入研究, 试验组388例, 对照组392例, 最终试验组完成治疗385例, 对照组388例, 两组中位随访时间分别为24.4和25.0个月 (图2) [1]。

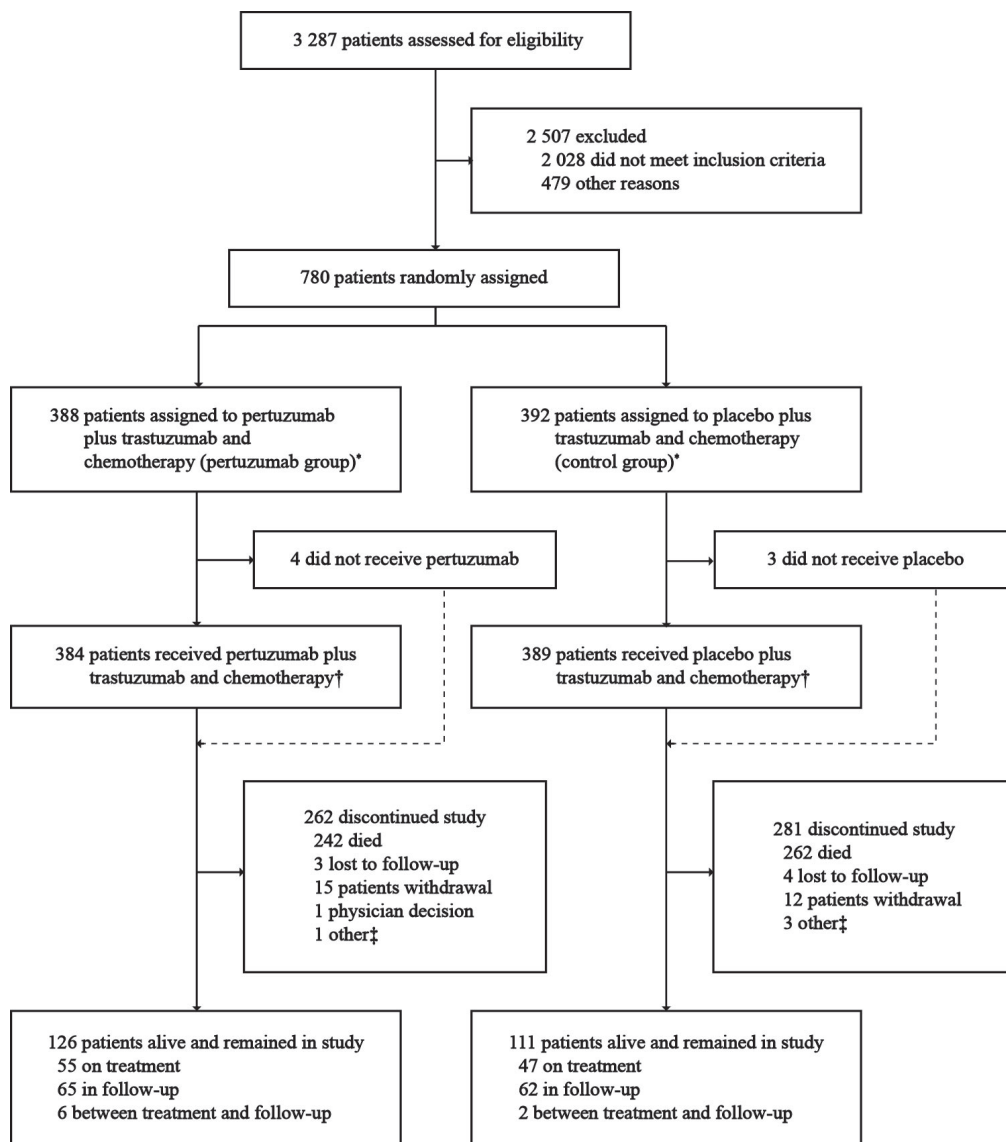


图2 JACOB研究患者入组情况

Fig. 2 Patients recruitment of JACOB study

*: ITT population. †: One patient assigned to the placebo group received one dose of pertuzumab in error and was included in the safety population for the pertuzumab group; Final safety population: pertuzumab (n=385), placebo (n=388). ‡: These patients were enrolled in the study but were subsequently identified as ineligible and discontinued study participation without receiving any study treatment

两组分层后的亚组非常均衡，两组的主要的病理学类型是肠型，主要部位是胃部，ECOG评分1分占多数。

两组患者主要研究终点：试验组的中位OS为17.5个月，对照组为14.2个月，HR=0.84（95%：0.71~1.00），差异无统计学意义（P=0.057，图3）^[1]。

本研究的次要研究终点：试验组的中位PFS为8.5个月，对照组为7.0个月，HR=0.73（95%：0.62~0.86），差异有统计学意义（P=0.000 1）。

其他次要研究终点，客观缓解率分别为56.7%和48.3%，缓解持续时间分别为10.2和8.4个月，临床获益率分别为84.6%和81.3%。总的来说，试验组存在获益趋势，但由于主要研究终点未达到，这些指标仅作描述。

本研究的安全性分析显示，最常见的3~5级不良反应是中性粒细胞减少、腹泻和贫血。两组不良反应差异较大，大于5%的有腹泻、低钾血症和恶心。此外没有由腹泻导致的靶向治疗停止。两组因不良反应导致的中止靶向治疗的比例

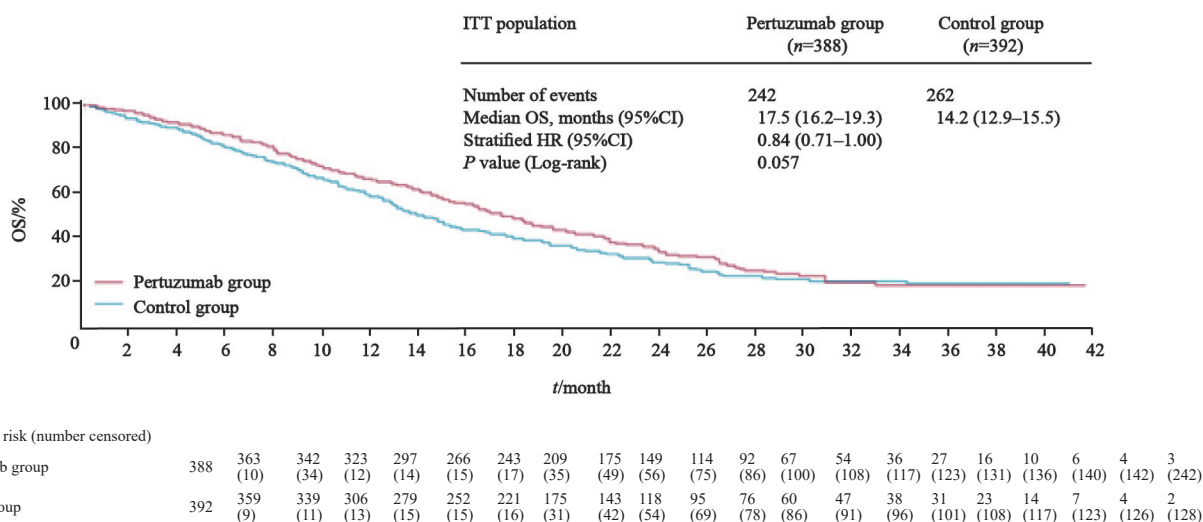


图3 主要研究终点OS的差异无统计学意义

Fig. 3 Primary end point OS showed no statistically significant differences between pertuzumab group and control group

相当, 均为2%。治疗相关的严重不良事件两组相当, 分别为12%和10%。两组无论是有症状还是无症状的LVSD患者, 生存质量评分差异均无统计学意义。

亚组分析显示, 整体上试验组略有获益趋势, 但差异无统计学意义。仅仅在女性、ECOG评分1分的亚组中, 试验组优于对照组。与ToGA研究不同的是, IHC分层的两组差异无统计学意义, 甚至未观察到IHC³⁺的人群有任何获益趋势。可能的原因是ToGA研究是靶向治疗+化疗对比单纯化疗, 而本研究是两种靶向治疗对比靶向治疗+化疗。

本研究的结论是pertuzumab联合trastuzumab和化疗一线治疗转移性HER2⁺胃及胃食管交界癌未能显著提高ITT人群OS [17.5个月 vs 14.2个月, HR=0.84 (95%CI: 0.71~1.00), P=0.057]。两组安全性相似。

4 讨论

首先, 在生物学特性上, HER2在胃癌中不同于乳腺癌, 主要表现在3个方面: ① 不均质性 (高扩增 vs 无扩增, IHC vs FISH, 原发灶 vs 转移灶, 穿刺标本 vs 切除标本); ② 膜染色 (不完全的膜染色); ③ 低蛋白表达。由于不均质性, 病理检验中IHC和FISH检测, 原发灶组织和

转移灶组织, 以及穿刺标本和切除标本均有可能存在差异^[6]。本研究入组的患者是经过病理学诊断的原发灶或转移灶。

不同癌症中HER2蛋白的表达情况、基因扩增和基因突变的异同点见表2^[4]。由表可见, 乳腺癌的表达是比较一致的, 蛋白的过表达和基因扩增的吻合率很高, 而在胃癌中过表达和基因扩增差异较大。胃癌临床诊断中是采用IHC检测、FISH验证的方法。而乳腺癌有其一阳性即可。HER2信号通路在两种癌中的作用与地位不同。HER2阳性的胃癌, 也并非由HER2单独驱动的。潜在获益亚组需要被进一步鉴别。

《HER2阳性晚期胃癌分子靶向治疗的中国专家共识(2016版)》罗列了II/III期临床试验的trastuzumab联合不同化疗方案一线或二线治疗HER2阳性胃癌的生存数据^[7], 本试验承袭ToGA研究, 化疗方案是5-FU联合顺铂。而双靶向联合化疗, 化疗方案的更换带来生存获益的不同也未可知。

其次, 本研究在研究设计上, 主要研究终点OS的P值接近临界值, 而次要研究重点PFS的P值很小。由于最开始设计的时候采用的Hierarchical的层次设计, 需要对所有的研究假设预先设定分析顺序, 从第1个分析开始, 每次都采用同1个 α

表2 各类实体肿瘤中HER2过表达、突变和扩增率

Tab. 2 Rate of HER2 overexpression, mutation and amplification in the principal solid tumors

Cancer	Mutation/%	Overexpression/%	Amplification/%	HER2 positive/%
Bladder	~4	23-80	0-32	-
Micropapillary carcinoma	-	-	15-42	-
Typical carcinoma	-	-	~9	-
Breast	~2	15-20	15-20	15-20
Colorectal	~5	-	15-20	5-43
Gastric plus gastroesophageal junction	~2	7-34	8-27	-
Diffuse type	-	-	-	2-6
Intestinal type	-	-	-	21-32
Mixed type	-	-	-	5-20
Lung	~2	11-32	2-23	-
Adenocarcinoma	-	-	-	29-35
Large cell carcinoma	-	-	-	0-20
Squamous cell carcinoma	-	-	-	1-18
Ovary	~1	9-37	5-27	-
Salivary gland	~0.5	-	-	-
Adenoid cystic carcinoma	-	-	-	7-56
Mucoepidermoid carcinoma	-	-	-	30-38
Terminal duct carcinoma	-	-	-	23-89

值，不需要拆分 α 。一旦出现阴性结果，分析便终止。本研究中即使在后续次要研究终点PFS中发现差异有统计学意义，但是整个研究仍然是阴性结果。如果在研究设计时把PFS或和OS共同作为主要研究终点，在最终报道时至少可以保有一个PFS阳性结果。事实上，如果在进展期得到的获益能够保持不变地传递到OS上来说，由于PFS比OS的时间更短，因此PFS的获益更可能出现一个阳性的结果。因此在研究时如果采用Hierarchical的设计，不妨可以将PFS置于OS之前。还有一种是采用Basic Bonferroni的方法。在不同研究假设之间简单拆分 α 值， α 可以平均分配，也可以根据研究终点的重要性和达到的容易程度不平均分配。Basic Bonferroni应用简单，可以很好地控制总体的假阳性概率，但是却是最保守的一种方法。但是无论采用哪种方法，在最初研究设计时都不能很好地判断哪种研究方法更能得出一个阳

性的结果，事后的评论仅可作为未来研究设计的参考。而且本研究的绝对获益较小，阴性结果也是具有临床意义的结果。

综上所述，本研究结果引发的思考包括：

① HER2在胃癌中异质性强，给临床HER2阳性的检测带来困难和不确定性，另外由于本试验检测原发部位和转移部位的病理未能详细分层，因此由于这些原因带来的OS的不准确性是存在的，找到合适的获益亚组是需要进一步探索的；② 本试验双靶向都是抗HER2通路，针对不同靶点的双靶联合提高这类患者的生存期值得探索；③ 选择一个合适的主要研究终点、采用适合的多重比较策略，有时候可能会使同样的结果呈现出不一样的结局；④ 但研究是否有意义不能仅以获益是否有统计学意义而论，主要还是应该以实际临床的需求和真实获益为主。

本研究有预设的探索性分析，收集很多的标

志物, 包括但不限于HER2受体、HER2配体、ERCC和HER2家族通路有关的其他标志物等, 将来也可能对于潜在的bio-marker进行分析, 但迄今为止尚未见更进一步的报道。

[参 考 文 献]

- [1] TABERNERO J, HOFF P M, SHEN L, et al. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(10): 1372-1384.
- [2] BANG Y J, Van CUTSEM E, FEYEREISLOVA A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2010, 376(9742): 687-697.
- [3] KANG Y, RHA S Y, TASSONE P, et al. A phase II a dose-finding and safety study of first-line pertuzumab in combination with trastuzumab, capecitabine and cisplatin in patients with HER2-positive advanced gastric cancer [J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(4): 660-666.
- [4] MARTIN V, CAPPUZZO F, MAZZUCHELLI L, et al. HER2 in solid tumors: more than 10 years under the microscope; where are we now? [J]. *Future Oncol*, 2014, 10(8): 1469-1486.
- [5] SWAIN S M, BASELGA J, KIM S, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(8): 724-734.
- [6] WAKATSUKI T, YAMAMOTO N, SANO T, et al. Clinical impact of intratumoral HER2 heterogeneity on trastuzumab efficacy in patients with HER2-positive gastric cancer [J]. *J Gastroenterol*, 2018, 53(11): 1186-1195.
- [7] 张俊, 秦叔逵. HER2阳性晚期胃癌分子靶向治疗的中国专家共识 (2016版) [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2016, 21(09): 831-839.

(收稿日期: 2018-11-15 修回日期: 2018-11-20)