

PARP抑制剂治疗卵巢癌的应用现状及进展

郑建勋, 马彩玲*

新疆医科大学第一附属医院妇科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年5月16日; 录用日期: 2023年6月9日; 发布日期: 2023年6月20日

摘要

随着聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂(PARP抑制剂)的出现,很大程度上改善卵巢恶性肿瘤患者的无进展生存时间总的存活率,本文主要介绍了PARP抑制剂的作用机制,市场上常见的几种PARP抑制剂,及其适应症以及未来PARP抑制剂的应用前景及其不足。

关键词

PARP抑制剂, 卵巢恶性肿瘤, 无进展生存期

Current Status and Progress of PARP Inhibitors in the Treatment of Ovarian Cancer

Jianxun Zheng, Cailing Ma*

Department of Gynecology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: May 16th, 2023; accepted: Jun. 9th, 2023; published: Jun. 20th, 2023

Abstract

With the emergence of poly ADP-ribose polymerase inhibitors (PARP inhibitors), the overall progression-free survival rate of patients with ovarian malignant tumors has been improved to a large extent. This mainly introduces the mechanism of action of PARP inhibitors, several common PARP inhibitors on the market, their indications, and the application prospects and shortcomings of PARP inhibitors in the future.

*通讯作者。

Keywords

PARP Inhibitor, Ovarian Malignancy, Progression-Free Survival

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

在初始阶段, 大部分的卵巢癌患者并没有明显的症状, 得到确诊的患者, 往往已经发展成为了晚期。在得到初始治疗后的患者, 其 3 年的累积复发率甚至高达 70%, 5 年总生存率甚至低于 50%。绝大多数的卵巢癌患者最终都表现的结局都是复发和转移, 而其中一类患者在进行包括含铂类化学药物治疗后, 距离其初始化疗时间甚至不足 6 个月便会复发, 称之为铂耐药, 往往预后不佳[1]。而大多数的卵巢癌患者最终都会进展为铂耐药。卵巢癌晚期患者在手术和(或)化疗完全缓解或部分缓解后, 通常会有补充性的治疗, 一般都会采用进一步的化药或靶向药物来进行维持治疗, 既通过完成手术(和)或化疗后达到最大程度的临床缓解, 包括完全或部分缓解等, 继续使用补充性的治疗, 来达到延缓疾病复发的目的, 最终达到延长无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)的目标, 来使得患者得到获益。针对卵巢癌, 其维持治疗一般分为一线维持(初始治疗后)和二线维持(复发治疗后) [2]。卵巢恶性肿瘤的病理类型绝大多数为上皮来源[3], 卵巢上皮性癌维持期的治疗手段, 随着医学的高速发展已与过去有了飞跃式的改变, 在既往通常使用贝伐珠单抗和(或)单纯使用含铂化疗药物, 以达到维持治疗的目的, 患者的收益有限。近年来聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)抑制剂的上市, 使得这种局面得到很大的改善。大量的临床试验证据表明, 在卵巢癌的一线维持阶段以及铂敏感复发的维持阶段, PARP 抑制剂均显著地延长卵巢癌患者的 PFS。PARP 抑制剂已经为探索卵巢癌维持期治疗的新模式提供了最有力的武器。美国食品药品监督管理局以及国家药品监督管理局(FDA)将 PARP 抑制剂作为用于卵巢癌维持治疗的一线药物[4]。而对于复发性卵巢癌, PARP 抑制剂与其他药物的联合方案也正在进行临床试验中。本文主要介绍了 PARP 抑制剂在卵巢癌维持治疗的现况、进展及应用前景。

2. PARP 抑制剂的药物机制

抑癌基因可以抑制肿瘤的生长, BRCA1/2 基因属于此类基因的一种, 在 DNA 损伤修复等方面均可以发挥重要作用。同源重组缺陷(homologous recombination deficiency, HRD)可以被 DNA 损伤后正常细胞的修复能力缺失所引起, BRCA 功能缺陷或其他相关基因突变及缺失, 都会造成双链断裂的 DNA 无法通过同源重组修复, 最终的结果是细胞的癌变。而在 DNA 碱基的修复过程中, PARP 酶发挥了关键的作用。在 HRD 的肿瘤细胞中, DNA 的双链存在修复缺陷, 而 PARP 抑制剂使得单链无法正常修复, 这两种作用的同时障碍就会形成“合成致死”效应, 最终使得肿瘤细胞被消灭。PARP 抑制剂的捕获作用可能与该机制有关[5]。市面上以及出现了多种 PARP 抑制剂, 美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)、中国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)所批准的几种 PARP 抑制剂在种种方面均体现了其差异性所在, 包括且不限于生物利用度、血药发布浓度、药物半衰期等方面[5] [6]。

3. PARP 抑制剂相关研究

3.1. 奥拉帕利相关的临床研究

八十二个医疗临床中心、十六个国家进行的 Study19 试验(NCT00753545)旨在探索奥拉帕利的安全性和有效性[7], 这项研究第一次关注了 PARP 抑制剂对卵巢癌患者(铂敏感复发性)维持治疗的有效性, 共有 265 例卵巢癌患者被纳入这项试验, 所有的患者均被诊断为复发性浆液性卵巢癌, 且所有患者均为化疗后六个月内复发(铂敏感), 所有患者均进行随机分配接受奥拉帕利或者安慰剂治疗。结果表明, 两者的 OS、PFS 的表现有差异性, 其中 PFS 的差异性有统计学意义, 奥拉帕利组的中位 OS 为 29.8 个月(95% CI: 26.9~35.7 个月), 而安慰剂组的 OS 为 27.8 个月(95% CI: 24.9~33.7 个月), 由此可得奥拉帕利在延长患者 OS 方面有效(HR = 0.73, 95% CI: 0.55~0.96, $P = 0.025$)。相较对照组, 奥拉帕利组在延长患者 PFS 上同样有效(8.4 个月 vs. 4.8 个月), 13% 的患者无进展生存时间甚至长达 5 年, 与之相比, 安慰剂组只有 1% 的患者的无进展生存期达 5 年, 种种数据表明 BRCA 基因突变的患者在接受铂类药物联合化疗之后, 会从奥拉帕利的治疗中获益。欧洲妇瘤协作网(ENGOT)和国家卵巢癌调研组(GINECO)主导的 SOLO2 试验(NCT01874353), 将所纳入的 295 例 BRCA1/2 突变的患者进行奥拉帕利及安慰剂的药物随机分组, 这些患者均为铂敏感复发性卵巢癌, 结果显示, 奥拉帕利组与安慰剂组的中位 OS 分别为 51.7 个月和 38.8 个月, 而对于 BRCA 基因突变的亚组分析, 二者的中位 OS 分别为 53 个月和 37.0 个月, 这些所得到的数据提示奥拉帕利对 OS 可有效延长高达 15 个月(HR = 0.71, $P < 0.05$), 两组的生存率分别为 42.1% 和 33.2%。奥拉帕利对卵巢恶性肿瘤患者, 特别是铂敏感复发性的卵巢癌患者的长期受益, 这一结果提供了重要证据。与同源重组修复相关的非 BRCA 突变的其他基因异常同样可能造成同源重组修复缺陷。

3.2. 尼拉帕利的相关研究

尼拉帕利作为另一种 PARP 抑制剂, 相比奥拉帕利, 有效性更强且表现为高选择性。尼拉帕利与其他 PARP 抑制剂相比, 具有更强的 DNA-PARP 复合物结合能力[8]。中国的研究者进行了 NORA 试验(NCT03705156) [9], 旨在评估尼拉帕利对中国的卵巢癌患者维持治疗的有效性及其安全性, 特别针对铂敏感复发性患者。试验共纳入了 265 例卵巢癌患者, 按随机分组给予尼拉帕利及安慰剂, 研究起始阶段的患者按照 300 mg 的起始剂量进行治疗, 而其余患者均被设定了个体化的起始剂量。该试验观察的主要结局终点为 PFS, 结果提示, 与安慰剂组相比, 尼拉帕利组的中位 PFS 显著延长(18.3 个月 vs. 5.4 个月, HR = 0.32, 95% CI: 0.23~0.45, $P < 0.0001$), 且该结果与 BRCA 的突变状态无关。该研究表明, 尼拉帕利可以有效延缓铂敏感复发卵巢癌患者复发的风险, 延长患者的 PFS。

4. PARP 抑制剂的治疗适应证

4.1. 初始治疗后的维持期治疗

初始治疗后的维持治疗适用于 II~IV 期初始治疗后完全缓解或者部分缓解的患者。根据初始化疗时有无同时联用贝伐珠单抗以及患者的 BRCA1/2 突变、HR 状态进行分层: 1) 对于初始化疗没有使用过贝伐珠单抗的患者, 同时为 BRCA1/2 胚系或体细胞突变的患者建议使用奥拉帕利(证据强度为 1 类证据)、尼拉帕利(证据强度为 1 类证据)或观察(指对于 II 期患者)。对于无 BRCA1/2 突变或未进行基因检测的患者, 采建议使用尼拉帕利或者观察。2) 初始化疗联用贝伐珠单抗的患者, 同时进行基因检测提示 BRCA1/2 胚系或体细胞突变者建议联用奥拉帕利 + 贝伐珠单抗(1 类证据), 但尚无此类患者使用 PARP 抑制剂单药维持治疗的临床试验证据。根据其他亚组观察到 PARP 抑制剂获益的结果, 给与此类患者奥拉帕利或尼拉帕利单药维持治疗可作为供选择的治疗方案。而对于无 BRCA1/2 突变或未进行基因检测的患者, 则

依据患者的 HR 状态进行 PARP 抑制剂的选择。建议行 HR 状态检测, 依据 HR 状态进行不同治疗方案, HR 功能正常或状态未知者建议使用贝伐珠单抗维持治疗, HR 缺陷者用贝伐珠单抗 + 奥拉帕利维持治疗[10]。

4.2. 持续性或复发性卵巢上皮性癌的治疗

1) 在初始治疗、维持治疗后疾病发生进展或完全缓解停化疗 6 个月以内疾病发生复发建议行对症支持治疗或参与临床试验, 治疗原则可参照铂耐药复发治疗。2) 对于完全缓解且停化疗时间 ≥ 6 个月复发: 若影像学证据(CT、MRI)提示疾病进展和(或)表现为临床复发的患者, 二次手术可作为可选的治疗方式。术后首选铂类联合化疗(1 类证据)或按复发治疗和(或)对症支持治疗, 若符合条件可参加临床试验。妇瘤专家认为贝伐珠单抗对于复发的卵巢癌患者可做为首选药, 铂耐药或铂敏感的患者均有效。另外, 姑息性局部放疗也被用于复发卵巢癌患者[10]。

4.3. 复发缓解后的维持治疗

复发治疗后病情部分缓解或者完全缓解的患者, 在使用铂类药物联合贝伐珠单抗的患者停止化疗后, 可继续使用贝伐珠单抗进行维持治疗。铂敏感复发的患者在完成 ≥ 2 线含铂化疗、且存在 BRCA 突变且无 PARP 抑制剂用药史的患者可使用尼拉帕利、奥拉帕利进行维持治疗。而对于既往使用过 PARP 抑制剂以及复发后有贝伐珠单抗使用史又再次使用 PARP 抑制剂的这部分患者, 尚无临床资料, 复发治疗后的维持治疗不推荐 PARP 抑制剂联合贝伐珠单抗[10]。

5. 展望

PARP 抑制剂以进入我国市场上多年, 大量的卵巢癌患者从中获益, 大量的临床试验正在进行中。这些试验正在为 PARP 抑制剂治疗卵巢癌的有效性 & 超适应症应用提供临床依据, 其中包括真实世界研究等一系列研究。一项真实世界研究博表明: 奥拉帕利在一线维持治疗时获得的 PFS 较后线治疗时更长, 分别在 9~10 个月之间和 3~3.1 个月之间。一项多中心大样本的奥拉帕利治疗卵巢癌患者的研究中, 共有 251 例患者被纳入, 使用奥拉帕利在卵巢癌患者一线维持治疗的肿瘤无进展生存率(12 个月)为 87.6%, 奥拉帕利单药或联合抗血管生成药物例如贝伐珠单抗用于复发卵巢癌后线治疗的 ORR 为 37.1% [11]通过这些真实世界研究我们能够明确 PARP 抑制剂对于我国患者的真实疗效。目前, 更多的真实世界研究仍在进行中, 包括中国患者对于 PARP 抑制剂应用的最佳适应症、有效性、不良反应等问题亟待解决。除此之外, 还有一系列问题, 例如, 对于无 BRCA1/2 且 HR 功能正常的患者, 如何提高其 PARP 抑制剂的疗效? 研究表明 PARP 抑制剂与免疫治疗存在协同作用[12] [13], 能否利用 PARP 抑制剂联合免疫检查点抑制剂来增加对新发现的卵巢癌患者的疗效? 既往试验提示, 曾接受过奥拉帕利维持治疗的卵巢癌复发患者, 再次使用奥拉帕利治疗, 其 PFS 仍有延长, 但该研究未纳入中国人群, 需要中国的研究者提供相关临床数据来支持其论点。PARP 抑制剂的耐药性也是需要解决的问题, 目前的耐药机制包括 PRPA1 蛋白表达量的改变、BRCA1/2 突变复原、替代性的 DNA 修复通路的激活等。与此对应也提出了一系列治疗方案来尽可能地推迟 PARP 抑制剂的耐药时间, 例如与其他药物联用来增加 PARP 抑制剂的敏感性, 例如 c-Met 抑制剂和 PI3K 抑制剂等。这些方案都为 PARP 抑制剂的长期持续应用提供了可能性。综上所述, 凭借其优良的疗效和安全性, PARP 抑制剂在卵巢癌维持治疗领域拥有广泛的应用前景。

参考文献

- [1] 余敏华, 金明珠, 狄文. Parp 抑制剂卵巢癌治疗研究进展[J]. 现代妇产科进展, 2021, 30(6): 470-474.
- [2] 周琦, 吴小华, 刘继红, 等. 中国卵巢上皮性癌维持治疗专家共识(2019) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019,

35(6): 655-659.

- [3] 李晶, 吴妙芳, 林仲秋. 《FIGO 2021 妇癌报告》——卵巢癌、输卵管癌、腹膜癌诊治指南解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(3): 301-309.
- [4] 刘畅浩, 林少丹, 林仲秋. 《PARP 抑制剂在卵巢癌中的应用: ASCO 指南》解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(9): 835-839.
- [5] 中华医学会妇科肿瘤学分会, 孔北华, 刘继红, 等. 卵巢癌 PARP 抑制剂临床应用指南(2022 版) [J]. 现代妇产科进展, 2022, 31(8): 561-572.
- [6] 储慧慧, 刘倩. 卵巢癌临床治疗的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2021, 48(4): 443-447, 466.
- [7] Ledermann, J.A., Harter, P., Gourley, C., *et al.* (2016) Overall Survival in Patients with Platinum-Sensitive Recurrent Serous Ovarian Cancer Receiving Olaparib Maintenance Monotherapy: An Updated Analysis from a Randomised, Placebo-Controlled, Double-Blind, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **17**, 1579-1589. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30376-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30376-X)
- [8] Mirza, M.R., Monk, B.J., Herrstedt, J., *et al.* (2016) Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **375**, 2154-2164. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611310>
- [9] Wu, X.H., Zhu, J.Q., Yin, R.T., *et al.* (2021) Niraparib Maintenance Therapy in Patients with Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer Using an Individualized Starting Dose (NORA): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial. *Annals of Oncology*, **32**, 512-521. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.12.018>
- [10] 卢淮武, 吴斌, 许妙纯, 等. 《2022 NCCN 卵巢癌包括输卵管癌及原发性腹膜癌临床实践指南(第 1 版)》解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(3): 310-318.
- [11] Zheng, H., Gao, Y., Guo, H., *et al.* (2021) Real-World Experience of Olaparib Treatment in Patients with Ovarian Cancer: A Chinese Multicenter Study. *Molecular Cancer Therapeutics*, **20**, 1735-1742. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-20-1064>
- [12] Ding, L., Kim, H.J., Wang, Q., *et al.* (2018) PARP Inhibition Elicits Sting-Dependent Antitumor Immunity in Brcal-Deficient Ovarian Cancer. *Cell Reports*, **25**, 2972-2980.E5. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.11.054>
- [13] Shen, J., Zhao, W., Ju, Z., *et al.* (2019) PARPi Triggers the Sting-Dependent Immune Response and Enhances the Therapeutic Efficacy of Immune Checkpoint Blockade Independent of BRCAness. *Cancer Research*, **79**, 311-319. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-1003>