

文章编号:1003-6946(2023)01-0034-04

PARP 抑制剂在卵巢癌中的应用美国临床肿瘤学会指南快速更新推荐解读

王文翔^{1,2}, 段远琼¹, 尹如铁¹

(1.四川大学华西第二医院妇产科 出生缺陷与相关妇科疾病教育部重点实验室,四川 成都 610041;2.新乡市中心医院妇产科 新乡医学院第四临床学院,河南 新乡 453000)

中图分类号:R737.31

文献标志码:B

美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)于2020年发布了《PARP抑制剂在卵巢癌中的应用 ASCO 指南》,为聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly ADP ribose polymerase, PARP)抑制剂在卵巢癌中的规范应用提供指导^[1]。2022年9月基于最新公布且可能影响临床决策的几大研究数据更新, ASCO 对该指南进行了快速更新,并于2022年9月23日在《Journal of Clinical Oncology》在线发表^[2]。本文旨在对更新内容进行解读,以更好地指导临床实践。

1 更新背景

2005年首次证实 PARP 抑制剂与 BRCA1 及 BRCA2 突变之间存在“合成致死”效应, PARP 抑制剂相关的各期临床试验遍地开花。从2014年奥拉帕利获批应用于晚期 BRCA 突变铂敏感复发卵巢癌达到完全或部分缓解后的维持治疗,多个 PARP 抑制剂连续获批,从一线维持到后线治疗,尼拉帕利甚至无需考虑 BRCA 和同源重组缺陷(homologous recombination defect, HRD)状态。但随着时间的推移,多项临床研究累积数据的陆续发布,部分患者使用后的长期生存情况未达到研究初期所料。这些结果提示必须对 PARP 抑制剂的适用人群进行调整。ASCO 专家组对 ATHENA-MONO^[3]、ARIEL 4^[4]、SOLO 3^[5]、ENGOT-OV16/NOVA^[6]研究的最新临床数据,以及默沙东(GSK)新的处方信息进行审核讨论,对2020版 PARP 抑制剂的应用指南进行快速更新推荐(更新编号沿用原版顺序)。

2 更新的推荐

2.1 新诊断的卵巢癌 指南推荐 2.1:新诊断的 III~IV 期卵巢高级别浆液性或子宫内膜样癌患者,在一线含铂化疗达到完全或部分缓解后,应给予 PARP 抑制剂维持治疗。对 BRCA1 及 BRCA2 体系(sBRCA)或胚系(gBRCA)存在致病或可能致病变异的患者,可选择奥拉帕利(300 mg 口服,12 小时 1 次,连续 2 年)、尼

拉帕利(200~300 mg 口服,连续 3 年)或卢卡帕利(600 mg 口服,每天 2 次,连续 2 年),某些患者进行风险评估后也可延长治疗时间。对美国食品药品监督管理局(FDA)批准方法检测为 HRD 阳性患者,可以选择卢卡帕利或尼拉帕利。非 BRCA 突变和(或)HRD 阴性患者,尼拉帕利或卢卡帕利可能是一种治疗选择。(证据类型:基于循证证据,利大于弊;证据质量:高;推荐强度:强)。

指南解读:本更新推荐是基于 ATHENA-MONO^[3]、PRIMA^[7]、PRIME^[8]研究。2022年6月,ASCO 公布 ATHENA-MONO III 期国际多中心、双盲、随机对照试验(RCT)的最终结果,评估卢卡帕利单药对比安慰剂在新诊断为 III~IV 期、高级别原发性腹膜癌、输卵管癌或上皮性卵巢癌患者完成一线含铂治疗达到完全或部分缓解后进行维持治疗的疗效。结果显示:接受卢卡帕利维持治疗组的中位无进展生存期(PFS)显著延长(中位 PFS:20.2 个月 vs 9.2 个月, $P < 0.0001$; HR 0.52, 95%CI 0.40~0.68),且与分子学特征无关。亚组分析显示,携带 BRCA 突变和 HRD 阳性患者 PFS 获益最为显著,同时 HRD 阴性也为可获益人群。

对比 2020 版指南,尼拉帕利的推荐从旧版的“所有患者应该”更新为基于 BRCA1 及 BRCA2 突变,HRD 阳性, BRCA 野生型(BRCAwt)和(或)HRD 阴性的不同,则强度推荐级别不同。HRD 阴性患者全部应用 PARP 抑制剂是否必要,回看尼拉帕利在全人群中开展的 PRIMA 和 PRIME 研究。在难治的 HRD 阴性患者中,2022 年欧洲肿瘤内科学会年会(European Society for Medical Oncology, ESMO)公布 PRIMA 研究数据更新(截止时间 2021 年 11 月)显示,尼拉帕利治疗组 PFS 延长了 3.0 个月(8.4 个月 vs 5.4 个月, $P = 0.0038$),2022 年美国妇科肿瘤学会(Society of Gynecologic Oncology, SGO)公布 PRIME 研究尼拉帕利组的中位 PFS 为 14 个月,安慰剂组为 5.5 个月。对比安慰剂组,差异有统计学意义,但在重复使用 PARP

基金项目:成都市科技局项目(编号:2021-YF05-01725-SN);河南省医学科技攻关计划联合共建项目(编号:LHGJ20210914)

通讯作者:尹如铁, E-mail: yrtt2013@163.com

抑制剂证据不足的情况下,HRD 阴性一线初治患者的获益程度不及铂敏感复发患者。所以,从长远临床获益及卫生经济学角度来看,HRD 阴性患者的一线维持治疗选择尼拉帕利需要谨慎评估。此外,PRIMA 在总体人群中平均随访时间 3.5 年,总生存期(OS)的成熟度为 41.2%,仍然不成熟。所以长远来看,HRD 阴性亚组卵巢癌患者,尼拉帕利或卢卡帕利可能仅仅是一种治疗的选择。

2.2 复发性卵巢癌 二线及以上的维持和治疗

2.2.1 指南推荐 3.0 既往没有接受过 PARP 抑制剂,且铂敏感复发性卵巢癌,无论 BRCA 状态,PARP 抑制剂单药二线及多线治疗可能作为一种选择提供给患者,治疗时间为疾病进展或最好的支持治疗后仍出现不可耐受的毒性反应。可选择药物:奥拉帕利(300 mg 口服,每天 2 次)、尼拉帕利(200~300 mg 口服,每天 1 次)或卢卡帕利(600 mg 口服,每天 2 次)。(类型:基于循证证据,利大于弊;证据质量:高;推荐强度:强)。

对于没有 sBRCA 或 gBRCA 突变的铂敏感复发性卵巢癌,选择尼拉帕利进行维持治疗前,应充分权衡潜在的 PFS 获益和可能的 OS 受损。(类型:基于循证证据,利大于弊;证据质量:低;推荐强度:中等)。

指南解读:本推荐更新是尼拉帕利在没有分子标志物的情况下进行维持治疗的风险,基于 ENGOT-OV16/NOVA 研究^[6]的 OS 数据。ENGOT-OV16/NOVA 是一项 III 期随机对照试验,评估尼拉帕利作为铂敏感复发性上皮性卵巢癌患者维持治疗的疗效,主要研究终点为 PFS,在 gBRCA 突变和非 gBRCA 突变队列均观察到尼拉帕利对比安慰剂显著延长 PFS。根据新的更新数据(数据截止日期:2021 年 3 月 31 日),次要研究终点 OS 在非 gBRCA 突变尼拉帕利治疗组和安慰剂对照组分别为 31.0 个月、34.8 个月(HR 1.06,95%CI 0.81~1.37)。NOVA 研究设计患者不可以交叉入组,但允许患者在疾病进展或退出研究后可接受 PARP 抑制剂治疗,同时数据进行删失逆概率加权处理(IPCW)。在 NOVA 研究中,安慰剂组约 25% 的患者接受了后线治疗,但仍有 28% 的患者存在数据缺失。基于统计学模型对数据进行的“填补”是否一定能反映出患者真实后线治疗情况,存在一定局限性,同时 OS 数据的成熟度也不够。指南更新提示,在非 gBRCA 突变队列和非 gBRCA 突变和(或)HRD 阴性组中选择尼拉帕利进行维持治疗应充分权衡潜在的风险和获益,应谨慎考虑。

为寻找可预测尼拉帕利不良反应发生的因素,在 NOVA 研究基础上开展的另一项探索性分析,采用快速调节剂量以减少不良反应(rapid adjustment of dose

to reduce adverse reactions,RADAR)的方法,确定了尼拉帕利最适给药剂量影响因素为基线体质量及血小板计数(PLT)。在此基础上,首个尼拉帕利针对中国人群铂敏感复发性卵巢癌的随机、双盲、对照、多中心 III 期临床试验-NORA 研究^[8],采取了个体化起始剂量(individualized starting dose,ISD),基线体质量<77 kg 或 $PLT < 150 \times 10^9/L$ 的受试者,采用 200 mg 每日 1 次;基线体质量 ≥ 77 kg 和 $PLT \geq 150 \times 10^9/L$ 的受试者,为 300 mg 每日 1 次。在全人群中,尼拉帕利治疗组和安慰剂对照组分别为 18.3 个月 vs 5.4 个月(HR 0.32,95%CI 0.23~0.45, $P < 0.0001$)。gBRCA 突变状态作为随机分层因素,gBRCA 突变亚组 PFS 延长更显著:与安慰剂组比较,尼拉帕利组目前仍未达到中位值 5.5 个月(HR 0.18,95%CI 0.10~0.34, $P < 0.0001$);非 gBRCA 突变亚组,尼拉帕利组对比安慰剂组 PFS 也有显著延长:11.1 个月 vs 3.8 个月(HR 0.39,95%CI 0.25~0.60, $P < 0.0001$)。关于尼拉帕利在铂敏感复发性卵巢癌患者中国人群中 OS,我们期待后续的长期随访数据。

2.2.2 指南推荐 3.1 和 3.2 PARP 抑制剂单药不应作为常规用于铂敏感复发性卵巢癌患者的治疗。(类型:基于循证证据,利大于弊;证据质量:中等;推荐强度:中等)。

随着铂敏感复发性卵巢癌患者使用 PARP 抑制剂多个临床研究的数据更新,应该对特定人群(BRCA 突变、既往未使用 PARP 抑制剂、铂敏感、后线治疗)个体化选择 PARP 抑制剂治疗,需同时评估风险、收益及患者偏好。

指南解读:本推荐从旧版的“应该推荐”更新为“不应常规推荐”,证据来源于 ARIEL 4^[4]、SOLO 3^[5]、ENGOT-OV16/NOVA^[6]铂敏感复发性卵巢癌中长期数据及安全性评价结果。

ARIEL 4 是一项开放、随机、对照、III 期临床研究,纳入人群为携带 BRCA1 及 BRCA2 突变、复发且既往接受过二线及以上化疗的高级别上皮性卵巢癌,评估卢卡帕利对比化疗的疗效差异。在次要研究终点 OS 进行评价(70%死亡事件报告),随机分配至卢卡帕利组的患者存在 OS 损害(即晚期患者死亡风险更高)。在意向治疗人群中,卢卡帕利组与化疗组中位 OS 分别为 19.4 个月和 25.4 个月(HR 1.31,95%CI 1.00~1.73, $P = 0.0507$)。在审查 ARIEL 4 试验 OS 数据后,美国 FDA 于 2022 年 6 月 10 日撤销了卢卡帕利作为治疗二线及以上化疗后携带 BRCA 突变卵巢癌的适应证^[9]。

SOLO 3 试验是一项开放标签 III 期临床试验,纳入 gBRCA 突变且既往接受过 ≥ 2 线铂类化疗的铂敏

感复发性卵巢癌患者,评价奥拉帕利对比非铂类单药化疗的疗效。SOLO 3 试验的最终分析结果显示,两组 OS 差异无统计学意义,奥拉帕利组与化疗组的中位 OS 分别 34.9 个月和 32.9 个月(HR 1.07, $P = 0.71$)。亚组分析中,既往接受三线及以上化疗的试验组患者存在 OS 的损害,奥拉帕利组与化疗组的中位 OS 分别为 29.9 个月和 39.4 个月(HR 1.33, 95%CI 0.84~2.18)。基于该临床数据,奥拉帕利药物制造商阿斯利康于 2022 年 8 月 26 日主动撤回其适应证,即不再被用于既往接受三线及以上化疗,并携带 BRCA 突变的复发性晚期卵巢癌的单药治疗。

鉴于卢卡帕利和奥拉帕利在晚期上皮性卵巢癌后线治疗适应证的撤回,尼拉帕利也于 2022 年 9 月 14 日主动要求撤回其用于治疗 HRD 阳性,既往曾接受过三线及以上化疗的晚期铂敏感复发性上皮性卵巢癌的适应证。

随着 PARP 抑制剂在后线治疗数据积累成熟,晚期卵巢癌患者应用 PARP 抑制剂甚至存在 OS 的损害,ASCO 迅速对不同状态的铂敏感复发患者使用 PARP 抑制剂提出警示,强调在使用前应该充分评估,个体化决策,见表 1。

表 1 PARP 抑制剂在卵巢癌治疗中的应用

卵巢癌治疗周期	初治确诊	一线治疗结束	铂敏感复发	后线治疗结束	铂耐药复发
标准治疗	紫杉醇联合卡铂±贝伐珠单抗	贝伐珠单抗维持治疗	含铂化疗±贝伐珠单抗	贝伐珠单抗维持治疗	化疗±贝伐珠单抗
PARP 抑制剂推荐	Ⅲ~Ⅳ期 PARP 抑制剂维持治疗, Ⅲ~Ⅳ期化疗±贝伐珠单抗→ PARP 抑制剂±贝伐珠单抗	Ⅲ~Ⅳ期 PARP 抑制剂维持治疗, Ⅲ~Ⅳ期化疗±贝伐珠单抗→ PARP 抑制剂±贝伐珠单抗	PARP 抑制剂维持治疗 ^①	PARP 抑制剂维持治疗	不推荐

①铂敏感复发性卵巢癌中使用 PARP 抑制剂的临床研究数据不断更新,所以在特定人群(BRCA 突变、既往未使用 PARP 抑制剂、铂敏感、后线治疗)选择 PARP 抑制剂治疗应个体化,同时对风险、获益及患者偏好进行评估

2.2.3 指南推荐 3.3 PARP 抑制剂单药治疗不推荐用于 BRCAwt 或铂耐药复发性卵巢癌患者。(类型:基于循证证据,利大于弊;证据质量:高;推荐强度:强)。

指南解读:本指南更新在单药治疗,取代旧版“治疗”。对于 PARP 抑制剂的获益人群主要为 BRCA 突变和 HRD 阳性患者,在 BRCAwt 或铂耐药的卵巢癌治疗中,PARP 抑制剂单药的临床研究并没有取得获益,甚至比化疗结局更差。针对铂耐药复发卵巢癌,不论治疗线数,均没有标准的治疗策略,NCCN 指南推荐铂耐药复发患者进行临床试验或者复发治疗,复发治疗的选择包括无铂单药化疗或者根据生物标志物选择靶向去化疗方案。ARIEL 4 研究对不同铂状态进行亚组分析,在铂耐药组 PFS 卢卡帕利组与化疗组相当(6.4 个月 vs 5.7 个月),关于耐药的生物学基础和最

佳的治疗顺序仍在进一步探索中,但目前 OS 数据证实卢卡帕利单药治疗不适合用于铂耐药患者。帕米帕利在国内进行 BGB-290-102 研究中,铂耐药患者($n = 19$)接受帕米帕利治疗的客观缓解率为 31.6%,疾病控制率 94.7%,在国内获批了治疗铂耐药复发性卵巢癌的适应证,但入组患者少,数据时间短,期待其长期研究数据。

随着基因检测结果作为伴随诊断纳入卵巢癌治疗布局,ASCO 指南根据肿瘤标志物情况对于不同 PARP 抑制剂的推荐证据级别进行明确分层,见表 2。PARP 抑制剂不推荐与化疗联合使用,亦不推荐单药治疗。值得注意的是,生物标志物 HRD 评分作为卵巢癌伴随诊断时,尼拉帕利采用 Myriad MyChoice,卢卡帕利采用 Foundation One CDx,奥拉帕尼暂无 HRD 人群数据。

表 2 ASCO 对不同 PARP 抑制剂的推荐

证据级别	初治缓解后维持			后线缓解后维持 ^②		
	gBRCA 和 sBRCA	HRD 阳性	BRCAwt	gBRCA 和 sBRCA	HRD 阳性	BRCAwt
推荐	奥拉帕利 奥拉帕利±贝伐珠单抗 ^① 尼拉帕利 卢卡帕利	尼拉帕利 卢卡帕利	-	奥拉帕利 尼拉帕利 卢卡帕利	-	-
可以	-	-	尼拉帕利 卢卡帕利	-	尼拉帕利 卢卡帕利	尼拉帕利
谨慎	-	-	-	-	-	-

①化疗结束后,继续使用贝伐珠单抗(1 年)和奥拉帕利(2 年);②既往未使用过

目前 PARP 抑制剂在卵巢癌中有多项临床研究尚在进行中,包括评估尼拉帕利在晚期卵巢癌新辅助治疗的价值探索(NANT 研究),尼拉帕利联合贝伐珠单抗在初治卵巢癌缓解后进行维持治疗 OVARIO 研究,尼拉帕利联合安罗替尼在铂耐药复发性卵巢癌 ANNIE 研究,以及以生物标志物驱动的不同联合用药方案治疗铂耐药复发性卵巢癌的前瞻性、开放、多中心伞式试验的 BRIGHT 研究,化疗、PARP 抑制剂、免疫抑制剂排列组合,探索铂耐药卵巢癌的联合治疗策略。相信随着长期随访数据的不断更新,应该对 PARP 抑制剂的适应人群进行充分动态评估,本快速更新指南对证据级别及建议措辞态度明确,强调基于循证医学证据进行个体化治疗方案的决策,对于我们的临床实践具有重要的指导价值。

参 考 文 献

- [1] William PT, Christina L, Annie E, et al. PARP inhibitors in the management of ovarian cancer; ASCO guideline [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2020, 38(30):3468-3493.
- [2] William PT, Christina L, Elise CK. Poly (ADP-Ribose) polymerase inhibitors in the management of ovarian cancer; ASCO guideline rapid recommendation update [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2022, 40(33):3878-3881.
- [3] Bradley JM, Christine P, Myong CL, et al. A randomized, phase III trial to evaluate rucaparib monotherapy as maintenance treatment in pa-

- tients with newly diagnosed ovarian cancer (ATHENA MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45) [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2022, 40(34):3952-3964.
- [4] Oza AM, Lisyanskaya AS, Fedenko AA, et al. Overall survival results from ARIEL4: a phase III study assessing rucaparib vs chemotherapy in patients with advanced, relapsed ovarian carcinoma and a deleterious BRCA1/2 mutation [R]. Paris; France. ESMO, 2022.
- [5] Zeneca A. Dear healthcare professional letter [EB/OL]. [2022-08-26]. <https://www.accc-cancer.org/docs/ossn-network/industry-news-announcements/solo3-dhcp.pdf>.
- [6] GSK. Dear health care provider letter (niraparib): important prescribing information [EB/OL]. [2022-09-14]. [https://www.zejulahcp.com/content/dam/cf-pharma/hcp-zejulahcp-v2/en_US/pdf/ZEJULA%20\(niraparib\)%20Dear%20HCP%20Letter%20November%202022.pdf](https://www.zejulahcp.com/content/dam/cf-pharma/hcp-zejulahcp-v2/en_US/pdf/ZEJULA%20(niraparib)%20Dear%20HCP%20Letter%20November%202022.pdf).
- [7] González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2019, 381(25):2391-2402.
- [8] Li N, Zhu J, Yin R, et al. Efficacy and safety of niraparib as maintenance treatment in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer using an individualized starting dose (PRIME Study): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [R]. Phoenix; Arizona. SCO, 2022.
- [9] Clovis Oncology. Dear health care provider letter [EB/OL]. [2022-06-10]. https://clovisoncology.com/pdfs/US_DHCPL_final_signed.pdf.

(收稿日期:2022-10-13;修回日期:2022-12-03)

发表学术论文“五不准”

中国科协、教育部、科技部、卫生计生委、中科院、工程院、自然科学基金会共同研究制定了《发表学术论文“五不准”》。

1. 不准由“第三方”代写论文。科技工作者应自己完成论文撰写,坚决抵制“第三方”提供论文代写服务。

2. 不准由“第三方”代投论文。科技工作者应学习、掌握学术期刊投稿程序,亲自完成提交论文、回应评审意见的全过程,坚决抵制“第三方”提供论文代投服务。

3. 不准由“第三方”对论文内容进行修改。论文作者委托“第三方”进行论文语言润色,应基于作者完成的论文原稿,且仅限于对语言表达方式的完善,坚决抵制以语言润色的名义修改论文的实质内容。

4. 不准提供虚假同行评审人信息。科技工作者在学术期刊发表论文如需推荐同行评审人,应确保所提供的评审人姓名、联系方式等信息真实可靠,坚决抵制同行评审环节的任何弄虚作假行为。

5. 不准违反论文署名规范。所有论文署名作者应事先审阅并同意署名发表论文,并对论文内容负有知情同意的责任;论文起草人必须事先征求署名作者对论文全文的意见并征得其署名同意。论文署名的每一位作者都必须对论文有实质性学术贡献,坚决抵制无实质性学术贡献者在论文上署名。

本“五不准”中所述“第三方”指除作者和期刊以外的任何机构和个人;“论文代写”指论文署名作者未亲自完成论文撰写而由他人代理的行为;“论文代投”指论文署名作者未亲自完成提交论文、回应评审意见等全过程而由他人代理的行为。