



· 综述 ·

# PARP抑制剂用于铂敏感复发卵巢癌患者维持治疗的血液学毒性概述

冯 征 综述, 吴小华 审校

复旦大学附属肿瘤医院妇瘤科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

**[摘要]** 卵巢癌是威胁女性健康和生命的重大疾病之一。近年来, 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂 [poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors, PARPi] 作为一类新型的靶向治疗药物为卵巢癌患者带来获益, 并被国内外多项临床指南、规范推荐用于铂敏感复发卵巢癌患者的维持治疗及术后的维持治疗。但与此同时带来的安全性问题, 尤其是血液学毒性值得关注。从作用机制、药代动力学出发, 对比目前已上市的3种PARPi的特征及其血液学毒性差异, 以期为复发性卵巢癌患者临床用药提供参考。

**[关键词]** 铂敏感复发; 卵巢癌; 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂; 血液学毒性

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.04.009

中图分类号: R737.31 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2020)04-0299-06

**Hematological toxicities of maintenance PARP inhibitors for patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer** FENG Zheng, WU Xiaohua (Department of Gynecological Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: WU Xiaohua E-mail: wu.xh@fudan.edu.cn

**[Abstract]** Ovarian cancer is one of the major health- and life-threatening diseases among females. In recent years, poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors (PARPi), as novel molecular-targeted therapy agents that bring benefits to ovarian cancer patients, have been recommended as maintenance therapy for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients and postoperative maintenance therapy by several clinical guidelines. However, the safety issues, especially the hematological toxicities of the drugs, should be carefully regarded. This review compared the pharmacological characteristics and hematological toxicities of three different PARPi, so as to provide more information of the clinical application for the recurrent ovarian cancer patients.

**[Key words]** Platinum-sensitive recurrence; Ovarian cancer; Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors; Hematological toxicity

卵巢癌是妇科癌症相关死亡最常见的原因, 2015年中国癌症统计数据显示, 中国每年卵巢癌新发病例5.21万人, 死亡病例2.25万人, 是威胁女性健康的重要疾病之一<sup>[1]</sup>。卵巢癌起病隐匿, 缺乏典型临床表现和早期诊断方法, 70%以上患者首诊即为晚期, 5年生存率长期停滞于30%~40%<sup>[2]</sup>。并且, 大多数患者在接受含铂化疗后仍会再次复发。随着复发次数增加, 患者疾病无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 逐次缩短, 最终会对铂类药物产生耐药, 使治疗难度增加, 进而严重影响患者的生活质量 (quality of life, QOL)<sup>[3]</sup>。因此, 在采用维持

治疗推迟复发时间、提高疗效的同时, 应关注其对QOL的影响。

近年来, 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂 [poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors, PARPi] 作为一类新型的卵巢癌分子靶向治疗药物, 经大量研究证实可显著延长复发性卵巢癌患者的PFS, 且具有较好的疗效和安全性, 目前已被国内外多项临床指南、规范推荐用于铂敏感复发卵巢癌患者的维持治疗及术后维持治疗<sup>[3-5]</sup>。其中代表药物奥拉帕利 (olaparib)、鲁卡帕利 (rucaparib) 和尼拉帕利 (niraparib) 已先后获美国食品药品监督管理局 (Food and Drug

Administration, FDA) 批准, 而奥拉帕利亦于2018年8月在中国大陆获批上市。本文拟从作用机制、药代动力学出发, 对比3种PARPi的特征及其血液学毒性差异, 以期为复发性卵巢癌患者临床用药提供参考。

### 1 作用机制

合成致死效应<sup>[6]</sup>: 正常细胞出现DNA损伤-单链断裂时, 可依赖聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 [poly (ADP-ribose) polymerase,

PARP] 蛋白通过碱基切除修复 (base excision repair, BER) 途径进行细胞修复。当PARPi作用于正常细胞时, PARP蛋白无法发挥作用, 抑制BER导致复制叉缩短, 进而形成双链断裂。此时, *BRC A1/2*可通过启动同源重组途径进行细胞修复。如果细胞存在同源重组修复缺陷, PARPi抑制BER导致的双链断裂将无法修复, 二者的“合成致死”效应最终导致细胞死亡 (图1)。

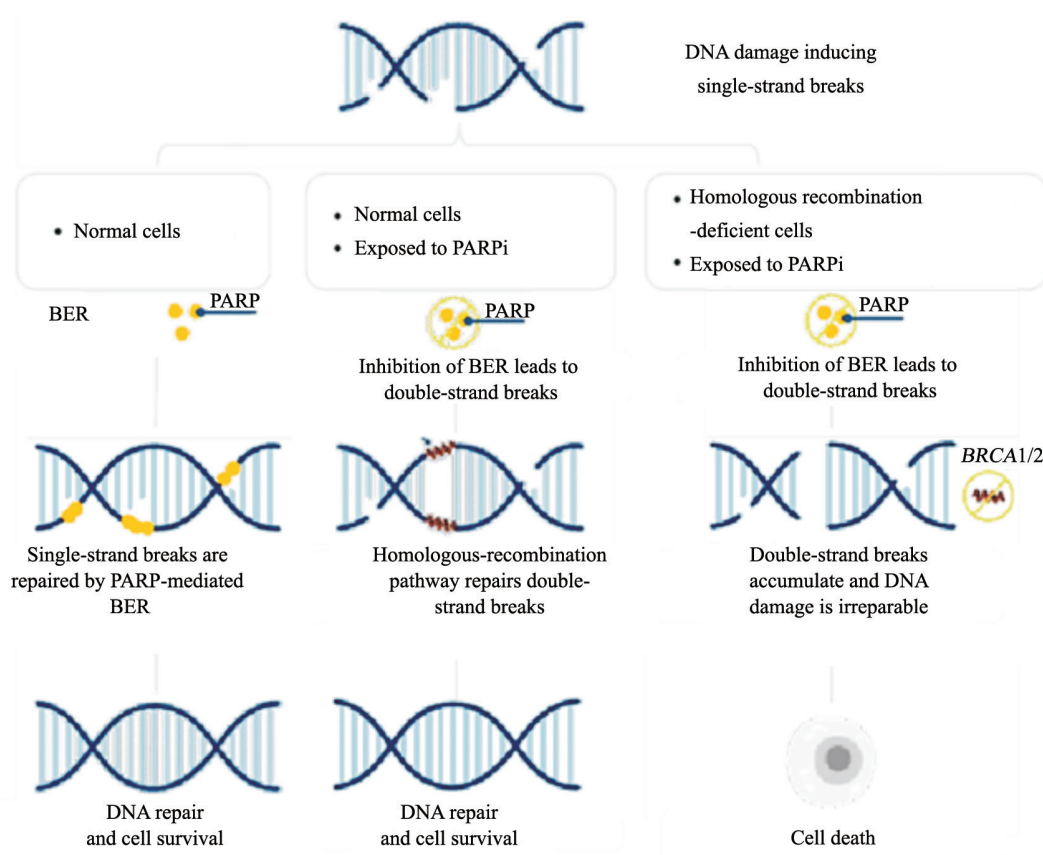
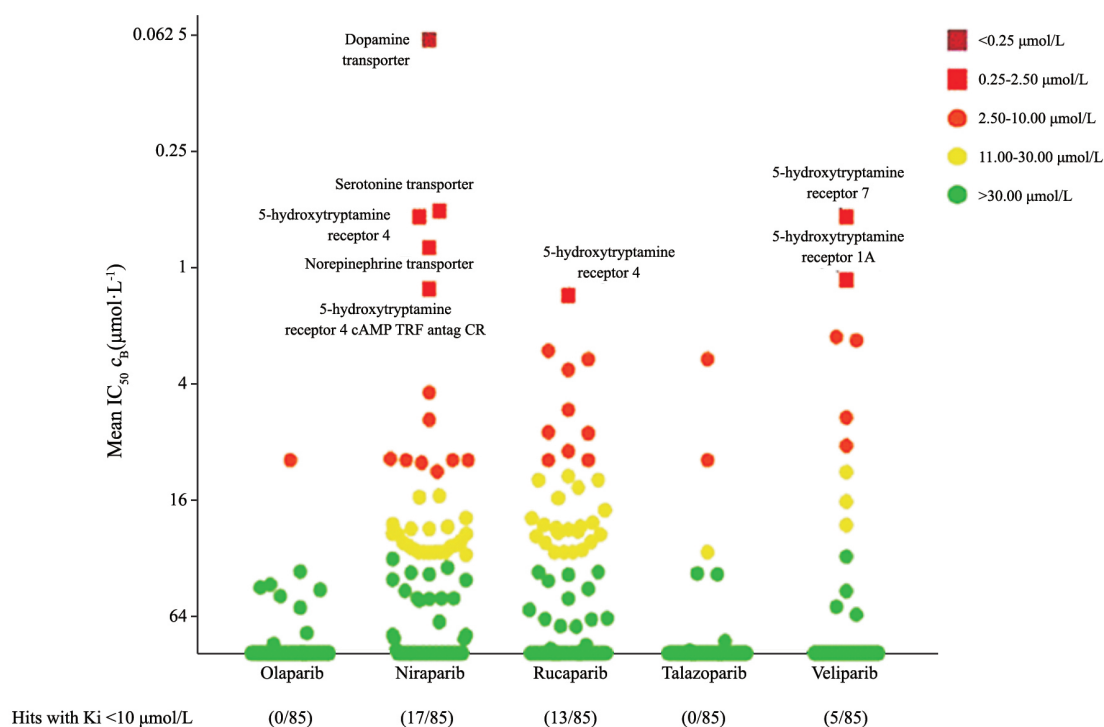


图1 合成致死效应

Fig. 1 Synthetic lethality

PARPi主要通过抑制PARP催化活性起到抗癌作用<sup>[7]</sup>。2018年美国癌症研究协会 (American Association for Cancer Research, AACR) 年会上发布的一项临床前研究指出, PARPi可靶向作用于PARP1、PARP2、PARP3和PARP13<sup>[8]</sup>。除DNA修复功能外, PARP在其他生理过程中亦起到重要作用。PARPi在较低药物浓度水平即可能引起PARP靶向外的功能蛋白抑制 (“脱靶作用”), 从而导致治疗相关的不良反应。PARP1在骨髓、血液系统中还参与调节细胞分化;

PARP2参与红细胞的分化, 相应地PARPi可能会引起贫血等不良反应的发生<sup>[9]</sup>。另外, PARP蛋白还是细胞凋亡caspase相关途径的作用底物, 与血小板产生相关, PARPi可能会增加血小板减少等不良反应的发生<sup>[10]</sup>。一项临床前研究头对头对比了5种获批上市或在研III期临床试验的PARPi性质<sup>[8]</sup>。其中, 奥拉帕利、鲁卡帕利和尼拉帕利在抑制PARP酶活性、PARP酶选择性较相似。但其次级药理作用对比显示, 奥拉帕利较鲁卡帕利和尼拉帕利有较少的脱靶作用 (图2)。

图2 PARPi的脱靶作用<sup>[8]</sup>Fig. 2 Off-target effect of PARPi<sup>[8]</sup>

除抑制PARP活性外，PARPi还可使PARP不能从DNA-PARP复合物中解离出来，从而阻断后续DNA的修复过程，起到抗癌作用。临床前研究对PARPi诱捕PARP与DNA结合的活性进行了对比分析，结果显示，奥拉帕利、鲁卡帕利和尼拉帕利的DNA-PARP诱捕活性都较相似<sup>[8]</sup>。

## 2 药代动力学特性

三种PARPi具有各自的吸收、分布、代谢和排泄特征。临床前研究还对相应PARPi在血液和骨髓（bone marrow, BM）的分布比例进行了对比<sup>[8]</sup>。结果显示，尼拉帕利的BM分布比例最高，而奥拉帕利的BM分布比例低于其他几种PARPi（图3）。研究者推测，这可能与奥拉帕利的低血液学不良反应相关。

### 2.1 吸收

奥拉帕利<sup>[11]</sup>与高脂肪餐食同服，药物达峰时间（ $T_{max}$ ）延迟2 h，但并不改变药物吸收程度[中位平均药时曲线下面积（area under curve, AUC）增加约20%]；其达峰浓度（ $C_{max}$ ）的中位时间为1.5 h。尼拉帕利<sup>[12]</sup>的绝对生物利用度约73%，口服给药后，3 h内达到 $C_{max}$ ；与高脂

肪餐食同服并不会影响其药代动力学。鲁卡帕利<sup>[13]</sup>的中位 $T_{max}$ 为1.9 h，中位绝对生物利用度36%；与高脂肪餐食同服， $C_{max}$ 增加20%，AUC增加38%， $T_{max}$ 延迟2.5 h。

### 2.2 分布

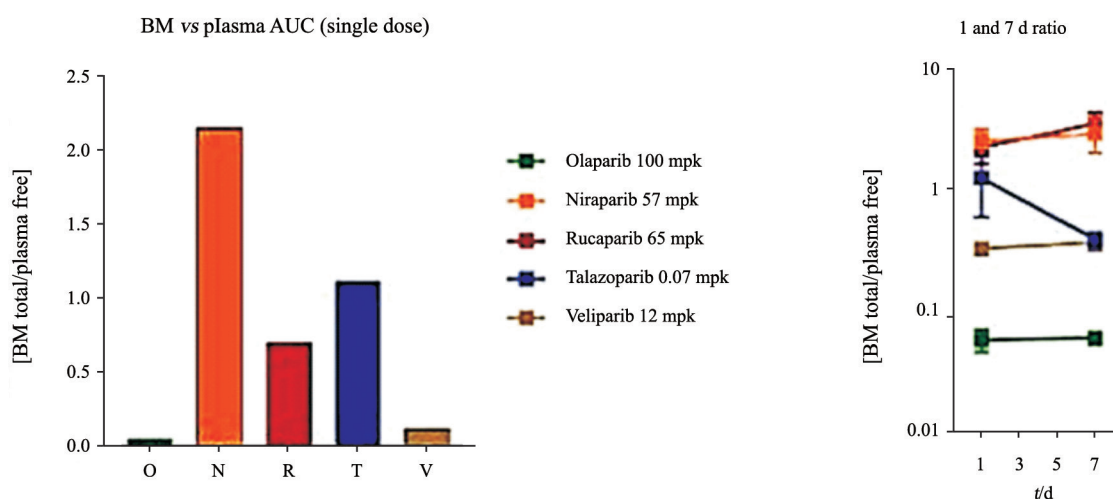
奥拉帕利<sup>[11]</sup>体外蛋白结合率接近82%，表观分布容积（ $V_d$ ）/ $F$ 为（ $167 \pm 196$ ）L（400 mg）。尼拉帕利<sup>[12]</sup>83%与血浆蛋白结合， $V_d$ 为（ $1220 \pm 1114$ ）L。鲁卡帕利<sup>[13]</sup>蛋白结合率为70%，优先分布于红细胞，血液vs血浆浓度比1.83。

### 2.3 代谢

奥拉帕利<sup>[11]</sup>和鲁卡帕利<sup>[13]</sup>分别经肝药酶CYP3A4和CYP2D6代谢。尼拉帕利<sup>[12]</sup>则主要通过羧酸酯酶代谢，生成无活性的代谢产物。

### 2.4 排泄

奥拉帕利平均半衰期为（ $11.9 \pm 4.8$ ）h，通过粪便和尿液代谢物排泄分别占42%和44%<sup>[11]</sup>。尼拉帕利平均半衰期为36 h，经粪便与尿液代谢物排泄的比例分别为38.8%与47.5%<sup>[12]</sup>。鲁卡帕利平均半衰期为17~19 h<sup>[13]</sup>。

图3 药物PARPi的骨髓vs血浆分布比例<sup>[8]</sup>Fig. 3 PARPi distribution proportion in bone marrow vs plasma<sup>[8]</sup>

### 3 PARPi维持治疗血液学毒性特征

PARPi维持治疗血液学毒性, 主要表现为贫血、中性粒细胞减少及血小板减少, 往往出现在治疗开始的早期, 几个月后恢复<sup>[14]</sup>。

SOLO2研究<sup>[15]</sup>结果发现, 奥拉帕利最常见的3/4级血液学毒性包括贫血(19%)、中性粒细胞减少(5%)、白细胞减少(2%)、血小板减少(1%)。因不良事件导致的中断剂量、减量和停药比例分别为45%、25%和11%。2019年第55届美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)报道, 中国人群使用奥拉帕利不良反应数据与既往报道一致。上述不良反应主要发生在服药前2~3个月, 处理后多可缓解, 且随着用药时间的延长, 不良反应发生逐渐减少。

ENGOT-OV16/NOVA试验<sup>[16]</sup>指出, 尼拉帕利组的≥3级血液学毒性表现为血小板减少(33.8%)、贫血(25.3%)、中性粒细胞减少(19.6%), 且大部分发生在治疗的前三个周期。因不良反应导致的中断剂量、减量和停药比例分别为69%、67%和15%。但针对NOVA研究进行的回顾性分析快速调节剂量以减少不良反应的研究(rapid adjustment of dose to reduce adverse reactions, RADAR)发现<sup>[17]</sup>, 体质量<77 Kg或血小板基线<150 000/ $\mu$ L的患者建议使用200 mg作为起始剂量, 可能安全性更好。

ARIEL3试验<sup>[18]</sup>结果显示, 鲁卡帕利的3/4级血液学毒性表现为贫血(19%)、中性粒细胞减少(7%)、血小板减少(5%), 因不良反应导致的中断剂量、减量和停药比例分别为64%、55%和13%。

一项纳入12项、共2 479例患者的Meta分析结果显示<sup>[19]</sup>, PARPi相关严重血液学毒性发生率分别为: 中性粒细胞减少32.9%(95% CI: 20.5%~48.3%), 血小板减少症15.9%(95% CI: 9.5%~25.4%)和贫血9.1%(95% CI: 5.1%~15.7%); 奥拉帕利与严重中性粒细胞减少风险增加有关, 尼拉帕利与严重血小板减少症、贫血和中性粒细胞减少风险增加有关。

此外, PARPi还可导致继发性血液系统肿瘤, 主要表现为骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)和急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML), 发生风险较低(0.5%~1.4%), 一旦确诊, 应立即停药<sup>[20]</sup>。

尽管PARPi治疗血液学毒性较为常见, 但其维持治疗并不影响卵巢癌患者的QOL。ENGOT Ov-21试验表明, 奥拉帕利在延长患者PFS的同时, 对健康相关的QOL无明显不利影响<sup>[14]</sup>。ENGOT-OV16/NOVA试验结果显示, 尼拉帕利治疗期和治疗进展前期, 总体QOL评分保持稳定<sup>[21]</sup>。

#### 4 PARPi血液学毒性的临床管理

既往研究指出,所有开始使用PARPi的患者或接受剂量调整的患者均应每月查血常规,以监测血液学毒性<sup>[20]</sup>。FDA推荐使用尼拉帕利的第一个月应每周复查监测血小板浓度。根据复旦大学附属肿瘤医院PARPi临床应用相关经验,建议初次使用PARPi或接受剂量调整的患者每周复查血常规,如存在血液学毒性但未达到暂停用药标准者,增加血常规检测频率。如血液学毒性继续加重至暂停用药标准,及时对症处理,并进行剂量调整或永久停药。待患者PARPi治疗剂量稳定后,可考虑每月复查血常规。针对应用PARPi不同等级血液学毒性[基于不良事件通用术语评价标准(CTCAE)5.0版]的处理如下所述<sup>[20]</sup>。

##### 4.1 贫血

(1) 1级:监测及继续PARPi治疗。

(2) 2级:① 暂停治疗最多28 d,每周监测血细胞计数,直至血红蛋白(hemoglobin, Hb)恢复至 $\geq 9$  g/dL;② 减量继续PARPi治疗;③ 如28 d后Hb未恢复至可接受的浓度则停药。

(3) 3级/4级:① 考虑输血;② 暂停治疗最多28 d;③ 减量继续PARPi治疗;④ 如已处于最低剂量,停药;⑤ 如28 d后Hb未恢复至可接受的浓度则停药。

##### 4.2 中性粒细胞减少

(1) 1级:监测及继续PARPi治疗。

(2) 2级:① 暂停治疗最多28 d,每周监测血细胞计数,直至中性粒细胞计数恢复至 $\geq 1\,500$ 个/ $\mu\text{L}$ ;② 减量继续PARPi治疗;③ 如28 d后中性粒细胞计数未恢复至可接受的浓度则停药。

(3) 3/4级:① 暂停治疗最多28 d;② 减量继续PARPi治疗;③ 如已处于最低剂量,停药;④ 28 d后中性粒细胞计数未恢复至可接受的浓度则停药。

##### 4.3 血小板减少

(1) 1级:① 首次发生(血小板 $<100\,000/\mu\text{L}$ ),根据血小板减少程度至少每周检测1次血细胞计数;暂停治疗最多28 d,每周监测血细胞计数,直至血小板恢复至 $\geq 100\,000/\mu\text{L}$ ;相同剂量或

减量继续PARPi治疗;如血小板 $<75\,000/\mu\text{L}$ ,减量。② 第二次发生(血小板 $<100\,000/\mu\text{L}$ ),暂停治疗最多28 d,每周监测血细胞计数,直至血小板恢复至 $\geq 100\,000/\mu\text{L}$ ;减量继续PARPi治疗;如血小板在28 d后未恢复至可接受的浓度或如已处于最低剂量,则停药。

(2) 2级:① 暂停治疗最多28 d,每周监测血细胞计数,直至血小板恢复至 $\geq 100\,000/\mu\text{L}$ ;② 减量继续PARPi治疗;③ 血小板 $<75\,000/\mu\text{L}$ ,减量。

(3) 3/4级:① 血小板浓度 $<100\,000/\mu\text{L}$ 或出血,输注血小板;② 减量继续PARPi治疗;③ 如已处于最低剂量,停药;④ 考虑中断抗凝药物和抗血小板药物。

#### 5 总结与展望

PARPi目前已被国内外多项临床指南、规范推荐用于复发性卵巢癌患者的维持治疗。由于维持治疗用药时间较长,在延长患者生存的同时,评估药物安全性显得尤为重要。奥拉帕利作为第一个在欧美上市、中国大陆上市的PARP1/2抑制剂,其累积病例数最多、安全性数据最全,为临床应用起到重要参考作用。而随着尼拉帕利、鲁卡帕利研究结果的更新,以及多项国内自主研发PARPi临床试验的开展,对PARPi血液学毒性的把控和处理将更加成熟,有利于医师指导患者安全使用PARPi,从中获得更多临床受益。

#### [参考文献]

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAAD P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] 张国楠, 石宇, 刘红. PARP抑制剂能开启卵巢癌治疗模式的新篇章吗? [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(1): 33-36.
- [3] 高庆蕾, 孔北华, 尹如铁, 等. PARP抑制剂治疗复发性卵巢癌专家共识 [J]. 现代妇产科进展, 2018, 27(10): 721-725.
- [4] NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology. Ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer. Version 1.2019-March 8, 2019.
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 卵巢癌诊疗规范(2018年版) [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(2): 87-96.
- [6] MCLORNAN D P, LIST A, MUFTI G J. Applying synthetic lethality for the selective targeting of cancer [J]. N Engl J Med, 2014, 371(18): 1725-1735.

- [ 7 ] VAN DER NOLL R, MARCHETTI S, STEEGHS N, et al. Long-term safety and anti-tumour activity of olaparib monotherapy after combination with carboplatin and paclitaxel in patients with advanced breast, ovarian or fallopian tube cancer [ J ] . *Br J Cancer*, 2015, 113(3): 396–402.
- [ 8 ] LEO E, JOHANNES J, IIIUZZI G, et al. LB-273: A head-to-head comparison of the properties of five clinical PARP inhibitors identifies new insights that can explain both the observed clinical efficacy and safety profiles [ J ] . AACR, 2018, Chicago.
- [ 9 ] LAFARGUE C J, DAL MOLIN G Z, SOOD A K, et al. Exploring and comparing adverse events between PARP inhibitors [ J ] . *Lancet Oncol*, 2019, 20(1): e15–e28.
- [ 10 ] DE BOTTON S, SABRI S, DAUGAS E, et al. Platelet formation is the consequence of caspase activation within megakaryocytes [ J ] . *Blood*, 2002, 100(4): 1310–1317.
- [ 11 ] ASTRAZENECA. Full prescribing information for lynparza (olaparib) [ EB/OL ] . [http://www.azpicentral.com/pi.html?product=lynparza\\_tb&country=us&popuP=no](http://www.azpicentral.com/pi.html?product=lynparza_tb&country=us&popuP=no).
- [ 12 ] TESARO. Full prescribing information for Zejula (niraparib) [ EB/OL ] . <https://www.zejula.com/prescribing-information>.
- [ 13 ] CLOVIS ONCOLOGY. Full prescribing information for rubraca (rucaparib) 2018 [ EB/OL ] . <http://clovisoncology.com/media/1094/rubracaprescribing-info.pdf>.
- [ 14 ] KIM G, ISON G, MCKEE A E, et al. FDA approval summary: Olaparib monotherapy in patients with deleterious germline BRCA-mutated advanced ovarian cancer treated three or more lines of chemotherapy [ J ] . *Clin Cancer Res*, 2015, 21(19): 4257–4261.
- [ 15 ] FRIEDLANDER M, GEBSKI V, GIBBS E, et al. Health-related quality of life and patient-centred outcomes with olaparib maintenance after chemotherapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and *BRC1/2* mutation (SOLO2/ENGOT Ov-21): a placebo-controlled, phase 3 randomised trial [ J ] . *Lancet Oncol*, 2018, 19(8): 1126–1134.
- [ 16 ] MIRZA M R, MONK B J, HERRSTEDT J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer [ J ] . *N Engl J Med*, 2016, 375(22): 2154–2164.
- [ 17 ] BEREK J S, MATULONIS U A, PEEN U, et al. Safety and dose modification for patients receiving niraparib [ J ] . *Ann Oncol*, 2018, 29: 1784–1792.
- [ 18 ] COLEMAN R L, OZA A M, LORUSSO D, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [ J ] . *Lancet*, 2017, 390(10106):1949–1961.
- [ 19 ] ZHOU J X, FENG L J, ZHANG X. Risk of severe hematologic toxicities in cancer patients treated with PARP inhibitors: a meta-analysis of randomized controlled trials [ J ] . *Drug Des Devel Ther*, 2017, 13(11): 3009–3017.
- [ 20 ] LAFARGUE C J, DAL MOLIN G Z, SOOD A K, et al. Exploring and comparing adverse events between PARP inhibitors [ J ] . *Lancet Oncol*, 2019, 20(1): e15–e28.
- [ 21 ] OZA A M, MATULONIS U A, MALANDER S, et al. Quality of life in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo (ENGOT-OV16/NOVA): results from a double-blind, phase 3, randomized controlled trial [ J ] . *Lancet Oncol*, 2018, 19(8): 1117–1125.

( 收稿日期: 2019-09-09 修回日期: 2019-10-14 )