

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.11.041

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.11.041>

## PARP 抑制剂联合抗血管生成剂在卵巢癌中的相关应用

陈洁 综述 张广美 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院妇科, 哈尔滨 150001)

**[摘要]** 多腺苷二磷酸核糖聚合酶[Poly (ADP-ribose) polymerase, PARP]抑制剂于2005年首次作为癌症靶向策略推出, 是利用合成致死率的第一个临床批准的药物。它们导致晚期卵巢癌的治疗发生重大变化, 并通过同源重组(homologous recombination, HR)途径改变了具有极端遗传复杂性和缺陷DNA修复的疾病的自然病史。PARP抑制剂与其他抗癌药的新型组合治疗具有挑战性, 在乳腺癌易感基因(breast related cancer antigens, BRCA)突变和野生型癌症中, PARP抑制剂和生物制剂的组合均表现出良好的耐受性和临床有效性。尤其对于PARP抑制剂联合抗血管生成剂针对卵巢癌的不同作用途径, 可能诱发更大的DNA损伤和HR缺乏。

**[关键词]** 卵巢癌; 乳腺癌易感基因突变; 多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂; 抗血管生成剂

## Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors combined with antiangiogenic agents for the treatment of ovarian cancer

CHEN Jie, ZHANG Guangmei

*(Department of Gynecology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)*

**Abstract** Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors are the first clinically approved drugs designed to exploit the synthetic lethality rate and were first introduced as a cancer targeting strategy in 2005. They have led to a major change in the treatment of advanced ovarian cancer and altered the natural history of diseases with extreme genetic complexity and defective DNA repair through the homologous recombination (HR) pathway. The novel combination therapies of PARP inhibitors with other anticancer drugs is challenging, and it seems that in the breast related cancer antigens (BRCA) mutation and wild type cancer, the combination of PARP inhibitor and biological agent shows good tolerance and Clinical effectiveness. In particular, different pathways of action of PARP inhibitors combined with anti-angiogenic agents against ovarian cancer may induce greater DNA damage and HR deficiency.

**Keywords** ovarian cancer; breast related cancer antigens mutation; poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors; antiangiogenic agents

收稿日期 (Date of reception): 2019-10-08

通信作者 (Corresponding author): 张广美, Email: [guangmeizhang@126.com](mailto:guangmeizhang@126.com)

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (8177101721). This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (8177101721).

卵巢癌是女性生殖系统肿瘤致死最常见的原因。目前卵巢癌治疗的最佳方法是手术与化学药物联合治疗, 其中手术的术式主要为肿瘤细胞减灭术, 化学药物治疗(以下简称化疗)主要为铂类和紫杉醇的结合。然而随着患者对化疗药物耐药性的逐渐增加, 卵巢癌患者术后化疗的疗效无明显改善, 患者的5年生存率无明显增加。因此, 需要新的治疗策略来改善卵巢癌患者的预后并克服耐药机制。靶向治疗是治疗这些患者的可行选择。特别是PARP抑制剂联合抗血管生成剂在卵巢癌中的治疗, 已被证明在随机临床试验中具有活性, 并已获得监管机构的批准。

首先, 在PARP抑制剂中部分药物已获得临床疗效。奥拉帕尼、卢卡帕尼和尼拉帕尼均获得了美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)和/或欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)批准治疗不同状态中的卵巢癌。Veliparib尚未获得批准, 其正在进行与化疗或靶向药物联合使用的研究阶段。PARP抑制剂最终改变了乳腺癌易感基因(breast related cancer antigens, BRCA)相关卵巢癌患者的治疗方式<sup>[1]</sup>。尤其对于BRCA 1/2突变的新诊断晚期卵巢癌患者中, 奥拉帕尼维持治疗在无进展生存期方面有显著获益, 据有关报道<sup>[1]</sup>, 奥拉帕尼组的疾病进展或死亡风险比安慰剂组低70%。在美国和欧洲, 奥拉帕尼已被批准用作对近期接受的铂类方案有应答、患铂类敏感型复发性卵巢癌患者的维持治疗(不论BRCA突变状态如何)。在美国, 奥拉帕尼还被批准用于已经接受 $\geq 3$ 线化疗, 且存在有害或疑似有害的生殖细胞BRCA突变的晚期卵巢癌患者(不论对铂类化疗敏感性如何)。美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南<sup>[1-3]</sup>指出, 对于铂类敏感型复发性卵巢癌患者, 不论BRCA突变状态如何, 应考虑PARP抑制剂维持治疗。

其次, 近十年来, 通过增加靶向药物(如抗血管生成剂), 复发性卵巢癌的治疗选择有所增加。贝伐单抗是一种结合血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的单克隆抗体, 是第一种被纳入卵巢癌治疗领域的抗血管生成剂。贝伐单抗的加入, 使卵巢癌患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)有了显著改善。现已经开发出了利用不同靶向血管生成作用机制的其他分子, 包括西地尼布。西地尼布是一种有效的VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂的口服抗肿

瘤药物, 在II期和III期研究中均显示出活性<sup>[4]</sup>。

## 1 PARP 抑制剂对卵巢癌的主要作用机制

### 1.1 抑制组织 DNA 修复

PARP是17个核蛋白家族, 具有共同的催化位点, 其使用NAD<sup>+</sup>作为辅助因子在特定受体蛋白上转移ADP-核糖组。在PARP成员中, PARP1/2参与复杂的DNA修复机制、染色质调节、有丝分裂、细胞死亡、端粒长度和细胞内代谢。单链DNA在正常情况下断裂细胞通过碱基切除修复途径修复, 其中PARP1/2具有关键作用。抑制这些蛋白质导致单链断裂积累, 并因此导致双链DNA断裂和细胞毒性。与PARP2不同, PARP1还可以介导双链DNA断裂和复制叉的损伤。因此, 抑制PARP1对于这些功能的损害至关重要<sup>[2,4-6]</sup>。

### 1.2 对卵巢癌细胞的细胞毒作用

PARP抑制剂本身可通过捕获PARP1和PARP2并形成复制叉障碍物PARP-DNA复合物, 从而直接形成细胞毒性。捕获的PARP-DNA复合物似乎比未修复的DNA单链断裂(DNA single strand breaks, SSB)更具细胞毒性, 并且捕获PARP的效力在各种PARP抑制剂中显著不同, 并且捕获能力与它们的催化抑制性质无关。这些观察结果可以解释当PARP抑制剂与化疗药物结合时协同作用的差异。如talazoparib在诱捕PARP-DNA复合物方面效果最好, 相比奥拉帕尼和卢卡帕尼联合使用烷基化剂和替莫唑胺的细胞毒性也大约高100倍<sup>[2,4-8]</sup>。

### 1.3 合成致死效应

近一个世纪以前, 遗传学家将合成致死率描述为两种非致死性缺陷结合并导致细胞死亡的情况。合成致死效应可广泛应用于具有同源重组(homologous recombination, HR)途径损伤的卵巢癌患者。HR途径损伤最常见的临床原因是BRCA1/2种系突变, 大概在9%和8%的卵巢癌中可以发现BRCA1/2种系突变。BRCA1/2蛋白一个是DNA双链断裂通过HR途径进行修复的重要蛋白。BRCA1/2是重要的卵巢癌抑癌基因, 若出现BRCA突变, 其HR途径就会出现损伤。当PARP抑制剂作用于带有BRCA突变的卵巢癌细胞时, 就会发生合成致死效应。种系BRCA突变的卵巢癌患者具有明显的临床行为特点, 主要包括卵巢癌起病年龄较小、高级别浆液性卵巢癌、晚期卵巢癌、对铂类

以及非铂类化疗药物有良好反应以及更好的临床治疗结果<sup>[9]</sup>。

## 2 抗血管生成剂对卵巢癌的作用机制

血管生成是肿瘤生长和转移必不可少的多步骤过程, 涉及内皮细胞的增殖, 迁移和毛细血管的形成。它负责通过相邻毛细血管中营养物质和氧气的扩散来促进肿瘤生长。低氧状态通过激活一种称为缺氧诱导因子1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor 1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )的蛋白来诱导促血管生成信号, 该蛋白进入细胞核并与另一种蛋白HIF-1 $\beta$ 形成复合物。HIF-1复合物可作为转录因子, 诱导许多与生长因子相关基因表达的上调, 如VEGF, 成纤维细胞生长因子2(fibroblast growth factor, FGF-2), 血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)及其受体, 及抗血管生成因子, 如血小板反应蛋白-1和血管抑素的下调。此外, HIF-1还通过基质重构因子(例如基质金属蛋白酶)和介导骨髓衍生细胞迁移/侵袭的因子[包括趋化因子受体(chemokine receptor, CXCR4)及其特异性配体], 还靶向参与血管生成过程不同步骤的其他基因, 基质细胞衍生因子-1(CXCR4/stromal cell derived factor, SDF-1)轴参与肿瘤新血管生成<sup>[2,10]</sup>。

在几种促血管生成因子中, VEGF一方面在血管内皮细胞的增殖、迁移和存活中起至关重要的作用, 另一方面通过对肿瘤细胞的直接自分泌作用导致肿瘤的生长和转移。另外, VEGF也参与了卵巢癌的腹膜转移和恶性腹水的形成, VEGF高表达与患者的生存呈负相关。鉴于血管生成和卵巢癌进展之间的联系, 许多抗血管生成药物目前正在开发中, 作为治疗疾病的晚期治疗方案<sup>[2,11]</sup>。

## 3 PARP 抑制剂与抗血管生成剂联合与抗卵巢肿瘤效能

PARP抑制剂与抗血管生成剂组合的主要原理: PARP抑制剂被证明可降低血管生成; 缺氧状态和血管内皮生长因子受体3(VEGFR3)抑制剂诱导HR修复蛋白质的下调, 如BRCA1/2和RAD51, 可以潜在增强PARP抑制剂的敏感性。但是, 缺氧还与HIF-1 $\alpha$ 上调有关, 因此缺氧可以间接导致血管生成抑制剂的耐药性。虽然PARP1参与了HIF-1 $\alpha$ 的稳定化, 但事实上抑制PARP可能会阻止HIF-1 $\alpha$ 积累, 从而导致靶向缺氧诱导的细胞凋亡<sup>[2,12]</sup>。

## 4 PARP 抑制剂联合抗血管生成剂治疗卵巢癌的临床试验

### 4.1 铂类敏感复发型卵巢癌的相关临床试验

在一项随机、开放的II期研究<sup>[13]</sup>(NCT01116648)中, 实验者以抗血管生成剂西地尼布和PARP抑制剂奥拉帕尼作为实验组, 以单独使用奥拉帕尼的为对照组。最初, 实验者记录奥拉帕尼和西地尼布在体外抑制卵巢癌细胞侵袭和微血管内皮细胞形成方面的临床前协同作用。根据BRCA突变状态(突变, 野生型, 未知突变类型)分层的90名伴有铂类敏感复发型高级别浆液性卵巢癌或子宫内膜样卵巢癌的女性被随机分配, 每日两次口服奥拉帕尼400 mg或每日两次口服奥拉帕尼200 mg加西地尼布每日30 mg。中期分析显示奥拉帕尼与西地尼布联合对比奥拉帕尼的PFS为17.7个月 vs 9.0个月(风险比0.42;  $P=0.005$ )。然而, 由于亚组的样本数量少, 这些结果的解释也是值得怀疑的。如果这项研究继续设计一个口服西地尼布的单臂实验作为实验组的参照, 可能会很有意思。事后探索性分析显示: 奥拉帕尼与西地尼布的组合与单独使用奥拉帕尼相比, 其组合的活性增加。并且对于野生型或未知BRCA状态的亚组患者, 中位PFS(16.5个月 vs 5.7个月; 危险比0.32;  $P=0.008$ )和客观缓解率(objective response rate, ORR; 76% vs 32%;  $P=0.006$ )均有明显改善。作者提出, 这种差异可能与奥拉帕尼和西地尼布在缺氧环境中协同作用更大有关, 这可能会改变DNA损伤反应基因的表达。在具有BRCA突变的患者中, 实验组的活性增加的趋势较小, PFS(19.4个月 vs 16.5个月)和ORR(84% vs 63%获益)受较小影响。总的来说, 似乎这种组合可以理想地保留给具有完整HR修复表型的患者。最后, 最新分析表明: 在整个研究人群中总生存时间(overall survival, OS)差异没有统计学意义(44.2个月 vs 33.3个月, 危险比0.64;  $P=0.11$ )。尽管如此, 70%的患者报告了III级或更高级别的不良事件, 包括高血压(41% vs 0%), 腹泻(23% vs 0%)和疲劳(27% vs 11%)。

目前还有其他正在进行的试验用于评估PARP抑制剂与抗血管生成剂的联合治疗。GY004试验(NCT02446600)以铂类敏感性复发性卵巢癌患者为实验人群, 将实验分为奥拉帕尼联合西地尼布组, 奥拉帕尼单药治疗组和标准的铂类治疗组。在相同的环境下, ICON 9试验(NCT03278717)正在研究使用西地尼布和奥拉帕尼双联药物与单药

奥拉帕尼的维持治疗。

#### 4.2 铂类耐药型卵巢癌的临床试验

对于铂类耐药性疾病, 目前正在进行3项II/III期临床试验。COCOS研究(NCT02502266)将患者随机分配为单药奥拉帕尼、单药西地尼布、奥拉帕尼联合西地尼布以及标准化疗。在OCTOVA研究(NCT03117933)中, 种系BRCA突变的参与者被分别随机分配到单药奥拉帕尼, 奥拉帕尼联合西地尼布, 或每周紫杉醇的治疗中。最后, 奥拉帕尼与西地尼布联合治疗的CONCERTO(NCT02889900)单臂试验仅纳入了至少3个化疗方案之后的BRCA野生型患者。

#### 4.3 贝伐单抗用于卵巢癌的临床试验

奥拉帕尼与贝伐单抗联合使用的安全性已在一项小型I期试验<sup>[14]</sup>中进行了检测。该实验以100, 200和400 mg剂量(每天2次)的奥拉帕尼胶囊制剂与10 mg/kg的贝伐单抗双周组合。招募了12名患者, 最常报告的毒性是I/II级恶心和疲劳。奥拉帕尼的II期实验推荐剂量为每天两次400 mg。根据这些结果, Platine, Avastin和OLAParib在第一期试验(也称为PAOLA-1, NCT02477644)中对经过前期铂化疗患者进行评估, 实验组为贝伐单抗联合奥拉帕尼, 对照组为贝伐单抗联合安慰剂。在PAOLA-1中, 使用贝伐单抗+奥拉帕尼一线维持治疗, 总入组人群PFS得以改善。BRCA突变及HRD(重组同源缺陷)阳性患者PFS获益大, 在BRCA阳性亚组中, 奥拉帕尼与贝伐单抗联合对比贝伐单抗单药的PFS为37.2个月 vs 21.7个月, 降低疾病进展和死亡的风险(69%, 危险比0.31)。在HRD(homologous recombination deficiency)阳性亚组中(HRD阳性约占新诊断的晚期卵巢癌的一半, 其中包括BRCA阳性患者), PFS为37.2个月 vs 17.7个月, 降低疾病进展和死亡风险(67%, 危险比0.33)。

AVANOVA(NCT02354131)是一项正在进行的II期试验<sup>[2,15]</sup>, 该实验对单药尼拉帕尼和尼拉帕尼联合贝伐单抗进行评估。根据myChoice HR缺陷评分评估了94名铂敏感型卵巢癌的登记女性。I期实验是一项剂量递增研究, 用于评估贝伐单抗联合尼拉帕尼组合的安全性和耐受性, 并推荐II期剂量。II期实验是尼拉帕尼单药与尼拉帕尼联合贝伐单抗与贝伐单抗单药的随机三组研究, 评估其治疗效果。

## 5 结语

PARP抑制剂联合抗血管生成剂治疗卵巢癌的前景是可观的。有必要开展更多研究, 以加深对DNA修复机制、癌症生物学和靶向治疗的理解。还需要进一步探索PARP抑制剂联合抗血管生成剂对患者的应用时机、适用人群、适用剂量以及可能出现的并发症。尽管有许多未解决的问题, 越来越多的证据<sup>[16-18]</sup>表明PARP抑制剂联合抗血管生成剂将改善卵巢癌女性的结局。

## 参考文献

1. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(26): 2495-2505.
2. Boussios S, Karihtala P, Moschetta M, et al. Combined strategies with poly (ADP-Ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer: a literature review[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2019, 9(3): E87.
3. 张国楠, 黄建鸣. 对卵巢癌治疗中PARP抑制剂适应证从BRCA突变到HRD、铂敏感变迁的思考[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2019, 35(5): 551-553.  
ZHANG Guonan, HUANG Jianming. Thoughts on the changes of PARP inhibitor indications in ovarian cancer treatment from BRCA mutation to HRD and platinum sensitivity[J]. *Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics*, 2019, 35(5): 551-553.
4. Conteduca V, Kopf B, Burgio SL, et al. The emerging role of anti-angiogenic therapy in ovarian cancer (Review)[J]. *Int J Oncol*, 2014, 44(5): 1417-1424.
5. Gadducci A, Guerrieri ME. PARP inhibitors alone and in combination with other biological agents in homologous recombination deficient epithelial ovarian cancer[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 114: 153-165.
6. Lorusso D, Fontanella C, Maltese G, et al. The safety of antiangiogenic agents and PARP inhibitors in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2017, 16(6): 687-696.
7. Boussios S, Karathanasi A, Cooke D, et al. PARP inhibitors in ovarian cancer: the route to "Ithaca"[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2019, 9(2): E55.
8. Farmer H, McCabe N, Lord CJ, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy[J]. *Nature*, 2005, 434(7035): 917-921.
9. Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitors: synthetic lethality in the clinic[J]. *Science*, 2017, 355(6330): 1152-1158.
10. Markowska A, Sajdak S, Markowska J, et al. Angiogenesis and cancer

- stem cells: new perspectives on therapy of ovarian cancer[J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 142: 87-94.
11. 张洁, 王晓慧. 抗血管生成药物联合化疗在复发性卵巢癌治疗中的研究进展[J]. *国际妇产科学杂志*, 2016, 43(1): 70-74.  
ZHANG Jie, WANG Xiaohui. Research progress of anti-angiogenic drugs combined with chemotherapy in the treatment of recurrent ovarian cancer[J]. *Journal of International Obstetrics and Gynecology*, 2016, 43(1): 70-74.
  12. Gadducci A, Guerrieri ME. PARP inhibitors alone and in combination with other biological agents in homologous recombination deficient epithelial ovarian cancer: From the basic research to the clinic[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 114: 153-165.
  13. Liu JF, Barry WT, Birrer M, et al. Combination cediranib and olaparib versus olaparib alone for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(11): 1207-1214.
  14. Monk BJ, Randall LM, Grisham RN. The Evolving Landscape of Chemotherapy in Newly Diagnosed Advanced Epithelial Ovarian Cancer[J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2019, 39: e141-e151.
  15. Mirza MR, Bergmann TK, Mau-Sørensen M, et al. A phase I study of the PARP inhibitor niraparib in combination with bevacizumab in platinum-sensitive epithelial ovarian cancer: NSGO AVANOVA1/ENGOT-OV24[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2019, 84(4): 791-798.
  16. Scott CL, Swisher EM, Kaufmann SH. Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors: Recent advances and future development[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(12): 1397-1406.
  17. 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.  
ZHANG Guonan, SHI Yu. Can PARP inhibitors open a new chapter in the treatment of ovarian cancer?[J]. *Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics*, 2019, 35(1): 33-36.
  18. 高庆蕾, 孔北华. PARP抑制剂治疗复发性卵巢癌专家共识[J]. *现代妇产科进展杂志*, 2018, 27(10): 721-725.  
GAO Qinglei, KONG Beihua. Expert consensus on PARP inhibitors in the treatment of recurrent ovarian cancer[J]. *Journal of Progress in Modern Obstetrics and Gynecology*, 2018, 27(10): 721-725.

本文引用: 陈洁, 张广美. PARP抑制剂联合抗血管生成剂在卵巢癌中的相关应用[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(11): 3044-3048. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.11.041

**Cite this article as:** CHEN Jie, ZHANG Guangmei. Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors combined with antiangiogenic agents for the treatment of ovarian cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(11): 3044-3048. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.11.041