

PARP 抑制剂奥拉帕尼用于前列腺癌精准治疗的研究进展

徐 富

摘 要 探讨 PARP 抑制剂奥拉帕尼的作用机制及治疗前列腺癌(PC)的应用进展。查阅近年来关于奥拉帕尼与前列腺癌靶向治疗的文献资料,予归纳综述。奥拉帕尼在有 DNA 修复缺陷的 PC 治疗有较好疗效,除 BRCA1/2、ATM 外,其他参与 DNA 修复的基因突变也有效,也可能作为疗效预测指标。另外奥拉帕尼与放疗、化疗及其他治疗方法联合应用具潜在的优势,需进一步临床验证。cfDNA 液体活检可能成为新的预测标志物。奥拉帕尼的耐药及长期应用的血液学毒性需要注意。奥拉帕尼治疗中晚期 PC 有效,尤其是含有 DNA 修复缺陷的 PC 患者。这为 PC 的治疗提供了新选择。

关键词 奥拉帕尼 PARP 前列腺癌(PC) BRCA DNA 修复

中图分类号 R737

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.07.005

前列腺癌是男性常见的恶性肿瘤之一,全世界每年新发病例达 90 万,而转移性前列腺癌是不能治愈的,并最终变为去势抵抗前列腺癌(CRPC),是造成患者死亡的主要原因。晚期 PC 常出现基因突变。PARP 抑制剂针对有 DNA 修复缺陷的 PC 有较好的疗效,为晚期 PC 患者带来了新的希望,已成为新的研究热点。本文就奥拉帕尼在 PC 治疗中的作用机制及研究进展加以综述。

一、PARP 抑制剂奥拉帕尼的作用机制

二磷酸腺苷核糖聚合酶(PARP)是一类存在于哺乳动物及大部分真核生物细胞中的修饰酶,由许多成员组成,其功能包括基因转录调节、染色质变形、DNA 损伤修复、细胞增殖和分化、DNA 甲基化及细胞凋亡等。PARP 最主要功能为参与 DNA 损伤的修复^[1]。DNA 修复机制包括碱基切除修复(BER)、核苷酸切除修复(NER)、错配修复(MMR)、同源重组(HR)修复、非同源末端连接(NHEJ)修复等。在正常细胞中,DNA 损伤可以通过 HR 及其他方式修复。奥拉帕尼是一种新型口服的 PARP 强抑制剂,通过抑制 PARP 的 DNA 修复功能,在细胞本身存在 DNA 修复缺陷的情况下,引起单链 DNA 断型损伤不能修复,出现双链 DNA 断裂(DSB)不断积聚,最终通过合成致死效应,引起细胞死亡。合成致死概念,指 2 个非致死基因突变单独发生时,细胞不发生凋亡,而当 2 个非致死基因同时存在突变即可导致相关基因所表

达蛋白的缺失而引起细胞凋亡。乳腺癌易感基因(BRCA)在 DNA 损伤修复中起关键作用,当 BRCA 突变后引起 DNA 修复障碍或出现错误修复,这种错误基因不断累积,最终导致细胞癌变。携带 BRCA1 或 BRCA2 基因突变的女性患乳腺癌和卵巢癌的风险明显升高,同时男性突变者前列腺癌(PC)、胰腺癌、黑色素瘤等风险也成倍增高。奥拉帕尼对 BRCA 突变的癌细胞具有较高选择性的杀伤力。已被批准用于临床治疗带有 BRCA1/2 突变的卵巢癌和晚期 PC。

二、前列腺癌的 DNA 修复基因缺陷

晚期 PC 患者的基因异常是很常见的。研究表明在 CRPC 中 DNA 修复缺陷达 20% ~ 30%^[2]。在 TCGA 研究中^[3],Gleason > 8 分的局限性 PC 肿瘤占 26%,这组 333 例患者中有 62 例(19%)存在 DNA 损伤修复基因异常,包括 BRCA1/2、CDK2、ATM、FANCD2、RAD51C 等基因。SU2C-PCF 研究 150 例转移性 CRPC(mCRPC)活检标本中,出现 DNA 修复缺陷者达 23%,其中 BRCA2 突变率 13%,ATM 为 5%,其余有 BRCA1、RAD51B、RAD51C、MLH1、MSH2、CDK12、FANCA 等^[4]。Mateo 等^[5]研究 49 例 mCRPC 患者中,有 16 例(32.7%)存在 DNA 修复突变,包括 BRCA1/2、ATM、FANCA 和 CHEK2。Castro 等^[6]检测了 2019 例 PC 患者中有 61 例有 BRCA2 突变和 18 例 BRCA1 突变。另外,DNA 错配修复基因缺陷如 MLH1、MSH2 和微卫星不稳定性在 PC 中的发生率也达 5%。另一研究 1302 例局限性 PC 患者有 67 例 BRCA 突变,含有 BRCA 突变的患者预后

差^[7]。

在转移性 PC 中大约有 50% 出现 TMPRSS2 - ERG 基因融合^[4]。有研究发现, PARP 抑制剂 (PARPi) 能减少前列腺癌细胞系和鼠模型中 TMPRSS2 - ERG 融合基因的表达, 并抑制肿瘤的生长, 但对那些无基因融合现象的肿瘤细胞并不产生影响^[3,8]。研究发现, TMPRSS2 - ERG 基因融合与 PARPi 的敏感度有关, 有基因融合者对 PARPi 敏感度高。用奥拉帕尼治疗融合基因阳性的肿瘤可明显抑制移植模型肿瘤的生长, 同时可以逆转这类 PC 对放疗的抵抗性。提示 TMPRSS2 - ERG 融合基因可作为 PARPi 潜在的预测生物学标志物。另外, 肿瘤抑制基因 PTEN 基因缺失突变在局限性和转移性 PC 中分别占 15% 和 40%。体外实验中发现 PARPi 对这类细胞有效, 进一步推测 PTEN 可以作为 PARPi 治疗 PC 的潜在预测标志物^[9]。

总之, PC 中存在 DNA 修复缺陷较为常见, 其中 PC 分级在 Gleason 8 分以上、T₃/T₄ 期、淋巴结阳性或转移的情况下出现基因突变率明显增高。经过放化疗的病人基因突变率也明显增高。奥拉帕尼对有 BRCA 突变的 PC 有较好疗效, 除了 BRCA1/2 外, ATM、FANC、DK12、RAD51B、RAD51C、PALB2、ATR、CHEK1、CHEK2、DSS1、PTEN、TMPRSS2 - ERG 融合等 DNA 修复基因缺陷也对 PARPi 敏感, 有可能成为新的潜在的 PARPi 预测指标^[4,5,10]。

三、奥拉帕尼在 PC 中的应用

在 TOPARP - A 的多中心 II 期临床研究中, 50 例 mCRPC 接受奥拉帕尼治疗, 全部患者此前均已接受过多西他赛治疗, 并有 49 例接受过阿比特龙或恩杂鲁胺治疗, 29 例接受过卡巴他赛治疗^[5]。治疗有效的客观标准为 RECIST1.1、PSA > 50%、循环肿瘤细胞 (CTC) 从 > 5 个/7.5ml 降至 < 5 个/7.5ml 中的任一项。另外进行 DNA 修复基因缺失或突变检测, 包括 BRCA1/2、ATM、FANC、CHEK2。奥拉帕尼治疗 CRPC 的总有效率为 32.7%。16 例检测到 DNA 修复缺陷阳性的患者中, 有 14 例对奥拉帕尼反应良好, 其中全部 7 例 BRCA2 异常患者和 5 例 ATM 基因异常患者中的 4 例对治疗有反应, 而 33 例基因突变阴性患者中只有 2 例 (6%) 对奥拉帕尼有效。基因突变阳性的患者与阴性者对比, 其影像学无进展生存期明显延长 (9.8 个月 vs 2.7 个月, $P = 0.000$), 总生存期 (OS) 增加 (13.8 个月 vs 7.5 个月, $P = 0.05$)。结果提示奥拉帕尼对含 BRCA 及 ATM 等 DNA 修复缺陷

的 PC 有较好疗效。这为前列腺癌的精准治疗提供了非常重要的依据, 即 BRCA1/2 等 DNA 修复基因突变可作为奥拉帕尼治疗 mCRPC 敏感度的预测标志物。一项多中心的 II 期研究^[11]应用奥拉帕尼治疗 298 例实体瘤患者, 包括 8 例转移性 PC, 含 PRCA1/2 突变, 客观有效率达 50%, 基因突变阳性患者对比阴性患者的无进展生存期为 9.8 个月 vs 2.7 个月 ($P < 0.05$), 总生存期为 13.8 个月 vs 7.5 个月 ($P < 0.05$)。

由于奥拉帕尼在晚期 PC 治疗中的有效性, 人们开始研究 PARPi 与其他方法联合治疗晚期 PC。奥拉帕尼抗肿瘤的作用机制是通过抑制 DNA 修复而引起合成致死效应, 因此理论上对于化疗或放疗中通过 DNA 损伤发挥作用的方式, 应该有协同作用。目前多限于临床前研究。Rae 等^[12]在试验中分别应用奥拉帕尼、rucaparib、HSP90 抑制剂 (17 - DMAG) 联合放疗, 对雄激素敏感和雄激素耐药的 PC 细胞株进行处理, 结果发现 PARPi 有放疗增敏作用, 使癌细胞阻滞于 G₂/M 期。PARPi 作用机制可能是促进放疗后 DNA - SSB 形成, 进一步形成潜在致死的 DSB。Petersen 等^[13]也通过不同 PC 细胞株实验证实奥拉帕尼可增加放疗的敏感度, 同时不增加正常细胞的毒性。FK01 是高度放疗抵抗的 PC 细胞株, 用此细胞株移植动物模型模拟 CRPC, 实验观察到纳米奥拉帕尼明显增强 FK01 对放疗的敏感度。但在体外作用不明显, 因为这种纳米剂型的奥拉帕尼有利于在体内的输送。单独应用纳米奥拉帕尼也能延缓肿瘤生长, 联合放疗后明显使肿瘤缩小。奥拉帕尼的纳米剂型, 有利于其在肿瘤组织局部的聚积, 增加生物利用度, 同时降低全身毒性^[14-16]。结果提示纳米奥拉帕尼联合放疗具有协同增效的作用, 对于放疗敏感或耐受的肿瘤具有潜在的应用前景。

去泛素化酶 USP7 是新型的雄激素受体 (AR) 共调节因子, USP7 的表达与 PC 的侵袭性直接相关。CCDC6 基因的产物参与 DNA 损伤修复过程, 其蛋白水平受 USP7 调节。高级别 PC (Gleason 8 ~ 9) 细胞中 USP7 和 CCDC6 也高表达。USP7 抑制剂 P5091 能诱导细胞凋亡, 下调 CCDC6 蛋白。实验发现奥拉帕尼能抑制 PC 细胞株生长, 加 P5091 后明显增强了奥拉帕尼的抗肿瘤活性, 二者有协同作用。据此推测 CCDC6 和 USP7 可作为疗效预测标志物^[14]。Polo 样激酶 [polo - like kinase1 (Pik1)] 作为细胞周期调节因子, 在 CRPC 组织中水平明显升高, 应用 Pik1 抑制

剂 BI2536 联合奥拉帕尼明显提高其敏感度,对 22RV1 细胞株(BRCA1 缺陷 CRPC 细胞株),同时在 CRPC 移植肿瘤体内实验一样有作用。在 BRCA1 野生型 C4-2 细胞株,BI2536 同样明显增强奥拉帕尼的抗肿瘤作用。实验结果显示 BI2536 联合奥拉帕尼治疗 BRCA 突变或 BRCA 非突变 PC 细胞株均有效^[17]。

由于铂类化疗药作用机制是引起 DNA 交联,抑制 DNA 损伤修复,因此人们试图观察铂类与 PARPi 联合治疗。Ledermann 等^[18]的试验发现携带 BRCA 突变且对铂类敏感的卵巢癌患者从 Olaparib 治疗中获益最大。有部分 CRPC,尤其是前列腺小细胞癌患者对铂类敏感。研究也发现,MYCN - PARP - DNA 损伤途径参与神经内分泌型 PC (NEPC) 的发生。MYCN 和 AURKA 基因在 NEPC 中过表达,奥拉帕尼在细胞实验及动物模型中具有抑制 NEPC 的作用。因此,铂类联合奥拉帕尼治疗可能成为这类 PC 患者的新选择^[19]。

正在进行的临床实验^[20],NCT01972217 研究为随机对照 II 期实验,比较奥拉帕尼对安慰剂的有效性、安全性及耐受性。NCT02861573 为 I b/II 期实验,分析 3 个不同的联合治疗在 mCRPC,包括奥拉帕尼加帕母单抗,评估联合治疗的安全性和有效性。NCT02893917 为 II 实验,研究奥拉帕尼加或不加西地尼布(Cediranib)治疗 mCRPC,初步终点是评估这个联合治疗的临床疗效。NCT02324998 为 I 期研究,观察奥拉帕尼在局限性中高危 PC 根治术前,短程新辅助治疗的可行性和耐受性,初步目标是确定生物学标志物的有效性。

四、奥拉帕尼耐药及不良反应

在奥拉帕尼的临床应用中,并非所有的含 DNA 修复缺陷的患者均有效。另外也观察到经过一段时间的治疗后,原本治疗有效的患者出现疾病的再次进展。TOPARP - A 研究中 16 例存在 DNA 修复缺陷的患者中有 2 例对奥拉帕尼无反应,其原因尚不清楚,有可能为天然耐药或获得性耐药^[5]。Goodall 等^[21]在 TOPARP - A 研究基础上,进行全部外显子测序检测外周血游离 DNA (cfDNA)。所有肿瘤标本 cfDNA 中检测体细胞基因 DNA 修复突变,结果显示 cfDNA 浓度与预后明显相关,浓度降低者预后好。在奥拉帕尼治疗有反应的患者中体细胞基因突变明显减少。在奥拉帕尼治疗疾病出现进展后,发现多个亚克隆变异,即种基因和体细胞基因 DNA 修复突变逆转,这可

能与耐药有关。Quigley 等^[22]通过 cfDNA 检测 DNA 修复缺陷,发现转移性 PC 已出现 PARPi 耐药的患者中存在 BRCA2 逆突变。一项临床研究发现,8 例 mCRPC 患者中有 4 例曾用过铂类药物化疗史的患者,在奥拉帕尼治疗后只 1 例有效,而 4 例未经铂类化疗的患者中有 3 例有效,提示奥拉帕尼与铂类药物存在交叉耐药^[11]。除了上述 DNA 修复基因的逆突变外,还有肿瘤细胞内的 PARP 水平及活性降低也可能导致 PARPi 耐药。另外一个机制是多药耐药蛋白 P 糖蛋白 (Pgp) 上调,导致 PARPi 泵出增多,而使细胞内 PARPi 浓度降低而引起耐药。

奥拉帕尼主要的不良反应包括恶心、疲乏、呕吐以及贫血等,大部分都是轻度反应,可以耐受^[19]。奥拉帕尼较罕见的不良反应是骨髓增生异常综合征和急性髓细胞样白血病^[23,24]。尤其是先前经过化疗或放疗患者。应用化疗、放疗可引起基因突变,包括易感人群,如含范可尼贫血的患者,加用奥拉帕尼后进一步增加了基因突变的危险性。对于预期长期存活的患者应用 PARPi 治疗时应引起注意。

五、展 望

奥拉帕尼作为 PARPi 对于有 DNA 修复缺陷的 PC 患者显示出较好的疗效。参与 DNA 损伤修复的基因除 BRCA、ATM 等外,尚有许多参与 DNA 修复的基因,也可能对 PARPi 有效,因此有必要进一步筛选可预测 PARPi 敏感度的其他标志基因。另外奥拉帕尼与其他治疗如内分泌治疗、化疗、放疗、免疫、靶向药物等联合应用的试验有待进一步研究。PARPi 耐药及远期不良反应已经受到关注,但是间断给药、序贯治疗等能否解决交叉耐药还需观察。通过液体活检对 cfDNA 突变基因的分析,可以实时、无创、重复的评估疗效,进而为患者提供更精准的医疗,选择最适治疗方案,避免无效治疗。cfDNA 液体活检对于奥拉帕尼的精准治疗具有广阔的应用前景,值得深入研究。

参考文献

- Walsh CS. Two decades beyond BRCA1/2: Homologous recombination, hereditary cancer risk and a target for ovarian cancer therapy [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 137(2): 343 - 350
- Mateo J, Boysen G, Barbieri CE, *et al*. DNA repair in prostate cancer: biology and clinical implications [J]. *European Urol*, 2017, 71(3): 417 - 425
- Abeshouse A, Ahn J, Akbani R, *et al*. The molecular taxonomy of primary prostate cancer [J]. *Cell*, 2015, 163(4): 1011 - 1025
- Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, *et al*. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer [J]. *Cell*, 2015, 161(5): 1215 - 1228
- Mateo J, Carreira S, Sandhu S, *et al*. DNA - repair defects and

- olaparib in metastatic prostate cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 373(18):1697-1708
- 6 Castro E, Goh C, Olmos D, *et al.* Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis and poor survival outcomes in prostate cancer[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(14):1748-1757
 - 7 Castro E, Goh C, Leongamornlert D, *et al.* Effect of BRCA mutations on metastatic relapse and cause-specific survival after radical treatment for localised prostate cancer[J]. Eur Urol, 2015, 68(2):186-193
 - 8 Schiewer MJ, Goodwin JF, Han S, *et al.* Dual roles of PARP-1 prostate cancer growth and progression[J]. Cancer Discov, 2012, 2(12):1134-1149
 - 9 Rimar KJ, Tran PT, Matulewicz RS, *et al.* The emerging role of homologous recombination repair and PARP inhibitors in genitourinary malignancies[J]. Cancer, 2017, 123(11):1912-1924
 - 10 Dhawan M, Ryan CJ, Ashworth A. DNA repair deficiency is common in advanced prostate cancer: new therapeutic opportunities[J]. Oncologist, 2016, 21(8):940-945
 - 11 Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, *et al.* Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(3):244-250
 - 12 Rae C, Mairs RJ. Evaluation of the radiosensitizing potency of chemotherapeutic agents in prostate cancer cells[J]. Int J Radiat Biol, 2016, 93(2):194-203
 - 13 Petersen C, Mansour WY, Koetter A, *et al.* PO-0745: Switch to PARP1-dependent endjoining: Olaparib-mediated radiosensitization in prostate cancer cells[J]. Radiother Oncol, 2015, 115:S369
 - 14 Morra F, Merolla F, Napolitano V, *et al.* The combined effect of USP7 inhibitors and PARP inhibitors in hormone-sensitive and castration-resistant prostate cancer cells[J]. Oncotarget, 2017, 8(19):31815-31829
 - 15 Baldwin P, Al V D V, Seitzer N, *et al.* Nanoformulation of the PARP inhibitor olaparib enables radiosensitization of a radiation-resistant prostate cancer model[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016, 96(2):E595
 - 16 Ven A L V D, Tangutoori S, Baldwin P, *et al.* Abstract B48: prostate cancer pre-treatment with nanoformulated olaparib overcomes radiation resistance[J]. Cancer Res, 2017, 77(2 Supplement):B48
 - 17 Li J, Wang RX, Kong YF, *et al.* Targeting Plk1 to enhance efficacy of olaparib in castration-resistant prostate cancer[J]. Mol Cancer Ther, 2017, 16(3):469-479
 - 18 Ledermann J, Harter P, Gourley C, *et al.* Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(8):852-861
 - 19 Zhang W, Liu B, Wu WH, *et al.* Targeting the MYCN-PARP-DNA damage response pathway in neuroendocrine prostate cancer[J]. Clin Cancer Res, 2017, 34:127-133
 - 20 Felice FD, Tombolini V, Marampon F, *et al.* Defective DNA repair mechanisms in prostate cancer: impact of olaparib[J]. Drug Des Devel Ther, 2017, 11:547-552
 - 21 Goodall J, Mateo J, Yuan W, *et al.* Circulating cell-free DNA to guide prostate cancer treatment with PARP inhibition[J]. Cancer Discov, 2017, 7(9):1006-1017
 - 22 Quigley D, Alumkal JJ, Wyatt AW, *et al.* Analysis of circulating cell-free DNA identifies multiclonal heterogeneity of BRCA2 reversion mutations associated with resistance to PARP inhibitors[J]. Cancer Discov, 2017, 7(9):999-1005
 - 23 Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, *et al.* Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(3):244-250
 - 24 Zhu J, Tucker M, Wang ED, *et al.* Acute myeloid leukemia after olaparib treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. Clin Genitourinary Cancer, 2017, 15(6):e1137-e1141
(收稿日期:2018-01-13)
(修回日期:2018-01-23)
-
- (上接第16页)
- 19 Oguejiofor K, Galletta Williams H, Dovedi SJ, *et al.* Distinct patterns of infiltrating CD8⁺ T cells in HPV⁺ and CD68 macrophages in HPV-oropharyngeal squamous cell carcinomas are associated with better clinical outcome but PD-L1 expression is not prognostic[J]. Oncotarget, 2017, 8(9):14416-14427
 - 20 Kataoka K, Shiraishi Y, Takeda Y, *et al.* Aberrant PD-L1 expression through 3'-UTR disruption in multiple cancers[J]. Nature, 2016, 534(7607):402-406
 - 21 Heeren AM, Punt S, Bleeker MC, *et al.* Prognostic effect of different PD-L1 expression patterns in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix[J]. Mod Pathol, 2016, 29(7):753-763
 - 22 Heeren AM, Koster BD, Samuels S, *et al.* High and interrelated rates of PD-L1⁺ CD14⁺ antigen-presenting cells and regulatory T cells mark the microenvironment of metastatic lymph nodes from patients with cervical cancer[J]. Cancer Immunol Res, 2014, 3(1):48-58
 - 23 Chen Z, Pang N, Du R, *et al.* Elevated expression of programmed death-1 and programmed death ligand-1 negatively regulates immune response against cervical cancer cells[J]. Mediators Inflamm, 2016, 2016(6):1-11
 - 24 Longoria TC, Tewari KS. Pharmacologic management of advanced cervical cancer: antiangiogenesis therapy and immunotherapeutic considerations[J]. Drugs, 2015, 75(16):1853-1865
 - 25 张珉, 钟武. 黑色素瘤治疗新组合-Nivolumab和Ipilimumab[J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15(1):79-84
 - 26 佚名. FDA批准抗肿瘤药 Pembrolizumab 上市[J]. 中国执业药师, 2014, 12:47
 - 27 Robert C, Ribas A, Wolchok JD, *et al.* Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. [J]. Lancet, 2014, 384(9948):1109-1117
 - 28 Robainas M, Otano R, Bueno S, *et al.* Understanding the role of PD-L1/PD1 pathway blockade and autophagy in cancer therapy[J]. Onco Targets Ther, 2017, 10:1803-1807
 - 29 王师, 罗龙龙, 吕明, 等. PD-1/PD-L1 信号通路及其在肿瘤中的应用[J]. 国际药学研究杂志, 2015, 42(2):143-147
 - 30 姚瑛, 陆钊罡, 王惠成. 新型抗尿路上皮癌药物 atezolizumab[J]. 中国新药与临床杂志, 2017, 36(6):330-332
(收稿日期:2017-09-19)
(修回日期:2017-10-12)