·综述·

药学视角下的聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂在卵巢癌中的应用进展

王燕婷[1],戴媛媛[1],孙阳春[2],李国辉[1]
(国家癌症中心,国家肿瘤临床医学研究中心,中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院
1 药剂科,2 妇瘤科,北京 100021)

[摘要] 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)抑制剂是靶向PARP酶的抗肿瘤药物,已经被美国FDA批准用于卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌的治疗;在我国也被国家药品监督管理局(NMPA)批准用于卵巢癌的治疗。PARP抑制剂在卵巢中的获批,改变了卵巢癌的传统治疗模式。本文从PARP抑制剂的作用机制、获批适应证、药动学特点、临床应用、药学服务关键点等方面对该类药物进行综述,为其合理使用及药学服务提供参考。

[关键词] PARP抑制剂;卵巢癌;作用机制;药动学;临床应用;药学服务
[中图分类号] R972.6 [文献标志码] A [文章编号] 1003-3734(2021)13-1200-07

Advances of clinical application of PARP inhibitors in ovarian cancer from pharmaceutical perspectives

WANG Yan-ting[1], DAI Yuan-yuan[1], SUN Yang-chun[2], LI Guo-hui[1]
(1 *Department of Pharmacy*, 2 *Department of Gynecologic Oncology*, *National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital*, *Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College*, *Beijing* 100021, *China*)

[**Abstract**] Poly ADP ribose polymerase (PARP) inhibitors are anti-tumor drugs targeting PARP enzymes. They have been approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of ovarian cancer, breast cancer, prostate cancer and pancreatic cancer. Additionally, National Medical Products Administration of China has also approved them for ovarian cancer. So far, PARP inhibitors have changed the traditional treatment mode for ovarian cancer. This article conducts literature review for PARP inhibitors in aspects of mechanisms of action, indications, pharmacokinetics, clinical application, and key points for pharmaceutical care, so as to provide reference to clinicians for rational use in clinical and pharmacy service for PARP inhibitors.

[**Key words**] PARP inhibitors; ovarian cancer; mechanism of action; pharmacokinetics; clinical application; pharmacy service

卵巢癌是发病率和死亡率都较高且治疗难度较大的妇科恶性肿瘤[1-2]。传统的治疗方法为肿瘤细胞减灭术以及以铂类为基础的联合化疗,但是患者3年累积复发率高达70%,5年总生存率不及50%[3]。维持治疗是指卵巢癌患者在手术和/或化疗达到临床最大缓解(完全缓解或部分缓解)后继续采用化学药物或靶向药物进行的治疗,目的是延缓复发,延长无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)。以往使用贝伐珠单抗作为维持治疗药物,PFS获益仅3~4个月,OS无获益[4]。聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)抑制剂的出现

[基金项目] 中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费临床与转化医学研究基金资助项目(2019XK320066);中国癌症基金会北京希望马拉松专项基金青年课题(LC2018B09)
[作者简介] 王燕婷,女,主管药师,研究方向:肿瘤临床药学。联系电话:(010)87788578,E-mail:phylliswang_2005@126.com。
[通讯作者] 李国辉,女,主任药师,研究方向:医院药学。联系电话:(010)87788573,E-mail:lgh0603@126.com。

带来卵巢癌治疗史上的一次革命。多项临床循证医学证据表明 PARP 抑制剂用于卵巢癌维持治疗，无论是在一线维持还是铂敏感复发维持阶段，都显著延长卵巢癌患者 PFS，维持治疗已成为卵巢癌治疗的新模式[5-12]。此外，对于复发性卵巢癌，应用 PARP 抑制剂替代化疗的研究也在不断探索中。本文将从药学角度对 PARP 抑制剂在卵巢癌中的应用进行综述。

1 PARP 抑制剂的作用机制

1.1 DNA 损伤修复和合成致死

机体细胞内的多种体内因素以及体外环境常常导致 DNA 损伤。正常状态下，DNA 损伤可以通过多种途径进行修复，以保障正常细胞的增殖和凋亡。然而，长时间的 DNA 损伤属于病理状态，可引起肿瘤、免疫缺陷、帕金森病、阿尔茨海默病等多种疾病[13]。

维护 DNA 稳定的修复机制通常有 2 种[14]：一种是修复酶 PARP，它作为 DNA 单链损伤的感受器，在 DNA 单链损伤后被激活，催化烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（nicotinamide adenine dinucleotide，NAD）合成聚 ADP-核糖（poly ADP-ribose，PAR）链，将其连接于组蛋白，松弛染色质并募集修复蛋白，从而参与肿瘤细胞的 DNA 单链损伤修复。另一种是同源重组修复，这是一种高保真的 DNA 双链断裂修复方式。在 DNA 复制过程中，未被修复的 DNA 单链损伤会转变成双链损伤，通过同源重组修复。正是有这 2 种机制的存在，很多 DNA 损伤都可以顺利修复，从而保持细胞正常的存活。但如果 2 种修复机制同时出现缺陷、障碍，将会造成合成致死。

1.2 PARP 抑制剂的作用机制

PARP 抑制剂的作用机制（见图 1）主要包括抑制催化活性与“捕获”能力两方面：一方面，PARP 抑制剂通过与 NAD^+ 竞争结合 PARP，抑制 PAR 链的合成，从而抑制修复蛋白，使 DNA 单链损伤无法修复；另一方面，PARP 抑制剂能够结合到 PARP 的 NAD^+ 结合口袋，引起构象异构，造成 DNA-PARP 的不可逆解离，使 PARP 保持对 DNA 的结合，这个过程被称为 DNA-PARP 复合物的“捕获”，这导致 DNA-PARP 复合物长期存在，无法完成 DNA 单链损伤修复。未修复的单链断裂大量累积转变成双链断裂，正常细胞可通过同源重组修复，细胞存活，对于伴有同源重组修复缺陷（HRD）的肿瘤细胞，双链损伤无法修复，从而导致细胞凋亡[15]。

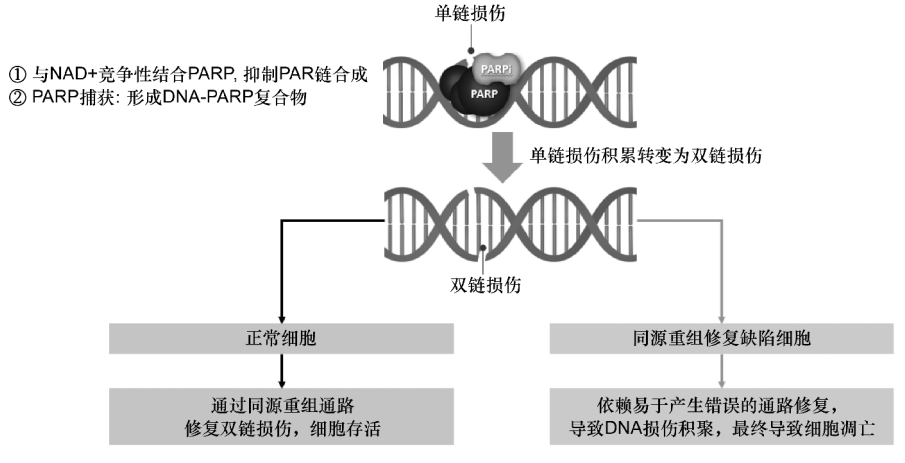


图 1 PARP 抑制剂作用机制

2 主要的 PARP 抑制剂和国内外适应证获批概况[16]

PARP 酶早在 1971 年就被发现，之后针对 PAPR 抑制剂的研发经历了漫长的过程（见表 1）[17]。PARP 抑制剂经历了 3 次更新换代，第 3 代 PARP 抑制剂以复合物单晶结构为基础，具有活性高、选择性好等优点。目前研发的 PARP 抑制剂大多数是可逆的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 NDA 类似物，以 NAD^+ 中的烟酰胺结构为母核，作用于 PARP1 的活性位点而发挥抑制活性。国外研发的 PARP 抑制剂主要包括尼拉帕利、奥拉帕利、卢卡帕利（rucaparib）、维利帕利（veliparib）、他拉唑帕利（talazoparib）；国内研发的为氟唑帕利、帕米帕利等。目前美国 FDA 批准了 3 种 PARP 抑制剂：尼拉帕利、奥拉帕利和卢卡帕利用于卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌的维持治疗及后线治疗。国家药品监督管理局（NMPA）批准了 2 种 PARP 抑制剂，即奥拉帕利和尼拉帕利用于卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌的维持治疗。

表 1 PARP 抑制剂研发历程

时间	事件
1963 年、1966 年	Chambon 博士首次报道 PAR 和 PAR 化
1971 年	Sugimura 首次发现 PARP1
1980 年	3-氨基苯甲酰胺及相关小分子可以抑制 PARP1
2001 年	PJ34 是一种具有抗炎活性的强效 PARP 抑制剂
2003 年	EB-47 是一种潜在的 PARP1 抑制剂
2007 年	首次报道卢卡帕利作为临床试验候选药物;临床前肿瘤模型中维利帕利是强效的 PARP1/2 抑制剂
2008 年	首次报道奥拉帕利是 PARP1/2 抑制剂
2009 年	尼拉帕利是 PARP1/2 抑制剂,可减少 BRCA 缺陷肿瘤细胞增殖
2010 年	XAB939 是 PARP5a/b 抑制剂
2013 年	GOO7-LK 是特异性 PARP5a/b 抑制剂;他拉唑帕利是 PARP1/2 抑制剂
2014 年	奥拉帕利获得 FDA 批准用于治疗≥3 线 *gBRCA* 突变复发性卵巢癌
2016 年	OUL35 是 PARP10 抑制剂;卢卡帕利获得 FDA 批准用于治疗≥2 线 *BRCA* 突变复发性卵巢癌
2017 年	尼拉帕利和奥拉帕利获得 FDA 批准用于铂敏感复发卵巢癌达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗;化合物 4s 是强效的非选择性 PARP14 抑制剂
2018 年	卢卡帕利获得 FDA 批准用于铂敏感复发卵巢癌达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗;奥拉帕利获得 FDA 批准用于 BRCA 突变的初治晚期卵巢癌在一线含铂化疗达到完全或部分缓解后的维持治疗;ITK7 可选择性的抑制 PARP11
2019 年	尼拉帕利获得 FDA 批准用于治疗≥3 线化疗后复发性 HRD 阳性的卵巢癌,HRD 阳性定义为① BRCA 突变,或② 基因组不稳定且对最近一次铂为基础的化疗敏感
2020 年	尼拉帕利(全人群)、奥拉帕利 + 贝伐珠单抗(HRD 阳性人群)获得 FDA 批准用于初治晚期卵巢癌达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗

3 常用 PARP 抑制剂的药学特点

3.1 PARP 抑制剂的生物药剂分类(BCS 分类)

BCS 分类系统是根据药物的溶解性和渗透性对药物进行分类的一种科学框架[18],被 WHO、美国 FDA、欧洲 EMA 等机构广泛应用。药物要想到达细胞内,首先要有好的溶解度;进入体内后,还要有一定的渗透性(穿透细胞膜),这样药物才能充分发挥作用。

根据药物的溶解性和渗透性特点将药物分为 4 类[19]:高溶解、高渗透药物属于 BCS 分类Ⅰ;低溶解,高渗透药物属于 BCS 分类Ⅱ;高溶解,低渗透药物属于 BCS 分类Ⅲ;低溶解、低渗透药物属于 BCS 分类Ⅳ。尼拉帕利为胶囊剂型,属于Ⅱ类近Ⅰ类(良好的溶解性和高渗透性)。奥拉帕利有片剂和胶囊 2 种剂型,其中片剂在中国申报上市,属于 BCS Ⅳ类药物,溶解性和渗透性均较低[20]。

3.2 PARP 抑制剂的药动学特点

见表 2。

表 2 主要 PARP 抑制剂的药动学特点

项目		尼拉帕利	奥拉帕利
吸收	BCS 分类	Ⅱ类近Ⅰ类	Ⅳ类
		溶解度:1.11 mg·mL^{-1}	溶解度:0.1 mg·mL^{-1}
	达峰时间(T_{max})	3 h	1.5 h
	高脂饮食是否影响吸收	否	T_{max} 延迟 2.5 h,曲线下面积(AUC)几乎不变
	人体生物利用度	73%	随剂量增加而降低,400 mg 剂量时:20% ~25%
	人体 PK 是否呈线性	30 ~400 mg 剂量,人体 PK 呈线性	人体 PK 显示暴露量增长低于剂量增长(剂量 >100 mg)
分布	表观分布容积	1 220 L	158 L
	血浆蛋白结合率	83%	82%
代谢	代谢酶	羧酸酯酶	CYP3A4/5
清除	人体半衰期	36 h	14.9 h
排泄	尿液	47.5%	44%
	粪便	38.8%	42%

数据来源:甲苯磺酸尼拉帕利胶囊说明书(2020 年版)和奥拉帕利片说明书(2019 年版)

4 临床应用

4.1 初治晚期(FIGO Ⅲ~Ⅳ期)卵巢癌在含铂化疗达到完全或部分缓解后的维持治疗

4.1.1 奥拉帕利 在针对 *BRCA1* 和/或 *BRCA2* 突变的初治卵巢癌患者中(SOLO1 研究),奥拉帕利降低疾病进展和死亡风险 70%[6]。5 年随访时,奥拉帕利组仍有 48.3% 的患者无疾病进展(对照组为 20.5%),奥拉帕利组的中位 PFS 为 56 个月(对照组 13.8 个月)[5]。针对中国队列的 SOLO1 研究结果显示,奥拉帕利用于 *BRCA1/2* 突变的初治晚期卵巢癌化疗后的维持治疗,疾病进展或死亡风险降低 54%[7]。

在奥拉帕利联合贝伐珠单抗的 PAOLA-1 研究中,联合治疗较贝伐珠单抗在整体人群中可降低 41% 的疾病进展或死亡风险,PFS 增加 5.5 个月;亚组分析显示,HRD 阳性人群有 PFS 获益:HRD 阳性/*BRCA* 突变组奥拉帕利降低疾病进展和死亡风险 67%,PFS 增加 19.5 个月(37.2 个月 vs 17.7 个月);HRD 阳性/BRCA 野生组奥拉帕利降低疾病进展和死亡风险 57%,PFS 获益 11.5 个月(28.1 个月 vs 16.6 个月),而 HRD 阴性或未知人群无获益[8]。

4.1.2 尼拉帕利 PRIMA 研究[10]纳入高复发风险的初治卵巢癌患者,无论 *BRCA* 突变或 HRD 状态。尼拉帕利分别降低 HRD 阳性和整体人群的疾病进展或死亡风险 57% 和 38%,尼拉帕利组和安慰剂组的中位 PFS 为 21.9 个月 vs 10.4 个月(HRD 阳性人群)和 13.8 个月 vs 8.2 个月(整体人群)。同时 HRD 阳性/*BRCA* 突变型、HRD 阳性/*BRCA* 野生型、HRD 阴性患者均有 PFS 获益(尼拉帕利降低各亚组疾病进展或死亡风险分别为 60%,50% 和 32%,各亚组的 PFS 分别增加 11.2,11.4 和 2.7 个月)[10]。中国正在进行的 PRIME 研究,是一项尼拉帕利用于初治晚期卵巢癌含铂化疗达到 CR/PR 后维持治疗的Ⅲ期随机对照临床试验,目前已经完成 381 例患者的入组,正在随访中[21]。

FDA 和 NMPA 均已批准奥拉帕利和尼拉帕利用于初治晚期卵巢癌患者含铂化疗后达到完全缓解(CR)/部分缓解(PR)后的维持治疗。其中尼拉帕利被批准用于所有患者,无论生物标志物状态;奥拉帕利批准用于 *BRCA* 突变患者;而对于化疗联合贝伐珠单抗治疗达到 CR/PR 的 HRD 阳性患者,仅美国 FDA 批准了贝伐珠单抗联合奥拉帕利。2020 年国内外指南包括 NCCN 指南[22]、ASCO 指南[23]和中华医学会妇科肿瘤学分会指南[3]的推荐和目前批准的适应证基本一致。

4.2 铂敏感复发卵巢癌患者在含铂化疗达 CR/PR 后的维持治疗

4.2.1 尼拉帕利 尼拉帕利是第一个获得 FDA 批准用于卵巢癌维持治疗的 PARP 抑制剂[24]。ENGOT-OV16/NOVA 研究表明,尼拉帕利用于铂敏感复发卵巢癌维持治疗,可使 BRCA 胚系突变(*gBRCA* 突变)组 PFS 升高 15.5 个月(21 个月 vs 5.5 个月),可使非 *gBRCA* 突变/HRD 阳性组 PFS 升高 9.1 个月(12.9 个月 vs 3.8 个月),总的非 gBRCA 患者也能有 5.4 个月的 PFS 获益(9.3 个月 vs 3.9 个月):也就是说,无论 *BRCA* 突变或 HRD 状态,患者均能从尼拉帕利维持治疗中获益[12]。

2020 年欧洲肿瘤学会(ESMO)会议公布了中国Ⅲ期随机对照 NORA 研究结果,共纳入 265 例患者,且对剂量进行了个体化调整:基线体重 <77 kg 或者基线血小板计数 $<150\times10^{9}\cdot L^{-1}$ 的患者接受 200 $mg\cdot d^{-1}$ 的剂量,其余所有患者接受 300 $mg\cdot d^{-1}$ 的剂量。结果表明,在意向治疗组中,尼拉帕利显著延长 PFS 12.9 个月(尼拉帕利组 18.3 个月,对照组 5.4 个月),并可降低整体人群 68% 的疾病进展或死亡风险,在 *gBRCA* 突变和非 *gBRCA* 突变组,分别降低疾病进展或死亡风险 78% 和 60%[11]。

4.2.2 奥拉帕利 SOLO-2 最初研究结果显示,奥拉帕利延长铂敏感复发性卵巢癌患者 PFS 13.6 个月(19.1 个月 vs 5.5 个月)[25]。在 2020 年的美国临床肿瘤年会(ASCO)会议上公布的最终 SOLO-2 数据显示,奥拉帕利延长患者总生存达 12.9 个月。在 60 个月随访时,有 42.1% 的患者生存(安慰剂组是 33.2%)。在 65 个月随访时,仍有 28.3% 的患者生存并且未接受进一步治疗(安慰剂组是 12.8%)[9]。

FDA 和 NMPA 均已批准尼拉帕利和奥拉帕利用于铂敏感复发卵巢癌含铂化疗后达到 CR/PR 的维持治疗(对 BRCA 状态不做要求)。2020 年国内外指南包括 NCCN 指南[22]、ASCO 指南[23]和中华医学会妇科肿瘤学分会指南[3]的推荐和目前批准的适应证基本一致。

4.3 后线治疗

奥拉帕利治疗≥3 线胚系 *BRCA*(*gBRCA*)突变复发性卵巢癌的 Study 42 研究中,整体人群客观缓解率(ORR)为 34%,铂敏感患者 ORR 高于铂耐药患者,分别为 46% 和 30%;而铂敏感和铂耐药患者的缓

解持续时间(DoR)相似,分别为 8.2 和 8.0 个月[26]。

尼拉帕利治疗≥3 线复发卵巢癌的 QUADRA 研究显示,无论铂敏感复发还是铂耐药复发,只要携带 *BRCA* 突变,均有较好的效果,ORR 分别为 39% 和 27%,对于 HRD 阳性的铂敏感复发患者,ORR 为 26%[27]。

FDA 批准奥拉帕利用于≥3 线化疗后,*gBRCA* 突变复发性卵巢癌的治疗;批准尼拉帕利用于≥3 线化疗后复发性 HRD 阳性卵巢癌的治疗,HRD 阳性定义为① *BRCA* 突变;或② 基因组不稳定且对最近一次铂为基础的化疗敏感。2020 年国内外指南包括 NCCN 指南[22]、ASCO 指南[23]和中华医学会妇科肿瘤学分会指南[3]的推荐和目前批准的适应证基本一致。

5 PARP 抑制剂的药学服务关键点

在为服用奥拉帕利或尼拉帕利的患者做药学服务的过程中,需要直接对患者交代的重点内容如下:① 服药方法(剂量、频次、与进餐时间的关系、是否能掰开、漏服如何处理)。② 常见的不良反应及监测频率。③ 不应同时服用的药物和食物。

此外,临床药学人员还应该掌握 PARP 抑制剂常见不良反应的处理方式及特殊人群用药的剂量调整方法,以便更好地为临床服务。

5.1 常见 PARP 抑制剂药学服务中需要直接对患者交代的重点内容

见表 3。

表 3 常见 PARP 抑制剂药学服务中需要直接对患者交代的重点内容

项目	奥拉帕利	尼拉帕利
常规剂量、频次	300 mg,*bid*	200 mg 或 300 mg,*qd*[a]
与进餐时间的关系	餐前或餐后均可	餐前或餐后均可
是否能掰开	不能	不能
漏服的处理	不补	不补
常见不良反应	① 血液学毒性:贫血、血小板减少和中性粒细胞减少。② 非血液学毒性:疲劳、恶心呕吐、食欲减退、头晕、口腔炎/黏膜炎等	同左
常见不良反应的监测频率	① 血液学毒性:用药第 1 个月每周监测 1 次;之后每月监测 1 次;1 年后可 2 ~ 3 个月监测 1 次。② 非血液学毒性:日常观察即可	同左
药物相互作用	CYP3A 抑制剂和诱导剂不应与奥拉帕利同时使用。由于奥拉帕利主要由 CYP3A 酶代谢,与 CYP3A 抑制剂或诱导剂共服可能影响代谢清除并改变该药物的血浆浓度 如果必须合并使用强效 CYP3A 抑制剂,推荐将本品剂量减至 100 mg(1 片 100 mg 片剂),*bid*(相当于每日总剂量为 200 mg)。如果必须合并使用中效 CYP3A 抑制剂,推荐将本品剂量减至 150 mg(1 片 150 mg 片剂),*bid*(相当于每日总剂量为 300 mg) 本品与其他抗肿瘤药物(包括损伤 DNA 的药物)合并使用的临床研究显示骨髓抑制毒性程度增强和时间延长。推荐的单药治疗剂量不适用于与具有骨髓抑制的抗肿瘤药物的合并使用	尼拉帕利及其代谢产物并非 CYP 强诱导剂或抑制剂,服用时与其他药物相互作用较少 暂无文献数据报道相关的药物相互作用
不应同时服用的食物	西柚/西柚汁、酸橙/酸橙汁	几乎无
血压和心率监测	无心血管疾病的患者一般无需监测	前 2 个月至少每周 1 次;第 1 年内每月 1 次;此后定期检查。有心血管疾病患者应更密切监测
对驾驶和机械操作的影响	服用本品可能发生疲乏和头晕,应谨慎驾驶或操作机器	服用本品可能发生疲乏和头晕,对驾驶和机械操作能力有中度影响

a:基线体重 <77 kg 或者基线血小板计数 $<150\times10^{9}\cdot L^{-1}$ 的患者接受 200 $mg\cdot d^{-1}$ 的剂量,其余患者接受 300 $mg\cdot d^{-1}$ 的剂量。

5.2 常见不良反应的处理

奥拉帕利和尼拉帕利常见不良反应的对症处理方式及药物剂量调整方法见表 4。

表 4 常见 PARP 抑制剂不良反应对症处理及剂量调整[28-33]

不良反应	常见 ADR 的对症处理方式
贫血	① 当血红蛋白 <80 g·L^{-1}时,暂停使用 PARP 抑制剂,给予支持治疗,直至血红蛋白恢复至≥90 g·L^{-1}。② 当 60 g·L^{-1} < 血红蛋白 <100 g·L^{-1}:给予重组人促红素(EPO) 150 U·kg^{-1},每周 3 次,皮下注射,4 ~ 6 周为一个疗程,当血红蛋白回升至≥120 g·L^{-1}时停药;若治疗无效,则 EPO 单次剂量加倍,并酌情补铁;若仍无反应甚至血红蛋白持续下降,则输血。③ 当血红蛋白 <60 g·L^{-1}:如无症状也无明显合并疾病,则建议定期再评价;如无症状但有合并疾病或高风险,则考虑红细胞输注;如有症状(如持续心动过速、呼吸急促、胸痛、运动性呼吸困难、轻度头痛、晕厥、中度疲劳等)则进行红细胞输注。④ 对于绝对性缺铁患者(铁蛋白≤30 μg·L^{-1}且转铁蛋白饱和度 <20%),须行补铁(口服或静脉)治疗:a. 口服补铁方便,但仅约 10% 被人体吸收,同时胃肠道刺激症状比较严重,偶有过敏。口服铁剂常用的有硫酸亚铁和富马酸亚铁。b. 静脉补铁起效快,吸收完全,无胃肠道刺激症状,最常用的是蔗糖铁,200 mg,静脉输注持续 60 min,每周给药 2 ~ 3 次;一般不推荐单次剂量超过 300 mg。
白细胞减少(中性粒细胞减少)	当中性粒细胞计数(ANC) <1.0 × 10^{9}·L^{-1}时,暂停使用 PARP 抑制剂,给予支持治疗,直至 ANC 恢复至≥1.5 × 10^{9}·L^{-1}。 可使用短效粒细胞刺激因子治疗,剂量为 5 μg·kg^{-1},皮下注射,*qd*;持续用药至 ANC 恢复正常
血小板减少	当血小板 <100 × 10^{9}·L^{-1}时,暂停使用 PARP 抑制剂,给予支持治疗,直至血小板恢复至≥100 × 10^{9}·L^{-1}。 重组人血小板生成素(rh TPO):① 血小板计数 <75 × 10^{9}·L^{-1}同时不符合输注血小板的指征时可使用本品。② 推荐剂量为 300 U·kg^{-1}·d^{-1}, 皮下注射,*qd*,当血小板计数≥100 × 10^{9}·L^{-1}或血小板计数较用药前升高 50 × 10^{9}·L^{-1}时停药 重组人白介素-11(rh IL-11):① 对于不符合血小板输注指征且血小板计数为(25 ~ 75) × 10^{9}·L^{-1}时使用。② 推荐剂量为 25 ~ 50 μg·kg^{-1}·d^{-1},皮下注射,*qd*,连用 7 ~ 10 d,至血小板计数≥100 × 10^{9}·L^{-1}或血小板计数较用药前升高 50 × 10^{9}·L^{-1}以上时停药
恶心、呕吐	奥拉帕利和尼拉帕利均为中-高致吐风险的口服靶向药,但一般不需要常规预防性给予止吐药;当发生呕吐时,若 ① 每日发作次数 <3 次,不影响进食:可少量多餐并观察,或口服甲氧氯普胺片,5 mg,*tid*。② 每日发作 3 ~ 5 次或更严重,明显影响进食:静脉滴注帕洛诺司琼 0.25 mg,once;或静脉滴注昂丹司琼,8 mg,*tid*,或口服昂丹司琼 8 mg,*tid*
腹泻	① 若大便次数每日增加 <4 次,可先观察;② 若大便次数每日增加 4 ~ 6 次,则口服洛哌丁胺片,首次 4 mg,之后每次大便不成形后服用 2 mg,最多不超过 16 mg·d^{-1};或蒙脱石散,每次 1 袋溶于 50 mL 温水中口服,*tid*,同时给予相应的补液治疗
口腔炎/黏膜炎	① 若为 1 级:无须调整 PARP 抑制剂的剂量。用不含乙醇的盐水(0.9%)漱口,一天数次。② 若为 2 级:暂时中断治疗直至恢复至≤1 级,以相同剂量重新开始治疗。如果再次出现 2 级口腔炎,中断治疗直至恢复至≤1 级,并以较低剂量重新开始治疗。采用局部止痛口腔治疗 ± 局部皮质类固醇。③ 若为 3 级:暂时中断治疗直至恢复至≤1 级,以低剂量重新开始治疗。采用局部止痛口腔治疗,酌情合用局部皮质类固醇。④ 若为 4 级:终止治疗。
疲劳	主要通过生活方式调整;一般无需使用药物

一般来说,出现 2 级及以上的不良反应不仅需要对症处理,还需要调整引起不良反应的药物的剂量。奥拉帕利剂量调整的总体原则为:第 1 阶梯:250 mg,*bid*;第 2 阶梯:200 mg,*bid*。尼拉帕利剂量调整的总体原则为:第一阶梯:200 mg,*qd*;第二阶梯:100 mg,*qd*。

5.3 特殊人群用药的剂量调整

奥拉帕利和尼拉帕利在肝肾功能损害、儿童和青少年、老年人、低体重患者中的剂量调整方法,见表 5。

表 5 常见 PARP 抑制剂在特殊人群中的剂量调整

药物	肝功能损害	肾功能损害	儿童和青少年	老年人	低体重者
奥拉帕利	轻中度:不调整 重度:数据不足,不推荐使用	CrCl = 51 ~ 80 mL·min^{-1}:不调整 CrCl = 31 ~ 50 mL·min^{-1}:200 mg,*bid* CrCl≤30 mL·min^{-1}:不推荐使用	数据不足,不推荐使用	65 ~ 75 岁:不调整 ≥75 岁:数据不足	数据不足
尼拉帕利	轻中度:不调整 重度:数据不足,慎用	轻中度:不调整 重度:数据不足,不推荐使用	数据不足,不推荐使用	65 ~ 75 岁:不调整 ≥75 岁:数据不足	体重 <58 kg:可考虑以 200 mg,*qd* 作为起始剂量

CrCl:肌酐清除率

6 结语

PARP 抑制剂是在 HRD 基础上,通过合成致死发挥抗肿瘤效应,它的出现带来卵巢癌治疗史上的一次革命。无论是在一线维持还是铂敏感复发维持阶段,均能显著延长卵巢癌患者 PFS,维持治疗已成为卵巢癌治疗的新模式,后线治疗也具有一定疗效,尤其携带 *BRCA* 基因突变或 HRD 的患者获益更大。虽然 PARP 抑制剂与传统化疗药物相比不良反应相对少,但血液学毒性和非血液学毒性的发生率仍较高,临床使用需严格管理。对于各种 PARP 抑制剂的药理学特点和药学服务关键点进行准确把握,可为临床合理用药提供重要的支持。

[参 考 文 献]

[1] ALLEMANI C, MATSUDA T, DI CARLO V, *et al*. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries[J]. *Lancet*, 2018, 391(10125): 1023 - 1075.

[2] FENG RM, ZONG YN, CAO SM, *et al*. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics? [J]. *Cancer Commun*, 2019, 39(1): 22.

[3] 鹿欣, 姜洁, 李宁, 等. 卵巢癌 PARP 抑制剂临床应用指南[J]. 现代妇产科进展, 2020,29(5): 321 - 328.

[4] TEWARI KS, BURGER RA, ENSERRO D, *et al*. Final overall survival of a randomized trial of bevacizumab for primary treatment of ovarian cancer[J]. *J Clin Oncol*,2019,37(26): 2317 - 2328.

[5] BANERJEE S, MOORE KN, COLOMBO N, *et al*. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed, advanced ovarian cancer and a BRCA mutation: 5-year follow-up from SOLO-1 [EB/OL]. https://oncologypro. esmo. org/meeting-resources/esmo-virtual-congress-2020/maintenance-olaparib-for-patients-pts-with-newly-diagnosed-advanced-ovarian-cancer-oc-and-a-brca-mutation-brcam-5-year-y-follow-up-f-u.

[6] 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.

[7] WU LY, ZHU JQ, YIN RT, *et al*. Olaparib maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA1 and/or BRCA2 mutation: SOLO1 China cohort[J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 160(1): 175 - 181.

[8] RAY-COQUARD I, PAUTIER P, PIGNATA S, *et al*. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(25): 2416 - 2428.

[9] POVEDA A, FLOQUET A, LEDERMANN JA, *et al*. Final overall survival (OS) results from SOLO2/ENGOT-ov21: a phase III trial assessing maintenance olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA mutation [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl): 6002.

[10] GONZÁLEZ-MARTÍN A,POTHURI B,VERGOTE I, *et al*. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(25): 2391 - 2402.

[11] WU XH, ZHU JQ, YIN RT, *et al*. 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[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(4): 512 - 521.

[12] MIRZA MR, MONK BJ, HERRSTEDT J, *et al*. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(22): 2154 - 2164.

[13] ROOS WP, THOMAS AD, KAINA B. DNA damage and the balance between survival and death in cancer biology[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(1): 20 - 33.

[14] ASHWORTH A, LORD CJ. Synthetic lethal therapies for cancer: what's next after PARP inhibitors? [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(9): 564 - 576.

[15] LORD CJ, ASHWORTH A. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic[J]. *Science*, 2017, 355(6330): 1152 - 1158.

[16] 狄文. PARP 抑制剂卵巢癌治疗研究进展[J]. 现代妇产科进展,2021:1 - 8.

[17] KIRBY IT, COHEN MS. Small-Molecule Inhibitors of PARPs: From Tools for Investigating ADP-Ribosylation to Therapeutics [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2019, 420: 211 - 231.

[18] INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. ICH harmonised guideline-biopharmaceutics classification system-based biowaivers[EB/OL]. (2019). https://database. ich. org/sites/default/files/M9 _ Guideline _ Step4 _ 2019 _ 1116. pdf.

[19] EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Zejula assessment report by Committee for Medicinal Products for Human Use [EB/OL]. (2017 - 09 - 14). https://www. ema. europa. eu/en/documents/assessment-report/zejula-epar-public-assessment-report_en. pdf.

[20] CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH. Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review (s) [EB/OL]. (2014 - 02 - 03). https://www. accessdata. fda. gov/drugsatfda_docs/nda/2014/206162 Orig1s000ClinPharmR. pdf.

[21] CLINICALTRIALS GOV. A Study of ZL-2306 (Niraparib) as Maintenance Treatment Following First-line Chemotherapy in Patients With Advanced Ovarian Cancer[EB/OL]. (2018 - 10 - 17). https://www. clinicaltrials. gov/ct2/show/NCT03709316? term = NCT03709316 &draw = 2&rank = 1.

[22] NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. Ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer 2020 Version 2[EB/OL]. (2021 - 01 - 12). https://www. nccn. org/professionals/physician_gls/default. aspx.

[23] TEW WP, LACCHETTI C, ELLIS A, *et al*. PARP inhibitors in the management of ovarian cancer: ASCO guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(30): 3468 - 3493.

[24] ISON G. FDA Perspective: Evolving Development of Parp Inhibitors[EB/OL]. (2018). https://www. fda. gov/media/114655/download.

[25] PUJADE-LAURAINE E, LEDERMANN JA, SELLE F, *et al*. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(9): 1274 - 1284.

[26] DOMCHEK SM, AGHAJANIAN C, SHAPIRA-FROMMER R, *et al*. Efficacy and safety of olaparib monotherapy in germline BRCA1/2 mutation carriers with advanced ovarian cancer and three or more lines of prior therapy[J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 140(2): 199 - 203.

[27] MOORE KN,SECORD AA,GELLER MA,*et al*. Niraparib monotherapy for late-line treatment of ovarian cancer (QUADRA): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(5): 636 - 648.

[28] 王燕婷, 戴媛媛, 杨珺, 等. 细胞毒化疗药物不良反应支持治疗的指南进展及实践总结[J]. 中国药学杂志, 2020,55(20): 1726 - 1735.

[29] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Antiemesis[S]. 2020: 2021.

[30] 石远凯,孙燕. 临床肿瘤内科手册[M]. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007.

[31] 史艳侠, 邢镭元, 张俊, 等. 中国肿瘤化疗相关贫血诊治专家共识(2019 年版)[J]. 中国肿瘤临床, 2019,46(17): 869 - 875.

[32] 史艳侠, 邢镭元, 张俊, 等. 中国肿瘤化疗相关性血小板减少症专家诊疗共识(2019 版)[J]. 中国肿瘤临床, 2019,46(18): 923 - 929.

[33] 史艳侠, 邢镭元, 张俊, 等. 肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少诊治专家共识(2019 年版)[J]. 中国肿瘤临床, 2019,46(17): 876 - 882.

编辑:刘卓越/接受日期:2021 - 05 - 08