

奥拉帕利维持治疗乳腺癌易感基因突变铂敏感卵巢癌疗效的 meta 分析

寇利秋^{1,2}, 谢晓露^{1,2}, 陈秀^{1,2}, 聂丹³, 李亚玲^{1*}

1. 西南医科大学附属医院 药学部; 3. 妇科, 四川 泸州 646000; 2. 西南医科大学 药学院, 四川 泸州 646000

【摘要】目的 系统评价奥拉帕利维持治疗乳腺癌易感基因(BRCA)突变铂敏感卵巢癌的临床疗效及安全性。**方法** 计算机检索PubMed、Cochrane、Web of Science、中国知网、万方数据库、维普数据库等, 收集奥拉帕利(观察组)与安慰剂(对照组)治疗BRCA突变铂敏感卵巢癌的随机对照试验。应用RevMan5.3软件进行meta分析。**结果** 最终纳入5篇文献。meta分析结果显示, 观察组患者的中位无进展生存期($HR=0.35$, $95\%CI:0.22\sim0.56$, $P<0.001$)、总生存期($HR=0.77$, $95\%CI:0.62\sim0.95$, $P<0.05$)均明显长于对照组, 差异有统计学意义。观察组的关节痛、腹痛、便秘、鼻咽炎等不良反应发生率与对照组差异无统计学意义($P>0.05$); 而头痛、消化不良、发热等发生率高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 但是这些不良反应的程度较轻, 多为1~2级反应, 大多数患者通过对症治疗和(或)奥拉帕利剂量调整后是可控的, 只有极少数患者需要停用奥拉帕利。**结论** 奥拉帕利维持治疗BRCA突变铂敏感卵巢癌患者中疗效显著, 安全可控, 值得向临床推荐。

【关键词】 奥拉帕利; BRCA突变; 铂敏感卵巢癌; meta分析

【中图分类号】 R979.19; R737.31 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1672-3384(2023)03-0050-06

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.03.010

Efficacy of olaparib maintenance therapy for platinum-sensitive ovarian cancer with breast cancer susceptibility gene mutation: a meta analysis

KOU Li-qiu^{1,2}, XIE Xiao-lu^{1,2}, CHEN Xiu^{1,2}, NIE Dan³, LI Ya-ling^{1*}

1. Department of Pharmacy, 3. Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China;
2. Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China

【Abstract】Objective To systematically evaluate the clinical efficacy and safety of olaparib maintenance treatment for platinum-sensitive ovarian cancer with breast cancer susceptibility gene (BRCA) mutations. **Methods** The database of PubMed, Cochrane, Web of Science, CNKI, Wanfang, and VIP were searched to collect randomized controlled trials of olaparib (the observation group) versus placebo (the control group) for the treatment of platinum-sensitive ovarian cancer with BRCA mutation. RevMan 5.3 software was applied for meta-analysis. **Results** Five studies were finally included. According to the results of the meta-analysis, the median progression-free survival ($HR=0.35$, $95\%CI:0.22$ to 0.56 , $P<0.00001$) and total survival ($HR=0.77$, $95\%CI:0.62$ to 0.95 , $P=0.02$) of the patients in the observation group were significantly longer than those in the control group, and the difference was statistically significant. The incidence of adverse reactions such as arthralgia, abdominal pain, constipation in the observation group was not statistically significant ($P>0.05$) compared with the control group; However, the incidence of headache, dyspepsia, fever and so on was more frequent than that in the control group, and the differences was statistically significant ($P<0.05$). However, the degree of these adverse reactions was mild, mostly grade 1 to 2 responses, most patients can be controlled by symptomatic treatment and (or) olaparib dose adjustment, and only a minimal number of patients require discontinuation of stop olaparib. **Conclusion** Olaparib maintenance treatment in patients with BRCA-mutated platinum-sensitive ovarian cancer is effective, safe and controllable, and it is worth to be recommended for clinical use.

基金项目: 四川医院管理和发展研究中心项目(SCYG2019-04); 四川医事卫生法治研究中心课题(YF19-Y12)

*通信作者: 李亚玲, 硕士, 主任药师, 研究方向: 合理用药与临床药物评价。E-mail: lylapothecary@swmu.edu.cn

[Key words] olaparib; BRCA mutation; platinum-sensitive ovarian cancer; meta-analysis

卵巢癌是世界上第三大常见妇科恶性肿瘤,其传统治疗方法为手术切除加辅助化疗,然而大多数晚期患者由于术后复发和化疗耐药使其预后较差^[1]。对于铂敏感复发卵巢癌,含铂类药物化疗后用多腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly (ADP-ribose) polymerase, PARP]抑制剂维持治疗可显著延长患者中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)^[2]。乳腺癌易感基因(breast cancer susceptibility gene, BRCA)是一种DNA双链损伤修复蛋白,有研究表明,在卵巢癌患者中BRCA突变率为28.45%,其中BRCA1突变率为20.82%,BRCA2突变率为7.63%^[3]。BRCA1/2基因突变缺失会导致PARP表达上调,增加了其在修复DNA损伤中的作用^[4]。PARP抑制剂是近年出现并广泛使用的一种靶向药物,可通过抑制DNA修复途径,诱导癌细胞凋亡,在治疗卵巢癌(即BRCA1/2突变)方面引起了越来越多的关注^[5]。奥拉帕利是一种批准用于治疗复发性卵巢癌和BRCA基因突变的PARP抑制剂,已被证明在卵巢癌患者中提供了有临床意义的益处^[6]。同时,奥拉帕利在转移性乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌以及乳腺癌细胞BRCA基因突变的患者中也有一定的疗效^[7]。然而其在BRCA基因突变的铂敏感卵巢癌患者中的效果尚未见相关评价。本研究采用meta分析方法评价奥拉帕利在BRCA基因突变铂敏感卵巢癌维持治疗中的疗效与安全性,以期奥拉帕利的临床应用提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 资料

收集关于奥拉帕利维持治疗BRCA突变的铂敏感卵巢癌的随机对照试验。纳入标准:①年龄>18岁通过检测为BRCA突变卵巢癌患者,且之前至少接受过两个疗程的铂类化疗方案,并且最新疗程按照实体肿瘤反应评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)指南1.0版的规定引起了客观缓解或癌症抗原125(CA-125)反应,或者对最近的治疗方案有完全或部分反应;②结局指标至少含有中位PFS和总生存期(overall survival, OS)。排除标准:

①非中英文文献;②meta分析、系统评价、综述、会议、动物实验研究等;③重复发表的文献;④分析数据不全或缺失,数据无法提取的文献。

1.2 方法

1.2.1 检索方法 计算机检索PubMed、Cochrane、Web of Science、中国知网、万方数据库、维普数据库等,检索时间为数据库建库至2022年7月1日;检索方式采用主题词结合自由词进行检索,中文检索主题词为卵巢肿瘤和奥拉帕利,自由词为卵巢癌、BRCA突变、铂敏感;英文主题词为ovarian neoplasms、olaparib,自由词为ovarian cancer、BRCA mutations、platinum-sensitive等。

1.2.2 文献筛选与资料提取 由2位研究者根据纳入、排除标准独立筛选文献;②对纳入文献进行信息提取:第一作者、涉及国家(个)、临床阶段、患者例数、患者年龄(岁)、观察组干预措施、治疗时间、随访时间(月)、结局指标等;③使用cochrane偏倚风险评估工具对纳入的文献进行质量评价。

1.2.3 统计分析 采用RevMan5.3统计软件进行数据分析。①二分类变量采用比值比(odds ratio, OR),连续型变量采用标准均数差(std. mean difference, SMD),以95%置信区间(confidence interval, CI)作为效应指标, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。②使用反向方差估计典型风险率(Hazard Ratio, HR)。③选用 P 值和 I^2 检验纳入文献的异质性,若 $P>0.1$ 且 $I^2<50\%$,表明各研究之间异质性较小,采用固定效应模型(fixed effects model, FEM);否则,采用随机效应模型(random effects models, REM)或进行敏感性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果与纳入文献的基本特征

初检获得文献911篇(中国知网91篇、维普数据库17篇、万方数据库60篇、PubMed 68篇、Cochrane 382篇、Web of Science 293篇),严格按照纳入与排除标准筛选,最终纳入5篇^[8-12]文献,均为英文文献。所有文献的治疗持续时间均至疾病进展[实体瘤疗效

评估标准(RECIST)版本1.1标准]或直到患者出现不可接受的毒性;如果研究者认为患者正在受益,则治疗可以继续进行到进展期之后。文献筛选过程见图1。纳入文献的基本特征见表1。

2.2 文献的质量评价结果

5篇文献均描述了随机分组方法,有2篇^[8,12]文献未提及分配隐藏,为不明风险;1篇^[8]未表明是否采用盲法,为不明风险且未对结果盲法;4篇^[8-11]结局数据

不完整。

2.3 meta分析结果

2.3.1 中位无进展生存期 纳入4项^[8-10,12]研究,各研究间的异质性较大($I^2=82\%$, $P<0.01$),故采用随机效应模型。结果显示,与对照组相比,观察组的PFS明显延长($HR=0.35$, $95\%CI:0.22\sim0.56$, $P<0.01$),见图2。

2.3.2 总生存期 纳入4项^[8-11]研究,各研究间的异

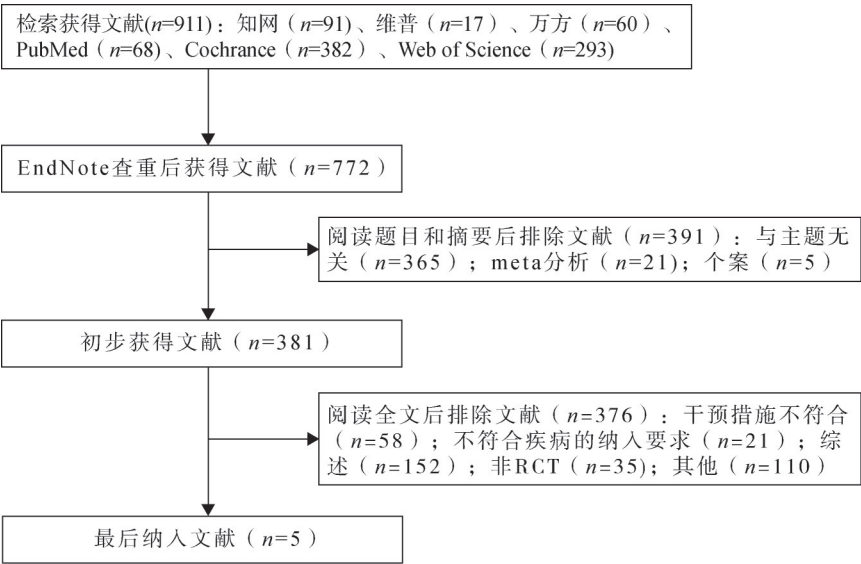


图1 文献筛选流程图

表1 纳入研究的基本信息

第一作者	涉及国家(个)	临床阶段	样本量(T/C,例)	年龄(T/C,岁)	观察组干预措施	随访时间(月)	结局指标
Kaye ^[8]	—	Ⅱ期	64/32	—	奥拉帕利(200 mg/400 mg,每日2次)	—	①②③
Ledermann ^[9]	16	Ⅱ期	74/62	57.5(38~89)/55.0(33~84)	奥拉帕利(400 mg,每日2次)	21	①②③
Pujade-Lauraine ^[10]	16	Ⅲ期	195/99	56(51~63)/56(49~63)	奥拉帕利(300 mg,每日2次)	22	①②③
Poveda ^[11]	16	Ⅲ期	195/99	56(51~63)/56(49~63)	奥拉帕利(300 mg,每日2次)	74	②③
Banerjee ^[12]	15	Ⅲ期	260/131	53(29~82)/53(31~84)	奥拉帕利(300 mg,每日2次)	24	①③

注:—表示未提及;T表示试验组;C表示对照组;①表示中位无进展生存期;②表示总生存期;③表示不良反应

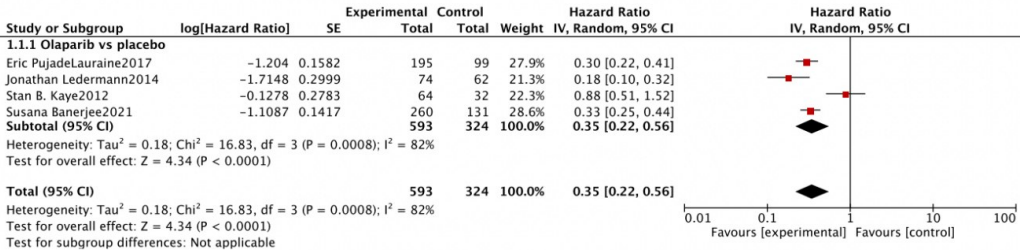


图2 两组患者中位无进展生存期比较

质性较小($I^2=0\%$, $P=0.91$), 采用固定效应模型。结果显示, 与对照组相比, 观察组患者的 OS 明显延长($HR=0.77$, $95\%CI: 0.62 \sim 0.95$, $P=0.02$), 见图 3。

2.3.3 不良反应 纳入 5 项^[8-12]研究。结果显示, 观察组患者关节痛、腹痛、便秘、鼻咽炎、背痛、上腹痛、咳嗽、尿路感染、无力、低镁血症等的发生率与对照组差异无统计学意义($P>0.05$); 而头痛、消化不良、发热、疲乏、头晕、食欲降低、白细胞减少、血小板减少症、恶心、腹泻、味觉障碍、嗜中性白细胞减少、呕吐、贫血、呼吸困难等不良反应发生率高于对照组($P<0.05$), 见表 2。

2.4 敏感性分析

对 4 项^[8-10, 12]研究的 PFS 行逐一剔除某一研究进行敏感性分析, 发现在剔除 Kaye 等^[8]的研究后异质性明显下降($P=0.19$, $I^2=40\%$)。提示该项研究可能为异质性来源, 剔除该项研究后, 观察组 PFS 期稍长于对照组($HR=0.29$, $95\%CI: 0.22 \sim 0.38$, $P<0.01$), 见图 4。

3 讨论

卵巢癌通常表现为基因体不稳定, 几乎一半的卵巢癌存在 6 种 DNA 修复途径中的一种或多种缺陷, 其中大多数发生在同源重组^[13]。多聚核糖聚合酶抑

制剂是一类口服的抗癌药物, 在高度恶性浆液性或子宫内膜样卵巢癌中, 多聚核糖聚合酶抑制剂用于复发性 BRCA 突变和非突变性肿瘤的维持治疗有效^[14]。奥拉帕利是一种多聚核糖聚合酶抑制剂, 对 BRCA1 和 BRCA2(BRCA1/2) 相关的卵巢癌和乳腺癌有抑制作用^[15]。基于随机、双盲、安慰剂对照试验的结果, FDA 于 2018 年批准奥拉帕利单药用于 BRCA 突变晚期卵巢癌的一线维持治疗^[16]。

本研究结果显示, 观察组患者的 PFS、OS 均显著高于对照组, 提示奥拉帕利治疗 BRCA 突变铂敏感卵巢癌具有显著的疗效; 这与 Schettini^[17] 和 Dickson 等^[18] 的研究结果一致: 奥拉帕利维持治疗后延长的 PFS 超过 4~5 年。PARP 抑制剂在用药过程中大部分患者会出现轻度或中度不良反应, 可通过剂量减量、对症治疗等方法予以控制; 且大部分不良反应出现在服药前期(前 3 个月), 之后不良反应症状逐渐缓解, 其中血液学、胃肠道和呼吸道不良反应最为常见^[19-20]。

本研究发现在安全性方面, 观察组的大部分血液学、胃肠道和呼吸道不良反应, 如白细胞减少、血小板减少症、嗜中性白细胞减少、贫血、消化不良、食欲降低、恶心、呕吐、腹泻、味觉障碍、发热、呼吸困难等发生率高于对照组, 程度较轻, 多为 1~2 级反应, 且这

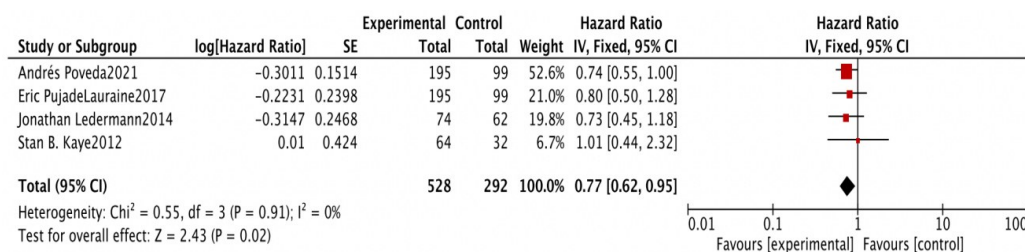


图3 两组患者总生存期比较

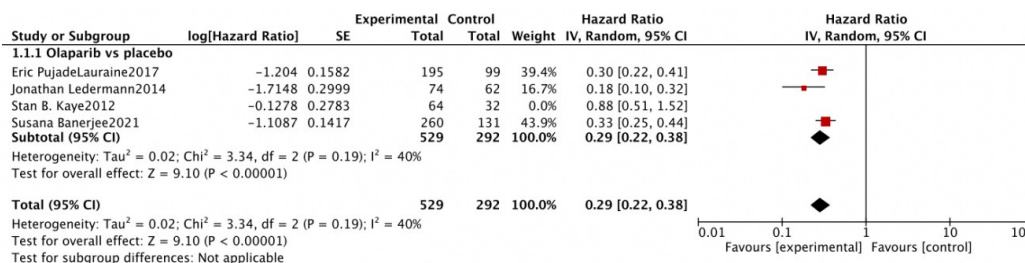


图4 两组患者中位无进展生存期的敏感性分析结果

表2 两组患者不良反应发生率比较

结局指标	样本量(例)		异质性		效应模型	OR(95%CI)	P值
	T	C	P值	I ² (%)			
关节痛	724	390	0.95	0	FEM	0.97(0.71 ~ 1.33)	0.85
腹痛	788	422	0.36	9	FEM	0.91(0.70~1.19)	0.51
便秘	788	422	0.12	45	FEM	1.11(0.84 ~ 1.48)	0.47
鼻咽炎	464	260	0.51	0	FEM	1.22(0.75 ~ 2.00)	0.42
背痛	724	390	0.76	0	FEM	1.17(0.82 ~ 1.67)	0.39
上腹痛	724	390	0.22	32	FEM	1.24(0.78~1.99)	0.24
咳嗽	724	390	0.00	79	REM	1.87(0.75 ~ 4.66)	0.18
尿路感染	714	360	0.35	9	FEM	1.39(0.90~2.13)	0.14
无力	138	94	0.40	0	FEM	1.73(0.83 ~ 3.63)	0.14
低镁血症	390	198	0.94	0	FEM	1.52(0.89 ~ 2.62)	0.13
头痛	724	390	0.12	48	FEM	1.45(1.06 ~ 1.99)	0.02
消化不良	724	390	0.69	0	FEM	1.65(1.11 ~ 2.45)	0.01
发热	650	328	0.43	0	FEM	1.90(1.19 ~ 3.06)	0.01
疲乏	788	422	0.0001	83	REM	3.10(1.62 ~ 5.93)	0.00
头晕	724	390	0.28	21	FEM	2.14(1.43 ~ 3.20)	0.00
食欲降低	724	390	1.0	0	FEM	2.28(1.58 ~ 3.31)	0.00
白细胞减少	390	198	0.92	13	FEM	10.34(3.18 ~ 33.62)	0.00
血小板减少症	650	328	0.79	0	FEM	4.13(2.22 ~ 7.66)	0.00
恶心	788	422	0.13	43	FEM	5.52(4.06 ~ 6.79)	0.00
腹泻	788	422	0.60	0	FEM	1.71(1.30 ~ 2.25)	0.00
味觉障碍	724	390	0.76	45	FEM	4.75(2.98 ~ 7.58)	0.00
嗜中性白血球减少	724	390	0.39	0	FEM	3.00(1.98 ~ 4.55)	0.00
呕吐	788	422	0.10	49	FEM	3.62(2.67 ~ 4.90)	0.00
贫血	788	422	0.96	0	FEM	7.18(4.93 ~ 10.47)	0.00
呼吸困难	650	328	0.21	37	FEM	5.53(2.74 ~ 11.17)	0.00

注:T表示试验组;C表示对照组;FEM表示固定效应模型;REM表示随机效应模型

些不良事件在大多数患者中通过对症治疗和(或)奥拉帕利剂量调整后是可控的,只有极少数患者需要停药^[21],说明这类不良反应与奥拉帕利使用有关。基于PARP在血液学和胃肠道方面的不良反应,建议使用奥拉帕利治疗BRCA突变的铂敏感卵巢癌患者在开始用药的第1个月内每周检查血常规,后每月定时检查,同时参照细胞毒药物化疗引起胃肠道不良反应的管理使用胃肠动力药、5-羟色胺受体拮抗剂等止吐药物,必要时在睡前30~60 min服用止吐药物^[22]。

本研究的局限性:①纳入研究较少,可能存在一定

的发表偏倚;②纳入的5项研究中都还有部分患者在继续接受奥拉帕利治疗,因此结局指标可能存在一定的偏倚;③只有少量研究描述了因严重不良反应或其他原因而退出研究;④在纳入的研究中观察到PFS存在一定异质性,归因于可能存在异质性来源的文献为开放标签,多中心研究;也可能归因于样本量、患者群体的基线特征和试验持续时间的差异。

综上所述,奥拉帕利维持治疗BRCA突变的铂敏感卵巢癌的疗效确切,安全可控,使用方便,值得向临床推荐。

【参考文献】

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021 [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1):7-33.
- [2] 朱俊, 吴小华. 2020年度妇科恶性肿瘤最新研究进展及展望[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(4):250-256.
- [3] Wu X, Wu L, Kong B, et al. The First Nationwide Multicenter Prevalence Study of Germline BRCA1 and BRCA2 Mutations in Chinese Ovarian Cancer Patients[J]. Int J Gynecol Cancer, 2017, 27(8):1650-1657.
- [4] 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.
- [5] Zheng F, Zhang Y, Chen S, et al. Mechanism and current progress of Poly ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitors in the treatment of ovarian cancer [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 123:109661.
- [6] Bochum S, Berger S, Martens UM. Olaparib[J]. Recent Results Cancer Res, 2018, 211:217-233.
- [7] Vaishampayan UN. An evaluation of olaparib for the treatment of pancreatic cancer[J]. Expert Opin Pharmacother, 2021, 22(4):521-526.
- [8] Kaye SB, Lubinski J, Matulonis U, et al. Phase I, open-label, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, and pegylated liposomal doxorubicin in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer[J]. Clin Oncol, 2012, 30(4):372-379.
- [9] 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.
- [10] Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators. 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.
- [11] Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, et al. SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2021, 22(5):620-631.
- [12] Banerjee S, Moore KN, Colombo N, et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2021, 22(12):1721-1731.
- [13] Zheng F, Zhang Y, Chen S, et al. Mechanism and current progress of Poly ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitors in the treatment of ovarian cancer [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 123:109661.
- [14] Vanacker H, Harter P, Labidi-Galy SI, et al. PARP-inhibitors in epithelial ovarian cancer: Actual positioning and future expectations [J]. Cancer Treat Rev, 2021, 99:102255.
- [15] 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.
- [16] Arora S, Balasubramanian S, Zhang H, et al. FDA Approval Summary: Olaparib Monotherapy or in Combination with Bevacizumab for the Maintenance Treatment of Patients with Advanced Ovarian Cancer [J]. Oncologist, 2021, 26(1):e164-e172.
- [17] Schettini F, Giudici F, Bernocchi O, et al. Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors in solid tumours: Systematic review and meta-analysis [J]. Eur J Cancer, 2021, 149:134-152.
- [18] Dickson KA, Xie T, Evenhuis C, et al. PARP inhibitors display differential efficacy in models of BRCA mutant high-grade serous ovarian cancer [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(16):8506.
- [19] 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.
- [20] Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet, 2017, 390(10106):1949-1961.
- [21] Colombo N, Moore K, Scambia G, et al. Tolerability of maintenance olaparib in newly diagnosed patients with advanced ovarian cancer and a BRCA mutation in the randomized phase III SOLO1 trial [J]. Gynecol Oncol, 2021, 163(1):41-49.
- [22] 鹿欣, 姜洁, 李宁, 等. 卵巢癌PARP抑制剂临床应用指南[J/OL]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2020, 12(5):29-37.

收稿日期:2022-06-21 本文编辑:杨昕