



[DOI]10.3969/j.issn.1005-6483.2024.01.015

<http://www.lcwkkz.com/CN/10.3969/j.issn.1005-6483.2024.01.015>

Journal of Clinical Surgery 2024 ,32(1) :055-057

• 专家笔谈 •

美国国立综合癌症网络临床实践指南: 前列腺癌(2023.V4)更新解读

杨振宇 李永红 韩辉

[关键词] 前列腺癌; 美国国立综合癌症网络; 指南; PARP 抑制剂

根据世界卫生组织 GLOBOCAN 数据库 2020 年全球癌症统计数据,在全世界范围内,前列腺癌发病率位于男性恶性肿瘤第二位^[1]。近年来,前列腺癌已成为我国男性泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤,位居男性恶性肿瘤的第六位^[2-3]。2023 年 9 月,美国国立综合癌症网(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)制订的 2023 年 V4 版《NCCN 前列腺癌临床实践指南》(以下简称指南)进行了更新,与 2023 年 V3 版指南相比,基于 PROpel、TALAPRO-2 和 MAGNITUDE 研究结果,此次更新主要集中在转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)采用新型内分泌药物联合多腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)抑制剂治疗的推荐。本文对 2023 年 V4 版指南更新内容及相关研究进行解读。

一、PARP 抑制剂与前列腺癌

近些年研究发现,同源重组修复(homologous recombination repair, HRR)基因突变与前列腺癌的不良预后有关^[4-6],存在 HRR 基因(包括 BRCA1, BRCA2, ATM, CDK12, BRIP1, PALB2, FANCL, RAD51D, CHEK1, CHEK2 等)突变的前列腺癌通常对内分泌治疗效果不佳,对 PARP 抑制剂敏感^[7-10]。临床前的研究发现,PARP 可以增加雄激素受体信号通路的活性,而新型内分泌药物可以抑制 HRR 基因的转录,产生类似于 HRR 基因缺陷的效果^[11-13]。因此,PARP 抑制剂联合新型内分泌药物用于 mCRPC 的治疗可能起到协同抗肿瘤的效果,而且这种协同抗肿瘤效果可能不仅仅局限于存在 HRR 基因突变的 mCRPC 人群。

二、奥拉帕利联合阿比特龙用于 mCRPC 的治疗

奥拉帕利是首款上市的 PARP 抑制剂,基于前瞻

性、多中心、随机的 III 期 PROfound 临床研究,2020 年 5 月奥拉帕利在美国获批用于既往接受过阿比特龙或者恩扎卢胺治疗且携带 HRR 基因突变的 mCRPC 治疗,2020 年 V3 版指南增加了奥拉帕利用于 mCRPC 治疗的推荐,证据级别为 1 类。2021 年 6 月,奥拉帕利在中国获批用于 mCRPC 的治疗,不过其适应证限于既往接受过阿比特龙或者恩扎卢胺治疗且携带 BRCA1/2 基因突变的人群。

PROpel 研究中期分析结果公布后,2023 年 V2 版指南增加了奥拉帕利联合阿比特龙用于既往未接受过化疗和新型内分泌药物治疗、且存在 BRCA 基因突变的 mCRPC 治疗的推荐,证据级别为 1 类。本次 V4 版指南更新,增加了奥拉帕利联合阿比特龙用于既往接受过化疗、但是未接受过新型内分泌药物治疗、且存在 BRCA 基因突变的 mCRPC 治疗的推荐,证据级别为 2A 类。PROpel 研究是一项随机、双盲的 III 期研究,共纳入了 796 例随机前不清楚 HRR 突变状态的 mCRPC 病人,意在评估奥拉帕利联合阿比特龙用于 mCRPC 一线治疗的效果,其主要的研究终点是研究者评估的影像学无进展生存时间(radiographic progression-free survival, rPFS),总生存期(overall survival, OS)是其关键的次要研究终点^[14]。PROpel 研究允许纳入人群在局限期或者去势敏感阶段使用过多西他赛,但是不允许既往使用过新型内分泌药物治疗。最终,奥拉帕利联合阿比特龙治疗组有 97 例(24%)病人既往使用过多西他赛,安慰剂联合阿比特龙组则有 98 例(25%)病人既往使用过多西他赛^[15]。PROpel 研究的中期分析结果显示,通过对意向性分析(intention-to-treat, ITT)人群的分析,奥拉帕利联合阿比特龙组和安慰剂联合阿比特龙组的 rPFS 分别为 24.8 个月和 16.6 个月^[14]。亚组分析结果显示, HRR 突变、非 HRR 突变、既往接受过多西他赛治疗、既往未接受多西他赛治疗的人群,

使用奥拉帕利联合阿比特龙治疗组均有 rPFS 获益^[14]。但是最终结果显示,ITT 人群使用奥拉帕利联合阿比特龙治疗,OS 无显著获益;亚组分析显示,OS 获益最显著的是存在 BRCA 突变的人群(HR: 0.29, 95%CI: 0.14~0.56),HRR 基因突变和既往接受化疗的人群也有获益的趋势^[15]。PROpel 研究作为首个探索 PARP 抑制剂联合新型内分泌药物治疗 mCRPC 的 III 期研究,尽管研究设计之初希望奥拉帕利联合阿比特龙能够用于所有 mCRPC 的一线治疗,不过基于其最终的研究结果,指南仅推荐存在 BRCA 突变的 mCRPC 病人使用奥拉帕利联合阿比特龙,且病人既往未使用过新型内分泌药物。

三、他拉唑帕利联合恩扎卢胺用于 mCRPC 的治疗

他拉唑帕利是另一款 PARP 抑制剂,在之前的 TALAPRO-1 研究中,使用他拉唑帕利单药用于治疗存在 HRR 基因突变的 mCRPC,其客观反应率达到了 29.8%,显示出了良好的治疗存在 HRR 基因突变的 mCRPC 的前景^[7]。不过考虑到 TALAPRO-1 仅是一项单臂的 II 期研究,他拉唑帕利单药治疗未获得指南推荐用于 mCRPC 的治疗。为进一步评估他拉唑帕利治疗 mCRPC 的效果,该研究团队进一步开展了 TALAPRO-2 研究。TALAPRO-2 研究是一项随机、双盲的 III 期研究,共分为两个队列(队列 1: 未加选择的队列;队列 2: DNA 损伤修复缺陷队列),意在评估他拉唑帕利联合恩扎卢胺用于 mCRPC 一线治疗的效果,其主要的研究终点是中心评估的 rPFS。与 PROpel 研究不同,TALAPRO-2 研究允许局限期或者去势敏感阶段接受过多西他赛或(和)阿比特龙治疗的病人入组。

目前,TALAPRO-2 研究完成了队列 1 的入组并发布了相关的研究结果,队列 1 总共入组了 805 例事先已知 HRR 基因突变状态的 mCRPC 病人,他拉唑帕利联合恩扎卢胺组和安慰剂联合恩扎卢胺组分别有 86 例和 93 例病人既往接受过化疗,23 例和 27 例病人既往接受过阿比特龙治疗^[16]。从 TALAPRO-2 研究中中期分析的结果来看,他拉唑帕利联合恩扎卢胺组能够使总体人群的 rPFS 显著延长(HR: 0.63, 95%CI: 0.51~0.78, $P < 0.001$),OS 数据目前尚不成熟;亚组分析结果显示,HRR 突变人群 rPFS 获益尤为显著,既往接受过多西他赛或(和)阿比特龙治疗的人群 rPFS 也有明显获益。结果发布后,2023 年 V3 版指南就更新了他拉唑帕利联合恩扎卢胺用于存在 HRR 基因突变 mCRPC 的推荐,推荐他拉唑帕利联合恩扎卢胺可用于既往未接受过多西他赛和新型内分泌药物治疗的 mCRPC 的一线治疗(证据级别 1 类)、既往接受过多西他赛或新型内分泌药物治疗的 mCRPC 的治疗(证据级别 2A 类)。

此次 V4 版指南更新主要更改了既往接受过新型内分泌药物治疗、未接受过多西他赛治疗的 mCRPC 使用他拉唑帕利联合恩扎卢胺的证据级别(从 2A 类更改为 2B 类)。从指南的推荐来看,他拉唑帕利联合恩扎卢胺治疗 mCRPC 的推荐不再局限于 BRCA 突变的人群,而是扩大到了 HRR 突变的人群,一方面由于联合治疗组 HRR 人群的 rPFS 获益较为显著,另外由于 OS 数据尚不成熟,待成熟 OS 数据公布后联合治疗对于整个 HRR 人群是否仍然有显著的 OS 获益有待进一步观察。此外,在指南的讨论部分提到,将他拉唑帕利联合恩扎卢胺治疗既往接受过新型内分泌药物治疗、未接受过多西他赛治疗的 mCRPC 的证据级别由 2A 类更改为 2B 类,主要是由于 TALAPRO-2 研究中入组的既往接受阿比特龙治疗的病人比例很低(他拉唑帕利和安慰剂组分别为 6%和 7%),而且目前缺乏相关的研究比较 PARP 抑制剂联合新型内分泌药物和单用 PARP 抑制剂治疗既往接受过新型内分泌药物治疗,且存在 HRR 基因突变的 mCRPC 病人的效果。

四、尼拉帕利联合阿比特龙用于 mCRPC 的治疗

尼拉帕利也是一种 PARP 抑制剂,与他拉唑帕利类似,首先进行了尼拉帕利单药用于治疗存在 HRR 基因突变的 mCRPC 的 II 期研究,研究结果显示,存在 BRCA 基因突变的人群其客观反应率达到了 34.2%,同样显示出了良好的治疗存在 HRR 基因突变,尤其是 BRCA 突变的 mCRPC 的前景^[9]。在进一步的随机、双盲的 III 期 MAGNITUDE 研究中,评估了尼拉帕利联合阿比特龙用于 mCRPC 一线治疗的效果,其主要的研究终点是中心评估的 rPFS。与 TALAPRO-2 研究类似,MAGNITUDE 研究允许去势敏感阶段或者非转移去势抵抗阶段接受过多西他赛或(和)新型内分泌药物治疗的病人入组。

根据 MAGNITUDE 研究的结果,尼拉帕利联合阿比特龙组和安慰剂联合阿比特龙组分别有 41 例和 44 例病人既往接受过化疗,8 例和 5 例病人既往接受过新型内分泌药物治疗^[17]。根据最新公布的 MAGNITUDE 研究结果,存在 BRCA 突变的人群使用尼拉帕利联合阿比特龙 rPFS 显著获益,但是 HRR 基因突变人群 rPFS 获益不明显^[18]。尽管直接的分析显示存在 BRCA 突变的病人尼拉帕利组和安慰剂组的 OS 无显著差异,但是考虑到两组病人后续治疗存在差异,通过预先设定的逆概率删失加权法调整不平衡因素后分析显示,尼拉帕利联合阿比特龙能够使存在 BRCA 突变的 mCRPC 病人 OS 获益^[18]。基于 MAGNITUDE 研究的最新结果,此次更新的 V4 版指南增加了尼拉帕利联合阿比特龙用于 mCRPC 治疗的推荐,不过其

适用人群局限于存在 BRCA2 突变的人群。指南推荐尼拉帕利联合阿比特龙可用于既往未接受多西他赛和新型内分泌药物治疗的 mCRPC 的一线治疗(证据级别 1 类)、既往接受过多西他赛未接受过新型内分泌药物治疗的 mCRPC 的治疗(证据级别 2A 类)、既往接受过新型内分泌药物治疗未接受过多西他赛治疗的 mCRPC 的治疗(证据级别 2B 类)。在指南的讨论部分可以看到,鉴于 MAGNITUDE 研究入组了既往接受过多西他赛或(和)新型内分泌药物治疗的病人,因此指南对既往接受过多西他赛或新型内分泌药物治疗的 mCRPC 病人,同样推荐了尼拉帕利联合阿比特龙治疗的方案。不过由于尼拉帕利联合阿比特龙在整个 HRR 人群中生存获益有限,因此与奥拉帕利联合阿比特龙一样,指南推荐尼拉帕利联合阿比特龙局限于存在 BRCA 突变的 mCRPC 人群。

五、总结

近年来,晚期前列腺癌的联合治疗开展了众多的临床研究,包括免疫治疗联合新型内分泌药物、免疫治疗联合化疗、新型内分泌药物联合化疗、PARP 抑制剂联合新型内分泌药物、新型内分泌药物联合核素治疗等。PARP 抑制剂联合新型内分泌药物是首个在 mCRPC 治疗中取得阳性结果的治疗方案。因此 PROpel、TALAPRO-2 和 MAGNITUDE 研究结果一经发布,指南立即就更新了相关治疗方案推荐,为 mCRPC 的治疗提供新的选择。但是,PARP 抑制剂联合新型内分泌药物治疗 mCRPC 在临床应用仍然存在一些问题。首先,HRR 突变在 mCRPC 人群中比例不足 30%,BRCA 突变比例则更低,通常在 10%左右,因此只有部分 mCRPC 病人能够使用 PARP 抑制剂联合新型内分泌药物的治疗方案并从中获益^[14,16,19]。此外,PARP 抑制剂联合新型内分泌药物治疗 mCRPC 的不良反应发生率较高,要显著高于安慰剂组,因不良反应导致 PARP 抑制剂停药的比例在 17%~18%,导致 PARP 抑制剂减量或暂时中断治疗的比例在 23%~75%;而且临床研究中入组的病人一般状况相对较好(ECOG 评分 0~1 分),真实世界中 mCRPC 病人的一般状况往往不佳,其采用 PARP 抑制剂联合新型内分泌药物受到较大限制。因此,在临床中应用 PARP 抑制剂联合新型内分泌药物,应根据病人的具体情况,与病人充分沟通后综合考虑是否采用这样的治疗方案。

参考文献

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):

209-249.
 [2] Zheng R, Zhang S, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China 2016 [J]. J Natl Cancer Inst, 2022, 2(1): 1-9.
 [3] 郑荣寿, 张思维, 孙可欣, 等. 2016 年中国恶性肿瘤流行情况分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2023, 45(3): 212-220.
 [4] Na R, Zheng SL, Han M, et al. Germline Mutations in ATM and BRCA1/2 Distinguish Risk for Lethal and Indolent Prostate Cancer and are Associated with Early Age at Death [J]. Eur Urol, 2017, 71(5): 740-747.
 [5] Castro E, Romero-Laorden N, Del Pozo A, et al. PROREPAIR-B: A Prospective Cohort Study of the Impact of Germline DNA Repair Mutations on the Outcomes of Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [J]. J Clin Oncol, 2019, 37(6): 490-503.
 [6] Antonarakis ES, Lu C, Luber B, et al. Germline DNA-repair Gene Mutations and Outcomes in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Receiving First-line Abiraterone and Enzalutamide [J]. Eur Urol, 2018, 74(2): 218-225.
 [7] de Bono JS, Mehra N, Scagliotti GV, et al. Talazoparib monotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair alterations (TALAPRO-1): an open-label, phase 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2021, 22(9): 1250-1264.
 [8] Abida W, Patnaik A, Campbell D, et al. Rucaparib in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Harboring a BRCA1 or BRCA2 Gene Alteration [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(32): 3763-3772.
 [9] Smith MR, Scher HI, Sandhu S, et al. Niraparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and DNA repair gene defects (GALAHAD): a multicentre, open-label, phase 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2022, 23(3): 362-373.
 [10] 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.
 [11] Li L, Karanika S, Yang G, et al. Androgen receptor inhibitor-induced "BRCAness" and PARP inhibition are synthetically lethal for castration-resistant prostate cancer [J]. Sci Signal, 2017, 10(480): eaam7479.
 [12] Asim M, Tarish F, Zecchini HI, et al. Synthetic lethality between androgen receptor signalling and the PARP pathway in prostate cancer [J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 374.
 [13] Schiewer MJ, Goodwin JF, Han S, et al. Dual roles of PARP-1 promote cancer growth and progression [J]. Cancer Discov, 2012, 2(12): 1134-1149.
 [14] Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, et al. Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [J]. NEJM Evidence, 2022, 1(9): EVID0a2200043.
 [15] Saad F, Clarke NW, Oya M, et al. Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2023, 24(10): 1094-1108.
 [16] Agarwal N, Azad AA, Carles J, et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet, 2023, 402(10398): 291-303.
 [17] Chi KN, Rathkopf D, Smith MR, et al. Niraparib and Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [J]. J Clin Oncol, 2023, 41(18): 3339-3351.
 [18] Chi KN, Sandhu S, Smith MR, et al. Niraparib plus abiraterone acetate with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and homologous recombination repair gene alterations: second interim analysis of the randomised phase III MAGNITUDE trial [J]. Ann Oncol, 2023, 34(9): 772-782.
 [19] Grypari IM, Tzelepi V, Gyftopoulos K. DNA Damage Repair Pathways in Prostate Cancer: A Narrative Review of Molecular Mechanisms, Emerging Biomarkers and Therapeutic Targets in Precision Oncology [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(14): 11418.

(收稿日期: 2023-11-02)

(本文编辑: 孙清源 杨泽平)