

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.05.014

· 综述 ·

PARP 抑制剂治疗转移性去势抵抗性前列腺癌的机制及其临床研究进展

Machanisms and clinical research progress of PARP inhibitors for metastatic castration-resistant prostate cancer

郭晨明¹综述;周逢海²审阅(1.甘肃中医药大学 第一临床医学院,甘肃 兰州 730000;2 甘肃省人民医院 泌尿外科,甘肃 兰州 730000)

[摘要] 多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)抑制剂是治疗转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)的新型靶向药物,其对DNA损伤修复基因突变的mCRPC患者具有较高的药物敏感性,多项临床试验结果显示,PARP抑制剂单一疗法及联合疗法在mCRPC患者中具有明显优势,有望为mCRPC患者个体化、精准化治疗带来希望。然而,PARP抑制剂治疗仍有许多问题需纳入考虑,如安全性、耐药性等。对PARP抑制剂在mCRPC中的作用机制及相关临床研究现状进行讨论,可为mCRPC患者提供新的治疗思路。

[关键词] 转移性去势抵抗性前列腺癌;多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂;DNA损伤修复;奥拉帕利;靶向治疗

[中图分类号] R737.25;R730.54

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385x(2022)05-0483-05

前列腺癌是全球男性第二大常见的恶性肿瘤,仅次于肺癌^[1],虽亚洲发病率低于欧美国家,但近年来中国前列腺癌发病率呈逐年上升趋势^[2]。大多数患者接受雄激素剥夺治疗(androgen deprivation therapy, ADT)后会进展为去势抵抗性前列腺癌(castration-resistant prostate cancer, CRPC),最终进展为预后很差的转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)^[3],其机制仍不清楚^[4],目前尚缺少有效治疗方式,患者的MST为2~3年^[5]。改善对mCRPC的疗效一直是前列腺癌领域的难点和临床研究的热点。

近年来,前列腺癌的诊疗逐步迈向基于基因检测的靶向、精准和个体化治疗^[6-7]。多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly adenosine diphosphate-ribose polymerase, PARP)抑制剂是新型的靶向药物,其基于协同致死理论,针对特定的DNA损伤修复(DNA damage repair, DDR)途径缺陷杀灭肿瘤细胞,相关药物有奥拉帕利、尼拉帕利、卢卡帕利和他拉唑帕尼等。前列腺癌的突变通常出现在DDR途径中,DDR基因参与了基因组稳定、修复细胞周期中的DNA突变、确保有丝分裂细胞的正确分裂以及基因组物质分配到子代细胞等生物过程^[8]。在约30%的mCRPC患者中发现了DDR基因突变,包括BRCA1/2、ATM、CHEK2、RAD51D和PALB2等^[9]。临床研究^[10]证实PARP抑制剂对DDR基因突变的mCRPC患者具有较好的疗效,通过PARP抑制剂单药或联合其他多种药物有望为mCRPC患者个体化、精准化治疗带来希望。因此,本文从PARP抑制剂的作用机制、研究现状及存在的相关问题进行综述,希望为临床合理、有效地使用PARP抑制剂提供参考。

1 PARP抑制剂作用于mCRPC的理论基础

机体DNA因受各种内、外因素的影响时刻发生

着损伤,对于这些损伤,机体也进化出复杂的修复系统,进行DNA损伤应答。大多数DNA损伤通常会得到及时有效的修复,而对于严重的DNA损伤,PARP起着至关重要的作用。

1.1 PARP在DNA修复中的功能

PARP是一种多功能蛋白质翻译后的DNA修复酶,广泛存在于真核细胞中^[11]。PARP的作用是修复DNA单链断裂(single-stranded break, SSB),并通过维持复制叉的完整性来防止进展为双链断裂(double-stranded break, DSB)。当SSB发生时,PARP1通过聚集必要的蛋白质来修复DNA,包括处理受损DNA的蛋白质、填补缺口的DNA聚合酶和封闭缺口的DNA连接酶III。当DSB发生时,DNA通过两种主要机制进行修复^[12]:非同源末端连接(non-homologous end-joining, NHEJ)和同源重组修复(homologous recombination repair, HRR)。NHEJ修复是DSB自由末端的直接连接,HRR则利用同源模板、在PALB2和RAD51等辅助因子的干预下进行对DNA的修复,与NHEJ的修复作用相比更加精确、不易出错^[13]。

1.2 PARP抑制剂的作用机制

PARP抑制剂的作用是将PARP1和PARP2酶募集到受损的DNA处,与DNA的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸结合,阻止PARP发挥作用。当细胞中的PARP酶被抑制时,HRR途径可以修复DNA中由SSB发展而来的DSB。而当PARP抑制剂存在于HRR基因突变的肿瘤细胞中时DSB会累积,这时只有NHEJ修复可

[基金项目] 甘肃省重点研发计划资助项目(No.21YF5FA016)

[作者简介] 郭晨明(1995—),男,硕士生,主要从事前列腺癌发生发展的机制及治疗研究,E-mail:gcm19951006@163.com

[通信作者] 周逢海,E-mail:zhoufenghlz@126.com

用于修复 DSB, 其 DNA 修复的准确性不如 HRR, 会导致受损 DNA 的积累, 最终使细胞凋亡或抑制肿瘤生长^[14]。这种通过两种基因同时缺陷导致肿瘤细胞死亡的作用, 被称为协同致死效应^[15]。

1.3 HRR 基因突变与 mCRPC

HRR 基因突变分为胚系突变和体系突变, 这些基因的突变使患乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌和黑色素瘤的风险增加^[16]。无论胚系还是体系突变, 都对肿瘤的生物效应和治疗的敏感性产生影响。TOPARP-A 研究^[17]首次证明 PARP 抑制剂奥拉帕利对 HRR 突变的 mCRPC 患者具有抗肿瘤活性。III 期 PROfound 试验^[18]对 2 793 名 mCRPC 患者进行了筛查, 以确定参与 HRR 途径的 15 个 DDR 基因的突变, 发现近 28% 的 mCRPC 患者有 DDR 基因缺陷, 在这些患者中, BRCA2 (9.7%) 是最常见的胚系 HRR 突变, 其次是 CDK12 (7.1%)、ATM (6.3%)、CHEK2 (1.6%)、PP2R2A (1.5%) 和 BRCA1 (1.3%)。一项前瞻性的 PROREPAIR-B 试验^[19]中, CASTRO 等发现, 胚系 BRCA2 突变是 mCRPC 病因特异性病死率的独立预后因素 ($HR=2.11, P=0.033$), 与非携带者相比, 导致病因特异性死亡率减少一半 (17.4 vs 33.2 个月, $P=0.027$)。然而, BRCA2 突变有可能和之前所使用的一线治疗有关。MATEO 等^[20]使用靶向和低通量全基因组测序对 470 个治疗无效患者的前列腺癌组织进行诊断性活检, 并对其中 61 个 mCRPC 病例进行了分析, 发现 mCRPC 的 TP53、BRCA2 和 CDK12 基因突变明显比原发前列腺癌更为常见, 但该研究具有局限性, 这项研究的回顾性设计没有考虑到在 mCRPC 环境下接受的不同治疗和原发前列腺癌的异质性, 这可能导致两者之间的不同。

2 PARP 抑制剂在 mCRPC 中的临床研究进展

在晚期前列腺癌的治疗领域, 特别是 mCRPC, 对于存在 DNA 修复缺陷的患者, PARP 抑制剂药物的出现开启了精准治疗的新时代。

2.1 PARP 抑制剂单药治疗

2020 年, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准奥拉帕利用于经恩杂鲁胺或阿比特龙治疗后进展的、携带 HRR 基因突变的 mCRPC 患者^[21]。在一项随机对照、开放、III 期 PROfound 试验中^[22], 对奥拉帕利与新型内分泌治疗 (neoadjuvant hormone therapy, NHT) 药物进行研究, 对比在既往已接受 NHT 药物后患者出现的病情进展及携带 HRR 相关基因突变对 mCRPC 患者的疗效, 试验以约 2:1 的比例随机分配为接受奥拉帕利为试验组 (256 名患者), 接受恩杂鲁胺或阿比特龙加泼尼松为对照组 (131 名患者), 按照

患者 HRR 基因突变的情况将受试者分为两个队列, 队列 A 包括 245 名 BRCA1、BRCA2 或 ATM 至少有一个改变的患者, 队列 B 包括 142 名其他 12 个预先指定的基因中至少有一个改变的患者。结果发现, 在队列 A 的中位 OS 中, 试验组为 19.1 个月, 对照组为 14.7 个月 ($HR=0.69, 95\% CI: 0.50\sim0.97, P=0.02$); 在队列 B 中, 试验组的 OS 为 14.1 个月, 对照组为 11.5 个月; 在总体人群 (队列 A+队列 B) 中, 相应的 OS 分别为 17.3 个月和 14.0 个月。由此可以看出, 接受奥拉帕利治疗的患者 OS 明显优于对照组。对照治疗过渡到接受奥拉帕利治疗的患者 (4.8 个月) 与随机分配接受奥拉帕利治疗的患者 (7.6 个月) 相比, 中位 OS 更短。因此, 早期使用奥拉帕利治疗可能比在病程后期使用更有优势。在评估奥拉帕利对不同 HRR 突变患者亚组的疗效时, 就 BRCA1/2 和 ATM 基因突变的 mCRPC 患者而言, 携带 BRCA2 突变的患者的中位放射学无进展生存期 (radiological progression-free survival, rPFS) 更长^[23-24]。

虽然奥拉帕利在接受 NHT 药物的 mCRPC 患者中显示出较好的疗效, 但奥拉帕利是否可以作为一线疗法或用于前列腺癌的早期阶段, 这一问题尚未得到解答。对于携带 BRCA1/2、CHEK2 和 ATM 以外的 HRR 突变的患者, 目前的临床试验样本量较小, 需要进一步研究奥拉帕利在特定基因亚型中的疗效, 以确定哪些 HRR 突变患者从奥拉帕利治疗中获益最大。

此外, PARP 抑制剂还有尼拉帕利、卢卡帕利、他拉唑帕尼等。临床试验结果^[25]显示尼拉帕利治疗 HRR 基因突变的 mCRPC 患者疗效显著, 特别是对于 BRCA2 突变的患者。II 期 TRITON2 研究^[26]评估卢卡帕利治疗 HRR 突变的 mCRPC 患者, 结果显示, 在 BRCA1 或 BRCA2 队列中, ORR 为 43.5% ($95\% CI: 31\sim56.7$), PSA 反应为 54.8% ($95\% CI: 45.2\sim64.1$), 但在 BRCA1/2 以外 DDR 基因 (包括 ATM、CDK12 或 CHEK2) 突变的患者中效果并不突出。他拉唑帕尼治疗 mCRPC 患者的临床疗效和安全性的两项试验^[27-28] TALAPRO-1 和 TALAPRO-2 也在进行中。

2.2 PARP 抑制剂联合治疗

2.2.1 PARP 抑制剂与雄激素受体 (androgen receptor, AR) 抑制剂联合治疗

在接受 ADT 的前列腺癌患者中, 抑制 AR 会激活 PARP 介导的修复途径^[29]。研究^[30]发现, PARP 抑制剂和 AR 抑制剂联合治疗 BRCA 突变的 CRPC 患者效果更好。CLARKE 等^[31]进行了一项双盲、随机、安慰剂对照的 II 期试验 (NCT01972217), 比较了奥拉帕利加阿比特龙与阿比特龙加安慰剂治疗 142 名 mCRPC 患者 (前期接受多西他赛化疗、不需要特定的 DDR 突变) 的疗效, 结

果显示,奥拉帕利和阿比特龙组合与单独的阿比特龙治疗相比具有明显的治疗优势,中位 rPFS 分别为 13.8 个月与 8.2 个月($HR=0.65, 95\% CI:0.44\sim0.97$)。由此可见,PARP 抑制剂与 AR 抑制剂联合可能会产生协同效应。

一项正在进行的 III 期试验(NCT02975934)^[32]旨在研究 PARP 抑制剂与 AR 抑制剂在化疗环境下治疗 DDR 突变的 mCRPC 的临床有效性和安全性。同时,III 期 PROPEL 试验(NCT03732820)^[33]对未接受化疗或抗雄激素治疗的患者进行奥拉帕利加醋酸阿比特龙治疗的研究也在进行中。

2.2.2 PARP 抑制剂联合免疫治疗 迄今为止,免疫疗法治疗前列腺癌的疗效还不是很明显,这可能跟免疫抑制的肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)和细胞免疫功能受损有关^[34]。CheckMate 9KD 是一项旨在评估纳武利尤单抗+卢卡帕利/多西他赛/恩杂鲁胺用于 mCRPC 患者的疗效和安全性的 II 期临床研究^[35]。队列 A1 纳入既往接受 1~2 线紫杉类方案化疗失败、≤2 线 NHA 治疗失败的 88 例患者,给予纳武利尤单抗联合卢卡帕利的治疗。结果显示,ORR 为 10.3%,PSA 缓解率为 11.9%,中位 rPFS 和中位 OS 分别为 4.9 个月和 13.9 个月。同源重组修复缺陷(homologous recombination deficiency, HRD)通常指细胞水平上的 HRR 功能障碍状态,其中,出现靶病灶缩小和 PSA 下降的几乎均为 HRD⁺ 患者,特别是 BRCA2 基因突变的患者。队列 A2 纳入既往接受过 NHT 治疗失败但未经过化疗的患者,给予纳武利尤单抗联合卢卡帕利的治疗^[36]。结果显示,总体 ORR 为 15.4%,PSA 缓解率为 27.3%。其中 HRD⁺ 患者 ORR 为 25%,PFS 缓解率为 41.9%,BRCA1/2⁺ 患者 ORR 和 rPFS 缓解率分别为 33.3% 和 84.6%。所有纳入研究的患者,中位 rPFS 和中位 OS 分别为 8.1 个月和 20.2 个月。对于采用该方案治疗的 HRD⁻ 患者而言,其总体疗效不明显;但对于 HRD⁺,尤其是 BRCA1/2⁺ 的患者疗效显著。

PARP 抑制剂通过 IFN- γ 信号通路激活环状 GMP-AMP 合成/IFN 基因刺激(cGAS/STING),增强 PD-L1 的表达^[37]。因此,通过 PD-1/PD-L1 的免疫抑制剂和 PARP 抑制剂结合,抗肿瘤反应将被上调。目前 KEYNOTE-365 试验^[38]正在开展 PD-1 和 PARP 抑制剂的联合治疗,这是一项评估帕博利珠单抗与奥拉帕利对比其他药物治疗 mCRPC 患者疗效和安全性的 I b/II 期临床研究。在评估帕博利珠单抗与奥拉帕利的队列 A 中,共纳入 104 例患者(既往接受过多西他赛治疗,允许接受 1 次其他化疗或 ≤2 次新型内分泌治疗)。研究结果显示,总体 ORR 为 6.9%,

PSA 缓解率为 14.7%,58.6% 的患者出现靶病灶的缩小,17.2% 的患者病灶缩小 ≥30%。总人群 rPFS 为 5.2 个月,OS 为 14.4 个月。同时,KEYLINK-010(NCT03834519)试验^[39]也在研究帕博利珠单抗和奥拉帕利的相同治疗。综上,PARP 抑制剂联合免疫抑制剂用于 mCRPC 患者具有良好的抗肿瘤活性,长期研究结果值得期待。

目前,PARP 抑制剂仍有许多未解决的问题。首先是耐药性,研究^[40]发现,只有小部分 mCRPC 患者对 PARP 抑制剂敏感,且这些患者无法通过现有的预测生物标志物完全识别。大多数患者会因耐药导致疾病复发^[41-42],可能是通过以下几种机制逃避 PARP 抑制剂的药理攻击:药物外流泵的上调、药物靶点的突变、BRCA1 和 BRCA2 功能的恢复、复制叉稳定性的重新建立等^[43],尚需要对这些机制深入研究。其次是安全性,在 mCRPC 患者中,PROfound 研究^[21]显示,奥拉帕利最常见的不良反应是贫血、恶心和疲劳等。在一项随机、双盲、安慰剂对照的 II 期临床试验^[31]中发现,奥拉帕利联合阿比特龙比单用阿比特龙在 mCRPC 患者中有更多的不良反应,包括心血管疾病等。在其他联合治疗中还有待进一步的验证。最后需要确定预测药物反应的可靠生物标志物^[44-45],这是未来研究的目标之一。

3 mCRPC 突变基因检测应用现状

随着第二代测序(next-generation sequencing, NGS)技术的发展,胚系和体系突变基因检测变得更加容易。基因检测对 mCRPC 患者的治疗、预后以及预测生物标志物等具有重要意义^[46-47]。2019 年费城发布的前列腺癌共识^[48]对转移性前列腺癌(metastatic prostate cancer, mPCa)的基因检测的患者选择标准提出了明确建议:对于早发、转移性疾病的诊断,以及内分泌或其他治疗方法失败后的患者,应考虑进行基因检测。在中国前列腺癌患者基因检测中推荐所有 mCRPC 患者进行包括 14 个 HRR 基因在内的胚系和体系基因检测^[49]。血液样本只能检测胚系突变,而血浆循环肿瘤 DNA 和肿瘤组织样本可同时检测出胚系和体系突变^[50]。高达 25% 的 mPCa 患者存在胚系和体系 DDR 突变^[51]。TOPARP-A 研究^[52]发现,在 mCRPC 中胚系和体系突变可达 33%。用肿瘤组织进行基因检测是在临床中检测突变的一种成熟、可行的方式^[53-54]。虽然 NGS 技术有助于精准肿瘤学的发展,但不同的检测样本结果具有差异性,肿瘤组织内的异质性也带来局限,由于获得的样本不能完全体现肿瘤的生物特性,因此不能代表肿瘤的整体基因组突变情况。

4 小 结

PARP抑制剂作为新型靶向药物,改变了以往的治疗模式,为晚期mCRPC患者提供了一种新的治疗方案,其单一疗法或联合疗法用于mCRPC中的有效性及安全性已被多项临床试验证实,均取得了较好的结果。然而,当前国内的相关研究较少,对PARP抑制剂可能产生的安全性及耐药性问题还需持谨慎态度,仍需大样本临床研究进一步明确PARP抑制剂在mCRPC患者中的疗效预测指标。可通过进一步联合治疗的研究确定最佳治疗方案,同时期待有更高效、更安全的PARP抑制剂药物出现,使广大患者获益。

[参 考 文 献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020[J]. CA A Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7-30. DOI:10.3322/caac.21590.
- [2] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424. DOI:10.3322/caac.21492.
- [3] ARMSTRONG A J, LIN P, TOMBAL B, *et al.* Five-year survival prediction and safety outcomes with enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer from the PREVAIL trial[J]. Eur Urol, 2020, 78(3): 347-357. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.04.061.
- [4] HUANG Y Q, JIANG X H, LIANG X, *et al.* Molecular and cellular mechanisms of castration resistant prostate cancer[J]. Oncol Lett, 2018, 15(5): 6063-6076. DOI:10.3892/ol.2018.8123.
- [5] MEHTÄLÄ J, ZONG J H, VASSILEV Z, *et al.* Overall survival and second primary malignancies in men with metastatic prostate cancer [J/OL]. PLoS One, 2020, 15(2): e0227552[2022-04-19]. [https:// www. ncbi. nlm. nih. gov/pmc/articles/PMC7034858/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7034858/). DOI: 10.1371/journal.pone.0227552.
- [6] 刘皓, 林天歆. 2020版EAU前列腺癌指南更新解读之五[J]. 中华泌尿外科杂志, 2020, 41(6): 412-414. DOI:10.3760/cma.j.cn112330-20200525-00009.
- [7] 叶定伟. 守正创新 笃行致远:中国前列腺癌诊治历程回顾与展望 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2020, 41(11): 801-806. DOI:10.3760/cma.j.cn112330-20200924-00677.
- [8] REINHARDT H C, YAFFE M B. Phospho-Ser/Thr-binding domains: navigating the cell cycle and DNA damage response[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2013, 14(9): 563-580. DOI:10.1038/nrm3640.
- [9] ROBINSON D, VAN ALLEN E M, WU Y M, *et al.* Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer[J]. Cell, 2015, 162 (2): 454[2022-04-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28843286/> DOI:10.1016/j.cell.2015.06.053.
- [10] GONG J, POSADAS E, BHOWMICK N, *et al.* Integrating PARP inhibitors into advanced prostate cancer therapeutics[J]. Oncology (Williston Park), 2021, 35(3): 119-125. DOI: 10.46883/ONC. 2021. 3503.0119.
- [11] ANWAR M, ASLAM H M, ANWAR S. PARP inhibitors[J/OL]. Hered Cancer Clin Pract, 2015, 13(1): 4[2022-04-19]. [https://www. ncbi. nlm. nih. gov/pmc/articles/PMC4300021/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4300021/). DOI: 10.1186/s13053-014-0024-8.
- [12] SHAHEEN M, ALLEN C, NICKOLOFF J A, *et al.* Synthetic lethality: exploiting the addiction of cancer to DNA repair[J]. Blood, 2011, 117 (23): 6074-6082. DOI:10.1182/blood-2011-01-313734.
- [13] LIEBER M R. The mechanism of human nonhomologous DNA end joining[J]. J Biol Chem, 2008, 283(1): 1-5. DOI: 10.1074/jbc. R700039200.
- [14] MURAI J, HUANG S Y, DAS B B, *et al.* Trapping of PARP1 and PARP2 by clinical PARP inhibitors[J/OL]. Cancer Res, 2012, 72 (21): 5588-5599[2022-04-19]. [https://www. ncbi. nlm. nih. gov/pmc/ articles/ PMC3528345/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3528345/). DOI:10.1158/0008-5472.CAN-12-2753.
- [15] LORD C J, ASHWORTH A. PARP inhibitors: synthetic lethality in the clinic[J/OL]. Science, 2017, 355(6330): 1152-1158[2022-04-19]. [https://www. ncbi. nlm. nih. gov/pmc/articles/PMC6175050/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6175050/). DOI:10.1126/science.aam7344.
- [16] HEEKE A L, PISHVAIAN M J, LYNCE F, *et al.* Prevalence of homologous recombination-related gene mutations across multiple cancer types[J/OL]. JCO Precis Oncol, 2018, 2018: 1-13[2022-04-19]. [https://www. ncbi. nlm. nih. gov/pmc/articles/PMC6139373/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6139373/). DOI:10.1200/PO.17.00286.
- [17] MATEO J, CARREIRA S, SANDHU S, *et al.* DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer[J/OL]. N Engl J Med, 2015, 373 (18): 1697-1708[2022-04-19]. [https://www. ncbi. nlm. nih. gov/pmc/ articles/PMC5228595/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5228595/). DOI:10.1056/NEJMoa1506859.
- [18] DE BONO J S, FIZAZI K, SAAD F, *et al.* Central, prospective detection of homologous recombination repair gene mutations (HRRm) in tumour tissue from >4 000 men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) screened for the PROfound study[J]. Ann Oncol, 2019, 30: v328-v329. DOI:10.1093/annonc/mdz248.004.
- [19] 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. DOI:10.1200/JCO.18.00358.
- [20] MATEO J, SEED G, BERTAN C, *et al.* Genomics of lethal prostate cancer at diagnosis and castration resistance[J/OL]. J Clin Invest, 2020, 130(4): 1743-1751[2022-04-19]. [https://www. ncbi. nlm. nih. gov/pmc/articles/PMC7108902/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108902/). DOI:10.1172/JCI132031.
- [21] DE BONO J, MATEO J, FIZAZI K, *et al.* Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. N Engl J Med, 2020, 382 (22): 2091-2102. DOI:10.1056/NEJMoa1911440.
- [22] HUSSAIN M, MATEO J, FIZAZI K, *et al.* Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. N Engl J Med, 2020, 383(24): 2345-2357. DOI:10.1056/NEJMoa2022485.
- [23] ABIDA W, CAMPBELL D, PATNAIK A, *et al.* Non-BRCA DNA damage repair gene alterations and response to the PARP inhibitor rucaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer: analysis from the phase II TRITON2 study[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26 (11): 2487-2496. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-20-0394.
- [24] MATEO J, PORTA N, BIANCHINI D, *et al.* Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial[J/OL]. Lancet Oncol, 2020, 21(1): 162-174[2022-04-19]. [https://www. ncbi. nlm. nih. gov/pmc/articles/PMC7108902/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108902/).

- //www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6941219/. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30684-9.
- [25] SAAD F, CHI K N, SHORE N D, *et al.* Niraparib with androgen receptor-axis-targeted therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: safety and pharmacokinetic results from a phase 1b study (BEDIVERE)[J/OL]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2021, 88(1): 25-37[2022-04-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8149334/>. DOI:10.1007/s00280-021-04249-7.
- [26] 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/OL]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(32): 3763-3772[2022-04-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7655021/>. DOI:10.1200/JCO.20.01035.
- [27] DE BONO J S, MEHRA N, SCAGLIOTTI G V, *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. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00376-4.
- [28] AGARWAL N, AZAD A, SHORE N D, *et al.* Talazoparib plus enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer: TALAPRO-2 phase III study design[J]. *Future Oncol*, 2022, 18(4): 425-436. DOI:10.2217/fon-2021-0811.
- [29] ASIM M, TARISH F, ZECCHINI H I, *et al.* Synthetic lethality between androgen receptor signalling and the PARP pathway in prostate cancer[J/OL]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 374[2022-04-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5575038/>. DOI:10.1038/s41467-017-00393-y.
- [30] LI L K, KARANIKA S, YANG G, *et al.* Androgen receptor inhibitor-induced "BRCAness" and PARP inhibition are synthetically lethal for castration-resistant prostate cancer[J/OL]. *Sci Signal*, 2017, 10(480): eaam7479[2022-04-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5855082/>. DOI:10.1126/scisignal.aam7479.
- [31] CLARKE N, WIECHNO P, ALEKSEEV B, *et al.* Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(7): 975-986. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30365-6.
- [32] PISANO C, TUCCI M, DI STEFANO R F, *et al.* Interactions between androgen receptor signaling and other molecular pathways in prostate cancer progression: current and future clinical implications[J/OL]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2021, 157: 103185 [2022-04-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33341506/>. DOI:10.1016/j.critrevonc.2020.103185.
- [33] SAAD F, ARMSTRONG AJ, THIERY-VUILLEMIN A, *et al.* PROpel: Phase III trial of olaparib (ola) and abiraterone (abi) versus placebo (pbo) and abi as first-line (1L) therapy for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) [C/OL]. *Chiago: UroToday*, 2022[2022-04-19]. <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-gu-2022/asco-gu-2022-prostate-cancer/135383-asco-gu-2022-propel-phase-iii-trial-of-olaparib-and-abiraterone-versus-placebo-and-abiraterone-as-first-line-therapy-for-patients-with-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer-mcrpc.html#:~:text=PROpel%20is%20a%20randomized%20phase%20III%20trial%20of,survival%20of%20approximately%20three%20years%20in%20clinical%20trials.>
- [34] BANSAL D, REIMERS M A, KNOCH E M, *et al.* Immunotherapy and immunotherapy combinations in metastatic castration-resistant prostate cancer[J/OL]. *Cancers*, 2021, 13(2): 334[2022-04-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33477569/>. DOI:10.3390/cancers13020334.
- [35] PACHYNSKI R K, RETZ M, GOH J C, *et al.* CheckMate 9KD cohort A1 final analysis: Nivolumab (NIVO) + rucaparib for post-chemotherapy (CT) metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl): 5044[2022-04-19]. https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.5044. DOI:10.1200/jco.2021.39.15_suppl.5044.
- [36] PETRYLAK D P, PEREZ-GRACIA J L, LACOMBE L, *et al.* 579MO CheckMate 9KD cohort A2 final analysis: Nivolumab (NIVO) +rucaparib for chemotherapy (CT) -naïve metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32: S629-S630. DOI:10.1016/j.annonc.2021.08.1092.
- [37] CHABANON R M, MUIRHEAD G, KRASDEV D B, *et al.* PARP inhibition enhances tumor cell-intrinsic immunity in ERCC1-deficient non-small cell lung cancer[J/OL]. *J Clin Invest*, 2019, 129(3): 1211-1228[2022-04-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6391116/>. DOI:10.1172/JCI123319.
- [38] YU E, PIULATS J, GRAVIS G, *et al.* KEYNOTE-365 cohort A updated results: Pembrolizumab (pembro) plus olaparib in docetaxel-pretreated patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(6_suppl): 100[2022-04-19]. http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.100. DOI:10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.100.
- [39] LEEVE A, LIN C Y, POSADAS E, *et al.* Clinical utility of olaparib in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a review of current evidence and patient selection[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14: 4819-4832[2022-04-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8450162/>. DOI:10.2147/OTT.S315170.
- [40] CHEN Y X, TAN L M, GONG J P, *et al.* Response prediction biomarkers and drug combinations of PARP inhibitors in prostate cancer [J/OL]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(12): 1970-1980[2022-04-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8632930/>. DOI:10.1038/s41401-020-00604-1.
- [41] DIAS M P, MOSER S C, GANESAN S, *et al.* Understanding and overcoming resistance to PARP inhibitors in cancer therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(12): 773-791. DOI:10.1038/s41571-021-00532-x.
- [42] CURTIN N J, SZABO C. Poly(ADP-ribose) polymerase inhibition: past, present and future[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(10): 711-736. DOI:10.1038/s41573-020-0076-6.
- [43] MARSHALL C H, ANTONARAKIS E S. Emerging treatments for metastatic castration-resistant prostate cancer: Immunotherapy, PARP inhibitors, and PSMA-targeted approaches[J]. *Cancer Treat Res Commun*, 2020, 23: 100164[2022-04-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31978677/>. DOI:10.1016/j.ctarc.2020.100164.
- [44] STELLATO M, GUADALUPI V, SEPE P, *et al.* The emerging role of PARP inhibitors in prostate cancer[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2020, 20(8): 715-726. DOI:10.1080/14737140.2020.1797497.
- [45] CRISCUOLO D, MORRA F, GIANNELLA R, *et al.* Identification of novel biomarkers of homologous recombination defect in DNA repair to predict sensitivity of prostate cancer cells to PARP-inhibitors[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(12): E3100[2022-04-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6627216/>. DOI:

- 10.3390/ijms20123100.
- [46] AURILIO G, CIMADAMORE A, SANTONI M, *et al.* New frontiers in prostate cancer treatment: are we ready for drug combinations with novel agents?[J/OL]. *Cells*, 2020, 9(6): E1522[2022-04-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7349416/>. DOI: 10.3390/cells9061522.
- [47] MERSEBURGER A S, WALDRON N, RIBAL M J, *et al.* Genomic testing in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a pragmatic guide for clinicians[J]. *Eur Urol*, 2021, 79(4): 519-529. DOI:10.1016/j.eururo.2020.12.039.
- [48] GIRI V N, KNUDSEN K E, KELLY W K, *et al.* Implementation of germline testing for prostate cancer: Philadelphia prostate cancer consensus conference 2019[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(24): 2798-2811[2022-04-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7430215/>. DOI:10.1200/JCO.20.00046.
- [49] 朱耀. 中国前列腺癌患者基因检测专家共识(2020年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2020, 30(7): 551-560. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.07.011.
- [50] CHENG H, POWERS J, SCHAFFER K, *et al.* Practical methods for integrating genetic testing into clinical practice for advanced prostate cancer[J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2018, 38: 372-381. DOI:10.1200/EDBK_205441.
- [51] FLIPPOT R, PATRIKIDOU A, ALDEA M, *et al.* PARP inhibition, a new therapeutic avenue in patients with prostate cancer[J]. *Drugs*, 2022, 82(7): 719-733. DOI:10.1007/s40265-022-01703-5.
- [52] PRITCHARD C C, MATEO J, WALSH M F, *et al.* Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer[J/OL]. *N Engl J Med*, 2016, 375(5): 443-453[2022-04-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4986616/>. DOI: 10.1056/NEJMoa1603144.
- [53] D'ANDREA E, MARZUILLO C, PELONE F, *et al.* Genetic testing and economic evaluations: a systematic review of the literature[J]. *Epidemiol Prev*, 2015, 39(4 Suppl 1): 45-50.
- [54] MANCHANDA R, LEGOOD R, BURNELL M, *et al.* Cost-effectiveness of population screening for BRCA mutations in Ashkenazi Jewish women compared with family history-based testing[J/OL]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107(1): 380[2022-04-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4301704/>. DOI: 10.1093/jnci/dju380.
- [收稿日期] 2022-02-23 [修回日期] 2022-05-12
[本文编辑] 王润蓓, 黄静怡