

• 综述 •

PARP 抑制剂在 BRCA 胚系突变乳腺癌治疗中作用的研究进展



李少钟, 刘静, 张国君

汕头大学医学院, 长江学者实验室/广东省乳腺癌诊治研究重点实验室 (广东汕头 515041)

【摘要】 目的 阐述聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP) 抑制剂的功能、作用机制以及了解其在 BRCA 胚系突变乳腺癌亚群中治疗方面的应用情况。方法 复习近年来国内外有关 PARP 抑制剂及其在 BRCA 胚系突变乳腺癌亚群中治疗方面应用的相关研究文献并进行综述。结果 PARP 是一种 DNA 修复酶, 在 DNA 修复途径中发挥着重要的作用。针对该机制, 研究者们研发了 PARP 抑制剂并在临床得到广泛应用。另一方面, PARP 抑制剂在具有同源重组缺陷的肿瘤中发挥着协同致死效应, 即通过抑制 PARP 活性, 导致具有 BRCA 胚系突变的肿瘤细胞的两种 DNA 损伤修复途径均被阻断, 可诱导肿瘤细胞凋亡或增强其对放化疗的敏感性, 并最终导致肿瘤细胞死亡。结论 在具有 BRCA 胚系突变乳腺癌患者中, 使用 PARP 抑制剂选择性杀死 DNA 损伤修复缺陷的乳腺癌细胞可能会成为一种极具潜能的个体化治疗方式。

【关键词】 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶; 易感基因; 乳腺癌; 协同致死

Current researches on PARP inhibitors and its treatment of germline BRCA mutated breast cancer

LI Shaozhong, LIU Jing, ZHANG Guojun

Changjiang Scholar's Laboratory/Guangdong Provincial Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Breast Cancer, Shantou University Medical College, Shantou, Guangdong 515041, P. R. China

Corresponding author: LIU Jing, Email: jliu12@stu.edu.cn; ZHANG Guojun, Email: guoj_zhang@yahoo.com

【Abstract】 Objective To summarize functions and mechanisms of poly ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitors and its application in germline BRCA mutated breast cancer. **Method** The literatures about the PARP inhibitors and their applications in the treatment of germline BRCA mutated breast cancer at home and abroad in recent years were collected to make a review. **Results** As a DNA repair enzyme, the PARP played an important role in the DNA repair pathway. Based on this mechanism, the PARP inhibitors had been developed and widely used in the clinic. On the other hand, the previous studies had shown that the PARP inhibitors marked the synthetic lethal effect in the cancers with homologous recombination deficiency mechanism. By inhibiting the PARP activity in the tumor cells with BRCA mutation, all the DNA damage repair pathways were blocked, which could induce the cell apoptosis or increase the sensitivity of tumor cells to chemoradiotherapy, resulting in the cell death. **Conclusion** In patients with germline BRCA mutated breast cancer, PARP inhibitors can selectively kill breast cancer cells and show a high potential for individualized treatment.

【Keywords】 poly ADP-ribose polymerase; susceptibility gene; breast cancer; synergetic death

目前, 乳腺癌已成为全球女性发病率居首位的恶性肿瘤^[1]。虽然随着早发现、早诊断及早期治疗措

施的实施, 乳腺癌死亡率逐年下降, 但晚期乳腺癌患者的预后仍然很差, 尤其是其中占有所有乳腺癌的 15% ~ 20% 的三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC), 因其雌激素受体、孕激素受体和人类表皮生长因子受体 2 均呈阴性, 缺乏特异性靶向治疗方式, 治疗方案的选择比较局限, 患者预后就更差^[2-4]。有研究^[5]发现, 超过 75% 的 BRCA 胚系突

DOI: 10.7507/1007-9424.201812014

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (项目编号: 81501539、81320108015); 广东省自然科学基金资助项目 (项目编号: 2015A030310211、2016A030312008)

通信作者: 刘静, Email: jliu12@stu.edu.cn; 张国君, Email: guoj_zhang@yahoo.com



变乳腺癌的分子分型为 TNBC。BRCA1/2 是直接遗传性乳腺癌相关的基因^[6]，它是具有抑制恶性肿瘤发生作用的抑癌基因，在双链 DNA 损伤修复过程中发挥关键作用^[7]。如果 BRCA1/2 发生突变，其抑制肿瘤的功能受损，导致基因组不稳定，细胞出现自发的 DNA 断裂和缺陷，增加了罹患恶性肿瘤的风险^[8]。因此，针对 BRCA 或其相关通路的研究为 TNBC 靶向治疗提供了新的思路和研究方向。另一方面，聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP) 通过识别结构损伤的 DNA 片段而被激活，进而参与碱基切除修复过程，是单链 DNA 损伤修复的关键分子，在 DNA 损伤修复、维持基因组稳定和细胞凋亡中发挥重要作用^[9-10]。PARP 与 BRCA 均为 DNA 损伤修复途径的关键因素，通过不同机制识别和修复 DNA 损伤。有研究^[11-12]发现，同时抑制 PARP 与 BRCA 的功能对肿瘤细胞具有协同致死效应。至此，有学者致力于研发 PARP 抑制剂并应用于肿瘤的治疗。目前关于 PARP 抑制剂肿瘤靶向药物研究已成为治疗 BRCA 胚系突变型乳腺癌的研究热点。因此，笔者旨在阐述近年来 PARP 抑制剂的作用机制、分类及其在 BRCA 胚系突变型乳腺癌中治疗作用的研究进展。

1 PARP 及其抑制剂治疗 BRCA 胚系突变型乳腺癌的作用机制

PARP 是一种广泛存在于真核细胞的多功能蛋白质翻译后修饰酶。在哺乳动物细胞内，PARP 家族拥有 17 个成员，而参与 DNA 损伤修复过程的成员只有 PARP1、PARP2 和 PARP3 3 个，其中 PARP1 是参与 DNA 修复过程的主要成员，而 PARP2 和 PARP3 则参与较少。PARP1 是由 1 014 个氨基酸残基组成，包括 3 个结构域，即 N 端锌指 DNA 结合域、中间自调节域和 C 端催化域^[13]。当 DNA 损伤发生单链断裂时，细胞启动 DNA 损伤应答程序，PARP1 可以感受 DNA 单链损伤缺口，通过其锌指 DNA 结合域定位于 DNA 损伤部位进行自身的糖基化来催化烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD⁺) 分解为烟酰胺和 ADP 核糖，再以 ADP 核糖为底物，使受体蛋白以及 PARP1 自身形成聚 ADP-核糖聚合物 (也称“PAR 化”)，形成 PARP-ADP 核糖支链，避免损伤部位周围的 DNA 分子与损伤的 DNA 进行重组，同时吸引 DNA 修复蛋白、组蛋白 H1、一系列转录因子和其他 DNA 修复酶如 X 射线修复交叉互补基因 1 (X-ray repair cross complementing protein 1, XRCC1)、DNA 连接酶 3 (DNA ligase 3,

LIG3)、DNA 指导聚合酶 β (DNA directed beta, POL β) 等结合在 DNA 损伤处，对损伤部位进行修复^[14-15]。而当 PARP 功能受损或被抑制时，单链断裂持续存在，易导致复制叉的停顿和 DNA 双链断裂，于是出现受损的 DNA 复制物并逐步积累，最终可导致复制叉崩溃^[16]。在具有功能性同源重组修复途径正常的细胞中，上述 DNA 双链断裂立即被修复，可以补偿碱基切除修复 (base excision repair, BER) 通路中的功能丧失；然而在缺乏同源重组修复的肿瘤细胞中，如携带 BRCA1/2 突变的乳腺癌，缺乏代偿机制，肿瘤细胞无法修复 DNA 损伤，最终导致细胞死亡^[17-18]，该机制即为协同致死效应，是指两种非致死性突变中任何一种单独存在时不影响细胞活力，但是两种突变同时存在时可导致细胞死亡^[19]，如 BER 和同源重组途径同时存在的缺陷导致细胞发生不可逆转的损害和死亡，而任何一方的存在即可补偿另一条途径功能。因此，根据该协同致死效应可利用 PARP 抑制剂诱导携带 BRCA 胚系突变的肿瘤细胞死亡。

近年来，研究者开展了多项 PARP 抑制剂联合放化疗的临床试验，用于探索 PARP 抑制剂的最佳使用方案，结果发现，PARP 抑制剂可以通过削弱肿瘤细胞 DNA 损伤修复能力以增强放化疗的疗效^[20-24]。此外，还有研究^[25]发现，PARP 抑制剂与铂类化疗药物在 DNA 损伤修复缺陷的肿瘤中具有类似的分子缺陷作用机制，为不能耐受铂类药物化疗的乳腺癌患者提供了潜在替代治疗方案。

2 PARP 抑制剂的分类及其在 BRCA 胚系突变乳腺癌中的研究现状

目前已研发的用于临床的 PARP 抑制剂主要有 Olaparib (奥拉帕尼)、Niraparib (尼拉帕尼)、Rucaparib (鲁卡帕尼)、Veliparib (维利帕尼)、塔拉唑巴等，其中应用最早、研究最为广泛的是奥拉帕尼^[26]。

2.1 奥拉帕尼

奥拉帕尼是首个获美国食品药品监督管理局 (food and drug administration, FDA) 批准应用于 BRCA1/2 突变乳腺癌的 PARP 抑制剂^[27]。目前，奥拉帕尼包装有 150 mg/片的片剂和 80 mg/粒的胶囊两种规格。Mateo 等^[28]在携带 BRCA1/2 突变的晚期乳腺癌患者中的研究发现，奥拉帕尼片剂 300 mg (2 次/d) 与奥拉帕尼胶囊 400 mg (2 次/d) 的疗效相当。而 Tutt 等^[29]则在携带 BRCA 胚系突变的中晚期或复发三阴性或激素受体阳性的乳腺癌患者中

发现,高剂量组(400 mg, 2次/d)患者的相对危险度明显高于低剂量组(100 mg, 2次/d),而无进展生存期则明显优于低剂量组;而针对 TNBC 患者,高剂量组和低剂量组的治疗有效率分别为 54% 和 25%。Robson 等^[30]在一项国际多中心、随机、开放性 III 期临床研究中则发现,与标准化疗方案相比,对于携带 BRCA1/2 突变的乳腺癌患者使用奥拉帕尼可使患者的无进展生存期从 4.2 个月延长至 7.0 个月,且奥拉帕尼组患者的缓解率可高达 60%,显著高于标准化疗组的 29%;评价患者对药物的耐受性结果显示,奥拉帕尼组患者生活质量改善评分显著高于标准化疗组,3 级以上毒性反应发生率则明显低于标准化疗组(36.6% 比 50.5%),因副反应导致治疗中断者奥拉帕尼组发生率为 5%,标准化疗组发生率为 8%。上述临床研究均提示,奥拉帕尼在携带 BRCA 胚系突变型乳腺癌患者中可显著提高患者生存时间,改善患者预后,可作为一种切实有效的治疗措施。

目前,有两项针对关于放射线对奥拉帕尼治疗乳腺癌的增敏作用的 I 期临床试验(NCT03109080 和 NCT02227082)正在进行中,尚未公布进展结果,相关研究成果将有望有效拓宽奥拉帕尼的临床应用领域。

2.2 鲁卡帕尼

鲁卡帕尼是第二个经 FDA 批准的口服 PARP 抑制剂,最早应用于治疗 BRCA 胚系突变的晚期卵巢癌患者^[31]。Drew 等^[32]在 BRCA 胚系突变的卵巢癌和乳腺癌患者中评价鲁卡帕尼的疗效和安全性,结果发现,患者对鲁卡帕尼耐受性好,最大剂量可达 480 mg/d,且单给此药后药效可持续长达 24 h,且对比间歇给药方案,需连续给予鲁卡帕尼以获得最佳药物反应性。然而,在另一项 I 期临床试验^[33]中,采用静脉滴注鲁卡帕尼联合化疗治疗转移性乳腺癌患者,结果显示,其中在 7 例 BRCA 胚系突变乳腺癌患者中只有 1 例完全缓解和 1 例部分缓解。而针对鲁卡帕尼在体内代谢分布,Durmus 等^[34]研究发现,多药转运体 ABCG1/ABCB1 在体内外均可有效地转运鲁卡帕尼,使其在脑组织中聚集,提示在 PARP 抑制剂耐药的患者中可通过改善多药转运体而提高其临床相关性。以上研究结果提示,鲁卡帕尼对 BRCA 胚系突变乳腺癌患者的疗效及机制尚待进一步明确,且其给药方式和剂量尚未有统一标准。

2.3 尼拉帕尼

尼拉帕尼是一种选择性的 PARP1/2 抑制剂。

尼拉帕尼已应用于实体瘤 I 期临床研究^[35]中,在 22 例转移性乳腺癌中,4 例携带 BRCA 胚系突变,而研究结果显示,只有 2 例携带 BRCA 胚系突变的乳腺癌患者使用尼拉帕尼治疗后得到部分缓解。针对 II 期临床研究^[36],尼拉帕尼的应用剂量评估为 300 mg/d,其半衰期较长,当维持 300 mg/d 的使用剂量时,尼拉帕尼的半衰期可长达 36 h。近期, TOPACIO 试验^[37]第一阶段的初步结果显示,转移性 TNBC 和卵巢癌患者对尼拉帕尼联合 Pembrolizumab 治疗具有良好的耐受性,且入组的 5 例 TNBC 患者中疗效最好的是携带 BRCA 胚系突变型患者。以上研究结果提示,虽然尼拉帕尼在 BRCA 胚系突变乳腺癌中展现出一定的潜在治疗作用,但疗效尚不明确。

2.4 维利帕尼

现有多项维利帕尼单药或联合用药的临床试验在进展中。Rugo 等^[38]实施了一项 II 期多中心随机 I-SPY2 临床试验,以手术病理学完全缓解为主要终点,评估试验药物维利帕尼在早期高危复发乳腺癌女性中的疗效,结果显示,接受维利帕尼联合卡铂化疗患者的病理学完全缓解率为 51%,显著高于仅接受标准卡铂化疗患者的 26%,且经检测发现,维利帕尼联合卡铂化疗组中有 17% 的患者是携带 BRCA 胚系突变型,而标准卡铂化疗组中仅 5% 的患者携带 BRCA 胚系突变。另一项评估卡铂联合或不联合维利帕尼疗效的随机 III 期临床试验(BrightNess)则选择了 634 例新辅助化疗(紫杉醇贯序多柔比星加环磷酰胺)后的 TNBC 患者,结果显示,紫杉醇、卡铂和维利帕尼联合用药组病理学完全缓解高于单用紫杉醇组(53% 比 31%),而与紫杉醇和卡铂联合用药组相比差异无统计学意义(58%),然而考虑到随后发生的毒性反应和副作用,在新辅助化疗患者中添加卡铂是高风险 TNBC 患者潜在有效的治疗方式,而与维利帕尼无关^[39]。因此,作为辅助治疗新策略,维利帕尼的作用有待进一步考究。

2.5 塔拉唑巴

塔拉唑巴是一种新型的口服 PARP 抑制剂,其 DNA 诱捕活性较其他 PARP 抑制剂更高。在尚未接受任何治疗的携带 BRCA 胚系突变的早期乳腺癌患者中,单用塔拉唑巴 2 个月后超声检查发现肿瘤显著缩小达 78% (30% ~ 98%),因此该项目已提前终止并将扩大样本延长用药时间来评价单用塔拉唑巴的病理反应性^[40]。目前,开展了一项开放、随机、全球性的 III 期临床研究^[41]比较单药塔拉唑巴

和标准化疗的疗效和安全性, 单用塔拉唑巴组患者中位无进展生存期 (8.6 个月) 显著优于标准化疗组 (5.6 个月), 提示单用塔拉唑巴可显著抑制肿瘤的复发和转移, 且 1 年随访期内, 单用塔拉唑巴组中 37% 的患者未发生疾病进展或死亡, 而标准化疗组仅为 20%。因此, 单用塔拉唑巴作为新辅助治疗药物乳腺癌患者中表现出巨大的治疗潜能。

3 PARP 抑制剂的安全性及不良反应

虽然 PARP 抑制剂上市已过了半个多世纪, 由于其显著的抗肿瘤活性仍在吸引越来越多的学者对其关注和研究, 尤其是其安全性和不良反应引起了人们的重视, 仍存在一些亟待解决的问题: ① 奥拉帕尼等药物水溶性小, 难以通过血脑屏障, 为 PARP 抑制剂的研发提出了新的难题; ② 肿瘤患者出现耐药性的现象; ③ 单一或联合用药方式仍需临床试验进一步探索; ④ PARP 抑制剂对正常组织产生 DNA 积累性损伤^[36], 出现相应的毒副作用。单用 PARP 抑制剂具有类似的副作用, 胃肠道反应如恶心、呕吐、厌食、腹泻发生率高达 70% 左右, 血液系统症状如贫血、血小板减少症、嗜中性白血球减少症、疲劳等^[41]。在与化疗药物、分子靶向药物等联合治疗时, 应调整 PARP 抑制剂的用药剂量, 避免增加毒副作用。另外, 鲁卡帕尼具有特异性的肝毒性, 尼拉帕尼则可以导致血小板减少症^[42]。

虽然 PARP 抑制剂对骨髓等组织的副作用仍有待研究, 但已有研究发现, 长期使用 PARP 抑制剂时, 疑似增加发生骨髓增生异常综合征、急性髓细胞白血病等疾病的风险, 有学者^[36, 43]推测可能是 PARP 抑制剂引起正常组织 (如骨髓) 发生 DNA 双链损伤。因此, 使用 PARP 抑制剂时, 血液学评估和监测血液系统恶性肿瘤发生是有必要的。

4 小结及展望

TNBC 是一类特殊的乳腺癌亚型, 由于缺乏雌激素受体、孕激素受体和人类表皮生长因子受体 2 的表达, 尚无靶向性治疗的位点, 患者预后较差。BRCA 胚系突变在 TNBC 患者中的高发使其成为该类患者治疗的新方向。PARP 抑制剂在 BRCA 胚系突变型乳腺癌中的潜在疗效为 TNBC 靶向治疗的曙光。迄今为止, 已有多项 PARP 抑制剂应用于临床研究, 且其联合疗法可通过使用两种不同的方法来减轻阻力以增强 PARP 抑制剂的活性, 这种选择使得 PARP 抑制剂的发展之路充满迷雾, 也促使我们从不同的角度去重新认识和研究 PARP 抑制剂,

需要对 PARP 抑制剂的作用特点和机制进行更深入、透彻的研究, 以进一步明确 PARP 抑制剂在乳腺癌治疗中应用的作用机制。

参考文献

- 1 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. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- 2 Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(15 Pt 1): 4429-4434.
- 3 Curigliano G, Goldhirsch A. The triple-negative subtype: new ideas for the poorest prognosis breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2011, 2011(43): 108-110.
- 4 Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*, 2010, 363(20): 1938-1948.
- 5 Bayraktar S, Gutierrez-Barrera AM, Liu D, et al. Outcome of triple-negative breast cancer in patients with or without deleterious BRCA mutations. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 130(1): 145-153.
- 6 King MC, Marks JH, Mandell JB, et al. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science*, 2003, 302(5645): 643-646.
- 7 Ashworth A. A synthetic lethal therapeutic approach: poly (ADP) ribose polymerase inhibitors for the treatment of cancers deficient in DNA double-strand break repair. *J Clin Oncol*, 2008, 26(22): 3785-3790.
- 8 李文新. BRCA-1 和 PARP-1 在三阴乳腺癌中表达及意义. 内蒙古医科大学学报, 2017, 39(6): 483-489.
- 9 Ohmoto A, Yachida S. Current status of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors and future directions. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 5195-5208.
- 10 Rouleau M, Patel A, Hendzel MJ, et al. PARP inhibition: PARP1 and beyond. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10(4): 293-301.
- 11 Ashworth A, Lord CJ. Synthetic lethal therapies for cancer: what's next after PARP inhibitors? *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(9): 564-576.
- 12 Nijman SM. Synthetic lethality: general principles, utility and detection using genetic screens in human cells. *FEBS Lett*, 2011, 585(1): 1-6.
- 13 Langelier MF, Planck JL, Roy S, et al. Structural basis for DNA damage-dependent poly (ADP-ribosyl) ation by human PARP-1. *Science*, 2012, 336(6082): 728-732.
- 14 de Murcia G, Huletsky A, Lamarre D, et al. Modulation of chromatin superstructure induced by poly (ADP-ribose) synthesis and degradation. *J Biol Chem*, 1986, 261(15): 7011-7017.
- 15 Hoeijmakers JH. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature*, 2001, 411(6835): 366-374.
- 16 Murai J, Huang SY, Das BB, et al. Trapping of PARP1 and PARP2 by clinical PARP inhibitors. *Cancer Res*, 2012, 72(21): 5588-5599.
- 17 Farmer H, McCabe N, Lord CJ, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature*, 2005, 434(7035): 917-921.
- 18 Jasin M, Rothstein R. Repair of strand breaks by homologous recombination. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2013, 5(11): a012740.

19 Ashworth A, Lord CJ, Reis-Filho JS. Genetic interactions in cancer progression and treatment. *Cell*, 2011, 145(1): 30-38.

20 赵伟, 殷雪, 朱小东, 等. 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1 抑制剂对乳腺癌易感基因突变乳腺癌细胞放射敏感性的影响及调控机制. *中华放射医学与防护杂志*, 2016, 36(3): 168-172.

21 蔡思源, 唐子执, 曾鸣, 等. DNA 损伤应答靶向抑制剂对卵巢癌细胞的化疗增敏作用. *四川大学学报(医学版)*, 2016, 47(3): 316-320, 336.

22 Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(10): 814-819.

23 McCabe N, Turner NC, Lord CJ, et al. Deficiency in the repair of DNA damage by homologous recombination and sensitivity to poly (ADP-ribose) polymerase inhibition. *Cancer Res*, 2006, 66(16): 8109-8115.

24 Daniel RA, Rozanska AL, Mulligan EA, et al. Central nervous system penetration and enhancement of temozolomide activity in childhood medulloblastoma models by poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor AG-014699. *Br J Cancer*, 2010, 103(10): 1588-1596.

25 Miknyoczki SJ, Jones-Bolin S, Pritchard S, et al. Chemopotentiation of temozolomide, irinotecan, and cisplatin activity by CEP-6800, a poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor. *Mol Cancer Ther*, 2003, 2(4): 371-382.

26 Turk AA, Wisinski KB. PARP inhibitors in breast cancer: Bringing synthetic lethality to the bedside. *Cancer*, 2018, 124(12): 2498-2506.

27 [No authors listed]. First PARP inhibitor OK'd for breast cancer. *Cancer Discov*, 2018, 8(3): 256-257.

28 Mateo J, Moreno V, Gupta A, et al. An adaptive study to determine the optimal dose of the tablet formulation of the PARP inhibitor olaparib. *Target Oncol*, 2016, 11(3): 401-415.

29 Tutt A, Robson M, Garber JE, et al. Oral poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet*, 2010, 376(9737): 235-244.

30 Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med*, 2017, 377(6): 523-533.

31 杨君义. 治疗卵巢癌新药-多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂 rucaparib. *中国新药与临床杂志*, 2018, 37(2): 74-77.

32 Drew Y, Ledermann J, Hall G, et al. Phase 2 multicentre trial investigating intermittent and continuous dosing schedules of the poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor rucaparib in germline BRCA mutation carriers with advanced ovarian and breast cancer. *Br J Cancer*, 2016, 114(7): 723-730.

33 Wilson RH, Evans TJ, Middleton MR, et al. A phase I study of intravenous and oral rucaparib in combination with chemotherapy in patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer*, 2017, 116(7): 884-892.

34 Durmus S, Sparidans RW, van Esch A, et al. Breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) and P-glycoprotein (P-GP/ABCB1) restrict oral availability and brain accumulation of the PARP inhibitor rucaparib (AG-014699). *Pharm Res*, 2015, 32(1): 37-46.

35 Sandhu SK, Schelman WR, Wilding G, et al. The poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor niraparib (MK4827) in BRCA mutation carriers and patients with sporadic cancer: a phase I dose-escalation trial. *Lancet Oncol*, 2013, 14(9): 882-892.

36 Scott LJ. Niraparib: First global approval. *Drugs*, 2017, 77(9): 1029-1034.

37 Konstantinopoulos PA, Sachdev JC, Schwartzberg L, et al. Dose-finding combination study of niraparib and pembrolizumab in patients (pts) with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) or recurrent platinum-resistant epithelial ovarian cancer (OC) (TOPACIO/Keynote-162). *Ann Oncol*, 2017, 28(5): 406.

38 Rugo HS, Olopade OI, DeMichele A, et al. Adaptive randomization of veliparib-carboplatin treatment in breast cancer. *N Engl J Med*, 2016, 375(1): 23-34.

39 Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2018, 19(4): 497-509.

40 Litton J K, Scoggins M, Ramirez D L, et al. A pilot study of neoadjuvant talazoparib for early-stage breast cancer patients with a BRCA mutation. *Ann Oncol*, 2016, 27(suppl_60): vi43-vi67.

41 Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med*, 2018, 379(8): 753-763.

42 Knezevic CE, Wright G, Rix LLR, et al. Proteome-wide profiling of clinical PARP inhibitors reveals compound-specific secondary targets. *Cell Chem Biol*, 2016, 23(12): 1490-1503.

43 Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol*, 2015, 33(3): 244-250.

收稿日期: 2018-12-05 修回日期: 2019-03-01
 本文编辑: 李缨来/蒲素清

• 广告目次 •

马应龙药业集团股份有限公司..... (F3)
 启东盖天力药业有限公司..... (F4)