

# PARP 抑制剂在胰腺癌应用中的现状与前景

李日<sup>1,2</sup>, 付冉<sup>3</sup>, 余伟明<sup>1,2</sup>, 温军业<sup>2</sup>, 赵世丛<sup>4</sup>, 李越昌<sup>4</sup>, 张万星<sup>2\*</sup>(1.华北理工大学研究生学院, 河北 唐山 063000; 2.河北省人民医院肝胆外科, 石家庄 050000; 3.河北医科大学研究生学院, 石家庄 050017; 4.河北北方学院研究生学院, 河北 张家口 075000)

**摘要:** 胰腺癌一种是消化道恶性肿瘤, 具有进展快、预后差等特点。因为病情的复杂多变, 胰腺癌的治疗没有特定有效的治疗方式, 因此识别与胰腺癌发生相关的分子机制对于理解胰腺癌的本质及探索新的治疗方式至关重要。*BRCA1/2* 基因是目前已知的与胰腺癌相关的突变基因, *BRCA* 的基因突变会显著增加胰腺癌的患病风险。针对该靶点的 PARP 抑制剂显示出了较为满意的疗效, PARP 抑制剂可通过合成致死、PARP-1-DNA 捕获等机制可对 *BRCA* 突变的肿瘤产生抑制效果, 进而发挥治疗胰腺癌的作用。本文通过对 *BRCA* 基因与胰腺癌、PARP 抑制剂及其抗肿瘤分子机制、PARP 在胰腺癌中的应用的介绍, 以期为治疗胰腺癌提供一种新的可靠的治疗方案。

**关键词:** 胰腺癌; 乳腺癌易感基因; PARP 抑制剂

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2021)13-1659-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.13.019

引用本文: 李日, 付冉, 余伟明, 等. PARP 抑制剂在胰腺癌应用中的现状与前景[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(13): 1659-1664.

## Status and Prospect of PARP Inhibitors in Pancreatic Cancer

LI Ri<sup>1,2</sup>, FU Ran<sup>3</sup>, YU Weiming<sup>1,2</sup>, WEN Junye<sup>2</sup>, ZHAO Shicong<sup>4</sup>, LI Yuechang<sup>4</sup>, ZHANG Wanxing<sup>2\*</sup>  
(1. Graduate School of North China University of Science and Technology, Tangshan 063000, China; 2. Department of Hepatobiliary Surgery, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhang 050000, China; 3. Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China; 4. Graduate School of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China)

**ABSTRACT:** Pancreatic cancer is a kind of digestive tract malignant tumor, has the characteristics of fast progress and poor prognosis. Because of the complexity of the disease, the treatment of pancreatic cancer is not specific and effective, thereby identifying molecules mechanism that are associated with pancreatic cancer is important to explore new treatments of pancreatic cancer. Mutations in *BRCA* genes have been linked to the development of pancreatic cancer and can increase the risk of pancreatic cancer. PARP inhibitors which targets the *BRCA* gene showed a satisfactory curative effect. Through the mechanism of synthetic lethality and PARP-1-DNA capture, PARP inhibitors can produce inhibitory effect on pancreatic cancer which has the mutation of *BRCA* gene. Through the introduction of the application of *BRCA* gene, pancreatic cancer PARP inhibitor and its anti-tumor molecular mechanism PARP in pancreatic cancer, this paper aims to provide a new and reliable treatment scheme for pancreatic cancer.

**KEYWORDS:** pancreatic cancer; breast cancer gene; PARP inhibitor

胰腺癌是一种发病隐匿, 进展迅速, 治疗效果及预后极差的消化道恶性肿瘤。近年来, 胰腺癌的全球发病率均呈明显上升的趋势。在胰腺癌早期, 手术切除被认为是唯一可能的治疗方法, 多数患者却因为发现时已是晚期或者已发生转移, 难以通过手术完全治愈甚至失去手术的机会, 且多数患者往往会因放化疗药物的相关毒性和耐药性而获益有限, 最终还是复发, 因此发现新的可操作的分子靶点是必要的<sup>[1]</sup>。而乳腺癌易感基因 1 (breast cancer gene 1, *BRCA1*) 和 *BRCA2* 是胰腺

癌中已知的最常见的突变基因, 可影响 DNA 损伤的修复和识别, 引起正常细胞的增殖和功能障碍, 进而导致癌症的发生<sup>[2]</sup>。多聚 ADP-核糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP) 抑制剂是目前针对 *BRCA* 基因突变的胰腺癌患者较为有效的分子靶向药物, 其最初应用于临床时主要作为一种放化疗的联合用药, 通过削弱细胞修复 DNA 损伤的能力来增强放化疗的疗效, 随着对 PARP 抑制剂研究的深入, 奥拉帕尼、尼拉帕尼、卢卡帕尼<sup>[3-5]</sup> 等多种 PARP 抑制剂不断开发并作为单一药物应

基金项目: 2019 年度河北省医学科学研究重点课题(20190382)

作者简介: 李日, 男, 硕士生 Tel: 15175793525 E-mail: 1536527051@qq.com \*通信作者: 张万星, 男, 硕士, 教授, 主任医师 Tel: (0311)85988950 E-mail: zhangwx12@hotmail.com

于 *BRCA* 突变肿瘤患者的临床试验中。本文就 *BRCA* 基因与胰腺癌的关系、PARP 抑制剂的作用机制以及 PARP 抑制剂在胰腺癌中的应用进行综述, 以期对 PARP 抑制剂的临床合理用药提供参考。

## 1 *BRCA* 基因与胰腺癌

基因组的不稳定性如基因组中突变和染色体改变的积累, 是驱动癌症的重要因素, 当 DNA 受损后可以通过碱基切除修复(base excision repair, BER)、同源重组修复(homologous recombination repair, HRR)、非同源端接合(non-homologous end-joining, NHEJ)等途径修复, 进而维持基因组的完整性<sup>[6]</sup>。参与细胞同源重组修复有 2 个重要基因, 即 *BRCA1* 和 *BRCA2*, *BRCA1* 和 *BRCA2* 定位于人类染色体 17q21 和 13q12, 通过 HRR 途径在 DNA 双链断裂的检测、信号传递和修复中起着关键作用, 是重要的抑癌基因<sup>[7]</sup>。在双链 DNA 损伤形成后, *BRCA1* 通过对抗 NHEJ 因子促进 DNA 末端切除, 之后, *BRCA1* 与乳腺癌易感基因相关蛋白 2 蛋白相互作用, 促进重组蛋白 A(recombination protein A, RAD51) 细丝形成<sup>[8]</sup>。*BRCA2* 在 HRR 中促进 RAD51 细丝组装至切除后的单链 DNA, 即负责招募 RAD51 细丝到 DNA 损伤位点, 并在修复过程中发挥作用。除此之外, *BRCA1*、*BRCA2* 还可与范可尼贫血蛋白共同在停滞的复制叉处阻止减数分裂重组 11 同源物 A 重组蛋白核酸酶降解新合成的 DNA 链, 从而保护新生的 DNA 链, 由此, *BRCA1*、*BRCA2* 既能修复又能防止 DNA 损伤的发生<sup>[9]</sup>。而 *BRCA1*、*BRCA2* 基因功能缺失导致的突变与胰腺癌的风险增加有明显相关性, 有研究表明, 4%~7% 的胰腺癌患者有生殖细胞系 *BRCA* 突变, 而 *BRCA2* 突变携带者患胰腺癌的风险是正常人的 3.5 倍<sup>[10-12]</sup>。因此, 针对 *BRCA* 突变的靶向药物 PARP 抑制剂在胰腺癌的应用中具有可靠的遗传背景支持。

## 2 PARP 抑制剂的抗肿瘤分子机制

PARP 是一种核酶, 主要参与 DNA 的损伤修复。在 PARP 蛋白家族的众多成员中, PARP-1 发挥主要作用, 对 DNA 的损伤修复及维持基因组完整性至关重要<sup>[13]</sup>。作为一种 DNA 损伤的信号传感器, 当 PARP-1 与受损 DNA 结合后, 可形成多聚腺苷酸二磷酸核糖[Poly (ADP-ribose), PAR], 并招募额外的损伤修复相关蛋白进行 DNA 修复过

程, 最终 PARP-1 经磷酸化从 DNA 损伤部位释放, 通过裂解及再激活等方式循环作用于 DNA 损伤位点, 完成 DNA 损伤修复<sup>[14-15]</sup>。而 PARP 抑制剂则可阻断上述过程而影响 DNA 的修复。关于 PARP 抑制剂的具体抗肿瘤分子机制总结如下。

### 2.1 合成致死机制

Bryant 等<sup>[16]</sup>于 2005 年提出了合成致死概念, 即一个基因的改变是非致命的, 但  $\geq 2$  个非致死性基因同时失活则会导致细胞死亡的现象称为合成致死。而 PARP 抑制剂则是第一类成功利用合成致死概念获得批准在临床上使用的抗癌药物<sup>[17]</sup>。PARP 抑制剂可阻断 PARP1 介导的 BER 功能, 使得未修复的单链损伤累积, 通常情况下 PARP1 的抑制作用本身并不是致命的, 因为药物引起的 DNA 损伤可以通过其他 DNA 修复途径修复, 其中最主要的是 HRR, 而 *BRCA1*、*BRCA2* 是通过 HRR 参与双链 DNA 断裂修复的关键肿瘤抑制蛋白, 对于 *BRCA* 基因缺陷的肿瘤患者, 由于其 HRR 功能缺失, PARP 抑制剂引起的 DNA 损伤不能被修复, 导致细胞毒性<sup>[15,18]</sup>。因此, PARP 抑制剂的应用可以杀伤 *BRCA* 基因缺陷的肿瘤细胞, 而在选择性杀伤的同时又可保留 *BRCA* 基因功能正常的细胞<sup>[18]</sup>。

### 2.2 PARP-1-DNA 捕获理论

PARP-1 与受损 DNA 结合后 PARP-1 的蛋白构象发生改变, 使得 PARP-1 的辅助因子烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD<sup>+</sup>)结合到酶的活性位点, 利用 NAD<sup>+</sup>的水解作用催化 ADP-核糖转移到目标蛋白上, 进而介导单链 DNA 的修复<sup>[15]</sup>。PARP 抑制剂多为 NAD<sup>+</sup>结构类似物, 可竞争性结合 PARP-1 的 NAD<sup>+</sup>结合位点, 从而使 PARP-1 与 DNA 稳定结合, 这便称为 PARP-1-DNA 复合物的捕获<sup>[6]</sup>, 被捕获的 PARP-1 会脱离正常的催化周期, 同时失活的 PARP 蛋白形成空间位阻, 阻碍其他 DNA 修复蛋白发挥修复、复制、转录等正常功能的进行, 导致 DNA 单链无法被修复, DNA 损伤造成蓄积, 最终细胞死亡<sup>[6,19]</sup>。

### 2.3 其他机制

核因子- $\kappa$ B(nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B)是炎症反应的主要调节因子, 也是免疫细胞的重要抗细胞凋亡转录因子, 热休克蛋白(heat shock protein 70, HSP70)是生物体细胞在热诱导下合成的一组具有高度保守性的蛋白质, NF- $\kappa$ B 与 HSP70

不仅对肿瘤细胞的生长和增殖有一定促进作用,还可增加肿瘤细胞的耐药性,而 PARP1 抑制剂可通过调节肿瘤细胞依赖于 NF- $\kappa$ B 的反应、调控 HSP70 的表达,以此抑制肿瘤细胞的生长和增殖<sup>[20]</sup>。此外,PARP 抑制剂还参与其他生物学过程,如染色质重构、转录调节、低氧反应、血管生成、上皮间质转化和癌症元停滞等,可从多方位抑制肿瘤的发生和发展<sup>[6]</sup>。

### 3 PARP 抑制剂在胰腺癌中的应用

PARP 抑制剂的出现对 BRCA 突变的胰腺癌患者带来了巨大的希望,近期,奥拉帕尼、卢卡帕尼、尼拉帕尼 3 种 PARP 抑制剂已被 FDA 批准上市,虽然 3 种药物中仅有奥拉帕尼被 FDA 批准用于胰腺癌的治疗,但其他药物针对胰腺癌的有效性及其安全性的研究也在不断进行中。

#### 3.1 PARP 抑制剂在胰腺癌治疗中的有效性

越来越多的证据表明,在 BRCA 相关的胰腺癌中,PARP 抑制剂发挥了重要作用。一项前瞻性、多中心、非随机的 II 期临床试验(NCT01078662)表明,当奥拉帕尼以每天 2 次,每次 400 mg 的剂量用于单药治疗生殖细胞系 BRCA1、BRCA2 突变和复发性晚期胰腺癌患者时,其主要疗效终点肿瘤客观缓解率(objective response rate, ORR)可达 21.7%,35%的胰腺癌患者病情稳定 8 周,与一线治疗吉西他滨加紫杉醇 ORR 为 23%以及二线化疗的 ORR<20%相较,奥拉帕尼的主要疗效终点可能支持其在转移性胰腺癌中的进一步应用<sup>[21]</sup>。在一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验(NCT02184195)中也证实,对于存在 BRCA 突变且铂类化疗期间没有进展的转移性胰腺癌患者,奥拉帕尼组的中位无进展生存期(progression-free-survival, PFS)显著长于安慰剂组(7.4 个月 vs 3.8 个月;95%CI: 0.35~0.82;P=0.004),表明奥拉帕尼可用于胰腺癌的维持治疗<sup>[22]</sup>。Borazanci 等<sup>[23]</sup>认为胰腺导管腺癌中的 DNA 损伤修复缺陷亚型可以用 PARP 抑制剂奥拉帕尼进行靶向治疗,他们对 13 例转移性胰腺导管腺癌患者采取了奥拉帕尼治疗,奥拉帕尼的 ORR 为 23%,中位总生存期(overall survival, OS)为 16.47 个月,其中 7 例 BRCA 突变患者中有 4 例对 RAD51 结合有影响,中位 OS 为 24.60 个月,提示奥拉帕尼可能提供一定临床益处。

除此之外,PARP 抑制剂可强化放化疗疗效,同时减少放化疗用药剂量,减少不良反应的发生,

显示出 PARP 抑制剂的增敏效果<sup>[24]</sup>。卢卡帕尼目前 FDA 仅批准用于晚期卵巢癌及乳腺癌的三线治疗,但其针对胰腺癌疗效的研究也在不断进行中, Porcelli 等<sup>[25]</sup>的研究表明,在放疗前后联合应用 PARP-1 抑制剂卢卡帕尼可增加 BRCA2 缺陷胰腺癌细胞对放化疗的敏感性,促使细胞在 G2/M 期积累,破坏有丝分裂,诱导细胞凋亡和自噬。1 项关于卢卡帕尼对伴有 BRCA 突变的局部晚期/转移性胰腺癌患者中的疗效和安全性的 II 期临床试验(NCT02042378)表明,在接受 1~2 种化疗方案后采用卢卡帕尼治疗,其 ORR 可达 15.8%,显示出卢卡帕尼在晚期胰腺癌治疗中的益处<sup>[26]</sup>。维利帕尼虽仍未批准上市,但在一项关于 BRCA 突变的胰腺导管腺癌患者队列研究中发现,维利帕尼联合吉西他滨和顺铂有良好的治疗效果,ORR 可达 77.8%,中位 OS 为 23.3 个月<sup>[27]</sup>。还有研究证明,在 BRCA 相关的胰腺导管腺癌中,铂类疗法与 PARP 抑制剂联合应用的敏感性增加,对 DNA 损伤相关因子的反应明显增强<sup>[28]</sup>。越来越多试验提示放化疗与 PARP 抑制剂的联合治疗方案具有良好的耐受性和潜在的有效性。关于 PARP 抑制剂应用于晚期胰腺癌患者的临床试验见表 1。

表 1 PARP 抑制剂应用于晚期胰腺癌患者的临床试验  
Tab. 1 Clinical studies of PARP inhibitors in patients with advanced pancreatic neoplasms

作者	NCT 编号	类型	药物	疗效终点
Yarchoan <sup>[29]</sup>	01296763	Phase I	奥拉帕尼	ORR: 23%
Kaufman <sup>[21]</sup>	01078662	Phase II	奥拉帕尼	ORR: 22%
Golan <sup>[22]</sup>	02184195	Phase III	奥拉帕尼与安慰剂	中位 PFS: 7.4 个月 vs 3.8 个月
Shroff <sup>[26]</sup>	02042378	Phase II	卢卡帕尼	ORR: 15.8%
Tuli <sup>[30]</sup>	01908478	Phase I	维利帕尼	中位 OS: 19 个月 vs 14 个月

#### 3.2 PARP 抑制剂在胰腺癌治疗中的安全性

尽管 PARP 抑制剂在胰腺癌的治疗中表现出了较好的疗效,但 PARP 抑制剂带来的不良反应不容忽视。奥拉帕尼治疗 BRCA 基因突变的晚期胰腺癌患者的 II 期临床试验显示,治疗过程中最常见的不良反应包括疲倦(73.9%)、恶心(47.8%)、呕吐(39.1%)、贫血(39.1%)、腹泻(30.4%)以及腹痛(30.4%)等,而共有 39%的患者发生了>3 级不良反应,其中最多的是贫血(17.4%),其次则为疲倦(13%)、呕吐(4.3%)和腹痛(4.3%)<sup>[21]</sup>。在 1 项奥拉帕尼治疗 BRCA 基因突变的转移性胰腺癌的 III 期

临床试验中,最常见的不良反应为疲倦或衰弱(60%),其次为恶心(45%)、腹泻(29%)、腹痛(29%)、贫血(27%)等,共有24%的患者发生了>3级的严重不良反应,发生最多的为贫血(11%),其次为疲倦或衰弱(5%)、食欲降低(3%)、腹痛(2%)、呕吐(1%)以及关节痛(1%),与II期临床试验结果大致相似,除此之外,在治疗过程中,有35%的患者因不良反应暂时中断了干预,有16%患者因不良反应减少了给药剂量,还有5%的患者因不良反应彻底停止干预,在试验期间没有因不良反应致死的案例发生<sup>[22]</sup>。总体来说,奥拉帕尼的耐受性较好,由于入选的患者均接受过一线治疗,因此贫血等不良反应的发生可能也与先前的化疗有一定关系,且当不良反应发生后,大部分不良反应均可通过剂量中断或减少给药剂量来控制,因此奥拉帕尼在胰腺癌的治疗中较为安全。卢卡帕尼在转移性胰腺癌患者的II期临床试验中最常见的不良反应包括恶心(63.2%)和贫血(47.4%),其次为腹痛(36.8%)、疲倦(36.8%)、转氨酶升高(31.6%)、食欲减退(31.6%)、呕吐(31.6%)等,3级以上严重不良反应主要为贫血(31.6%)、疲倦(15.8%)和腹水(15.8%)<sup>[26]</sup>。在一项关于不同剂量维利帕尼治疗胰腺导管癌的I期临床试验中显示,维利帕尼的主要不良反应为血液毒性,但维利帕尼的血液毒性为剂量依赖性,即可通过减少给药剂量降低药物的不良反应。总体来说,PARP抑制剂在胰腺癌治疗中出现的不良反应大多可耐受,且可通过调整剂量或剂量中断来减少不良反应,总体安全性较佳。

### 3.3 PARP抑制剂在胰腺癌治疗中的耐药性

尽管BRCA突变的患者对PARP抑制剂敏感,但仍有部分患者在治疗过程中出现耐药的问题,进而导致癌症的复发。Tao等<sup>[31]</sup>报道了1名BRCA2突变的晚期胰腺癌患者,该患者早期采用顺铂加奥拉帕尼联合治疗时病情稳定,但在药物治疗18周后疾病迅速发展,对其进行基因组测序发现,该患者发生了4个新的BRCA突变,其中包括2个恢复突变,即可能在PARP抑制剂耐药肿瘤中恢复了BRCA2的功能,使得DNA损伤得以修复。同样,PISHVAIAN等<sup>[32]</sup>也报道了1名因生殖细胞系BRCA2突变的胰腺癌患者,最初铂和PARP抑制剂的联合治疗对该患者有效,可由于BRCA2的二次突变,使得患者在之后使用PARP抑制剂治疗时原发病灶复发。Edwards等<sup>[33]</sup>曾对PARP抑制剂

耐药克隆细胞中表达的BRCA2基因和蛋白的结构进行检测,发现每个克隆携带不同的BRCA2等位基因,且都有基因的缺失,但都恢复了开放阅读框,突变基因的缺失和开放阅读框的恢复使得新的BRCA2亚型在抗药体系中表达,同时这些细胞都已经恢复了诱导RAD51核焦点和抑制基因组不稳定性的能力,而这2个特征都是同源重组通路恢复的标志。BRCA的二次突变导致同源重组修复功能恢复是关于BRCA突变患者中PARP抑制剂耐药性的最明确的机制,但是BRCA基因的二次突变并不能完全解释PARP抑制剂耐药性的产生。p53结合蛋白1(p53-binding protein 1, 53BP1)在DNA双链断裂修复中发挥着重要作用,同时53BP1缺失也是BRCA1缺陷细胞克服内在缺陷进而进行DNA修复的机制之一,53BP1缺失或表达降低可能是临床对PARP抑制剂耐药的机制之一<sup>[34]</sup>。P糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)是一种主要分布于肠道的外排型转运体,P-gp表达的上调可导致药物排泄增加,肠道重吸收减少,是多数药物产生耐药的原因,P-gp的表达增加也曾被认为是PARP抑制剂耐药的机制之一,但最近Ordonez等<sup>[35]</sup>在构建的奥拉帕尼治疗BRCA突变的小鼠模型中发现,虽然P-gp的表达上调,但不足以产生耐药性,即其虽可增加奥拉帕尼的外排,但不是奥拉帕尼产生耐药性的主要原因。若想延缓或避免PARP抑制剂的耐药性,首先应在治疗前通过基因测序确定种系和体细胞突变情况,BRCA1、BRCA2和其他控制同源重组基因的甲基化状态,还应确定携带次级突变的同源重组等位基因的存在和频率,这些基因可预计同源重组功能恢复的可能性,同时应通过深度测序确定PARP抑制剂与铂类药物的交叉耐药性,对于铂类药物耐药的患者不应换用PARP抑制剂治疗,反之亦然;其次PARP抑制剂可与其他不同机制类的药物交替使用,以克服早期出现的PARP抑制剂耐药;若临床出现的耐药性可被证明与P-gp上调相关,可适当加用P-gp抑制剂,以增加药物在小肠的吸收<sup>[34,36]</sup>。

## 4 前景与展望

胰腺癌作为一种发病率高、进展快、预后差的消化道肿瘤,当前的综合治疗都不能对其产生确切的治疗效果,PARP抑制剂的出现无疑为BRCA突变的胰腺癌提供了一种精准治疗策略,而且PARP抑制剂的作用机制可能扩展至与BRCA

相关的肿瘤,因此,进一步研究 PARP 抑制剂的分子机制,开展更多关于 PARP 抑制剂在胰腺癌应用中的临床试验,对于扩大 PARP 抑制剂的治疗领域、改善患者的治疗方式具有重要意义。尽管 PARP 抑制剂在 *BRCA* 基因突变的胰腺癌中显示出了良好的治疗前景,但也有很多问题困扰着其进一步的推广,如 PARP 抑制剂的作用机制尚存在争议,需要进一步的研究;PARP 抑制剂在肿瘤治疗中产生的耐药和不良反应问题亟待解决,在治疗中的用药剂量和频次还有待讨论;同时实验缺乏标准的生物预测标志物,多数临床试验招募患者依据病理亚型或使用 *BRCA* 突变分析,而没有较为统一的生物标志物来满足其纳入要求。当前关于 PARP 抑制剂治疗胰腺癌的研究临床数据并不完整,PARP 抑制剂的真实效果需要更大的样本量进行分析,目前尚不能认为 PARP 抑制剂的治疗效果如实验预期的一样好,其在胰腺癌治疗中的有效性及安全性仍需在临床应用过程中去不断验证。

## REFERENCES

- [1] VERDAGUER H, ACOSTA D, MACARULLA T. A new targeted treatment for patients with a germline BRCA mutation: Olaparib in pancreatic cancer[J]. *Future Oncol*, 2020, 16(33): 2691-2700.
- [2] LORD C J, ASHWORTH A. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic[J]. *Science*, 2017, 355(6330): 1152-1158.
- [3] VAISHAMPAYAN U N. An evaluation of olaparib for the treatment of pancreatic cancer[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2021, 22(4): 521-526.
- [4] MIRZA M R, BENIGNO B, DØRUM A, et al. Long-term safety in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo: Results from the phase III ENGOT-OV16/NOVA trial[J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 159(2): 442-448.
- [5] OZA A M, LORUSSO D, AGHAJANIAN C, et al. Patient-centered outcomes in ARIEL3, a phase III, randomized, placebo-controlled trial of rucaparib maintenance treatment in patients with recurrent ovarian carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(30): 3494-3505.
- [6] KUMAR M, JAISWAL R K, YADAVA P K, et al. An assessment of poly (ADP-ribose) polymerase-1 role in normal and cancer cells[J]. *Biofactors*, 2020, 46(6): 894-905.
- [7] Chinese Medical Association Accurate Treatment Committee Breast Cancer Professional Committee, Chinese Medical Association On-cology Branch Breast Oncology Group, China Anti-Cancer Association Breast Cancer Professional Committee. Chinese breast cancer patients BRCA1/2 gene detection and clinical application expert consensus(2018 edition)[J]. *China Oncol*, 2018, 28(10): 787-800.
- [8] HU Y L, GUO M Z. Synthetic lethality strategies: Beyond BRCA1/2 mutations in pancreatic cancer[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(9): 3111-3121.
- [9] KOLINJIVADI A M, SANNINO V, DE ANTONI A, et al. Moonlighting at replication Forks-a new life for homologous recombination proteins BRCA1, BRCA2 and RAD51[J]. *FEBS Lett*, 2017, 591(8): 1083-1100.
- [10] IBRAHIM M, YADAV S, OGUNLEYE F, et al. Male BRCA mutation carriers: Clinical characteristics and cancer spectrum[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 179. Doi: 10.1186/s12885-018-4098-y.
- [11] GOLAN T, KINDLER H L, PARK J O, et al. Geographic and ethnic heterogeneity of germline BRCA1 or BRCA2 mutation prevalence among patients with metastatic pancreatic cancer screened for entry into the POLO trial[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(13): 1442-1454.
- [12] THOMPSON D, EASTON D F, BREAST CANCER LINKAGE CONSORTIUM. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2002, 94(18): 1358-1365.
- [13] ZHU Y, WANG H, HE Q J. Study of the poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor WZ-8 for cancer therapy in vitro and in vivo[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2014, 31(6): 682-686.
- [14] ZHU H, WEI M, XU J, et al. PARP inhibitors in pancreatic cancer: Molecular mechanisms and clinical applications[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 49. Doi: 10.1186/s12943-020-01167-9
- [15] MATEO J, LORD C J, SERRA V, et al. A decade of clinical development of PARP inhibitors in perspective[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(9): 1437-1447.
- [16] BRYANT H E, SCHULTZ N, THOMAS H D, et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase[J]. *Nature*, 2005, 434(7035): 913-917.
- [17] QIAO H X, HUANG K H, HUANG Y H, et al. Application of synthetic lethality in the precise oncology[J]. *Chin Sci Bull(科学通报)*, 2018, 63(12): 1123-1129.
- [18] CHEN H D. Study on antitumor and resistance mechanisms of PARP inhibitors[D]. Beijing: University of Chinese Academy of Sciences, 2019.
- [19] PEZARO C. PARP inhibitor combinations in prostate cancer[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020(12). Doi: 10.1177/1758835919897537.
- [20] 许开武, 宋新明. PARP1 及其抑制剂在肿瘤中的研究进展[J]. *消化肿瘤杂志: 电子版*, 2013, 5(1): 63-65.
- [21] KAUFMAN B, SHAPIRA-FROMMER R, SCHMUTZLER R K, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(3): 244-250.
- [22] GOLAN T, HAMMEL P, RENI M, et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(4): 317-327.
- [23] BORAZANCI E, KORN R, LIANG W S, et al. An analysis of patients with DNA repair pathway mutations treated with a PARP inhibitor[J]. *Oncologist*, 2020, 25(1): e60-e67.

- [24] UNDERHILL C, TOULMONDE M, BONNEFOI H. A review of PARP inhibitors: From bench to bedside[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(2): 268-279.
- [25] PORCELLI L, QUATRALE A E, MANTUANO P, et al. Optimize radiochemotherapy in pancreatic cancer: PARP inhibitors a new therapeutic opportunity[J]. *Mol Oncol*, 2013, 7(3): 308-322.
- [26] SHROFF R T, HENDIFAR A, MCWILLIAMS R R, et al. Rucaparib monotherapy in patients with pancreatic cancer and a known deleterious BRCA mutation[J]. *JCO Precis Oncol*, 2018. Doi:10.1200/PO.17.00316.
- [27] O'REILLY E M, LEE J W, LOWERY M A, et al. Phase 1 trial evaluating cisplatin, gemcitabine, and veliparib in 2 patient cohorts: Germline BRCA mutation carriers and wild-type BRCA pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Cancer*, 2018, 124(7): 1374-1382.
- [28] KOWALEWSKI A, SZYLBERG Ł, SAGANEK M, et al. Emerging strategies in BRCA-positive pancreatic cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144(8): 1503-1507.
- [29] YARCHOAN M, MYZAK M C, JOHNSON B A 3rd, et al. Olaparib in combination with irinotecan, cisplatin, and mitomycin C in patients with advanced pancreatic cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(27): 44073-44081.
- [30] TULI R, SHIAO S L, NISSEN N, et al. A phase 1 study of veliparib, a PARP-1/2 inhibitor, with gemcitabine and radiotherapy in locally advanced pancreatic cancer[J]. *EBioMedicine*, 2019(40): 375-381.
- [31] TAO H T, LIU S S, HUANG D, et al. Acquired multiple secondary BRCA2 mutations upon PARPi resistance in a metastatic pancreatic cancer patient harboring a BRCA2 germline mutation[J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(2): 612-617.
- [32] PISHVAIAN M J, BIANKIN A V, BAILEY P, et al. BRCA2 secondary mutation-mediated resistance to platinum and PARP inhibitor-based therapy in pancreatic cancer[J]. *Br J Cancer*, 2017, 116(8): 1021-1026.
- [33] EDWARDS S L, BROUGH R, LORD C J, et al. Resistance to therapy caused by intragenic deletion in BRCA2[J]. *Nature*, 2008, 451(7182): 1111-1115.
- [34] LORD C J, ASHWORTH A. Mechanisms of resistance to therapies targeting BRCA-mutant cancers[J]. *Nat Med*, 2013, 19(11): 1381-1388.
- [35] ORDONEZ L D, HAY T, MCEWEN R, et al. Rapid activation of epithelial-mesenchymal transition drives PARP inhibitor resistance in Brca2-mutant mammary tumours[J]. *Oncotarget*, 2019, 10(27): 2586-2606.
- [36] GOLAN T, STOSSEL C, ATIAS D, et al. Recapitulating the clinical scenario of BRCA-associated pancreatic cancer in pre-clinical models[J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(1): 179-183.

收稿日期: 2020-07-09

(本文责编: 李艳芳)