

PARP 抑制剂在乳腺癌治疗中的研究进展

赵 婷, 牛星鉴, 张清媛

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要: PARP 抑制剂作为一种新型的小分子靶向药物, 已经在乳腺癌中进行了广泛的研究, 其单药在早期及晚期乳腺癌患者中已经显示出了可观的疗效, 但长期单药应用所产生的 PARP 耐药无法避免。研究表明, PARP 抑制剂与其他信号通路靶向药物, 如免疫检查点抑制剂、PI3K/AKT 通路抑制剂等药物的联合应用可能增强其肿瘤杀伤作用。全文就 PARP 抑制剂在早期及晚期乳腺癌中的单药及联合应用的研究进展进行综述。

主题词: PARP 抑制剂; 乳腺癌; 乳腺癌易感基因; DNA 损伤修复

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2023)03-0191-07

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2023.03.B004

Research Progress on PARP Inhibitors in Breast Cancer Treatment

ZHAO Ting, NIU Xing-jian, ZHANG Qing-yuan

(Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China)

Abstract: As a new type of small molecule targeted drug, poly ADP-ribose polymerase(PARP) inhibitor has been widely studied in breast cancer. Its single drug has shown considerable efficacy in early and advanced breast cancer patients, but the drug resistance caused by long-term single drug application can not be avoided. Studies have shown that the combination of PARP inhibitors with other signaling pathway targeted drugs, such as immune checkpoint inhibitors and PI3K/AKT pathway inhibitors, may enhance their tumor killing effect. This article reviews the research progress of PARP inhibitors in treatment of early and advanced breast cancer.

Subject words: poly ADP-ribose polymerase inhibitor; breast cancer; breast cancer susceptibility gene; repair of DNA damage

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤^[1]。研究表明, 大约 5%~10% 乳腺癌是有遗传性的, 其中大多数与乳腺癌相关基因的遗传生殖系突变有关, 其中最常见的是乳腺癌易感基因 (breast cancer susceptibility gene, *BRCA*)^[2]。*BRCA1* 和 *BRCA2* 是 DNA 同源重组修复 (homologous recombination repair, HRR) 的关键肿瘤抑制基因, 其编码的蛋白质在此过程中发挥重要作用。聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP) 作为“DNA 断裂传感器”, 在 DNA 损伤后被激活, 识别并结合 DNA 断裂位点, 参与肿瘤细胞 DNA 单链损伤的修复^[3]。具有 HRR 缺陷 (homologous recombination defection, HRD) (包括 *BRCA* 等基因在内的 HRR 相关基因的功能缺失突变或表观遗传修饰) 的肿瘤自身 DNA 双链断裂的修

复机制不完全, 若 PARP 抑制剂在 DNA 单链断裂修复中施加外源性阻断, 将加剧基因组不稳定性进而导致肿瘤细胞死亡^[4-6]。

目前临床上携带种系 *BRCA* 突变人表皮生长因子受体 2 (human epithelial growth factor receptor 2, HER2) 阴性乳腺癌患者的治疗选择仍以化疗和内分泌治疗为主^[7]。然而, 尽管经过积极治疗, 许多患者仍会发生复发转移。因此, 探索有效的生物标志物靶向药物如 PARP 抑制剂显得尤为重要。PARP 抑制剂奥拉帕尼 (Olaparib) 和他拉唑帕尼 (Talazoparib) 已获得美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 和欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 批准用于治疗 HER2 阴性携带种系 *BRCA* 突变乳腺癌患者。本文就 PARP 抑制剂单药及与其他药物联合使用在乳腺癌治疗中的应用及研究进展方面进行综述, 以期对乳腺癌的临

通信作者: 张清媛, E-mail: 0566@hrbmu.edu.cn

收稿日期: 2022-11-30; 修回日期: 2023-02-04

床用药提供参考依据。

1 PARP 抑制剂单药在晚期乳腺癌中的应用

目前共有 7 种 PARP 抑制剂正在进行临床研究,包括 Olaparib、鲁卡帕尼(Rucaparib)、尼拉帕尼(Niraparib)、Talazoparib、维利帕尼(Veliparib)、帕米帕尼(Pamiparib)和氟唑帕尼(Fuzuloparib)。4 种 PARP 抑制剂已被 FDA 批准用于多种癌症的维持治疗。其中,Olaparib 和 Talazoparib 单药被批准用于治疗携带致病性种系 *BRCA* 突变、HER2 阴性乳腺癌患者。

Ⅲ期试验 OlympiAD(NCT02000622)评估了 *BRCA* 突变转移性 HER2 阴性乳腺癌患者中 Olaparib 单药治疗与 TPC 标准化疗(TPC:卡培他滨、艾立布林或长春瑞滨)之间的疗效差异。初步分析显示,Olaparib 组的无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总体缓解率(objective response rate, ORR)显著性高于 TPC 组(PFS:7 个月 vs 4.2 个月,ORR:59.9% vs 28.8%),总生存期(overall survival, OS)无显著性差异。不仅如此,Olaparib 组 3 级以上不良事件发生率也较 TPC 组明显减少(36.6% vs 50.5%)^[8]。这些结果随后在 LUCY Ⅲ期研究中得到验证。在该试验的亚组分析中发现,一线治疗使用 Olaparib 的患者较 TPC 组在 OS 中有显著性获益,而在转移性乳腺癌的二线或三线治疗中并未观察到差异^[9],这可能与药物间的交叉耐药有关。基于 OlympiAD 试验的阳性结果,Olaparib 经 FDA 批准用于转移性乳腺癌,经 EMA 批准用于局部晚期/转移性乳腺癌。

在Ⅲ期试验 EMBRACA(NCT01945775)中,携带种系 *BRCA* 突变转移性 HER2 阴性乳腺癌患者以 2:1 比例随机分配到接受 Talazoparib 单药治疗和标准化疗组(卡培他滨、艾立布林、吉西他滨或长春瑞滨)。结果显示,Talazoparib 组的中位 PFS 和 ORR 显著性高于标准化疗组(PFS:8.6 个月 vs 5.6 个月,ORR:62.6% vs 27.2%),OS 无显著性改善,安全性和耐受性良好^[10]。基于 EMBRACA 试验的积极结果,Talazoparib 经 FDA 和 EMA 批准用于局部晚期/转移性乳腺癌。

其他几种 PARP 抑制剂的临床研究也正在进

行。随机Ⅲ期试验 BRAVO(NCT01905592)评估了 Niraparib 在 *BRCA* 突变、HER2 阴性晚期乳腺癌中的疗效,尽管有明确证据表明 Niraparib 在该患者人群中的高反应性,但对照组的高停药率使该试验被迫终止^[11]。Pamiparib 的Ⅱ期研究(NCT03575065)结果显示,Pamiparib 在具有 *BRCA* 突变的局部晚期/转移性 HER2 阴性乳腺癌患者中具有良好的反应,且安全性可控^[12]。除此之外,我国研发并上市的 Fuzuloparib 也在 *BRCA* 突变 HER2 阴性转移性乳腺癌患者中进行研究(NCT04296370)。

尽管单药 PARP 抑制剂在目前的研究中显示出了可喜的疗效,且安全性可控,但其毒副反应仍不容忽视。其毒副反应主要表现为胃肠道反应、血液学不良事件和疲劳,某些 PARP 抑制剂更常观察到一些不良事件,例如 Rucaparib 常出现贫血、Niraparib 常出现血小板减少和中性粒细胞减少等^[13-15]。

2 PARP 抑制剂联合化疗在晚期乳腺癌中的应用

临床前数据表明,PARP 抑制剂可以使肿瘤细胞对包括铂、替莫唑胺和放射治疗在内的 DNA 损伤治疗敏感^[16]。因此,一些临床试验正在研究联合疗法,旨在增强细胞毒性化疗的效果。在Ⅱ期临床试验 BROCADE2(NCT01506609)中,Veliparib 联合紫杉醇和卡铂的方案已经较单纯的双药化疗方案显示出延长 PFS 和 OS 的潜力(PFS:14.1 个月 vs 12.3 个月,OS:28.4 个月 vs 25.9 个月),且两组安全性相当^[17]。

扩大样本量的Ⅲ期临床研究 BROCADE3(NCT02163694),目前揭晓的数据表明,对于 *BRCA* 突变 HER2 阴性的晚期乳腺癌患者,维利帕尼+紫杉醇+卡铂的三药方案能获得显著而持久的 PFS 改善,这一方案对于此类乳腺癌患者不失为新的更优之选^[18]。除此之外,部分患者在疾病进展前停用卡铂和紫杉醇,继续 Veliparib/安慰剂维持单药治疗直至疾病进展。在后续接受了 Veliparib 维持治疗的患者中,Veliparib 组较安慰剂组中位 PFS 明显延长,分别为 25.7 个月和 14.6 个月(HR=0.49,95%CI:0.34~0.73, $P<0.001$)^[19]。此结果表明,Veliparib 联合治疗后继续维持治疗可能延长患者的 PFS,且耐受性良好。

3 PARP 抑制剂在早期乳腺癌新辅助及辅助治疗中的探索

基于在转移性乳腺癌中取得的积极结果,PARP 抑制剂被引入新辅助/辅助治疗中。与晚期肿瘤相比,早期肿瘤较少出现获得性耐药。将 PARP 抑制剂应用于疾病的早期阶段有望取得进一步的治疗进展。

3.1 PARP 抑制剂与新辅助化疗联合

Veliparib 是第一个在新辅助治疗中研究的 PARP 抑制剂。II 期 I-SPY 2 试验(NCT01042379)探究 Veliparib-卡铂联合标准新辅助化疗的疗效,72 例乳腺癌患者接受 Veliparib+卡铂+标准治疗,同时 44 例患者作为对照组,接受标准治疗(紫杉醇、阿霉素、环磷酰胺)。结果显示,Veliparib-卡铂组较对照组的病理完全缓解(pathologic complete response,pCR)率有显著性改善(51% vs 26%)^[20]。此外,一项针对该试验的辅助研究发现,HRD 特征与对 Veliparib-卡铂的更高反应性相关^[21-22]。基于这些结果,III 期试验 BrighTNess(NCT02032277)在 634 例乳腺癌患者中评估了 Veliparib-卡铂或仅卡铂联合标准新辅助化疗(紫杉醇序贯阿霉素、环磷酰胺)的疗效,结果提示,紫杉醇+卡铂+Veliparib 组的 pCR 率高于仅接受紫杉醇组(53% vs 31%, $P<0.001$),低于紫杉醇+卡铂组(53% vs 58%, $P=0.36$)^[23]。在 II 期试验 GeparOLA(NCT02789332)中,在激素受体(hormone receptor,HR)阳性或三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer,TNBC)和具有 HRD 的患者中,Olaparib 和紫杉醇联合治疗(PO)组的 pCR 率为 55.1%,对比卡铂和紫杉醇(PCb)组为 48.6%。在 40 岁以下患者(76.2% vs 45.5%)和 HR 阳性肿瘤患者(52.6% vs 20.0%)中,PO 组的 pCR 率显著性高于 PCb 组。此外,PO 组的耐受性也明显高于 PCb 组,表明该组合值得进一步评估^[24]。

3.2 乳腺癌新辅助治疗中的单药 PARP 抑制剂

MD 安德森癌症中心开展的一项新辅助 Talazoparib 的试点研究(NCT02282345)中,13 例携带种系 BRCA 突变的乳腺癌患者(TNBC,n=9)在接受新辅助 Talazoparib 治疗 2 个月后,肿瘤体积下降中位数达到 88%(范围 30%~98%)^[25]。基于这一结果,试点研究改为 II 期试验,其中 53% 患者在治疗 6 个月后才达到了 pCR^[26]。另外一项单组初步研究(NCT03329937)

探索了新辅助 Niraparib 对局限性 HER2 阴性 BRCA 突变乳腺癌的抗肿瘤活性及安全性。21 例患者接受了 Niraparib 200 mg/d 的 28 d 周期治疗。2 个疗程后 MRI 显示,仅接受 Niraparib(2~6 个疗程)治疗患者的 ORR 为 90.5%,pCR 率为 40.0%^[27]。该研究表明,Niraparib 在局限性 HER2 阴性 BRCA 突变乳腺癌患者的新辅助治疗中显示出“有希望的”抗肿瘤活性。另一项关于 Olaparib 的 II 期研究 PETREMAC(NCT02624973)的结果显示,在未经治疗的早期 TNBC 患者中,除影响 HRR 基因突变以外,只要存在 HRD,Olaparib 用于新辅助治疗效果肯定^[28]。

3.3 辅助治疗中的 PARP 抑制剂

新辅助化疗后残留病灶的存在是预测乳腺癌预后的一个重要因素,有助于识别出高复发风险的患者,也是评估术后治疗效果的重要指标。一项比较研究试验(NCT01074970)纳入 128 例携带接受过新辅助化疗并且残留淋巴结阳性或乳腺残留浸润性病灶>2 cm 的携带 BRCA 突变乳腺癌患者。患者被随机分配接受辅助顺铂联合 Rucaparib 或安慰剂加 Rucaparib,然后每周低剂量 Rucaparib 持续 24 周。结果表明,尽管两组之间无病生存率(disease free survival,DFS)无显著性差异,但术前使用蒽环类药物治疗的患者使用 Rucaparib 治疗更有优势^[29]。III 期 OlympiA 试验(NCT02032823)评估了 Olaparib 作为早期高危乳腺癌患者辅助治疗的疗效与安全性。试验共纳入 1 836 例 HER2 阴性种系 BRCA 突变乳腺癌患者,结果显示,Olaparib 组的 3 年无浸润性疾病生存率(iDFS)和 3 年远端无病生存率(DDFS)较安慰剂组有明显改善(iDFS:85.9% vs 77.1%;DDFS:87.5% vs 80.4%)^[30]。此研究的结果提示,Olaparib 辅助治疗可以减少疾病复发与死亡的风险。基于 OlympiA 的积极结果,2022 年 3 月 FDA 批准 Olaparib 作为既往接受过化疗且携带种系 BRCA 突变的高风险 HER2 阴性早期乳腺癌患者的辅助治疗方案。这也再次强调了确诊后尽快行胚系 BRCA 基因检测的重要性,同时也给 BRCA 突变 HER2 阴性早期乳腺癌患者带来了新的治疗选择。

4 PARP 抑制剂与非化疗药物联合应用

长期单独应用 PARP 抑制剂,患者不可避免地会出现耐药,联合应用是未来的趋势。迄今为止,

PARP 抑制剂与化疗药物的联合应用已取得初步进展,但联合应用后剂量限制性毒性的问题仍亟待解决。更有前景的是将 PARP 抑制剂与非化疗药物联合使用,使发生交叉耐药及严重不良反应的可能性最小化,从而提高治疗的整体疗效。

4.1 PARP 抑制剂与免疫检查点抑制剂联合

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 包括程序性细胞死亡受体/配体-1 (PD-1/PD-L1) 和细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (CTLA-4) 阻断抗体,已在多种癌症中显示出临床疗效,并产生了持久的应答^[31]。研究表明 PARP 抑制剂可增加肿瘤突变负荷、上调肿瘤细胞中 PD-L1 的表达,联合使用 PD-L1 抑制剂后,通过免疫调节等机制使癌细胞对 T 细胞杀伤重新敏感,从而增强抗肿瘤作用^[32]。II 期 TOPACIO 研究 (KEYNOTE-162/NCT02657889) 报道了 Niraparib 和 Pembrolizumab 组合在 BRCA 突变和 BRCA 野生型晚期 TNBC 患者中均具有抗肿瘤活性,且 BRCA 突变的存在与较高的 ORR 相关^[33]。值得注意的是,这一试验所公布的数据高于在类似的患者群体中 PD-L1 单药治疗的报道。在另外一项 II 期试验 MEDIOLA (NCT02734004) 中, Olaparib 和 Durvalumab 组合在治疗 12 周和 28 周后分别取得了 80% 和 50% 的疾病控制率 (disease control rate, DCR),并且在种系 BRCA 突变的转移性乳腺癌患者中具有良好的耐受性^[34]。两项正在进行的 II 期研究 (DORA/NCT03167619 和 NCT03801369),评估了 Olaparib 和 PD-L1 抗体 Durvalumab 联合治疗转移性 TNBC 患者的疗效。KEYLYNK-009 (NCT04191135) II/III 期试验评估了 Olaparib 和 Pembrolizumab 在局部复发性无法手术或转移性 TNBC 中的疗效。除此之外,关于 Olaparib、Durvalumab 与 Cediranib 的二联或三联用药治疗包括 TNBC 在内的晚期实体瘤的 I/II 期研究 (NCT02484404) 正在探索 ICIs、PARP 抑制剂和血管内皮生长因子受体拮抗剂 (vascular endothelial growth factor receptor inhibitor, VEGFRi) 组合的益处,初步结果显示,该组合在 9 例患者中产生了 67% 的临床获益率,且耐受性良好^[35]。

还有一项正在进行的临床试验 (NCT03911453) 在机会窗口研究中评估早期 TNBC 患者接受 Ruca-parib 治疗后 PD-L1 表达水平的变化。若 PARP 抑制剂联合 PD-L1 的顺序治疗比伴随治疗的策略更有

效,那么该试验的成功将提供新的理论依据和指导。

4.2 PARP 抑制剂和 PI3K/AKT 通路抑制剂联合

磷脂酰肌醇激酶-3/蛋白激酶 B (PI3K/AKT) 信号通路调节肿瘤发生和发展中的许多关键过程^[36]。已证实 PI3K/AKT 通路抑制剂通过下调 HRR 使肿瘤细胞对 PARP 抑制剂敏感^[37]。在 TNBC 的一项临床前研究中, PI3K 抑制剂 BKM120 通过抑制 PARP1 和 PARP2 的表达来协助 Olaparib 阻断 PARP 介导的 DNA 单链断裂修复,从而显著降低 TNBC 细胞系的增殖^[38]。一项 BKM120 联合 Olaparib 的 I 期研究显示, BKM120 联合 Olaparib 在乳腺癌患者中具有临床获益, ORR 为 28%, 且耐受性和安全性良好^[39]。AKT 抑制剂和 PARP 抑制剂的组合也可以增加癌细胞对 PARP 抑制剂的敏感性。一项临床试验 (NCT02208375) 分析 Olaparib 联合 AKT 抑制剂 Capivasertib 在 PARP 耐药 TNBC 患者中的疗效,在 13 例接受治疗的患者中有 5 例在联合用药中有临床获益^[40]。

4.3 PARP 抑制剂与细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂联合

细胞周期蛋白依赖性激酶 (Cyclin-dependent kinases, CDK) 在细胞周期中发挥着重要作用。其中, CDK4/6 激活调控细胞周期从 G₁ 期向 S 期的过渡^[41]。Militello 等^[42]研究发现, CDK4/6 抑制剂 Palbociclib 与 PARP 抑制剂在携带 BRCA 突变乳腺癌的治疗方面具有协同作用。Carey 等^[43]研究表明,新型 CDK 抑制剂 Dinaciclib 与 Niraparib 联合使用可以使对 Niraparib 耐药的 TNBC 细胞重新敏感。最近的一项研究发现, Palbociclib 还可以提高 PARP 抑制剂 Olaparib 对 TNBC 的疗效,也为临床进一步评估 Olaparib 和 Palbociclib 的协同治疗作用提供了理论依据^[44]。

4.4 PARP 抑制剂与 ATR/CHK1/WEE1 通路抑制剂联合

研究表明抑制细胞周期检查点信号通路可能会减轻对 PARP 抑制剂的抵抗力。ATM 和 ATR 是调节细胞周期检查点激活和逮捕细胞以响应 DNA 损伤的两种主要激酶。PARP 抑制剂的几种耐药机制都依赖于 ATR 活性^[45]。作为一种综合致死组合, PARP 抑制剂和 ATRi 的联合治疗目前正在几项临床前研究中进行开展^[45-48]。PARP 抑制剂还可与 CHK1 抑制剂联合使用, CHK1/2 激酶位于检查点激

酶 ATM 和 ATR 的下游,抑制 CHK1 会增加 PARP 抑制剂诱导的 DNA 损伤并抑制 HRR^[49]。Moustafa 等^[50]研究证实,同时使用 CHK1 抑制剂和 Olaparib 可恢复 *BRCA1* 突变耐药性 TNBC 细胞的敏感性。另一种调节 DNA 损伤/修复途径的抑制剂是 WEE1 激酶抑制剂。WEE1 激酶通过抑制 CDK1 和 CDK2 来调节 G₂/M 进展,从而导致细胞周期停滞,从而促进 DNA 修复^[51]。最近研究表明 WEE1 抑制剂 Adavosertib (AZD-1775)通过调节 DNA 损伤反应使 TNBC 细胞对 Olaparib 敏感^[52]。此外,Chen 等^[53]的研究表明,AZD-1775 和 Niraparib 在 *BRCA* 突变的 TNBC 细胞中显示出协同效应,并具有高水平的 Cyclin E 蛋白表达。目前,有 5 项临床试验正在使用 AZD-1775 联合 Olaparib 治疗转移性 TNBC、SCLC、复发性输卵管癌、卵巢癌和原发性腹膜癌(NCT03579316、NCT04197713、NCT02576444、NCT02 511795、NCT03330847)。

PARP 抑制剂与其他药物联合治疗乳腺癌的研究也在不断进行,包括 Olaparib 联合曲妥珠单抗用于 HER2 阳性乳腺癌的 II 期临床研究(NCT03931551/OPHELIA),Talazoparib 联合溴结构域抑制剂(ZEN 003694)或双重 mTOR/PI3K 抑制剂 Gedatolisib 治疗转移性或复发性 TNBC 的 II 期研究(NCT03901469)以及另外一项正在进行的 I/II 期临床试验(NCT 04039230),该试验研究了抗体偶联药物 Sacituzumab govitecan 与 Talazoparib 联合治疗转移性乳腺癌的疗效。

5 总结与展望

目前的临床研究表明,PARP 抑制剂单药在 *BRCA* 突变晚期乳腺癌解救治疗及早期乳腺癌的新辅助及辅助治疗中取得了良好的疗效和耐受性,但长期单药应用所产生的 PARP 耐药无法避免。当前国内外关于 PARP 抑制剂研究的热点主要在于 PARP 抑制剂与不同作用机制的药物联合应用,如 PARP 抑制剂联合化疗、免疫治疗等。PARP 抑制剂联合化疗也在一些临床研究中显示了明确的疗效,但剂量限制性毒性的问题限制了其进一步的研究。因此,探索更优的药物组合及合理的应用剂量和应用时间表刻不容缓。除此之外,合理应用人群的选择及可靠生物标志物的发现可能为 PARP 抑制剂在

乳腺癌治疗中的发展提供新思路。

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] Dorling L, Carvalho S, Allen J, et al. Breast cancer risk genes-association analysis in more than 113,000 women [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(5): 428–439.
- [3] Li H, Liu ZY, Wu N, et al. PARP inhibitor resistance: the underlying mechanisms and clinical implications[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 107.
- [4] Miller RE, Leary A, Scott CL, et al. ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(12): 1606–1622.
- [5] Yamamoto H, Hirasawa A. Homol recombination deficiencies and hereditary tumors[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 348.
- [6] Herzog TJ, Vergote I, Gomella LG, et al. Testing for homologous recombination repair or homologous recombination deficiency for poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors: a current perspective[J]. *Eur J Cancer*, 2023, 179: 136–146.
- [7] Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer(ABC) [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(12): 1623–1649.
- [8] Robson ME, Tung N, Conte P, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline *BRCA* mutation and HER2-negative metastatic breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(4): 558–566.
- [9] Gelmon KA, Fasching PA, Couch FJ, et al. Clinical effectiveness of olaparib monotherapy in germline *BRCA*-mutated, HER2-negative metastatic breast cancer in a real-world setting: phase III b LUCY interim analysis[J]. *Eur J Cancer*, 2021, 152: 68–77.
- [10] Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, et al. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline *BRCA1/2*-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(11): 1526–1535.
- [11] Turner NC, Balmaña J, Poncet C, et al. Niraparib for advanced breast cancer with germline *brca1* and *BRCA2* mutations: the EORTC 1307-BC G/BIG5-13/TESARO PR-30-50-10-C BRAVO Study[J]. *Clin Cancer Res*, 2021,

- 27(20):5482–5491.
- [12] Xu B, Sun T, Shi Y, et al. Pamiparib in patients with locally advanced or metastatic HER2-negative breast cancer with germline BRCA mutations: a phase II study [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2023, 197(3):489–501.
- [13] Monk BJ, Parkinson C, Lim MC, et al. A randomized, phase III trial to evaluate rucaparib monotherapy as maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer (ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45)[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(34):3952–3964.
- [14] Kristeleit R, Lisyanskaya A, Fedenko A, et al. Rucaparib versus standard-of-care chemotherapy in patients with relapsed ovarian cancer and a deleterious BRCA1 or BRCA2 mutation (ARIEL4): an international, open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(4):465–478.
- [15] Wu XH, Zhu JQ, Yin RT, et al. Niraparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer using an individualized starting dose (NORA): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(4):512–521.
- [16] Shen Y, Rehman FL, Feng Y, et al. BMN 673, a novel and highly potent PARP1/2 inhibitor for the treatment of human cancers with DNA repair deficiency [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(18):5003–5015.
- [17] Han HS, Diéras V, Robson M, et al. Veliparib with temozolomide or carboplatin/paclitaxel versus placebo with carboplatin/paclitaxel in patients with BRCA1/2 locally recurrent/metastatic breast cancer: randomized phase II study[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(1):154–161.
- [18] Diéras V, Han HS, Kaufman B, et al. Veliparib with carboplatin and paclitaxel in BRCA-mutated advanced breast cancer (BROCADE3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(10):1269–1282.
- [19] Han HS, Arun BK, Kaufman B, et al. Veliparib monotherapy following carboplatin/paclitaxel plus veliparib combination therapy in patients with germline BRCA-associated advanced breast cancer: results of exploratory analyses from the phase III BROCADE3 trial [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(3):299–309.
- [20] Rugo HS, Olopade OI, DeMichele A, et al. Adaptive randomization of veliparib-carboplatin treatment in breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(1):23–34.
- [21] Severson TM, Wolf DM, Yau C, et al. The BRCA1ness signature is associated significantly with response to PARP inhibitor treatment versus control in the I-SPY 2 randomized neoadjuvant setting[J]. *Breast Cancer Res*, 2017, 19(1):99.
- [22] Wolf DM, Yau C, Sanil A, et al. DNA repair deficiency biomarkers and the 70-gene ultra-high risk signature as predictors of veliparib/carboplatin response in the I-SPY 2 breast cancer trial[J]. *NPJ Breast Cancer*, 2017, 3:31.
- [23] 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 [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(4):497–509.
- [24] Fasching PA, Link T, Hauke J, et al. Neoadjuvant paclitaxel/olaparib in comparison to paclitaxel/carboplatin in patients with HER2-negative breast cancer and homologous recombination deficiency (GeparOLA study)[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(1):49–57.
- [25] Litton JK, Scoggins M, Ramirez DL, et al. A feasibility study of neoadjuvant talazoparib for operable breast cancer patients with a germline BRCA mutation demonstrates marked activity[J]. *NPJ Breast Cancer*, 2017, 3:49.
- [26] Litton JK, Scoggins ME, Hess KR, et al. Neoadjuvant talazoparib for patients with operable breast cancer with a germline brca pathogenic variant[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(5):388–394.
- [27] Spring LM, Han H, Liu MC, et al. Neoadjuvant study of niraparib in patients with HER2-negative, BRCA-mutated, resectable breast cancer[J]. *Nat Cancer*, 2022, 3(8):927–931.
- [28] Eikesdal HP, Yndestad S, Elzawahry A, et al. Olaparib monotherapy as primary treatment in unselected triple negative breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(2):240–249.
- [29] Kalra M, Tong Y, Jones DR, et al. Cisplatin +/- rucaparib after preoperative chemotherapy in patients with triple-negative or BRCA mutated breast cancer[J]. *NPJ Breast Cancer*, 2021, 7(1):29.
- [30] Tutt A, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(25):2394–2405.
- [31] Bagchi S, Yuan R, Engleman EG. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer: clinical impact and mechanisms of response and resistance[J]. *Annu Rev Pathol*, 2021, 16:223–249.
- [32] Meng J, Peng J, Feng J, et al. Niraparib exhibits a synergistic anti-tumor effect with PD-L1 blockade by inducing an immune response in ovarian cancer [J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1):415.
- [33] Vinayak S, Tolaney SM, Schwartzberg L, et al. Open-label clinical trial of niraparib combined with pembrolizumab

- for treatment of advanced or metastatic triple-negative breast cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(8): 1132–1140.
- [34] Domchek SM, Postel-Vinay S, Im SA, et al. Olaparib and durvalumab in patients with germline BRCA-mutated metastatic breast cancer(MEDIOLA): an open-label, multicentre, phase 1/2, basket study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(9): 1155–1164.
- [35] Zimmer AS, Nichols E, Cimino-Mathews A, et al. A phase I study of the PD-L1 inhibitor, durvalumab, in combination with a PARP inhibitor, olaparib, and a VEGFR1-3 inhibitor, cediranib, in recurrent women's cancers with biomarker analyses[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 197.
- [36] LoRusso PM. Inhibition of the PI3K/AKT/mTOR pathway in solid tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(31): 3803–3815.
- [37] Mukhopadhyay A, Drew Y, Matheson E, et al. Evaluating the potential of kinase inhibitors to suppress DNA repair and sensitise ovarian cancer cells to PARP inhibitors[J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 167: 125–132.
- [38] Li Y, Wang Y, Zhang W, et al. BKM120 sensitizes BRCA-proficient triple negative breast cancer cells to olaparib through regulating FOXM1 and Exo1 expression[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 4774.
- [39] Matulonis UA, Wulf GM, Barry WT, et al. Phase I dose escalation study of the PI3kinase pathway inhibitor BKM120 and the oral poly(ADP ribose) polymerase(PARP) inhibitor olaparib for the treatment of high-grade serous ovarian and breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(3): 512–518.
- [40] Yap TA, Kristeleit R, Michalarea V, et al. Phase I trial of the PARP inhibitor olaparib and akt inhibitor capivasertib in patients with BRCA1/2 – and non-BRCA1/2-mutant cancers[J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(10): 1528–1543.
- [41] Perez-Garcia JM, Cortes J, Llombart-Cussac A. CDK4/6 inhibitors in breast cancer: spotting the difference [J]. *Nat Med*, 2021, 27(11): 1868–1869.
- [42] Militello AM, Zielli T, Boggiani D, et al. Mechanism of action and clinical efficacy of CDK4/6 inhibitors in BRCA-mutated, estrogen receptor-positive breast cancers: case report and literature review[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 759.
- [43] Carey J, Karakas C, Bui T, et al. Synthetic lethality of PARP inhibitors in combination with MYC blockade is independent of BRCA Status in triple-negative breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(3): 742–757.
- [44] Zhu X, Chen L, Huang B, et al. Efficacy and mechanism of the combination of PARP and CDK4/6 inhibitors in the treatment of triple-negative breast cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 122.
- [45] Yazinski SA, Comaills V, Buisson R, et al. ATR inhibition disrupts rewired homologous recombination and fork protection pathways in PARP inhibitor-resistant BRCA-deficient cancer cells[J]. *Genes Dev*, 2017, 31(3): 318–332.
- [46] Kim H, George E, Ragland R, et al. Targeting the ATR/CHK1 axis with PARP inhibition results in tumor regression in BRCA-mutant ovarian cancer models[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(12): 3097–3108.
- [47] Kim H, Xu H, George E, et al. Combining PARP with ATR inhibition overcomes PARP inhibitor and platinum resistance in ovarian cancer models[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3726.
- [48] Lloyd RL, Wijnhoven P, Ramos-Montoya A, et al. Combined PARP and ATR inhibition potentiates genome instability and cell death in ATM-deficient cancer cells[J]. *Oncogene*, 2020, 39(25): 4869–4883.
- [49] Smith HL, Prendergast L, Curtin NJ. Exploring the synergy between PARP and CHK1 inhibition in matched BRCA2 mutant and corrected cells[J]. *Cancers(Basel)*, 2020, 12(4): 878.
- [50] Moustafa D, Elwahed M, Elsaid HH, et al. Modulation of early mitotic inhibitor 1(EMI1) depletion on the sensitivity of PARP inhibitors in BRCA1 mutated triple-negative breast cancer cells[J]. *PLoS One*, 2021, 16(1): e0235025.
- [51] Schmidt M, Rohe A, Platzer C, et al. Regulation of G2/M transition by inhibition of WEE1 and PKMYT1 kinases[J]. *Molecules*, 2017, 22(12): 2045.
- [52] Ha DH, Min A, Kim S, et al. Antitumor effect of a WEE1 inhibitor and potentiation of olaparib sensitivity by DNA damage response modulation in triple-negative breast cancer[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 9930.
- [53] Chen X, Yang D, Carey J, et al. Targeting replicative stress and DNA repair by combining PARP and WEE1 kinase inhibitors is synergistic in triple negative breast cancers with cyclin E or BRCA1 alteration[J]. *Cancers(Basel)*, 2021, 13(7): 1656.