

他拉唑帕尼联合恩扎鲁胺一线治疗转移性去势抵抗性前列腺癌患者(TALAPRO-2):一项随机、安慰剂对照、Ⅲ期临床试验结果解读

徐一鹏¹, 王 鹤², 谢 丽³

(1. 浙江省肿瘤医院, 中国科学院杭州医学研究所, 浙江 杭州 310022; 2. 浙江中医药大学第二临床医学院, 浙江 杭州 310053; 3. 上海交通大学医学院临床研究中心, 上海 200025)

摘要: TALAPRO-2 是一项国际多中心、随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期研究, 在北美、欧洲、以色列、南美、南非和亚太地区的 26 个国家(地区)的 223 家医院、癌症中心和医疗中心开展。研究对比了他拉唑帕尼加恩扎鲁胺方案(治疗组)与安慰剂加恩扎鲁胺方案(对照组)一线治疗转移性去势抵抗型前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)患者的疗效、安全性和患者报告结局(patient-reported outcome, PRO)。并结合患者的 *HRR* 基因突变状态等因素进行了亚组分析。2019 年 1 月 7 日至 2020 年 9 月 17 日期间, 研究一共纳入了 805 例患者。2023 年最新公布的数据中, TALAPRO-2 研究公布了主要终点[经盲法独立中心审查评估的影像学无进展生存期(radiographic progression free survival, rPFS)]全人群获益的结果: 治疗组患者未达到中位 rPFS (95%CI: 27.5 个月~未达到), 对照组的 rPFS 为 21.9 个月(95%CI: 16.6~25.1) (HR=0.63, 95%CI: 0.51~0.78, $P<0.001$)。在预先设定的亚组中也得到了一致的获益。但该研究目前的总生存期数据尚未成熟(成熟度为 31%)。在不良反应方面, 治疗组常见的治疗后不良事件是贫血、中性粒细胞减少和疲乏, 其中, 常见的 3~4 级不良反应是贫血(46%), 在剂量减少后得以改善。治疗组患者没有发生治疗相关的死亡, 但对照组有 2 例患者(<1%)出现了治疗相关性的死亡。对于 mCRPC 患者, 相比较于恩扎鲁胺单药的标准治疗方案, 他拉唑帕尼联合恩扎鲁胺治疗组的 rPFS 出现了具有临床意义和统计学差异的改善。最终总生存期数据和额外的长期安全性随访将进一步阐明联合治疗在伴有和不伴有肿瘤 *HRR* 基因改变的患者中的临床获益。

关键词: 转移性去势抵抗性前列腺癌; 他拉唑帕尼; 恩扎鲁胺; 临床试验

中图分类号: R737.25 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2023)08-0720-08

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2023.08.B013

Talazoparib plus Enzalutamide in Men with First-Line Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (TALAPRO-2): Interpretation of a Randomised, Placebo-Controlled, Phase III Trial

XU Yipeng¹, WANG He², XIE Li³

(1. Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou Institute of Medicine (HIM), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China; 2. The Second Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 3. Clinical Research Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

Abstract: TALAPRO-2 constitutes a phase III study of international scope, spanning 26 countries across North America, Europe, Israel, South America, South Africa, and the Asia-Pacific region. This multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial was conducted in 223 medical facilities, including hospitals and cancer centers. The investigation focused on assessing the efficacy, safety, and patient-reported outcome (PRO) of the treatment regimen involving talazoparib and enzalutamide (treatment arm) in comparison to the placebo plus enzalutamide regimen (control arm) for front-line therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Notably, the study incorporated subgroup analyses to consider variables such as patients' *HRR* gene alteration status. Between January 7, 2019, and September 17, 2020, the study enrolled a total of 805 patients. The most recent data, published in 2023, unveiled findings regarding the primary endpoint [radiographic progression free survival (rPFS) assessed through a blinded independent central review] that demonstrated benefits across the entire patient cohort. Specifically, patients in the treatment group did not achieve the median rPFS (95%CI: 27.5 months-not attained), while the control group displayed a median rPFS of 21.9 months (95%CI: 16.6~25.1) (HR=0.63, 95%CI: 0.51~0.78, $P<0.001$). Consistently favorable outcomes were also evident within pre-defined subgroups. However, the study's maturity level concerning overall survival data currently stands at 31%. In terms of adverse events, the treatment group commonly experienced post-treatment adverse effects such as anemia, neutropenia, and fatigue. Among these, the most prevalent grade 3~4 adverse reaction was anemia (46%), which showed improvement with dose reduction. While no treatment-related deaths occurred within the treatment group, two patients (<1%) in the con-

共同第一作者: 徐一鹏, 王 鹤

通信作者: 谢 丽, E-mail: xielijenny@sjtu.edu.cn

收稿日期: 2023-08-15

trol group succumbed to treatment-related causes. In the context of mCRPC patients, the combination therapy of talazoparib and enzalutamide demonstrated both clinical significance and statistical divergence in rPFS when compared to the standard enzalutamide monotherapy. The eventual provision of comprehensive overall survival data and extended safety assessments will provide further insights into the clinical advantages associated with combination therapy for patients with and without tumor *HRR* gene alterations.

Subject words: metastatic castration-resistant prostate cancer; Talazoparib; Enzalutamide; clinical trial

1 研究背景与目的

转移性去势抵抗性前列腺癌 (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) 是一种致命性的疾病, 仍然需要探索新的治疗策略。恩扎鲁胺是一种新型内分泌治疗 (novel hormone therapy, NHT) 药物, 可竞争性抑制雄激素与雄激素受体结合, 目前已经成为 mCRPC 的标准治疗方案^[1]。有研究显示^[2-6]: 同源重组修复 (homologous recombination repair, HRR) 基因突变存在于大约 1/4 的晚期前列腺癌患者中, 此类患者多对 PARP 抑制剂治疗相对敏感。他拉唑帕尼是一种强效的 PARP 抑制剂, 一方面, 他拉唑帕尼能够通过 PARP 抑制剂的“合成致死”效应发挥细胞杀伤作用^[6]; 另一方面, 他拉唑帕尼还能够捕获 PARP 酶, 在其与 DNA 结合形成复合物时, 对其捕获能够增加复制叉的不稳定性并引起转录抑制, 从而导致细胞死亡^[7]。II 期 TALAPRO-1 试验结果显示: 在先前已经接受过多方案治疗的 *HRR* 缺陷的 mCRPC 患者中, 他拉唑帕尼单药治疗显示出了持久的抗肿瘤活性, 且该疗法安全、可管理^[8]。NHT 类药物和 PARP 抑制剂治疗前列腺癌存在独立的作用机制, 近年来的研究显示: 其联合用药可能会增加治疗获益。首先, NHT 类药物对雄激素受体 (androgen receptor, AR) 的阻断可导致 *HRR* 组分的下调, 并且可以同时上调 PARP 酶的活性, 在诱导 *HRR* 缺陷表型的同时, 增强 DNA 损伤的检测及修复, 从而提高 PARP 抑制剂的效果^[9-14]; 其次, PARP 抑制剂也可以扩大患者对 NHT 类药物的获益。PARP 酶是 AR 转录的关键组分, 能够促进 AR 募集到细胞核、增强 AR 活性。因此, 抑制 PARP 酶可以间接抑制 AR 功能^[13-15], 此外, 有研究显示^[15-16]: 10%~50% 的前列腺癌患者存在 *BRCA2* 和 *RBI* 基因的共缺失, 从而导致了 NHT 类药物的耐药。PARP 抑制剂能够通过

“合成致死”效应和增加肿瘤控制来减弱 *BRCA2* 和 *RBI* 共缺失 mCRPC 细胞的生长。因此, PARP 抑制剂还可以减弱前列腺癌细胞对 NHT 类药物的耐药^[15]。因此, 近年来多项 NHT 类药物联合 PARP 抑制剂的临床研究应运而生。本文介绍的 TALAPRO-2 研究便是其中的一项典型研究, 该研究旨在评估他拉唑帕尼联合恩扎鲁胺对比恩扎鲁胺联合安慰剂在 mCRPC 一线治疗中的疗效、安全性和患者报告结局^[17]。



徐一鹏 (临床解读)

2 研究设计

TALAPRO-2 是一项国际多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 III 期研究, 在北美、欧洲、以色列、南美、南非和亚太地区的 26 个国家 (地区) 的 223 家医院、癌症中心和医疗中心开展。

2.1 研究对象

入选标准: 成年男性 [年龄 ≥ 18 岁 (日本 ≥ 20 岁)]; 正在接受雄激素剥夺治疗; 患有无症状或轻度症状 mCRPC; 东部肿瘤协作组 (ECOG) 体力状态评分为 0 或 1; 在进入研究时疾病进展 (仅 PSA 进展或存在影像学的进展); 有足够的骨髓功能 (包括血红蛋白 ≥ 9 g/dL); 既往未接受过延长 CRPC 或 mCRPC 生命的全身治疗 (在激素敏感阶段接受过多西他赛、阿比特龙或 Orteronel 治疗的患者不在排除范围)。

2.2 研究设计及治疗方案

TALAPRO-2 研究同时关注了全人群和 *HRR* 突



王 鹤(临床解读)

变人群, 该研究设置了两个研究队列(Figure 1)。

队列 1: 纳入了 19 例 mCRPC 患者, 旨在探索他拉唑帕尼的起始剂量。根据与恩扎鲁胺的药物相互作用效应和药代动力学, 确定他拉唑帕尼联合 160 mg/d 恩扎鲁胺的起始剂量为 0.5 mg/d 与 1.0 mg/d 的治疗相似。因此, 研究最终确定他拉唑帕尼的起始

剂量为 0.5 mg, 每天 1 次。

队列 2: 入组了 805 例患者, 其中治疗组 402 例, 对照组 403 例。治疗组患者接受他拉唑帕尼 0.5 mg (2 粒 0.25 mg 胶囊), 每天 1 次, 口服+恩扎鲁胺 160 mg (4 粒 40 mg 胶囊), 每天 1 次, 口服, 恩扎鲁胺与他拉唑帕尼同时给药。安慰剂组患者接受安慰剂(2 粒胶囊)每天 1 次, 口服+恩扎鲁胺(与他拉唑帕尼组所接受的剂量相匹配)每天 1 次, 口服。

2.3 研究终点

该研究的主要研究终点为经盲态独立中心审查(blinded independent central review, BICR)确认的影像学无进展生存期(radiographic progression free survival, rPFS), 次要终点为总生存期(overall survival, OS)、研究者评估的 rPFS、客观缓解率和软组织缓解

持续时间、PSA 缓解 $\geq 50\%$ 的患者比例、至 PSA 进展的时间、至开始细胞毒性药物化疗的时间、至开始后续抗肿瘤治疗的时间、至首次症状性骨骼事件的时间、至前列腺癌首次后续抗肿瘤治疗时疾病进展或死亡的时间(研究者评估)、至使用阿片类药物治疗前列腺癌疼痛的时间(单独报告)、安全性(不良事件的发生率, 特征为类型、严重程度、时间、严重性和与研究治疗的关系)、药代动力学(单独报告)和患者报告的结局(单独报告)。

2.4 统计学处理

该研究总 I 类错误单侧 0.025 平分给全人群和 HRR 突变人群, 分别在 0.012 5 的显著性水平进行单侧分层 Log-rank 检验, 任一人群中 rPFS 有统计学意义即可认为该人群试验组 rPFS 获益。研究的关键次要终点 OS 仅在本人群 rPFS 有统计学意义的前提下作统计学检验, 检验水平同 rPFS。基于以上统计学考量, TALAPRO-2 III 期研究样本量估计兼顾了两个人群(全人群和 HRR 突变人群)以及两个终点(rPFS 和 OS), 估计策略如下:

(1) 对于全人群中 rPFS 的主要比较(在 0.012 5 的显著性水平进行单侧分层 Log-rank 检验, 并利用 LanDeMets β 消耗函数确定无效界值, 进行 1 次无效期中分析, 基于 BICR 评估的 333 个 rPFS 事件将提供 85% 的 power 以检测出 HR 为 0.696 的结果。据估计, 需要 750 例(实际入组 805 例)未选定突变状态的 mCRPC 患者以期观察到 333 个事件(实际

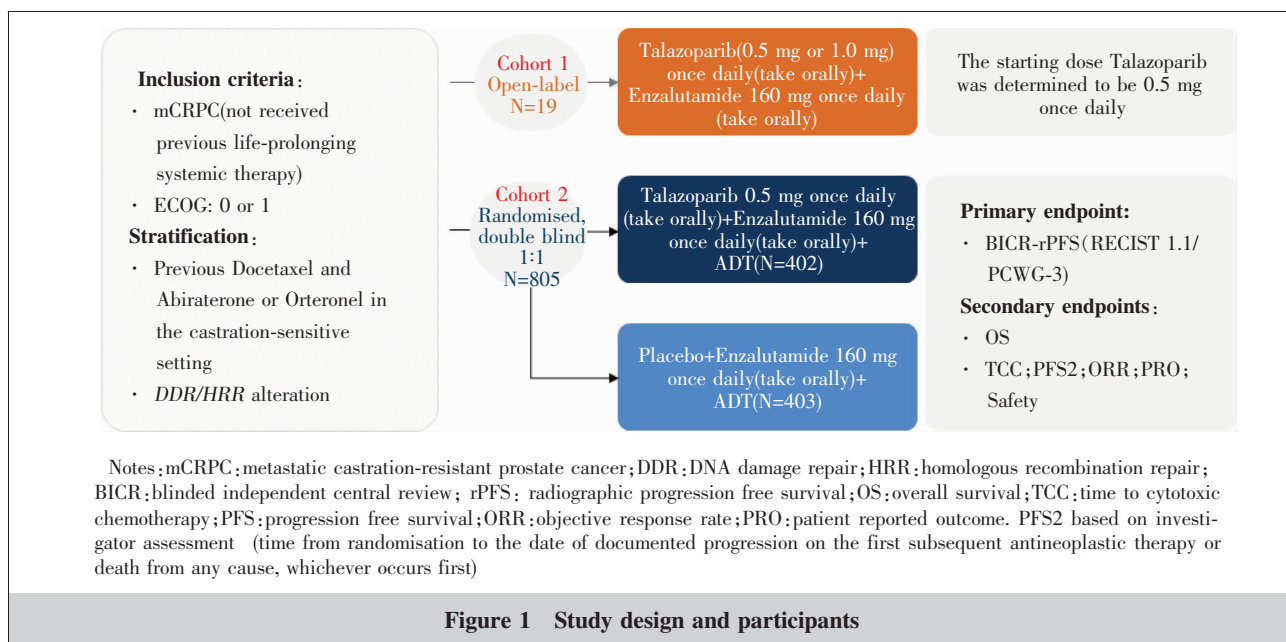


Figure 1 Study design and participants

观察到 342 个事件)。

(2)对于全人群 OS 的比较(在 rPFS 组间比较有统计学意义之后,仍在 0.012 5 的显著性水平进行单侧分层 Log-rank 检验,并利用 LanDeMets O'Brien-Fleming α 消耗函数确定有效界值,进行 1 次有效期中分析,据估计,438 个 OS 事件将提供 78% 的 power 以检测出 HR 为 0.75 的结果。

(3)全人群和 HRR 突变人群的样本量估计策略相类似,考虑到大约 15% 的前列腺癌患者携带 DDR 缺陷,全人群完成入组后,将只纳入 HRR 突变患者,直至与全人群中 HRR 突变患者组成不少于 380 例(实际入组 399 例)。

3 研究结果

2019 年 1 月 7 日至 2020 年 9 月 17 日期间,805 例接受持续雄激素剥夺治疗的患者被纳入并随机分配(402 例至治疗组,403 例至对照组)。治疗组 398 例患者和对照组 401 例患者至少接受了一次治疗剂量。本文公布的数据截止日期为 2022 年 8 月 16 日。

3.1 主要研究终点:rPFS

治疗组 rPFS 的中位随访时间为 24.9 个月(IQR 21.9~30.2),对照组为 24.6 个月(IQR 14.4~30.2)。治疗组的放射学进展(BICR)或死亡的风险比对照组低 37%(HR=0.63,95%CI:0.51~0.78, $P<0.001$)。治疗组未达到中位 rPFS (95%CI:27.5 个月~未达到),对照组的中位 rPFS 为 21.9 个月 (95%CI:16.6~25.1)。在携带 HRR 突变的 mCRPC 患者中,中位 rPFS 在治疗组和对照组分别为 27.9 个月和 16.4 个月,治疗组患者的疾病进展或死亡风险降低了 54%(HR=0.46,95%CI:0.30~0.70, $P=0.0003$)。而在未携带 HRR 突变的 mCRPC 患者中,中位 rPFS 在治疗组和对照组分别为未达到和 22.4 个月,治疗组患者的疾病进展或死亡风险降低了 30%(HR=0.70,95%CI:0.54~0.89, $P=0.0039$)(Figure 2)。

3.2 次要研究终点

研究的关键次要研究终点 OS 分析虽然显示出了治疗组存在获益趋势 (95%CI:0.69~1.14, $P=0.35$),但其数据仍不成熟(成熟度为 31%)。此外,治疗组相比对照组可以显著延长至 PSA 进展的时间

(HR=0.72,95%CI:0.58~0.89, $P=0.0020$)、至开始细胞毒性药物化疗的时间 (HR=0.49,95%CI:0.38~0.65, $P<0.001$)和首次后续抗肿瘤治疗至进展或死亡的时间 (HR=0.77,95%CI:0.61~0.98, $P=0.036$)。

在不良反应方面,治疗组的血液学不良事件等级和频率均高于对照组。71.9%(治疗组)和 40.6%

(对照组)的患者发生了 3~4 级的“治疗期间出现的不良事件”(treatment emergent adverse event, TEAE)。治疗组常见的 TEAE 是贫血、中性粒细胞减少和疲乏,其中,治疗组最常见的 ≥ 3 级 TEAE 是贫血(46%)、中性粒细胞减少和血小板计数减少,对照组最常见的 ≥ 3 级 TEAE 为高血压、贫血和疲乏。

治疗组患者没有发生治疗相关的死亡,对照组有 2 例患者($<1\%$)出现了治疗相关性死亡。

4 统计学解读

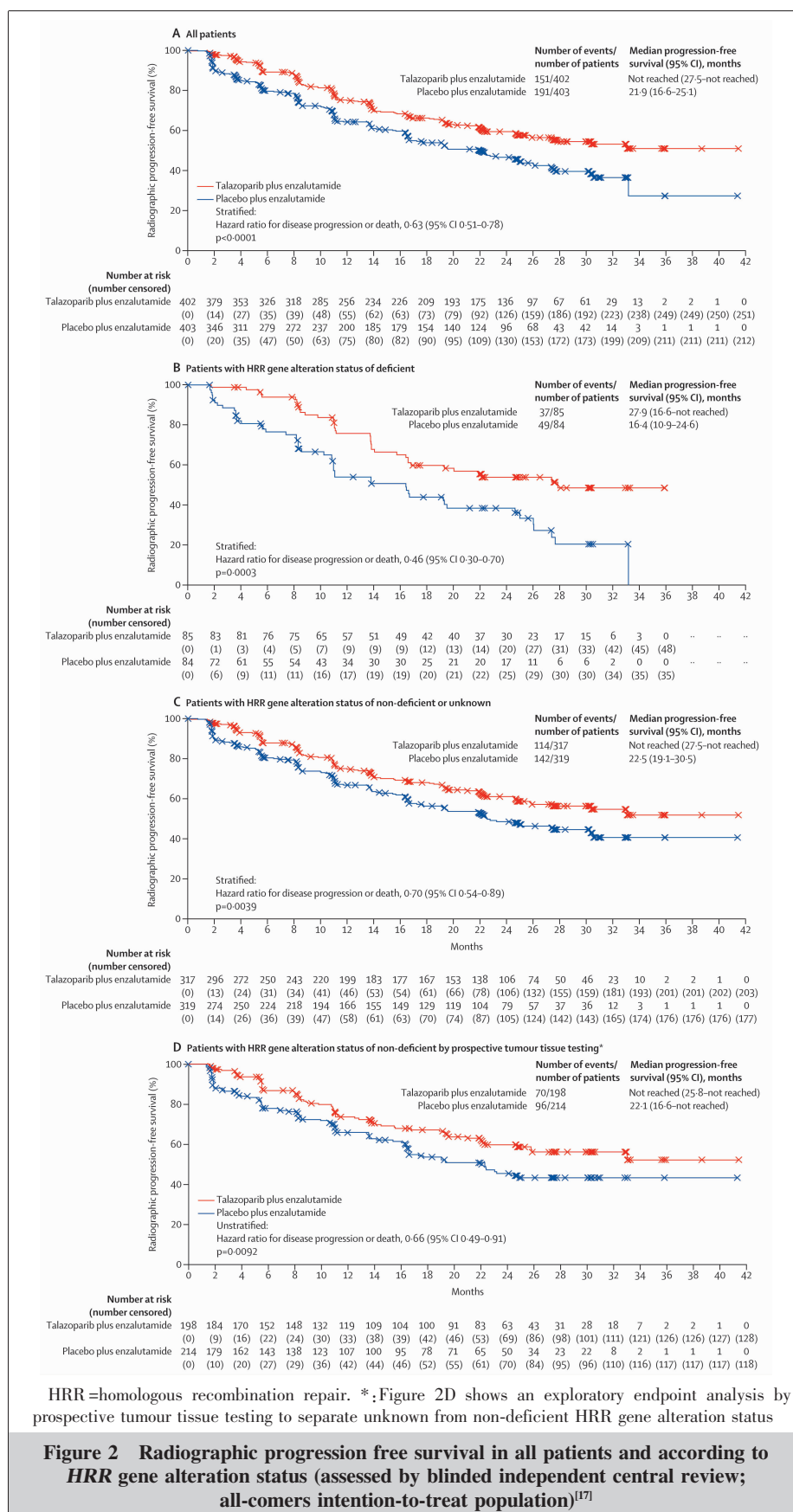
4.1 rPFS 的测量与估计

rPFS 作为疗效评价将基于影像学评估证据,结果相对客观,可以通过独立影像和研究者评价结果相互印证。该终点包括了任何原因导致的死亡和处于疾病稳定状态的评估,不受后续治疗影响,可以基于相对更少的样本量尽早进行评估,节约研发时间。然而,临床试验中会存在多种导致无法观测到影像学进展或死亡事件的删失事件,比如,早期脱落、撤回试验知情同意书、由于不良反应事件或公共卫生事件导致的试验提前中止等,都会干扰 rPFS 概率分布的准确估测。处理删失事件的方式不同也会导致 rPFS 估测值的不同。

在 TALAPRO-2 研究中,影像学进展包括了根据 RECIST 1.1 标准和 PCWG-3 标准,对原发病灶、区域淋巴结侵犯、软组织转移和骨转移病灶进展情况的评价。rPFS 的删失包括了 4 种情况:①没有影像学进展并且没有死亡,在最后一次充分肿瘤评估日期或数据截止日期时;②在影像学进展或死亡之



谢 丽(统计解读)



前开始新的抗肿瘤治疗,新的抗肿瘤治疗之前一次充分肿瘤评估日期;③没有基线或基线后的肿瘤评估,将在随机分组日期删失;④在影像学进展或死亡之前错过了2次或更多次计划内的肿瘤评估,并且在错过的肿瘤评估之前最后一次足够的肿瘤评估显示没有疾病进展证据,删失于最后一次充分肿瘤评估日期。

4.2 前列腺癌患者自报结局指标

患者报告结局(patient reported outcome,PRO)生活质量改善或维持是相对独立于肿瘤控制的临床获益。参与临床试验的患者采用不同的量表报告生活质量方面的信息,体现了以患者为中心的临床试验设计理念。

一般而言,PRO调查工具包括针对一般肿瘤患者的量表,例如EORTC-QLQ-C30、FACT-G等,而EQ-5D适用范围更广,并不针对特定疾病。同时,在前列腺癌中,专门针对前列腺癌的量表例如FACT-P、Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC)、EORTC-QLQ-PR25(前列腺癌特异性模块)等。针对癌症相关疼痛症状,Brief Pain Inventory(BPI)和Brief Pain Inventory(short form)(BPI-SF)可用于肿瘤相关疼痛的评价,FACT-P量表中也有疼痛相关的问题,此外还包括疼痛VAS和/或NRS等。

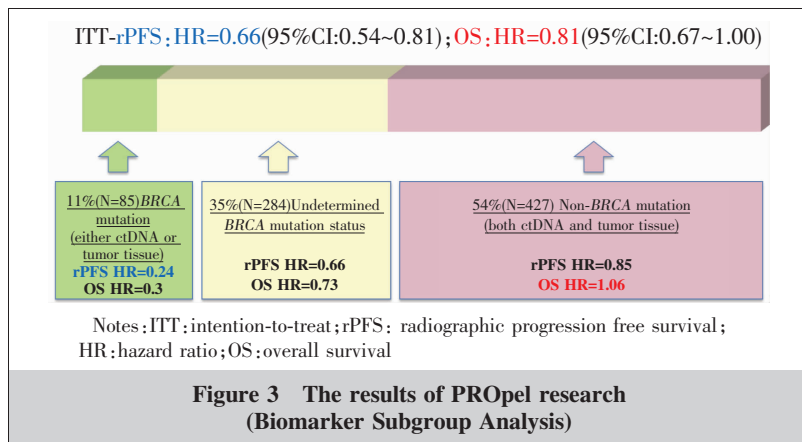
4.3 重要生物标志物的亚组分析

他拉唑帕尼是一种强效的 PARP 抑制剂, 因此对潜在的疗效生物标志物是否主导研究结果受到广泛关注, 例如 *BRCA* 突变。同类药物奥拉帕利在 PROpel 研究报道了较为详细的生物标志物亚组分析结果, 尽管 PROpel 研究得到全人群 rPFS 阳性结果, 达到了主要研究终点, 中位 rPFS 提升 8 个月 (25 个月 vs 17 个月, HR=0.66, 95% CI: 0.54~0.81, $P<0.001$), FDA 审评过程中认为 rPFS 是具有临床意义的重点, 但仍需要考虑到 OS 的获益, 该研究 OS 获益无统计学意义, 但有获益趋势 (42 个月 vs 35 个月, HR=0.81, 95% CI: 0.67~1.00, $P=0.054$) (Figure 3)。

FDA 更大的关注在于生物标志物的情况, 以及联用带来更多的不良事件潜在风险如何。亚组分析结果显示, PROpel 研究中 *BRCA* 突变亚组获益非常显著, 然而非 *BRCA* 突变亚组没有明显 OS 获益。对于一个新疗法判断其临床价值, 一般主要考虑治疗背景和人群。在这个背景下, 大人群时许多患者可能受到决定的影响, 需要谨慎考虑, 当面对的治疗场景处于疾病早期, 多种治疗选择时, 也需要审慎衡量获益风险; 同时倘若治疗暴露时间长, 又可能增加毒性, 例如骨髓抑制、胃肠道毒性、静脉血栓栓塞/肺栓塞, 此时就要更加仔细衡量患者接受新疗法的获益是否能超过风险, 从而体现新疗法的临床价值。

5 临床解读

近年来, PARP 抑制剂联合 NHA 治疗前列腺癌的研究正在如火如荼地开展, 仅 2022 年的 ASCO GU 便公布了两项 PARP 抑制剂联合阿比特龙治疗 mCRPC 的 III 期研究结果: PROpel 研究和 MAGNITUDE 研究。其中, PROpel 研究 (奥拉帕利联合阿比特龙) 得到全人群 rPFS 阳性结果, 但 MAGNITUDE 研究 (尼拉帕利联合阿比特龙) 仅在 *HRR* 突变人群得到阳性结果^[18]。TALAPRO-2 的研究结果于今年发表, 研究达到了主要研究终点, 并显示出了全人群 rPFS 的阳性结果。相对于恩扎鲁胺单药治疗, 他拉



唑帕尼的加入可以显著延长 mCRPC 患者的 rPFS。而且 *HRR* 突变患者的 rPFS 的亚组分析显示: 无论患者既往是否使用过多西他赛、阿比特龙, 且无论患者的 *BRCA* 突变状态如何, mCRPC 患者均可从他拉唑帕尼联合治疗组中获益。在特定的基因亚组中也观察到他拉唑帕尼联合恩扎鲁胺治疗的获益趋势。该结果标明: 除了在比较公认的 *BRCA1/2* 突变的患者获益外, 其他 *HRR* 突变患者也可以从他拉唑帕尼联合恩扎鲁胺治疗中获益。更有意思的是: 他拉唑帕尼联合恩扎鲁胺组患者的完全缓解率高达 38.4% (对照组 18.5%), 其客观缓解率也高达 67.1% (对照组 40.0%)^[19-20]。基于以上研究结果, 他拉唑帕尼联合 NHA 的新辅助治疗也更加令人期待。但遗憾的是: TALAPRO-2 研究的 OS 数据仍不成熟, 仍然需要长期的随访来进一步验证他拉唑帕尼联合恩扎鲁胺对 mCRPC 患者的获益。

OS 是判定临床试验疗效的金标准, 延长患者的 OS 可以给患者带来最直接的获益^[21]。多数临床研究以 OS 为主要研究终点^[22]。但近年来 PROpel、MAGNITUDE 以及 TALAPRO-2 研究均选取了 rPFS 为主要研究终点, 其主要是与前列腺癌的疾病特征相关。相比较于预后差的实体瘤, 前列腺癌的疾病进展相对缓慢, 如果临床研究将 OS 作为此类临床试验的唯一主要终点, 就有可能延缓患者得到有效治疗的时间^[23], 而且还会对临床试验的样本量以及研发时间带来很大挑战。国家药品监督管理局药品评审中心发布的《晚期前列腺癌临床试验终点技术指导原则》中指出: 对于不同的疾病阶段的前列腺癌患者, 可以选择合理的替代指标, 以提高研发效率。但该原则也指出: 仍需关注临床获益的稳健程度以

及转化为 OS 获益的趋势。因此,采用 rPFS 评价药物疗效的同时,依然需要关注两组间的差异是否具有临床价值,以及治疗能否真正地延长患者的 OS^[23]。延长患者生存,提高生活质量仍是晚期前列腺癌药物研发的核心目标。

TALAPRO-2 研究在随机化分组时兼顾了 *HRR* 基因的突变状态以及既往是否使用过 NHT 或多西他赛治疗,并将其纳入了主要终点的评估中,其分析结果可以为研究提供支持性的证据。在次要终点的设置方面,TALAPRO-2 研究更加注重对 PFS2 的统计,为未来的临床决策提供了更多的数据支持。研究还将患者报告结局作为了次要终点,也充分体现了“以患者为中心”的治疗理念。

目前,他拉唑帕尼联合恩扎鲁胺治疗 mCRPC 的适应证已经被 FDA 优先审评。根据相关研究显示出的良好研究结果,此疗法应该可以尽快获得审批,相信在不远的将来,他拉唑帕尼联合恩扎鲁胺将在 mCRPC 患者的治疗中会发挥更大的价值。

6 小 结

TALAPRO-2 是一项探索他拉唑帕尼加恩扎鲁胺与安慰剂联合恩扎鲁胺一线治疗 mCRPC 患者的国际多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 III 期研究。虽然目前患者 OS 的数据仍不成熟,但基于 rPFS、至 PSA 进展时间等主要、次要研究终点数据,他拉唑帕尼加恩扎鲁胺可使患者获得临床受益。无论 mCRPC 患者的 *HRR* 基因缺失与否,他拉唑帕尼的加入均可显著改善恩扎鲁胺单药治疗的疗效。但值得注意的是:他拉唑帕尼的加入也会增加患者血液学不良事件的等级以及频率,需要通过剂量调整以及支持性措施对患者进行管理。

参考文献:

- [1] Tran C, Ouk S, Clegg NJ, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer[J]. *Science*, 2009, 324(5928): 787–790.
- [2] Chung JH, Dewal N, Sokol E, et al. Prospective comprehensive genomic profiling of primary and metastatic prostate tumors[J]. *JCO Precis Oncol*, 2019, 3; PO.18.00283.
- [3] 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.

- [4] Farmer H, McCabe N, Lord CJ, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy[J]. *Nature*, 2005, 434(7035): 917–921.
- [5] Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase[J]. *Nature*, 2005, 434(7035): 913–917.
- [6] Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitors: synthetic lethality in the clinic[J]. *Science*, 2017, 355(6330): 1152–1158.
- [7] Murai J, Huang SY, Renaud A, et al. Stereospecific PARP trapping by BMN 673 and comparison with olaparib and rucaparib[J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(2): 433–443.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Cerrato A, Morra F, Celetti A. Use of poly ADP-ribose polymerase[PARP] inhibitors in cancer cells bearing DDR defects: the rationale for their inclusion in the clinic[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35(1): 179.
- [11] Javle M, Curtin NJ. Curtin, the potential for poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors in cancer therapy[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2011, 3(6): 257–267.
- [12] Polkinghorn WR, Parker JS, Lee MX, et al. Androgen receptor signaling regulates DNA repair in prostate cancers [J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(11): 1245–1253.
- [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] Gui B, Gui F, Takai T, et al. Selective targeting of PARP-2 inhibits androgen receptor signaling and prostate cancer growth through disruption of FOXA1 function[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(29): 14573–14582.
- [15] Gui B, Gui F, Takai T, et al. Significance of BRCA2 and RB1 Co-loss in aggressive prostate cancer progression[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(8): 2047–2064.
- [16] Calagua C, Ficial M, Jansen CS, et al. A subset of localized prostate cancer displays an immunogenic phenotype associated with losses of key tumor suppressor genes [J]. *Clin*

- Cancer Res, 2021, 27(17):4836–4847.
- [17] 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.
- [18] Agarwal N, Azad A, Shore ND, 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Huang H, Tang Y, Yu Y, et al. The reliability and integrity of overall survival data based on follow-up records only and potential solutions to the challenges[J]. Lancet Reg Health West Pac, 2023, 31:100624.
- [22] Freidlin B, Korde LA, Korn EL. Timing and reporting of secondary overall survival end points for phase III trials in advanced/metastatic disease[J]. J Clin Oncol, 2023 Jul 20; JCO2300413. doi: 10.1200/JCO.23.00413. [Online ahead of print]
- [23] Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the prostate cancer clinical trials working group 3[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(12):1402–1418.

《肿瘤学杂志》对图和表的要求

1 图的基本要求

(1) 论文中的图是对正文文字进行说明、补充, 因此主题要明确, 用于强调事物的性状或参数变化的总体趋势, 不要与正文的文字内容重复, 图的性质应与资料性质匹配。

(2) 一个完整的图应该具有图题、标目、标值、图形、图注等。

(3) 图应该有“自明性”, 即只看图、图题、图文或图例, 不阅读正文就可以理解图意。图中的缩略语应有注释, 且图中的量、单位、符号、缩略语等应与正文一致。

(4) 正文中提及图的内容时应标注图序号。图随文排, 一般排在相应正文段落之后, 即先见文字后见图。

(5) 组织病理学图片应注明染色方法和放大倍数。

(6) 应保护受试者的隐私。图中涉及受试者的个人信息应当隐去; 人体照片只显示必要部位; 颜面或全身照片, 若不需要显示眼或者阴部的则需加以遮挡。

(7) 引用的图应注明来源, 宜获得著作权人的书面许可。

(8) 编排时, 要注意图的大小和图中文字、版面的整体协调性。

(9) 引用我国的地图, 应维护国家的统一、主权和领土完整, 维护民族尊严和民族团结, 体现我国的外交政策和立场, 保障国家安全和利益。地图插图应符

合《地图管理条例》相关规定。须在国家测绘地理信息局等权威机构提供的最新标准底图上绘制; 凡涉及国界线及省、地、县级行政区域线, 必须认真核对, 保证准确无误; 不能泄露保密信息; 保证重要地理要素及名称等齐全。

(10) 需提供中、英文图各一份。

2 表的基本要求

(1) 表应有“自明性”, 即在不阅读正文的情况下也能理解表的内容。正文中论述表中内容时应注明表序号。正文中所有表依次按顺序编码, 先见文字后见表。

(2) 按照统计学制表原则设计, 力求结构简洁, 采用三线表, 即顶线、底线、栏目线。

(3) 表的纵横标目间为主谓关系, 主语在表的左侧, 谓语在表的右侧。

(4) 表中的量、单位、符号、缩略语必须与正文一致, 缩略语应在表下注释。

(5) 表内数据要求同一指标小数点后有效位数一致, 且与正文中保持一致。

(6) 各栏参数的单位相同, 可写在表题之后的括号内; 参数单位不同, 写在各栏标目词之后的括号内。

(7) 表中不设“备注”, 需要释义的可在表中相关处注释符号, 如 a、b、c 等, 然后在表下注释。

(8) 需提供中、英文表各一份。