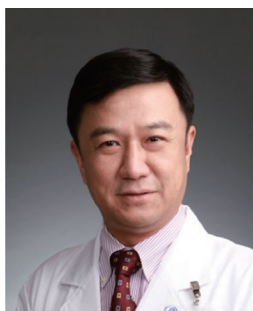




· 专题论著 ·



叶定伟，教授，复旦大学附属肿瘤医院党委副书记，泌尿外科学科带头人，泌尿肿瘤多学科团队首席专家，上海市泌尿肿瘤研究所所长，复旦大学前列腺肿瘤研究所所长，中国抗癌协会泌尿男生殖系肿瘤专业委员会主任委员，中国临床肿瘤学会前列腺癌专家委员会主任委员，中国临床肿瘤学会尿路上皮癌专家委员会副主任委员，中国临床肿瘤学会肾癌专家委员会副主任委员，中国临床肿瘤学会免疫治疗专家委员会副主任委员，中国肿瘤医院泌尿肿瘤协作组主任委员，中国抗癌协会常务理事，中国临床肿瘤学会常务理事，中国抗癌协会泌尿男生殖系肿瘤专业委员会前列腺癌学组组长，美国国立综合癌症网络肾癌诊治指南中国版编写组副组长，美国

国立综合癌症网络前列腺癌、肾癌和膀胱癌亚洲诊治共识专家委员会委员，晚期前列腺癌亚太共识专家委员会委员，上海市医师协会泌尿外科医师分会副会长，前上海市抗癌协会理事长，国家自然科学基金二审专家，亚太前列腺癌学会候任主任委员，亚太冷冻外科学会副会长，*Asian Journal of Andrology* 副主编，*Prostate Cancer and Prostatic Disease*、*British Journal of Urology International* 编委。擅长泌尿男生殖系统肿瘤的手术和综合治疗，每年主刀根治性手术近千台。主持国家级、省部级科研基金50余项。以第一作者或通信作者发表论文543篇（其中在SCI收录期刊上发表296篇），包括*Nature Genetics*、*Journal of Clinical Oncology*、*European Urology*、*Clinical Cancer Research*等。主编、主译专著9本，发明和实用新型专利19项。牵头国际、国内多中心临床试验和研究50余项。以第一完成人获上海市科技进步一等奖2项、教育部科技成果一等奖和二等奖各1项、上海市医学科技奖一等奖1项、中华医学科技奖二等奖和中国抗癌协会科技奖二等奖各1项，以第三完成人获国家科技进步一等奖1项。入选国家卫生健康突出贡献中青年专家。获吴阶平泌尿外科医学奖、药明康德生命化学研究奖、上海市领军人才、上海市医学领军人才、上海市优秀学科带头人、上海工匠称号、全国卫生计生系统先进工作者称号。享受国务院政府特殊津贴。

氟唑帕利治疗转移性去势抵抗性前列腺癌的初步有效性及安全性研究

韦煜¹，张挺维¹，何屹²，李俊³，毕建斌⁴，曾宇⁵，万里军⁶，吴高亮⁷，王焕昇⁸，
张军⁹，朱崑²，瞿元元¹，朱耀¹，叶定伟¹

1. 复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032；
2. 嘉兴市第一医院泌尿外科，浙江嘉兴 314000；
3. 四川省人民医院泌尿外科，四川成都 610000；
4. 中国医科大学附属第一医院泌尿外科，辽宁沈阳 110001；
5. 辽宁省肿瘤医院泌尿外科，辽宁沈阳 110042；
6. 衢州市人民医院泌尿外科，浙江衢州 324000；
7. 江西省肿瘤医院泌尿外科，江西南昌 330000；
8. 山东省肿瘤医院泌尿外科，山东济南 250117；
9. 陆军军医大学第三附属医院泌尿外科，重庆 400030

[摘要] **背景与目的:** 多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂 [inhibitors of poly (ADP-ribose) polymerase, PARPi] 已被多项临床试验证实能使同源重组修复 (homologous recombination repair, HRR) 基因突变的转移性去势抵抗性前列腺癌 (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) 患者生存获益。氟唑帕利作为新型PARPi, 已获批用于卵巢癌、输卵管癌及腹膜癌的治疗, 但尚未见在前列腺癌中的研究报道。初步评价氟唑帕利治疗前列腺癌患者的有效性和安全性。**方法:** 回顾性分析2020年1月1日—2021年2月1日在复旦大学附属肿瘤医院等全国9家医院接受氟唑帕利单药或联合治疗的13例mCRPC患者的临床资料。基因突变数据、生存数据、不良反应等通过门诊随访或电话随访获得。**结果:** 13例患者中, 3例行氟唑帕利单药治疗, 8例行氟唑帕利联合阿比特龙治疗, 2例行氟唑帕利联合雄激素受体拮抗剂SHR3680治疗。单药治疗的3例患者均携带HRR基因突变, 且均见前列腺特异性抗原 (prostate-specific antigen, PSA) 下降, 其中2例 (66.7%) 患者的PSA下降50%以上。氟唑帕利联合阿比特龙治疗的8例患者前期均已阿比特龙耐药, 基因检测结果显示, 2例患者未携带HRR致病突变, 1例患者未接受基因检测, 8例患者中仅1例未携带HRR突变的患者接受联合治疗后PSA升高, 其余7例 (87.5%) 患者的PSA下降, 3例 (37.5%) 患者PSA下降50%以上, 2例 (25.0%) 患者PSA下降90%以上。氟唑帕利联合SHR3680治疗的2例患者前期均已阿比特龙及多西他赛耐药, 1例患者未接受基因检测且无PSA应答, 另1例患者未检测出DNA损伤修复 (DNA damage repair, DDR) 基因突变但PSA下降50%以上。同时, 61.5% (8/13) 的患者出现了不同程度的不良反应, 主要不良反应为贫血、关节疼痛、食欲下降及乏力; 23.1% (3/13) 的患者出现了3级贫血, 其中1例患者因3级贫血而停止治疗。**结论:** 氟唑帕利单药或联合治疗方案, 在mCRPC患者中均显示出一定的疗效和可接受的不良反应, 但仍需更大样本量前瞻性临床研究的证实。

[关键词] 前列腺癌; 氟唑帕利; 同源重组修复缺陷; 有效性

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.07.001

中图分类号: R737.25 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2021)07-0561-06

Preliminary study on efficacy and safety of fluzoparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer WEI Yu¹, ZHANG Tingwei¹, HE Yi², LI Jun³, BI Jianbin⁴, ZENG Yu⁵, WAN Lijun⁶, WU Gaoliang⁷, WANG Huansheng⁸, ZHANG Jun⁹, ZHU Wei², QU Yuanyuan¹, ZHU Yao¹, YE Dingwei¹ (1. Department of Urology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Department of Urology, The First Hospital of Jiaxing, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China; 3. Department of Urology, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610000, Sichuan Province, China; 4. Department of Urology, The First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China; 5. Department of Urology, Liaoning Cancer Hospital, Shenyang 110042, Liaoning Province, China; 6. Department of Urology, Quzhou People's Hospital, Quzhou 324000, Zhejiang Province, China; 7. Department of Urology, Jiangxi Cancer Hospital, Nanchang 330000, Jiangxi Province, China; 8. Department of Urology, Shandong Cancer Hospital, Jinan 250117, Shandong Province, China; 9. Department of Urology, Third Affiliated Hospital, Army Medical University, Chongqing 400030, China)

Correspondence to: YE Dingwei E-mail: dwyeli@163.com

[Abstract] **Background and purpose:** Inhibitors of poly (ADP-ribose) polymerase (PARPi) has been shown in multiple clinical trials to benefit survival in patients with homologous recombination repair (HRR) gene mutations in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Fluzoparib has been approved for the treatment of ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers, but no data have been reported for prostate cancer. The purpose of this study was to evaluate the efficacy and safety of fluzoparib in the treatment of patients with prostate cancer. **Methods:** The clinical data of 13 mCRPC patients treated with fluzoparib alone or fluzoparib combined with abiraterone or SHR3680 (androgen receptor antagonist) in 9 hospitals nationwide including Fudan University Shanghai Cancer Center from January 1, 2020 to February 1, 2021 were retrospectively analyzed. Genetic mutation data, survival data, adverse reactions and other data were obtained through outpatient cases or telephone follow-up. **Results:** Among the 13 patients, 3 patients were treated with fluzoparib alone, 8 patients were treated with fluzoparib combined with abiraterone, and 2 patients were treated with fluzoparib combined with SHR3680. All the 3 patients treated with monotherapy carried HRR gene mutations, and all had prostate-specific antigen (PSA); among those, 2 patients (66.7%) had PSA decrease of more than 50%. All the 8 patients treated with fluzoparib combined with abiraterone had been resistant to abiraterone at the earlier stage, and the genetic testing results showed that 2 patients did not carry HRR pathogenic mutation, and 1 patient did not receive genetic testing. Among the 8 patients, only 1 patient without HRR pathogenic mutation had an increase in PSA after receiving the combined treatment, while the remaining 7 patients (87.5%) had a decrease in PSA. PSA decreased by more than 50% in 3 patients (37.5%) and 90% in 2

patients (25.0%). The 2 patients treated with fluzoparib combined with SHR3680 had been resistant to abiraterone and docetaxel at the earlier stage, one patient had no genetic test and no PSA response, and the other patient had no DNA damage repair (DDR) gene mutation, however, decreased by more than 50%. At the same time, 61.5% (8/13) of the patients showed different degrees of adverse reactions, the main adverse reactions were anemia, joint pain, loss of appetite and fatigue; 23.1% (3/13) of the patients developed grade 3 anemia, of whom 1 patient terminated the treatment. **Conclusion:** Fluzoparib shows promising clinical prospects, and is well tolerated in both monotherapy and combination therapy. However, this conclusion needs to be further confirmed in prospective clinical studies with larger sample size.

[Key words] Prostate cancer; Fluzoparib; Homologous recombination repair deficiency; Efficacy

前列腺癌是全球第二常见的恶性肿瘤，也是男性癌症死亡的第六大原因^[1]。随着经济发展、生活方式的改变和预期寿命的延长，中国人群的前列腺癌发病率正在迅速上升^[2-3]。转移性去势抵抗性前列腺癌（metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC）指有远处转移且睾酮维持在去势水平的情况下，仍然出现前列腺特异性抗原（prostate-specific antigen, PSA）进展、产生新的转移灶或出现新的临床症状的前列腺癌^[4]。目前，mCRPC的标准治疗方案包括多西他赛或卡巴他赛化疗、新型内分泌治疗（阿比特龙、恩杂鲁胺、阿帕他胺等）和镭-223放疗等。虽然这些治疗方案已经用于mCRPC的治疗，但疗效仍不十分理想，目前mCRPC患者的中位生存期为16~24个月^[5-7]。因此，迫切需要更加理想的治疗方案。近年来大量研究^[8-9]表明，DNA损伤修复（DNA damage repair, DDR）通路可能与晚期前列腺癌的进展有关，使用多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂[inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase, PARPi]能够阻断单链DNA碱基切除修复机制，而携带DDR基因突变的患者同源重组修复（homologous recombination repair, HRR）功能缺陷，造成DNA双链损伤不断累积，最终导致肿瘤细胞死亡，即“合成致死效应”。奥拉帕利作为最早被开发的PARPi，已经在Ⅲ期临床试验中被证实能够延长存在HRR缺陷的mCRPC患者的总生存期^[10]。氟唑帕利作为中国原研的新型PARPi，已于2020年12月在中国获批用于卵巢癌、输卵管癌及腹膜癌的治疗，且针对前列腺癌患者的Ⅲ期临床试验也在进行中。本研究作为氟唑帕利在中国mCRPC患者中真实世界数据的首次呈现，旨在对氟唑帕利治疗mCRPC患者的有效性及安全性进行初步评价，

从而为临床治疗提供一定依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象

本研究回顾性纳入2020年1月1日—2021年2月1日在国内根据同情用药原则接受氟唑帕利单药或联合治疗的13例mCRPC患者，其中复旦大学附属肿瘤医院3例、嘉兴市第一人民医院2例、四川省人民医院2例、江西省肿瘤医院1例、中国医科大学附属第一医院1例、辽宁省肿瘤医院1例、衢州市人民医院1例、山东省肿瘤医院1例、陆军军医大学第三附属医院1例。患者临床资料及基因检测结果来自患者诊疗记录及随访调查，13例患者均采用前列腺癌临床试验工作组2（Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2, PCWG2）标准^[11]诊断为mCRPC：存在转移的患者睾酮达到去势水平（ <50 ng/dL或 1.7 nmol/L）后，至少出现下面情况的一种：①生化复发，间隔1周以上连续3次PSA上升，2次升高均在PSA低点50%以上，并且PSA >2 ng/mL；②影像学进展，新发病灶的出现，包括骨扫描提示2处或以上的多发骨转移病灶，或应用实体瘤疗效评价标准（Response Evaluation Criteria In Solid Tumor, RECIST）评价的新发软组织病灶。本研究已获得所有患者的知情同意，且患者均已签署知情同意书。

1.2 基因测序

本研究对患者采取多种测序平台进行基因突变状态的检测，根据测序平台的基因检测报告确定患者突变状态。本研究主要关注的DDR相关基因包括BRCA1、BRCA2、ATM、BRIP1、

BARD1、*CDK12*、*CHEK1*、*CHEK2*、*FANCL*、*PALB2*、*PPP2R2A*、*RAD51B*、*RAD51C*、*RAD51D*、*RAD54L*，且所有测序患者均进行包含这15个DDR相关基因的基因测序。

1.3 临床治疗及随访

所有入组患者在确诊mCRPC后，均已接受阿比特龙或多西他赛治疗且耐药，根据各主治医师的治疗选择和同情用药原则，有8例患者接受醋酸阿比特龙（1 000 mg，每天1次口服）、泼尼松（5 mg，每天2次口服）联合氟唑帕利（150 mg，每天2次口服）治疗；有3例患者接受氟唑帕利（150 mg，每天2次口服）单药治疗；有2例患者接受氟唑帕利（150 mg，每天2次口服）联合雄激素受体拮抗剂SHR3680（240 mg，每天1次口服）治疗。

通过对患者的门诊随访或问卷调查，每月复查PSA、血清睾酮水平、肝肾功能及电解质，服药期间至少进行1次骨扫描、全腹计算机体层成像（computed tomography, CT）或磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI），以及转移病灶部位的B超或CT检查，充分了解患者用药后的PSA、药物不良反应及疾病进展情况。根据PCWG2标准^[11]，PSA缓解的定义为：血清PSA值相比基线值下降 $\geq 50\%$ ，且在 ≥ 4 周后复查得以证实。同时记录并描述PSA缓解率与患者的年龄、Gleason评分、基线PSA、基线转移、美国东部肿瘤协作组（Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG）评分、既往治疗、基因突变之间的关系。

2 结 果

本研究的患者年龄范围为52~86岁，平均年龄65.8岁，50~59岁患者4例，60~69岁患者5例， ≥ 70 岁患者4例；基线PSA < 20 ng/mL患者6例，20~80 ng/mL患者3例， > 80 ng/mL患者4例；Gleason评分 ≤ 8 分患者4例， > 8 分患者9例；仅有淋巴结转移患者2例，仅有骨转移患者8例，有内脏转移患者3例；ECOG评分0分患者6例，1分患者6例，2分患者1例；前期仅接

受阿比特龙治疗患者8例，仅接受多西他赛治疗患者1例，经两者联合治疗患者4例。本研究13例患者中，3例行氟唑帕利单药治疗，8例行氟唑帕利联合阿比特龙治疗，2例行氟唑帕利联合SHR3680治疗，总体PSA缓解率为46.2%（6/13），其中2例患者PSA下降达到90%以上，且复查影像学资料显示，肿瘤病灶及转移灶未出现进展（图1）。

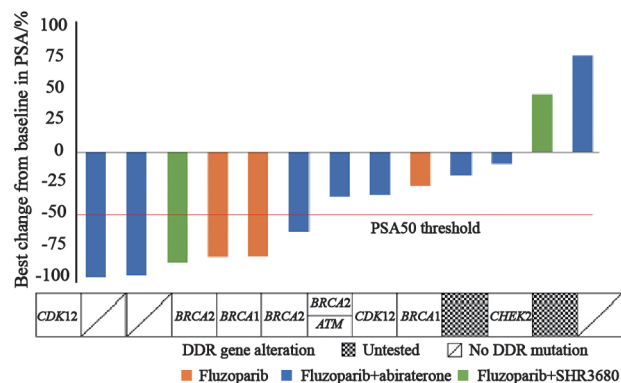


图1 研究对象的总体PSA缓解率

Fig. 1 Overall PSA remission rate of the patients

在11例进行基因测序的患者中，有8例患者携带HRR致病性遗传突变，其中*BRCA2*基因突变3例（其中1例合并*ATM*基因突变），*BRCA1*基因突变2例，*CDK12*基因突变2例，*CHEK2*基因突变1例（表1）。同时，有2例患者未进行基因测序。单药治疗的3例患者均携带HRR基因突变，且均发生PSA下降，其中2例（66.7%）患者的PSA下降50%以上；氟唑帕利联合阿比特龙治疗的8例患者前期均已阿比特龙耐药，基因检测结果显示，2例患者未携带HRR致病突变，1例患者未接受基因检测，8例患者中仅1例未携带HRR突变的患者接受联合治疗后PSA升高，其余7例（87.5%）患者的PSA下降，3例（37.5%）患者的PSA下降50%以上，2例（25.0%）患者的PSA下降90%以上。氟唑帕利联合SHR3680治疗的2例患者前期均已阿比特龙及多西他赛耐药，1例患者未接受基因检测且无PSA应答，另1例患者未检测出DDR基因突变但PSA下降50%以上。

安全性方面，在平均3.23个月的治疗期间，有61.5%（8/13）的患者出现了不同程度的不良

反应, 主要不良反应为贫血、关节疼痛、食欲下降及乏力, 其中23.1% (3/13) 的患者出现了3级贫血, 除此之外无其他3级及以上不良反应。有1

例接受氟唑帕利联合阿比特龙治疗的患者因3级贫血停止治疗, 2例患者因不良反应中断治疗1个月, 其余患者不良反应均较轻微 (表2)。

表1 研究对象的基因突变情况

Tab. 1 Genomic mutations of the patients

Patient ID	Gene	Variation location	Mutation type	Allele frequency
1	CDK12	NM_016507.4: c.634delA; NM_016507.4: c.1601delC	somatic	16.00%, 13.40%
4	BRCA2	NM_000059.3: c.9070_9073del	somatic	45.67%
5	BRCA1	NM_007300.3: c.1016delA	somatic	1.00%
6	BRCA2	NM_000059.3: c.8953+1G>T	somatic	35.70%
7	ATM, BRCA2	NM_000051.3: c.2099_2105del; NM_000059.3: c.8158G>T	somatic	16.40%, 10.50%
8	CDK12	NM_016507.4: c.366dupA	somatic	17.40%
9	BRCA1	NM_007300.3: c.1621C>T; NM_007300.3: c.3472G>T	somatic	21.84%, 35.02%
11	CHEK2	NM_007194.3: c.1111C>T	somatic	2.79%

表2 患者的不良反应情况

Tab. 2 Side effects of the patients

[n (%)]

Side effects	Fluzoparib (n=3)		Fluzoparib+abiraterone (n=8)		Fluzoparib+SHR3680 (n=2)	
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 1-2	Grade 3	Grade 1-2	Grade 3
Anemia	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	2 (25.0%)	1 (50.0)	0 (0.0)
Nausea	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fatigue	1 (33.3)	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Loss of appetite	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (37.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diarrhea	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vomiting	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Back pain	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Joint pain	1 (33.3)	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Urinary tract infection	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Renal dysfunction	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

3 讨论

本研究作为氟唑帕利联合新型内分泌药物或单药治疗前列腺癌的首次真实世界数据呈现, 对氟唑帕利在中国mCRPC患者中使用的有效性 & 安全性进行了初步分析。一方面, 本研究表明, 无论是联合还是单药治疗, 氟唑帕利对中国携带DDR基因突变的mCRPC患者均能起到一定效果, 总体PSA缓解率为46.2%, HRR突变患者的PSA缓解率为50%。在氟唑帕利治疗期间, 常见的不良反应为贫血、关节疼痛、食欲下降及乏力, 其中, 贫血为最严重的不良反应, 23.1%的患者出现了3级贫血, 其中1例患者因此停止治疗, 其他不良反应均较轻微, 总体而言, 氟唑帕

利的药物不良反应可控, 安全性良好, 临床上若采用多种药物联合治疗, 需严密监测患者相关指标, 以降低不良反应的发生风险。

同时, 既往已有多项氟唑帕利的前瞻性临床研究在其他癌种中展开, 提供了大量安全性数据。一项针对BRCA1/2突变和铂敏感复发性卵巢癌患者的开放标签、多中心、单臂II期研究^[12]提示, 氟唑帕利的常见不良反应与已知的PARPi相似, 包括造血系统毒性 (贫血、白细胞减少、血小板减少等) 及非造血系统毒性 (恶心、乏力、呕吐等)^[13-15], 其中最常见3级及以上不良反应为贫血 (32.7%), 与本研究结果类似。同时, 消化系统的不良反应较其他PARPi少, 这可能与餐后给药方式及氟唑帕利良好的生物利用

度有关^[16]。研究^[17]显示, 进食可降低氟唑帕利的吸收速率, 但不影响其有效性及安全性。另一项针对氟唑帕利在晚期实体肿瘤中的 I 期剂量递增研究^[18]提示, 最常见的造血系统不良反应为贫血 (53.2%), 非造血系统不良反应为乏力 (48.1%), 与本研究结果一致。

本研究同样存在几点不足: 首先, 由于本研究纳入对象为同情用药项目的患者, 存在样本量的限制, 需要进一步扩大样本量来证实本研究的结论。其次, 本研究的观察时间较短, 患者的中位随访时间为3.23个月, 尚未得到患者总生存期的数据及完整病程情况, 难以反映药物疗效的全貌。最后, 本研究为回顾性研究, 可能存在一定的选择偏倚。

综上所述, 本研究提示氟唑帕利单药或联合治疗均对mCRPC患者展现出一定的有效性, 且不良反应可控, 但仍需要大样本前瞻性临床试验证实。

[参 考 文 献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, 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] SHIN S, SAITO E, SAWADA N, et al. Dietary patterns and prostate cancer risk in Japanese: the Japan Public Health Center-based Prospective Study (JPHC Study) [J]. *Cancer Causes Control*, 2018, 29(6): 589–600.
- [3] LIU Z Q, JIANG Y F, FANG Q W, et al. Future of cancer incidence in Shanghai, China: predicting the burden upon the ageing population [J]. *Cancer Epidemiol*, 2019, 60: 8–15.
- [4] SAAD F, HOTTE S J. Guidelines for the management of castrate-resistant prostate cancer [J]. *Can Urol Assoc J*, 2010, 4(6): 380–384.
- [5] RYAN C J, SMITH M R, FIZAZI K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(2): 152–160.
- [6] BEER T M, ARMSTRONG A J, RATHKOPF D, et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: extended analysis of the phase 3 PREVAIL study [J]. *Eur Urol*, 2017, 71(2): 151–154.
- [7] MEHTÄLÄ J, ZONG J H, VASSILEV Z, et al. Overall survival and second primary malignancies in men with metastatic prostate cancer [J]. *PLoS One*, 2020, 15(2): e0227552.
- [8] ROBINSON D, VAN ALLEN E M, WU Y M, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer [J]. *Cell*, 2015, 161(5): 1215–1228.
- [9] ABIDA W, ARMENIA J, GOPALAN A, et al. Prospective genomic profiling of prostate cancer across disease states reveals germline and somatic alterations that may affect clinical decision making [J]. *JCO Precis Oncol*, 2017, 2017: PO. 17.00029.
- [10] 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.
- [11] SCHER H I, HALABI S, TANNOCK I, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(7): 1148–1159.
- [12] LI N, BU H, LIU J, et al. An open-label, multicenter, single-arm, phase II study of fluzoparib in patients with germline *BRCA1/2* mutation and platinum-sensitive recurrent ovarian cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(9): 2452–2458.
- [13] DOMCHEK S M, SHAPIRAFROMMER R, SCHMUTZLER R K, et al. Efficacy and safety of olaparib monotherapy in a subgroup of patients with a germline *BRCA1/2* mutation and advanced ovarian cancer from a phase II open-label study [J]. *Respir Res*, 2015, 8: 45.
- [14] PENSON RT, VALENCIA RV, CIBULA D, et al. Olaparib versus nonplatinum chemotherapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a germline *BRCA1/2* mutation (SOLO3): a randomized phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(11): 1164–1174.
- [15] OZA A M, TINKER A V, OAKNIN A, et al. Antitumor activity and safety of the PARP inhibitor rucaparib in patients with high-grade ovarian carcinoma and a germline or somatic *BRCA1* or *BRCA2* mutation: integrated analysis of data from study 10 and ARIEL2 [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 147(2): 267–275.
- [16] WANG L, YANG C Y, XIE C Y, et al. Pharmacologic characterization of fluzoparib, a novel poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor undergoing clinical trials [J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(3): 1064–1075.
- [17] WU M, LI X, SUN J, et al. A phase I study of fluzoparib tablet formulation, an oral PARP inhibitor: effect of food on the pharmacokinetics and metabolism after oral dosing in healthy Chinese volunteers [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2021, 17(4): 503–508.
- [18] LI H, LIU R, SHAO B, et al. Phase I dose-escalation and expansion study of PARP inhibitor, fluzoparib (SHR3162), in patients with advanced solid tumors [J]. *Chin J Cancer Res*, 2020, 32(3): 370–382.

(收稿日期: 2021-02-13 修回日期: 2021-03-29)