

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.04.014

PARP 抑制剂在卵巢癌治疗中的耐药机制和抗耐药研究进展

Research progress on the resistance mechanisms of PARP inhibitors in ovarian cancer treatment and strategies to overcome resistance

周璐¹综述;崔恒²,朱秀红¹审阅(1. 青岛市即墨区人民医院 妇科, 山东 青岛 266200; 2. 北京大学人民医院 妇科, 北京 100044)

[摘要] 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)抑制剂可以显著提高患者生存期已用于卵巢癌的临床治疗,以PARP抑制剂为代表的卵巢癌维持治疗已成为卵巢癌治疗的热点话题。PARP抑制剂通过其合成致死作用极大延长了卵巢癌患者的无进展生存期和总生存期,但在治疗中有相当一部分卵巢癌患者对PARP抑制剂产生耐药,导致治疗效果不佳。目前国内外聚焦于研究PARP抑制剂的耐药及其抗耐药机制,通过与其他药物联合治疗等方法延缓甚至对抗PARP抑制剂的耐药。本文综述了近年来关于PARP抑制剂的临床耐药机制及其应对其耐药的方法,为提高临床医生对PARP抑制剂耐药性的认知和合理用药,增强PARP抑制剂治疗的敏感性,以及提高卵巢癌临床治疗效果提供新的思路和研究方向。

[关键词] 卵巢癌;PARP抑制剂;耐药机制;抗药性

[中图分类号] R737.31; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)04-0410-06

聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly-ADP-ribose polymerase, PARP)抑制剂已广泛用于卵巢癌的维持治疗,PARP抑制剂的出现可能是自卡铂-紫杉醇里程碑式的进展以来最具影响力的临床治疗模式变化,标志着卵巢癌治疗进入了精准治疗模式^[1]。在PARP抑制剂出现前,70%的晚期卵巢癌患者在确诊后3年内复发,5年总生存率极低(5%~20%),中位病情进展时间为10~20个月^[2]。在PARP抑制剂出现后,在最近开展的SOLO1试验分析中,7年的随访接受奥拉帕利(olaparib)治疗的患者中有近70%存活^[3]。目前,PARP抑制剂用于卵巢癌的靶向治疗已经越来越引起重视。然而,尽管PARP抑制剂具有优异的抗肿瘤作用,但临床研究结果^[4-5]表明,35%的患者初治时便对PARP抑制剂产生耐药,另有大多数敏感患者复发后也对PARP抑制剂产生耐药。近年来,国内外对PARP抑制剂的耐药进行了相关研究和报道,从耐药机制和联合其他药物来对抗其耐药性,延长患者的无病生存期(PFS)和总生存期(OS)。因此,阐明PARP抑制剂的耐药和抗耐药机制是提高临床医生对PARP抑制剂认知和延长卵巢癌患者OS的关键。本文主要综述近年来PARP抑制剂在卵巢癌治疗中的耐药机制和抗耐药策略的研究进展,旨在为克服PARP抑制剂耐药性、提高其敏感性及卵巢癌治疗效果提供参考依据。

1 PARP 抑制剂在卵巢癌治疗中的耐药机制

1.1 药物外排泵上调

药物外排泵的上调是对PARP抑制剂及其他化

疗药物和靶向药物产生耐药性机制之一。编码药物外排泵多药耐药相关蛋白1(multidrug resistance-associated protein 1, MDR1; 也称P-糖蛋白)的ABCB1基因突变导致ABCB1^[6]表达增加,从而引起药物外排使有效的作用药物减少,导致治疗效果不佳,在临床上表现为耐药。相关动物实验结果^[7]已经证实,通过用治疗量和维持剂量奥拉帕利治疗BRCA1和p53基因缺失的乳腺肿瘤小鼠,同样发现了几种P-糖蛋白的上调。研究^[7]发现,在大约8%化疗后对PARP抑制剂耐药的高级别卵巢浆液性癌组织标本中,P-糖蛋白通过启动子融合和基因移位而上调,导致药物外排增加,从而造成耐药;虽然,在体外用P-糖蛋白抑制剂能使对奥拉帕利原本耐药的肿瘤再次变得敏感,但P-糖蛋白抑制剂的临床应用受到毒性和缺乏特异性的限制。笔者期待通过对P-糖蛋白抑制剂的开发,改善患者对化疗和靶向药物的耐药情况。

1.2 相关逆转突变

PARP抑制剂可诱导同源重组缺陷(homologous recombination deficiency, HRD)的肿瘤细胞死亡^[8-9],这也是PARP抑制剂利用HRD合成使肿瘤细胞死亡的基础^[10]。同源重组(HR)能力的恢复与PARP抑制剂耐药性的增加有关^[11-12]。

[基金项目] 青岛市2022年度医药卫生科研指导项目(No. 2022-WJZD270)

[作者简介] 周璐(1991—),女,硕士,主治医师,主要从事妇科肿瘤的相关研究。E-mail: zhoulu911214@163.com

[通信作者] 朱秀红, E-mail: zhxh2000@126.com

1.2.1 BRCA1 和 BRCA2 基因功能的恢复

BRCA1 和 BRCA2 基因在 HR 依赖性 DNA 双链断裂(double strand break, DSB)修复中发挥关键作用,其功能丧失会导致 HR 功能缺陷^[13]。PARP 抑制剂可诱导此类细胞死亡^[10],因此, BRCA1 和 BRCA2 基因缺陷的患者对 PARP 抑制剂更敏感。但在卢卡帕里(rucaparib)治疗的卵巢癌患者的外周血中检测到继发性 BRCA1 和 BRCA2 基因突变^[14],因此 BRCA1 和 BRCA2 基因的回突变,使得这部分患者对 PARP 抑制剂产生了耐药性,这也是 PARP 抑制剂的耐药机制之一^[15-16]。除了继发性 BRCA1/2 基因突变外, BRCA1 启动子甲基化的改变是第二个最常见的缺陷,在 7%~12% 的卵巢癌组织标本中,检测到 BRCA1 启动子甲基化缺陷^[17-18]。因此, BRCA1 启动子甲基化状态被认为是预测 PARP 抑制剂反应的有用指标。然而, BRCA1 甲基化与治疗反应之间的联系还有待于深入研究^[17]。

1.2.2 RAD51 基因的逆转突变

研究结果^[19]表明,重组酶 RAD51 的变化参与了 HR 的恢复,在 HR 修复 DSB 的第一阶段起关键作用。RAD51 基因促进 HR 修复、复制分叉逆转和保护停滞分叉。有研究^[20]显示,在经过奥拉帕利治疗后,携带原始 BRCA2 基因突变且 PARP 抑制剂耐药的卵巢癌患者,在有 RAD51 积累的情况下,HR 得到了恢复。因此,在卵巢癌细胞中发生的 HR 基因突变,除了 BRCA1/2 外,还有 RAD51,也可能会对 PARP 抑制剂有反应。研究结果^[20]肯定了 RAD51 基因的二次逆转突变在 PARP 抑制剂获得性耐药中的作用。在预处理肿瘤标本中发现了许多有害突变,使得 c 端 RAD51C 和 RAD51D 类似物被截断,从而可能导致对 PARP 抑制剂治疗的敏感性。RAD51 基因的开放阅读框(open reading frame, ORF)可能通过继发性遗传改变而恢复,从而使 HR 通路恢复,最终对 PARP 抑制剂耐药。BIEGAŁA 等^[17]进一步的分析证实了 HR 修复的恢复。总之, RAD51C 和 RAD51D 基因的逆转突变已被确定为获得性 PARP 抑制剂抗性的机制之一。然而,研究结果^[12]表明,并非所有 RAD51C 的种系突变都与 HR 修复的恢复有关。

逆转突变似乎是肿瘤患者中 PARP 抑制剂耐药性的主要机制。然而,逆转突变是由 PARP 抑制剂本身还是其他抗肿瘤药物诱导的,甚至是自发的,目前还不清楚。毕竟,携带 BRCA 基因突变的肿瘤细胞更倾向于非同源末端连接(non-homologous end-joining, NHEJ)修复,而 RAD51 基因参与了另一个耐药机制-DNA 复制叉稳定性,这导致了遗传畸变的积累和逆转突变的风险增加。此外,在以 PARP 抑制剂为基础

的治疗之前,甚至在治疗过程中,还对患者使用了其他抗肿瘤药物(如铂类),这无形中增加了研究的难度,以致无法研究以 PARP 抑制剂为基础的治疗对临床上二次突变的影响。

1.3 DNA 末端切除

DNA 末端切除的修复对 PARP 抑制剂耐药有很大关系。DNA 末端切除是不同 DNA 修复途径选择的关键, DNA 末端切除很可能决定了不同的修复结果和对 PARP 抑制剂的敏感性。多项研究表明, DNA 末端切除参与了 PARP 抑制剂的耐药性。

1.3.1 细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)

细胞周期控制 DSB 修复途径的选择, DNA 末端切除取决于 CDK 的活性,它介导 MRN(MRE11/RAD50/NBS1)复合物和 CtBP 相互作用蛋白(CtIP)的磷酸化^[10]。LI 等^[10]的研究结果显示,在三阴性乳腺癌中,无论 BRCA 野生型还是突变模型, CDK12 基因的缺失可逆转原发性 PARP 抑制剂耐药和继发性 PARP 抑制剂耐药。此外, CDK18 通过与 ATM-Rad3(ATM-and Rad3-related, ATR)相互作用促进 ATR 激活,促进胶质母细胞瘤干细胞样细胞中的 HR 和 PARP 抑制剂抵抗。研究结果^[21]表明, PARP 抑制剂联合 CDK4/6 抑制剂帕博西尼(palbociclib)在治疗 BRCA 基因突变、ER 阳性乳腺癌方面显示出比单独使用 PARP 抑制剂更好的治疗效果。这些证据表明, CDK 阻断 DNA 末端切除并导致 PARP 抑制剂耐药,其抑制剂可能克服 PARP 抑制剂耐药。期待 PARP 抑制剂与 CDK 抑制剂的联合治疗在临床上的应用。

1.3.2 p53 结合蛋白 1(p53-binding protein 1, 53BP1)

在哺乳动物细胞中, DNA 末端切除抑制促进了 NHEJ 修复, NHEJ 修复是 DSB 修复的一种普遍的替代修复途径。NHEJ 修复主要以 53BP1 依赖的方式介导 DSB 修复,可作为 DNA 损伤修复的替代机制。重要的是, 53BP1 与 BRCA1 之间的拮抗作用决定是选择错误率高的 NHEJ 修复还是高保真的 HR 修复^[22]。53BP1 是一种 NHEJ 修复促进蛋白,它可以保护 DNA 末端不被切除,从而抑制 HR 修复^[21]。53BP1 的保护功能需要 PTIP 和 RIF1 蛋白的相互作用,而只有当 53BP1 被 ATM 蛋白激酶磷酸化时,它才能募集 RIF1 和 PTI 蛋白^[23],起到对 DNA 末端的保护作用。在某些情况下, 53BP1 和 BRCA1 基因同时缺失导致 HR 的再激活,这种现象与 PARP 抑制剂耐药性相关,并已在乳腺肿瘤模型中得到了证实^[22, 24]

1.4 复制叉稳定的恢复

HR 的回突变是众所周知的 PARP 抑制剂耐药的机制之一。然而,阐明其他的耐药机制对于改善

卵巢癌的整体治疗结果至关重要。另一个独立于HR恢复的PARP抑制剂耐药机制是复制叉稳定的恢复。

1.4.1 ATR/Chk1通路的激活

BRCA1和BRCA2在DNA复制压力(replication stress, RS)条件下在保护复制叉方面也发挥着关键作用,当DNA解螺旋发生后,RS就会出现,使得这种解螺旋在DNA复制过程中停滞,导致单链DNA的生成RS^[25]。RS诱导DNA损伤检查点(ATM、ATR、Chk1和Wee1)的激活,这些检查点对于维持RS下的细胞存活具有关键作用^[26]。PARP抑制剂治疗可诱导RS和ATR/Chk1通路的激活。而PARP抑制剂耐药肿瘤依赖此通路,ATR抑制导致卵巢癌模型对PARP抑制剂重新敏感。以同样的原理,Chk1抑制剂治疗可以逆转临床前卵巢癌模型中的PARP抑制剂的耐药性。在RS下,BRCA1和BRCA2稳定RAD51核丝并阻止包括MRE11和MUS81在内的核酸酶的活性^[25],导致新生链缩短、分叉塌陷,最终导致染色体畸变。PARP抑制剂处理进一步破坏复制叉的稳定性并诱导其降解^[27]。

1.4.2 多梳抑制复合物2(PRC2)的zeste基因增强子同源物2(EZH2)的催化亚基

另一种描述的复制叉稳定机制是由PRC2的EZH2的催化亚基介导的,该亚基在停滞复制叉处将组蛋白3上的Lys27(Lys 27 on histone 3, H3K27)甲基化,从而允许招募MUS81核酸酶。低EZH2水平会降低H3K27甲基化,阻止MUS81募集并导致PARP抑制剂抗性。此外,低EZH2或MUS81水平都会降低PARP抑制剂的敏感性^[15]。

1.5 PARP抑制剂的抗性

为了应对DNA单链断裂,哺乳动物会激活碱基切除修复,PARP,尤其PARP1,PARP2,PARP3,是碱基切除修复的关键。PETTITT等^[28]使用CRISPR/Cas9全基因组诱变筛选发现,PARP1 DNA结合锌指结构域内外的突变会导致PARP抑制剂的抗性及PARP1的捕集。PARP诱捕的功能与它感知单链DNA断裂和介导参与DNA损伤修复的底物蛋白的招募的其他作用非常不同。PARP1在受损DNA上的捕获导致复制叉停滞。多聚ADP-核糖基化修饰(PARylation)是通过共价添加多聚ADP-核糖(PAR)链对蛋白质进行可逆的翻译后修饰。PARylation由PAR聚合酶(PARP)蛋白催化,由PAR糖水解酶(PARG)逆转。在这方面,PARG与PARP抑制剂的作用方向相同,即防止PAR积累。一项小鼠异种移植瘤模型实验^[29]证实,高迁移率族蛋白3(high-mobility group box 3, HMGB3)的缺失诱导了PARP1在DNA损伤处的捕获,并抑制了PARP1的活性,导致DNA损伤

反应和细胞凋亡的增加。HMGB3通过与PARP1相互作用促进PARP抑制剂耐药,靶向抑制HMGB3可能在卵巢癌治疗中克服PARP抑制剂耐药。

1.6 其他

PDZ结合激酶(PDZ-binding kinase, PBK)参与多种恶性肿瘤的化疗耐药,PBK通过激活TRIM37介导的NF- κ B途径使卵巢癌对PARP抑制剂产生耐药,同理靶向抑制PBK为改善卵巢癌患者PARP抑制剂的治疗效果提供了新的治疗方法^[29]。亚型BRCA蛋白、上皮间质转化、正常或突变的BRCA的再表达等均与PARP抑制剂的抗药性有关,但都有待于进一步证实和研究。

2 对抗PARP抑制剂耐药的策略

PARP抑制剂耐药性可分为原发性(固有)和继发性(获得性),前者是指在PARP抑制剂维持治疗期间出现疾病进展,后者是指PARP抑制剂维持治疗结束后疾病复发。越来越多的患者发生获得性PARP抑制剂耐药,再加上那些具有原发性PARP抑制剂耐药的患者,迫切需要更好地了解PARP抑制剂的耐药机制,并寻找到克服这种耐药的方法。联合治疗提供了克服固有和获得性耐药的可能性,以下着重论述PARP抑制剂抗性的机制和可能恢复PARP抑制剂敏感性的联合治疗方法。

2.1 PARP抑制剂与其他药物联合

联合用药的作用机制是PARP抑制剂协同作用或者通过作用同源重组修复(homologous recombination repair, HRR)途径。尽管由于潜在的协同作用,将PARP抑制剂与化疗结合起来很有吸引力,但严重的骨髓抑制限制了这种组合^[30]。更引人瞩目的是,PARP抑制剂与血管生成抑制剂、DNA损伤应答(DNA damage response, DDR)、细胞周期,以及免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)和酪氨酸激酶抑制剂,这些组合有可能增加临床合成致死率,或者通过独立的机制起作用,而无重叠毒性。但目前除了具有抗血管生成作用的PARP抑制剂外,大多数联合治疗策略仅处于临床前或早期临床试验阶段,缺乏对这些联合治疗方法进行全面评估的能力^[30]。

2.1.1 PARP抑制剂联合分子靶向药物

2.1.1.1 联合血管生成抑制剂

PARP抑制剂联合抗血管生成治疗可能是迄今为止在上皮性卵巢癌中使用最多的组合。血管生成是肿瘤的一个关键标志,在卵巢癌发病机制中起关键作用。血管内皮生长因子(VEGF)蛋白家族由生长因子组成,可在低氧条件下促进血管分布和血管

生成增加。使用西地尼布等药物诱导缺氧可通过多种机制改变HRR,包括BRCA1/2和RAD51的下调,这可能使PARP抑制剂敏感,特别是在BRCA1/2野生型患者或HR回复突变的患者,两种血管生成抑制剂西地尼布和贝伐珠单抗对晚期上皮性卵巢癌患者的缓解率高达20%;贝伐珠单抗还被证明与化疗联合使用,可作为维持治疗,对于新诊断和复发的上皮性卵巢癌可以改善PFS^[30],在高级别卵巢浆液性癌患者的随机II期临床试验(NCT01116648)中,PARP抑制剂奥拉帕利单药治疗组的总体PFS为9.0个月,而奥拉帕利联合西地尼布治疗的总体PFS为17.7个月,两者比较差异有统计学意义。

2.1.1.2 联合PI3K/AKT/mTOR信号通路抑制剂

单药PI3K/AKT抑制剂的作用有限^[31]。已有研究数据^[31]表明,PARP抑制剂和PI3K通路抑制剂之间通过以诱导HRD机制发挥协同作用。另一项针对子宫内膜癌、卵巢癌和三阴性乳腺癌的研究结果^[32]表明,DNA损伤检查点激活和mTOR活性降低的标志物与反应相关,而对组合药物的耐药性与高受体酪氨酸激酶活性水平和mTOR激活有关。

2.1.1.3 联合RAS/RAF/MEK通路抑制剂

MAPK通路可能是PARP抑制剂重新敏感的相关靶点,因为PARP抑制剂耐药与RAS/MAPK通路上调有关^[32]。体外和体内研究结果^[32-33]表明,联合抑制MEK和PARP会导致更多的DNA损伤,有可能诱导细胞死亡,并增加PARP抑制剂活性的幅度、持续时间和范围。

2.1.1.4 联合BET抑制剂

BET抑制剂已被证明可以抑制DDR基因,在具有HRR能力的细胞中诱导HRD表型,并对PARP抑制剂重新敏感^[32,34-35]。与单独使用BET和PARP抑制剂的细胞相比,BET抑制剂和PARP抑制剂的组合显示出更高的肿瘤细胞毒性^[32]。早期试验正在进行中。

2.1.2 PARP抑制剂联合ICI

PARP抑制剂与ICI组合的基本原理基于两个假设。首先,HRD肿瘤具有较高的肿瘤突变负荷,导致新抗原负荷升高,增强抗肿瘤免疫反应^[36]。其次,PARP抑制剂治疗可上调体内和体外PD-L1表达^[37],并且在缺乏功能性BRCA途径的情况下,通过相关通路反应激活固有免疫反应,有可能增强联合药物的抗肿瘤作用。

在胚系BRCA1/2野生型组中,患者以非随机方式分配接受奥拉帕尼和德瓦鲁单抗或奥拉帕尼、德瓦鲁单抗和贝伐珠单抗三联疗法^[38],这三联体组合的耐受性良好,总缓解率(ORR)为77.4% [95%CI(59, 90)],而双联体ORR为31.3% [95%CI(16, 50)]^[39],两

者ORR差异明显。OPEB-01(NCT04361370)试验正在评估另一种三联疗法:奥拉帕尼、帕博利珠单抗和贝伐珠单抗作为BRCA1/2野生型铂类药物敏感复发性卵巢癌的维持治疗^[39]。通过上述在临床模型中观察到的协同作用,希望PARP抑制剂和ICI的组合将为肿瘤患者带来更大的益处。

2.1.3 PARP抑制剂联合其他DDR抑制剂

将PARP抑制剂与其他DDR抑制剂相结合,可最大限度地增加细胞周期G1和S期损伤的积累,并通过最大限度地缩短修复时间来抑制G2期的修复。抑制Wee1轴可恢复HR和复制叉稳定性,使BRCA1/2基因缺陷肿瘤对PARP抑制剂重新敏感。联合使用奥拉帕利和Wee1抑制剂的研究结果^[40]显示,联合用药对耐PARP抑制剂的卵巢癌有益处,联合用药患者的ORR为29%,而单用Wee1抑制剂的ORR为23%。

2.2 与抗耐药机制有关的策略

以上已经明确部分PARP抑制剂耐药的机制,从耐药机制出发,反向研究针对耐药的策略,如上所述,例如MDR1抑制剂的研发、抑制BRCA1/BRCA2的回复突变、53BP1的磷酸化、保护DNA末端不被切除、复制叉稳定等,总之,克服PARP抑制剂耐药性和提高PARP抑制剂敏感性的治疗仍处于起步阶段,还有很长的路要走。将来需要更多的深入研究来调查其在临床上的可行性。

3 结 语

PARP抑制剂应用开创了卵巢癌治疗新模式-维持治疗,在其显现较高的临床疗效的同时,发现了PARP抑制剂的相关耐药。如何对抗其耐药,是提高PARP抑制剂临床效果的关键。本文总结了近年来PARP抑制剂耐药机制和抗药性研究进展及如何应对耐药的策略,希望能有助于提高临床医生的合理用药,降低耐药率,同时能为卵巢癌研究人员提供新的研究思路,及早发现更多的潜在的耐药机制和肿瘤标志物,以及对抗PARP抑制剂耐药的药物,延缓或者逆转PARP抑制剂耐药,提高卵巢癌治疗效果及患者的生活质量。

[参 考 文 献]

- [1] DISILVESTRO P, COLOMBO N, HARTER P, *et al.* Maintenance treatment of newly diagnosed advanced ovarian cancer: time for a paradigm shift? [J/OL]. *Cancers*, 2021, 13(22): 5756[2023-12-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8616471/>. DOI: 10.3390/cancers13225756.
- [2] COLOMBO N, SESSA C, BOIS A D, *et al.* ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages,

- borderline tumours and recurrent disease[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(5): 672-705. DOI: 10.1093/annonc/mdz062.
- [3] DISILVESTRO P, BANERJEE S, COLOMBO N, *et al.* Overall survival with maintenance olaparib at a 7-year follow-up in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation: the SOLO1/GOG 3004 trial[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(3): 609-617[2023-12-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9870219/>. DOI: 10.1200/JCO.22.01549.
- [4] PUJADE-LAURAIN E, LEDERMANN J A, SELLE F, *et al.* Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(9): 1274-1284. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30469-2.
- [5] LORD C J, ASHWORTH A. PARP inhibitors: synthetic lethality in the clinic[J/OL]. *Science*, 2017, 355(6330): 1152-1158[2023-12-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6175050/>. DOI: 10.1126/science.aam7344.
- [6] CHRISTIE E L, PATRNAIK S, BEACH J, *et al.* Multiple ABCB1 transcriptional fusions in drug resistant high-grade serous ovarian and breast cancer[J/O]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1295[2023-12-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30894541/>. DOI: 10.1038/s41467-019-09312-9.
- [7] MILLER R E, EL-SHAKANKERY K H, LEE J Y. PARP inhibitors in ovarian cancer: overcoming resistance with combination strategies[J/O]. *J Gynecol Oncol*, 2022, 33(3): e44[2023-12-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35320891/>. DOI: 10.3802/jgo.2022.33.e44.
- [8] LEDERMANN J A, DREW Y, KRISTELEIT R S. Homologous recombination deficiency and ovarian cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 60: 49-58. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.03.005.
- [9] MATSUMOTO K, NISHIMURA M, ONOE T, *et al.* PARP inhibitors for BRCA wild type ovarian cancer; gene alterations, homologous recombination deficiency and combination therapy[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2019, 49(8): 703-707. DOI: 10.1093/jjco/hyz090.
- [10] LI H, LIU Z Y, WU N, *et al.* PARP inhibitor resistance: the underlying mechanisms and clinical implications[J/OL]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 107[2023-12-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32563252/>. DOI: 10.1186/s12943-020-01227-0.
- [11] LE B V, PODSZYWAŁOW-BARTNICKA P, PIWOCKA K, *et al.* Pre-existing and acquired resistance to PARP inhibitor-induced synthetic lethality[J/OL]. *Cancers*, 2022, 14(23): 5795[2023-12-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36497275/>. DOI: 10.3390/cancers14235795.
- [12] HILL S J, DECKER B, ROBERTS E A, *et al.* Prediction of DNA repair inhibitor response in short-term patient-derived ovarian cancer organoids[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(11): 1404-1421. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-0474.
- [13] JACOB S L, KIEDROWSKI L A, CHAE Y K. The dynamic landscape of BRCA1 reversion mutations from indel to SNV in a patient with ovarian cancer treated with PARP-inhibitors and immunotherapy [J/OL]. *Heliyon*, 2020, 6(5): e03841[2023-12-06]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03841>. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e03841.
- [14] LIN K K, HARRELL M I, OZA A M, *et al.* BRCA reversion mutations in circulating tumor DNA predict primary and acquired resistance to the PARP inhibitor rucaparib in high-grade ovarian carcinoma[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(2): 210-219. DOI: 10.1158/2159-8290.cd-18-0715.
- [15] CHIAPPA M, GUFFANTI F, BERTONI F, *et al.* Overcoming PARPi resistance: Preclinical and clinical evidence in ovarian cancer[J/OL]. *Drug Resist Updat*, 2021, 55: 100744[2023-12-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33551306/>. DOI: 10.1016/j.drug.2021.100744.
- [16] TOBALINA L, ARMENIA J, IRVING E, *et al.* A meta-analysis of reversion mutations in BRCA genes identifies signatures of DNA end-joining repair mechanisms driving therapy resistance[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(1): 103-112. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.10.470.
- [17] BIEGAŁA Ł, GAJEK A, MARCZAK A, *et al.* PARP inhibitor resistance in ovarian cancer: underlying mechanisms and therapeutic approaches targeting the ATR/CHK1 pathway[J/OL]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1876(2): 188633[2023-12-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34619333/>. DOI: 10.1016/j.bbcan.2021.188633.
- [18] BERNARDS S S, PENNINGTON K P, HARRELL M I, *et al.* Clinical characteristics and outcomes of patients with BRCA1 or RAD51C methylated versus mutated ovarian carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 148(2): 281-285. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.12.004.
- [19] BHAT K P, CORTEZ D. RPA and RAD51: fork reversal, fork protection, and genome stability[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2018, 25(6): 446-453. DOI: 10.1038/s41594-018-0075-z.
- [20] KONDRASHOVA O, NGUYEN M, SHIELD-ARTIN K, *et al.* Secondary somatic mutations restoring RAD51C and RAD51D associated with acquired resistance to the PARP inhibitor rucaparib in high-grade ovarian carcinoma[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(9): 984-998. DOI: 10.1158/2159-8290.cd-17-0419.
- [21] DEV H, CHIANG T W, LESCALE C, *et al.* Shieldin complex promotes DNA end-joining and counters homologous recombination in BRCA1-null cells[J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(8): 954-965. DOI: 10.1038/s41556-018-0140-1.
- [22] SULLIVAN M R, BERNSTEIN K A. RAD-ical new insights into RAD51 regulation[J]. *Genes*, 2018, 9(12): 629. DOI: 10.3390/genes9120629.
- [23] XU G T, CHAPMAN J R, BRANDSMA I, *et al.* REV7 counteracts DNA double-strand break resection and affects PARP inhibition[J]. *Nature*, 2015, 521(7553): 541-544. DOI: 10.1038/nature14328.
- [24] YANG Z M, LIAO X M, CHEN Y, *et al.* Combining 53BP1 with BRCA1 as a biomarker to predict the sensitivity of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(7): 1038-1047. DOI: 10.1038/aps.2017.8.
- [25] LIPTAY M, BARBOSA J S, ROTTENBERG S. Replication fork remodeling and therapy escape in DNA damage response-deficient cancers[J/OL]. *Front Oncol*, 2020, 10: 670[2023-12-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32432041/>. DOI: 10.3389/fonc.2020.00670.
- [26] BERTI M, CORTEZ D, LOPES M. The plasticity of DNA replication Forks in response to clinically relevant genotoxic stress [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(10): 633-651. DOI: 10.1038/s41580-020-0257-5.
- [27] KONSTANTINOPOULOS P A, LHEUREUX S, MOORE K N. PARP inhibitors for ovarian cancer: current indications, future combinations, and novel assets in development to target DNA

- damage repair[J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2020, 40: 1-16. DOI: 10.1200/EDBK_288015.
- [28] PETTITT S J, KRASDEV D B, BRANDSMA I, *et al.* Genome-wide and high-density CRISPR-Cas9 screens identify point mutations in PARP1 causing PARP inhibitor resistance[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1849[2023-12-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29748565/>. DOI: 10.1038/s41467-018-03917-2.
- [29] MA H L, QI G H, HAN F, *et al.* HMGB3 promotes PARP inhibitor resistance through interacting with PARP1 in ovarian cancer[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(3): 263[2023-12-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35332131/>. DOI: 10.1038/s41419-022-04670-7.
- [30] WESTIN S N, LABRIE M, LITTON J K, *et al.* Phase Ib dose expansion and translational analyses of olaparib in combination with capivasertib in recurrent endometrial, triple-negative breast, and ovarian cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(23): 6354-6365. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1656.
- [31] MILLER R E, EL-SHAKANKERY K H, LEE J Y. PARP inhibitors in ovarian cancer: overcoming resistance with combination strategies[J/OL]. *J Gynecol Oncol*, 2022, 33(3): e44[2023-12-06]. <https://doi.org/10.3802/jgo.2022.33.e44>. DOI: 10.3802/jgo.2022.33.e44.
- [32] SUN C Y, FANG Y, YIN J, *et al.* Rational combination therapy with PARP and MEK inhibitors capitalizes on therapeutic liabilities in RAS mutant cancers[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(392): eaal5148[2023-12-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5919217/>. DOI: 10.1126/scitranslmed.aal5148.
- [33] VENA F, JIA R C, ESFANDIARI A, *et al.* MEK inhibition leads to BRCA2 downregulation and sensitization to DNA damaging agents in pancreas and ovarian cancer models[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(14): 11592-11603. DOI: 10.18632/oncotarget.24294.
- [34] YANG L, ZHANG Y Y, SHAN W W, *et al.* Repression of BET activity sensitizes homologous recombination-proficient cancers to PARP inhibition[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(400): eaal1645[2023-12-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5705017/>. DOI: 10.1126/scitranslmed.aal1645.
- [35] KARAKASHEV S, ZHU H R, YOKOYAMA Y, *et al.* BET bromodomain inhibition synergizes with PARP inhibitor in epithelial ovarian cancer[J]. *Cell Rep*, 2017, 21(12): 3398-3405. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.11.095.
- [36] FUGGER K, HEWITT G, WEST S C, *et al.* Tackling PARP inhibitor resistance[J]. *Trends Cancer*, 2021, 7(12): 1102-1118. DOI: 10.1016/j.trecan.2021.08.007
- [37] JI AO S P, XIA W Y, YAMAGUCHI H, *et al.* PARP inhibitor upregulates PD-L1 expression and enhances cancer-associated immunosuppression[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(14): 3711-3720[2023-12-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5511572/>. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3215.
- [38] DREW Y, PENSON R T, O'MALLEY D M, *et al.* 814MO Phase II study of olaparib (O) plus durvalumab (D) and bevacizumab (B) (MEDIOLA): initial results in patients (pts) with non-germline BRCA-mutated (non-gBRCAm) platinum sensitive relapsed (PSR) ovarian cancer (OC) [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31: S615-S616. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.953.
- [39] LEE Y J, LIM M C, KIM B G, *et al.* A single-arm phase II study of olaparib maintenance with pembrolizumab and bevacizumab in BRCA non-mutated patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (OPEB-01) [J/OL]. *J Gynecol Oncol*, 2021, 32(2): e31[2023-12-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7930449/>. DOI: 10.3802/jgo.2021.32.e31.
- [40] WESTIN S N, COLEMAN R L, FELLMAN B M, *et al.* EFFORT: efficacy of adavosertib in PARP ResisTance: a randomized two-arm non-comparative phase II study of adavosertib with or without olaparib in women with PARP-resistant ovarian cancer[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl): 5505[2023-12-06]. https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.5505. DOI: 10.1200/jco.2021.39.15_suppl.5505.

[收稿日期] 2023-12-08

[修回日期] 2024-03-20

[本文编辑] 党瑞山