

聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂治疗卵巢癌新进展

闫旭, 张爱臣, 佟玲玲*

作者单位: 130021 吉林 长春, 吉林大学中日联谊医院妇产科

作者简介: 闫旭, 吉林大学中日联谊医院研究生在读, 主要研究方向为妇科肿瘤及盆底障碍性疾病

* 通讯作者, E-mail: 269227506@qq.com

【关键词】 卵巢癌; PARP 抑制剂; 奥拉帕利; 尼拉帕利; 卢卡帕利

【中图分类号】R 737.31 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2020)11-013-04

doi: 10.3969/j.issn.1674-4020.2020.11.04

卵巢癌的发病率在妇科恶性肿瘤中排第三位, 其死亡率位居首位。近年来随着医学及相关学科的飞速发展, 宫颈癌、子宫内膜癌的 5 年生存率均明显提高, 但卵巢癌近 30 年来, 其 5 年生存率和无进展生存期 (progression free survival, PFS) 却停滞不前。既往卵巢癌治疗模式为初始肿瘤细胞减灭术 + 术后化疗; 新辅助化疗 + 间歇肿瘤细胞减灭术 + 术后化疗 → 术后复发 → 化疗 → 复发 → 化疗, 铂类耐药为桎梏卵巢癌患者治疗的关键, 即使初始化疗效果敏感, 但随病情进展, 也会由铂敏感复发逐渐转至铂耐药复发, 进而转至难治性复发, 因此如何捍卫手术和化疗的效果、减少卵巢癌的复发一直是亟待解决的问题。如何推迟复发时间、延长无铂间期, 以期达到铂敏感复发, 提高患者生存率一直是妇科肿瘤界研究的热点。因此探索有效维持治疗的方法是当前卵巢癌治疗瓶颈的突破口, 基于此, 一些靶向药物如血管生成抑制物贝伐单抗及聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (polyadenosine diphosphate ribose polymerase, PARP) 抑制剂 (PARPi) 维持治疗的研究越来越热^[1]。目前的临床研究显示, 对于铂敏感复发患者, PARPi 的效果较抗血管生成药物贝伐单抗更胜一筹^[2]。PARPi 填补了卵巢癌靶向治疗领域近 30 年的空白, 打破了传统的卵巢癌治疗模式, 扭转了既往卵巢癌患者“等待复发再治疗”的被动医疗模式, 为后续化疗争取了有利的时间间隔, 给卵巢癌患者带来了曙光, 掀起了卵巢癌维持治疗的新浪潮^[1,3]。那么是否所有卵巢癌患者都可以受益于 PARPi, 是否能够找到筛选出敏感人群的标志物, 本文就 PARPi 对上皮性卵巢癌的治疗进展进行综述, 以便合理选择靶向药物, 实现卵巢癌精准治疗。

1 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂的作用机制

靶向药物既可以作为化疗药物的增敏剂与化疗联

合应用, 又可以作为化疗后的维持治疗。许多抗肿瘤药物均会造成 DNA 损伤, DNA 损伤修复又会造成肿瘤的耐药及复发。那么如何通过抑制 DNA 损伤修复以期增强抗肿瘤药物的敏感性是我们研究的一个突破口, PARPi 是目前研究较热的一种 DNA 损伤修复抑制剂。PARPi 的作用机制不同于其他靶向药物, 其抗肿瘤作用不依赖于突变基因或蛋白的直接相互作用, 而是依赖于癌细胞 DNA 损伤修复机制的潜在缺陷。PARP 为一种检测和修复单链 DNA 损伤的酶, 在 DNA 损伤修复与细胞凋亡中发挥重要作用。PARPi 通过 PARP 抑制和 PARP 捕获 (Trapping 效应) 两种方式发挥作用。双链 DNA 损伤修复包括同源重组修复 (homologous recombination repair, HRR) 及非同源末端结合 (NHEJ) (经典通路 + 慢修复通路)。其中乳腺癌易感基因 (breast cancer susceptibility genes, BRCA) 是重要的卵巢癌抑癌基因, 其编码的蛋白质通过参与介导双链 DNA 的 HRR, 维持基因组的稳定性。BRCA 突变、HRR 通路上其他相关基因突变或其相关基因的表达遗传修饰均可能导致同源重组修复缺陷 (homologous recombination repair defects, HRD)。HRD 是 PARPi 的重要靶点。对于存在 HRD 的肿瘤细胞, 应用 PARPi 后, 受损 DNA 既不能进行碱基切除修复, 也不能进行高保真的双链修复, 最终导致肿瘤细胞死亡, PARPi 对存在 HRD 肿瘤细胞的选择性致死作用, 即合成致死效应。Coleman 等^[4] 研究显示对于铂敏感复发性卵巢癌, 与单纯化疗相比, 二次肿瘤细胞减灭术联合化疗 (其中 67% 达到完整切除) 无生存获益, 该研究结果颠覆了传统观念, 认为对复发性卵巢癌化疗比手术更重要, 化疗与其他靶向治疗联合应用可能是未来复发性卵巢癌的主要治疗手段。

2 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂分类

目前指南推荐的适用于卵巢癌的 PARPi 共有 3 种: 奥拉帕利 (olaparib)、芦卡帕利 (rucaparib)、尼拉帕利 (niraparib)。其中奥拉帕利是最早获批的, 目前中国大陆获批的应用于维持治疗的 PARPi 为奥拉帕利和尼拉帕利。下面分别介绍 3 种药物的临床研究进展。

2.1 奥拉帕利

奥拉帕利用于治疗体系或胚系突变的铂敏感复发的高级别浆液性卵巢癌最初在欧洲获批。通过 SOLO 系列研究, 逐次呈现了奥拉帕利在卵巢癌一线维持治疗、复发维持治疗以及多线化疗后替代治疗的疗效。奥拉帕利对复发性卵巢癌的治疗取得了史无前例的突破, SOLO-2 研究确认了 PARPi 在 BRCA 突变的铂敏感复发性卵巢癌患者中的疗效获益, 与安慰剂组相比, 奥拉帕利组显著延长了患者的 PFS。Ledermann 等^[5]证实了对铂敏感复发患者而言, 无论 BRCA 是否突变, 化疗缓解后均能从奥拉帕利维持治疗中获益, 且奥拉帕利有潜力在更多的卵巢癌患者中发挥作用。2018 年 5 月欧盟将奥拉帕利维持治疗的获益人群从 BRCA 突变型人群扩展为铂敏感性复发的卵巢癌患者^[5,6]。有研究表明奥拉帕利可能通过抑制 PI3K/AKT/m TOR 信号通路对卵巢癌细胞起抑制作用^[7]。SOLO-1 确认了奥拉帕利在具有 BRCA 突变的新诊断的卵巢癌一线维持治疗中的疗效^[8]。应用奥拉帕利维持治疗 2 年后停药, 观察发现奥拉帕利组 3 年无疾病进展的患者占 60.4%, 而安慰剂组仅为 26.9%。且亚组分析显示无论 BRCA 状态、手术时机、化疗结局及术后肿瘤负荷如何, 患者均能获益于奥拉帕利的一线维持治疗。随后 PAOLA-1 研究证实了奥拉帕利与贝伐珠单抗联合应用于卵巢癌患者的一线维持治疗, 对于 BRCA 突变及 HRD 阳性患者均获益明显^[9]。奥拉帕利的长期耐受性已经得到证实, 有研究显示 13% 的患者接受了至少 5 年的奥拉帕利维持治疗, 相比之下, 安慰剂组的耐受性仅为 1%。奥拉帕利组和安慰剂组的中位 PFS 差异约为 3 年^[10]。更有人提出, 3 线以上铂敏感复发患者可能出现铂过敏或不能耐受化疗的毒副作用, 奥拉帕利或能为此类患者的治疗提供一个新方向、新选择, 随着研究的不断深入, 对于复发性卵巢癌患者, 奥拉帕利或能取代非铂化疗。在安全耐受性方面, 奥拉帕利的不良反应及因不良反应导致减量、中断治疗甚至停药的发生率均低于尼拉帕利及芦卡帕利。体外试验表明奥拉帕利预处理后应用顺铂对肿瘤细胞的杀伤强于顺铂序贯奥拉帕利及奥拉帕利或顺铂的单药治疗。Yamamoto 等^[11]研究显示激活 Wnt 信号可介导高级别浆液性卵巢癌中 PARPi 的耐药, 为 PARPi 与 Wnt 抑制剂的联合应用提供了可能。PARPi 与其他抗肿瘤药物的联合应用或许能为卵巢癌患者带来更大的疗效获益^[12]。

2.2 尼拉帕利

尼拉帕利为一种口服的小分子强效 PARP 1/2 抑制剂, 和其他 PARPi 相比, 其捕获 DNA-PARP 复合物的能力最强。对于铂敏感复发应用标准含铂化疗后序贯 PARPi 维持治疗患者获益明显。NOVA 试验显示尼拉帕利适用于所有铂敏感复发性卵巢癌的维持治疗。其不受 BRCA1/2 突变及 HRD 的限制^[13-14]。AVANOVA 研究进一步揭示了尼拉帕利联合抗血管生成药物(贝伐珠单抗)相较于尼拉帕利单药治疗可进一步改善患者的 PFS^[15]。多种靶向药物联合治疗是目前卵巢癌治疗的必然趋势。复发性卵巢癌对含铂化疗产生耐药性, 其治疗方案选择往往受限, 尼拉帕利联合 Pembrolizumab 治疗复发性卵巢癌的临床疗效已初步得到证实^[16], 该研究纳入了晚期或转移性的三阴性乳腺癌或复发性卵巢癌妇女。其中卵巢癌患者共 62 例, 客观反应率为 18% (包括完全应答及部分应答); 疾病控制率为 65%。不同亚组之间的结果较一致(对于铂类化疗的敏感性、既往接受贝伐珠单抗、BRCA 突变状态及 HRD 生物标志物状态)。但其与尼拉帕利单药治疗及尼拉帕利与其他靶向药物的联合治疗的疗效及安全性对比还有待进一步研究。对于卵巢癌患者的一线维持治疗, SOLO-1 虽确定了奥拉帕利对具有 BRCA 突变患者的生存获益, 但是对于卵巢癌, 仅有 11% ~ 15% 的患者具有 BRCA 突变, 对于其他约 80% 的 BRCA 野生型的患者是否也能受益于 PARPi 呢? 有研究显示对于 HRD 阳性、BRCA 野生型的患者, 尼拉帕利单药治疗与奥拉帕利联合贝伐珠单抗对比患者获益相似。对于约 50% 的 HRD 阴性患者, PRIMA 研究已初步显示无论生物标志物状态如何, 对卵巢癌的一线维持治疗, 尼拉帕利均能显著改善患者的 PFS, 对 HRD 阴性患者而言, 应用尼拉帕利不仅改善 PFS, 同时为后续治疗创造机会^[17]。尼拉帕利为首个无论生物标志物状态如何都能显著改善患者 PFS 的 PARPi, 尤其对于 HRD 检测尚不成熟的今天, 尼拉帕利的应用市场更大。相较于其他两种 PARPi, 由于其半衰期较长, 降低给药频率, 患者依从性较好; 通过羧酸酯酶代谢, 减少了其他食物、药物对尼拉帕利在体内血药浓度的影响, 对于合并其他内科疾病的患者其安全性更高; 且尼拉帕利膜通透性高, 减少耐药^[18]。尼拉帕利单药推荐剂量为 300 mg/d。个体化给药方案调整 200 mg (体重 < 77 kg 或血小板基数 < $150 \times 10^9/L$) 与 300 mg 固定起始剂量相比, 疗效差异并不显著, 但不良反应事件发生率降低。

2.3 芦卡帕利

芦卡帕利是一种小分子 PARPi, 具有针对 PARP 1、2、3 的有效活性^[19], 多项临床试验均证实了芦卡帕利对高级别上皮性卵巢癌具有单药抗肿瘤活性^[20-22]。其先后被批准用于具有 BRCA 突变的二线或以上化疗的卵巢癌患者的治疗、铂敏感复发卵巢癌患者的维持治疗,

而不论 BRCA 是否突变。体外试验表明芦卡帕利对 PARP 1 和 PARP 2 的 IC₅₀ 均低于奥拉帕利^[19, 23], Coleman 等^[22]研究显示在伴有 BRCA 突变的铂敏感复发性卵巢癌中,芦卡帕利较安慰剂组能显著提高患者的 PFS。有研究显示对 HRD 的卵巢癌患者,芦卡帕利有较好的临床效果。Kristeleit 等^[24]的研究中纳入了 42 例 BRCA1/2 突变的铂敏感性复发高级别浆液性卵巢癌患者,其对芦卡帕利的客观反应率为 59.5%。相关毒性和药代动力学研究表明,芦卡帕利 600 mg 每天两次是安全可控的,是未来研究的安全剂量^[25]。关于应用芦卡帕利的不良反应(恶心、呕吐、乏力、贫血及变应性鼻炎等)大多发生在治疗早期,多为短暂的,可经对症治疗或中断剂量纠正^[20]。但应用芦卡帕利后人体内源性损伤不能修复,长期累积可能会诱发新的疾病,甚至致癌。有研究显示经芦卡帕利治疗后有诊断为骨髓增生异常综合征和急性髓细胞性白血病的案例。

3 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂安全性

在安全性方面,Janlite M S 等^[26]报道指出应用奥拉帕利后导致严重叶酸缺乏,PARP 2 影响红系祖细胞的分化及红细胞的寿命,由此导致的贫血,可通过剂量调整、输血、口服二价铁化合物及维生素 B₁₂ 改善。PARPi 可抑制巨核细胞的分化和成熟,因此血小板减少是 PARPi 的靶向毒性^[27]。另一种 PARPi: Pamiparib (BgB-290)由于其可穿透血脑屏障、口服生物利用度较高等优势,未来可能造福于更多的卵巢癌患者^[28],但其是否会继发脑转移等有待于近一步研究。基于此,我们应对使用 PARPi 的患者进行主动治疗管理:治疗前评估,规范化检测及不良反应的处理。治疗初期快速进行个体化的剂量调整可有效降低不良反应的发生率,有利于长期治疗。关于初次使用 PARPi 后再次使用 PARPi 的应用研究提示:既往使用 PARPi 的相关反应与后续使用的不良反应并无明显相关性。既往使用 PARPi 并不一定会对其后续产生耐药。PARPi 可显著延长患者生存期,且应用 PARPi 需长期随访,因此有学者提出未来可将卵巢癌作为一种慢性病管理。

4 总结与展望

既往 PARPi 的应用多基于 BRCA 基因的突变与否,目前越来越多的临床研究显示 PARPi 的适应证已不仅仅局限于 BRCA 基因的突变。随着基因检测的深入研究,靶向治疗的进展日新月异,新的生物标志物的发现将不断丰富现有的治疗手段,通过针对性、联合治疗手段将给患者带来更大获益,随之而来问题也逐渐凸显,比如 PARPi 与其他抗肿瘤药物联合应用的效果如何及其毒副反应叠加问题、PARPi 耐药及耐药机制,应用 PARPi 维持治疗疾病进展的后续治疗等,这些都是 PARPi 临床研究中值得深入探究的问题。Mensah

等^[29-30]研究显示不同给药途径可提高疗效并降低耐药。为了促进卵巢癌药物治疗的研究,我们应鼓励患者进行临床试验。Barber 等^[31]研究认为 PARPi 耐药的可能机制是 BRCA 突变逆转或二次突变恢复 HRR 通路。PARPi 的临床应用与生物标志物密切相关,遗传咨询及基因检测应贯穿于卵巢癌的全程治疗,筛查优势人群,合理选择 PARPi,避免无谓用药,减轻患者负担^[32-33]。将作用于不同抗肿瘤通路的药物联合应用可能产生协同抗肿瘤效应^[34],有研究显示应用尼拉帕利后肿瘤组织中淋巴细胞增多,尼拉帕利可将冷肿瘤转变为热肿瘤,基于此,尼拉帕利与免疫抑制剂联合应用的效果也值得期待。如何使 PARPi 的获益最大化是我们探索的目标,如何预防和逆转耐药成为我们面临的新挑战,如何实现卵巢癌患者的全程化管理及精准医疗有待于我们进一步的探索。抗癌之路任重而道远,需要患者与医生并肩作战。

【参考文献】

- [1] O'malley D M. New therapies for ovarian cancer [J]. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN, 2019, 17 (5): 619-621.
- [2] Foote J R, Alvarez-Secord A, Liang M-i, et al. Bevacizumab, TKI, or PARPi? A targeted approach using composite value-based endpoints and biomarkers to individualize care for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (PSROC) [J]. Gynecologic Oncology, 2018, 149: 10-11.
- [3] Mateo J, Lord C J, Serra V, et al. A decade of clinical development of PARP inhibitors in perspective [J]. Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology, 2019, 30(9): 1437-1447.
- [4] Coleman R L, Spirtos N M, Enserro D, et al. Secondary surgical cytoreduction for recurrent ovarian cancer [J]. The New England Journal of Medicine, 2019, 381(20): 1929-1939.
- [5] Ledermann J A, Pujade-Lauraine E. Olaparib as maintenance treatment for patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer [J]. Therapeutic Advances in Medical Oncology, 2019, 11:175883591984975.
- [6] Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial [J]. The Lancet. Oncology, 2014, 15(8): 852-861.
- [7] 马艳英,袁博,赵文伯,等. 奥拉帕尼对卵巢癌 SKOV3 细胞 PI3K/AKT/m TOR 信号通路的影响 [J]. 中国药理学杂志, 2019, 54(1):36-41.
- [8] Miller R E, Crusz S M, Ledermann J A. Olaparib maintenance for first-line treatment of ovarian cancer; will SOLO1 reset the standard of care? [J]. Future Oncology (London, England), 2019, 15 (16): 1845-1853.
- [9] Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer [J]. The New England Journal of Medicine, 2019, 381(25): 2416-2428.

- [10] Jiang Xuan, Li Weihua, LI Xiaoying, et al. Current status and future prospects of PARP inhibitor clinical trials in ovarian cancer [J]. *Cancer Management and Research*, 2019, 11: 4371-4390.
- [11] Yamamoto T M, McMellen A, Watson Z L, et al. Activation of Wnt signaling promotes olaparib resistant ovarian cancer [J]. *Molecular Carcinogenesis*, 2019, 58(10): 1770-1782.
- [12] Washington C R, Richardson D L, Moore K N. Olaparib in the treatment of ovarian cancer [J]. *Future Oncology* (London, England), 2019, 15(30): 3435-3449.
- [13] Mirza M R, Monk B J, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in Platinum-Sensitive, recurrent ovarian cancer [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2016, 375(22): 2154-2164.
- [14] Matulonis U A, Walder L, Nøttrup T J, et al. Niraparib maintenance treatment improves time without symptoms or toxicity (TWiST) versus routine surveillance in recurrent ovarian cancer; a TWiST analysis of the ENGOT-OV16/NOVA trial [J]. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2019, 37(34): 3183-3191.
- [15] Mirza M R, Åvall Lundqvist E, Birrer M J, et al. Niraparib plus bevacizumab versus niraparib alone for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (NSGO-AVANOVA2/ENGOT-ov24): a randomised, phase 2, superiority trial [J]. *The Lancet. Oncology*, 2019, 20(10): 1409-1419.
- [16] Konstantinopoulos P A, Waggoner S, Vidal G A, et al. Single-Arm phases 1 and 2 trial of niraparib in combination with pembrolizumab in patients with recurrent Platinum-Resistant ovarian carcinoma [J]. *JAMA Oncology*, 2019, 5(8): 1141-1149.
- [17] González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2019, 381(25): 2391-2402.
- [18] Vanacker H, Romeo C, Ray-Coquard I. Current role of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors: which poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor and when? [J]. *Current Opinion in Oncology*, 2019, 31(5): 394-403.
- [19] 陈本川. 治疗晚期卵巢癌新药——芦卡帕尼(rucaparib) [J]. *医药导报*, 2017, 36(5): 590-592, 后插 1-后插 2, 封 3.
- [20] Colombo I L, Lheureux S, Oza A M. Rucaparib: a novel PARP inhibitor for BRCA advanced ovarian cancer [J]. *Drug Design Development and Therapy*, 2018, 12: 605-617.
- [21] Swisher E M, Lin K-k, Oza A M, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (Ariel2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial [J]. *The Lancet. Oncology*, 2017, 18(1): 75-87.
- [22] Coleman R L, Oza A M, Lorusso D, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to Platinum therapy (Ariel3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet* (London, England), 2017, 390(1106): 1949-1961.
- [23] Shapiro G I, Kristeleit R S, Burris H, et al. Pharmacokinetic study of rucaparib in patients with advanced solid tumors [J]. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 2019, 8(1): 107-118.
- [24] Kristeleit R, Shapiro G I, Burris H A, et al. A phase I-II study of the oral PARP inhibitor rucaparib in patients with germline BRCA1/2-Mutated ovarian carcinoma or other solid tumors [J]. *Clinical Cancer Research*, 2017, 23(15): 4095-4106.
- [25] Dal Molin G Z, Omatsu K, Sood A K, et al. Rucaparib in ovarian cancer: an update on safety, efficacy and place in therapy [J]. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 2018, 10: 1758835918778483.
- [26] Jamile M S, Usha L, Richardson K J, et al. Olaparib-induced severe folate deficiency in a patient with advanced ovarian cancer [J]. *Journal of Oncology Practice*, 2019, 15(7): 405-407.
- [27] Ostby S, Smith H J, Leath C A. Pyridoxine for prevention and treatment of PARP inhibitor induced nausea and vomiting [J]. *Gynecologic Oncology Reports*, 2019, 29: 123-125.
- [28] Friedlander M, Meniawy T, Markman B, et al. Pamiparib in combination with tislelizumab in patients with advanced solid tumours: results from the dose-escalation stage of a multicentre, open-label, phase 1a/b trial [J]. *The Lancet. Oncology*, 2019, 20(9): 1306-1315.
- [29] 李克敏, 尹如铁. 聚(ADP-核糖)聚合酶抑制剂耐药机制的研究进展 [J]. *华西药理学杂志*, 2019, 34(2): 183-186.
- [30] Mensah L B, Morton S W, Li Jiahe, et al. Layer-by-layer nanoparticles for novel delivery of cisplatin and PARP inhibitors for platinum-based drug resistance therapy in ovarian cancer [J]. *Bioengineering & Translational Medicine*, 2019, 4(2): e10131.
- [31] Barber L J, Sandhu S, Chen Lin-a, et al. Secondary mutations in BRCA2 associated with clinical resistance to a PARP inhibitor [J]. *Journal of Pathology*, 2013, 229(3): 422-429.
- [32] Noordermeer S M, Van Attikum H. PARP inhibitor resistance: a Tug-of-War in BRCA-Mutated cells [J]. *Trends in Cell Biology*, 2019, 29(10): 820-834.
- [33] Tomao F, Panici P B, Tomao S. RE: Universal tumor DNA BRCA1/2 testing of ovarian cancer: prescreening PARPi treatment and genetic predisposition [J]. *Journal of the National Cancer Institute*, 2020, 112(4): 423-424.
- [34] Przybycinski J, Nalewajska M, Marchelek-Mysliwiec M, et al. Poly-ADP-ribose polymerases (PARPs) as a therapeutic target in the treatment of selected cancers [J]. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 2019, 23(9): 773-785.

(收稿日期:2020-01-04 编辑:吕永胜)