

• 诊疗安全共识 •

前列腺癌 PARP 抑制剂安全管理共识

(中国医疗保健国际交流促进会泌尿外科学分会,中国研究型医院学会泌尿外科学专业委员会,中国抗癌协会中西整合前列腺癌专业委员会,中国抗癌协会泌尿肿瘤整合康复专业委员会)

关键词:多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂;前列腺癌;不良反应管理

中图分类号:R737.25

文献标志码:A

DOI:10.3969/j.issn.1009-8291.2025.07.002

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是全球第二常见的男性恶性肿瘤,每年新发病例超过 140 万,死亡病例超过 37 万,而我国 PCa 发病率及病死率近年来也呈上升趋势^[1-2]。大多 PCa 患者经治疗最终会进展为转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)。在转移性 PCa 中,约有 20%~30% 患者发生细胞 DNA 同源重组修复(homologous recombination repair, HRR)基因突变^[3-5]。携带 HRR 突变的患者往往预后不佳,接受内分泌治疗后进展为 mCRPC 的时间和总生存时间较短^[6-9]。

在 HRR 缺陷型细胞中,抑制多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶[(ADP-ribose) polymerase, PARP]可导致 DNA 复制叉塌陷无法修复或依赖容易错配的非同源末端连接途径修复,促进细胞死亡,这也被称为 PARP 抑制和 HRR 缺陷的“合成致死机制”^[10-11]。多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂[poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, PARPi]是一种靶向作用于 DNA 损伤修复(DNA damage repair, DDR)途径的新型抗肿瘤药物,通过直接抑制 PARP 活性和 PARP 捕获效应两种途径阻止 DNA 修复,造成大量 DNA 损伤累积,引起细胞死亡^[10]。近年来 PARPi 在 mCRPC 人群中进行了广泛的临床研究,结果显示此类药物可改善患者的无影像学进展生存时间等临床结局^[12-20]。基于关键临床研究结果,目前已有奥拉帕利、卢卡帕利、尼拉帕利、他拉唑帕利等 4 个 PARPi 药物在国内外获批用于 mCRPC 患者的治疗^[21-27]。此外还有氟唑帕利、帕米帕利、veliparib、saruparib 等药物在转移性 PCa 人群中开展了临床试验,但尚未获批适应证。

随着 PARPi 临床应用的推广,此类药物的一些特征性不良反应引起了广泛关注。目前有必要基于现有临床研究证据,结合临床专家经验,形成 PARPi 治疗 PCa 安全管理中国专家共识,以增进临床医生对其不良反应的了解,促进规范管理。

收稿日期:2024-12-13

修回日期:2025-04-11

1 医院和科室开展 PARPi 治疗的条件保障

1.1 组织架构 PARPi 治疗应在配备泌尿外科专科医生和专科护士的医院开展。建议医院应配置包括泌尿外科、肿瘤内科、病理科、血液科、消化内科、内分泌科、心内科、呼吸科、肾内科、放射科、药剂科、检验科在内的多学科诊疗团队(multidisciplinary team, MDT)。

1.2 人员保障 开展 PARPi 治疗的科室应配备经过专业培训的专科医生和护士。泌尿外科医生应具备抗肿瘤药物的使用经验,熟练掌握 PARPi 治疗适应证及治疗方案,可与临床药师合作,指导患者个体化进行药物剂量的选择和调整,并进行疗效评估、不良反应监测和处理。

1.3 医患沟通与患者管理 专科医生应在用药前向患者及其家属充分告知治疗适应证、治疗方案和用药剂量、随访计划、常见和严重不良反应的表现和发生时期等。科室应建立患者档案,对患者进行系统性的全程管理,包括患者教育、门诊随访、电话和网络随访等,监测 PARPi 治疗 PCa 患者的疗效、不良反应症状和体征、实验室检查异常和用药依从性。

专家共识推荐: 开展 PARPi 治疗的医院应配备经过充分培训的泌尿肿瘤专科医生和专科护士,建议建立完善的 MDT 诊疗模式和转诊机制。专科医生在使用 PARPi 前,应向患者及其家属充分告知治疗适应证、治疗计划和可能发生的不良反应,对患者进行全程管理。

2 实施操作

2.1 用药前患者评估 奥拉帕利、尼拉帕利/阿比特龙片用于 mCRPC 患者之前,必须确认患者存在胚系和/或体细胞 BRCA1/2 突变;他拉唑帕利用于 mCRPC 患者之前,必须确认患者存在 HRR 突变。在用药前还应评估患者的体能状态、血常规、血生化检查(肝肾功能、血脂、电解质)、血压、心电图,以及合并症和合并用药情况。

2.2 用药方法和疗效评估 目前已上市的 PARPi 均为

口服剂型,应在有抗肿瘤药物使用经验的医生的指导下,基于患者基线情况选择合适的剂量(详见“3.2.1”)。

专家共识推荐:推荐 PCa 患者进行基因检测,评估及了解 HRR 突变和合并突变情况,充分确认不同 PARPi 的适应证;评估患者的体能状态、器官功能、合并症和合并用药情况后,应当在有抗肿瘤药物使用经验的医生的指导下使用 PARPi。

3 临床风险事件的管理和控制

PARPi 引起不良反应的原因包括在靶和脱靶效应。在靶效应与其治疗机制和 PARP 蛋白家族的其他生理学作用有关^[28],此类不良反应包括骨髓抑制、继发性骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)和急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)等^[28-31]。脱靶效应是指不同 PARPi 对其他激酶的作用,例如尼拉帕利对 DYRK1、hERG 和 DAT 的抑制作用可能与高血压、心律失常和神经系统不良反应有关;卢卡帕利对 PIM3 和 MATE1/2 的抑制作用可能与高脂血症、肌酐升高等不良反应有关^[30,32-33]。此外,不同药物通过细胞色素 P450 酶(cytochromes P450, CYP)途径代谢的情况不同,可对药物相互作用造成影响^[28]。

3.1 常见 PARPi 的不良反应

3.1.1 全身性不良反应 疲劳或乏力是一种 PARPi 治疗的“类效应”,可见于接受任何 PARPi 治疗的患者。

3.1.2 血液系统不良反应 主要包括贫血、血小板减少、中性粒细胞减少等。mCRPC 人群随机对照研究的荟萃分析结果显示,PARPi 治疗期间 3~4 级贫血、血小板减少和中性粒细胞减少的发生率分别为 24.1%、6.7% 和 5.2%^[34]。不同 PARPi 在血液系统不良反应发生率和严重程度等方面存在一定差异。例如在 GALAHAD 研究中,接受尼拉帕利单药治疗的患者 3~4 级贫血(32.8%)和血小板减少(16.3%)发生率较高^[20]。在 TALAPRO-2 研究中,接受他拉唑帕利联合恩扎卢胺治疗的 HRR 突变 mCRPC 患者中,3~4 级贫血发生率为 40.9%,但仅 4% 的患者因贫血停用他拉唑帕利^[15]。值得注意的是,TALAPRO-2 研究中基线时已有 50% 的患者存在 1~2 级贫血^[15],这一基础因素可能影响临床试验过程中观察到的贫血发生率。他拉唑帕利联合恩扎卢胺的患者基线与骨髓抑制相关性模型评估也指出,存在基线血红蛋白和基线体质量均为 ≥3 级贫血和其他 ≥3 级血细胞减少等不良事件发生的影响因素^[35]。

3.1.3 消化系统不良反应 恶心、呕吐、食欲减退、

腹泻、便秘等消化系统不良反应在接受任何 PARPi 治疗的患者中均较常见,绝大多数为轻中度,3~4 级不良反应少见^[13,15-20]。此外,在部分接受 PARPi 治疗的患者中观察到血清转氨酶升高的现象,但通常不伴胆红素升高或黄疸症状。TRITON3 研究显示,接受卢卡帕利治疗的 mCRPC 患者中,约 27% 出现谷丙转氨酶/谷草转氨酶(glutamic pyruvic transaminase/glutamic oxalacetic transaminase, ALT/AST)升高(其中 5% 为 3~4 级)^[19]。MAGNITUDE 研究中,接受尼拉帕利/阿比特龙片治疗的患者亦发生血清转氨酶升高^[16]。此外,氟唑帕利的临床研究也显示,在接受该药单药治疗的复发性卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌患者中,ALT 升高的发生率为 10.5%^[36]。

3.1.4 呼吸系统不良反应 在接受 PARPi 治疗的 mCRPC 患者中咳嗽和呼吸困难的发生率均为 10% 左右,大多为轻中度,3~4 级 ≤ 2%^[13,16-19]。在接受奥拉帕利治疗的患者中,非感染性肺炎的发生率为 0.8%^[23]。呼吸困难可能与贫血有关,但如果同时出现咳嗽、发热或胸部影像学检查异常等表现,应进一步检查^[37-38]。

3.1.5 心血管系统不良反应 MAGNITUDE 研究显示,接受尼拉帕利/阿比特龙片治疗的 mCRPC 患者中高血压发生率为 31%(其中 3 级:15%),心律失常发生率为 12%(其中 3 级:2%)^[16,39]。尼拉帕利引起高血压等心血管毒性的机制可能与其影响多巴胺和去甲肾上腺素代谢功能有关^[28]。PROfound 和 PROpel 研究汇总数据显示,奥拉帕利治疗组中约 8% 的 mCRPC 患者出现静脉血栓栓塞(venous thrombus embolism, VTE),6% 的患者出现肺栓塞^[21]。考虑到晚期肿瘤患者本身存在较高的静脉血栓栓塞风险,且受试者在入组前曾接受或入组后持续接受雄激素剥夺治疗(androgen deprivation treatment, ADT)治疗,可能导致静脉血栓栓塞风险升高,PARPi 治疗期间应尤其警惕这一严重不良反应的发生。

3.1.6 其他不良反应 在 TRITON3 研究中经卢卡帕利治疗的 mCRPC 患者中约 19% 出现血清肌酐升高,但未出现明显的药物性肾损伤^[19]。在氟唑帕利用于其他实体瘤患者的临床研究中,血清肌酐升高的发生率为 21.1%^[36]。此外,在其他实体瘤人群的临床试验中观察到接受卢卡帕利治疗的患者胆固醇升高发生率为 40%~84%,主要为轻中度升高^[28],但暂未在 mCRPC 人群中观察到这一现象。

各临床试验中报道的 PARPi 血液学和非血液学常见不良反应及其发生率汇总详见表 1。

表 1 不同 PARPi 单药治疗或联合治疗的血液学和非血液学不良事件发生率^a (%)

| 不良反应 | 奥拉帕利+阿比 特龙(一线) ^[13] | | 奥拉帕利单药 (后线) ^[17] | | 卢卡帕利单药 (后线) ^[19] | | 他拉唑帕利+恩扎卢胺 (一线) ^[15] | |
|--------------|-----------------------------------|---------|--------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|----------------------------|------------------------------------|------------------------|
| | 所有 级别 | ≥3 级 | 所有 级别 | ≥3 级 | 所有级别 | ≥3 级 | 所有级别(全人群/ HRR 突变人群) | ≥3 级(全人群/ HRR 突变人群) |
| | | | | | | | | |
| 全身性 | | | | | | | | |
| 疲劳/乏力 | 39.0 | 3.0 | 41.0 | 3.0 | 61.0 | 7.0 | 34.0/33.0 | 4.0/2.0 |
| 血液系统 | | | | | | | | |
| 贫血 | 50.0 | 16.0 | 46.0 | 21.0 | 47.0 | 24.0 | 66.0/65.0 | 46.0/41.0 |
| 中性粒细胞减少 | NR | NR | NR | NR | 14.0 | 7.0 | 36.0/32.0 | 18.0/19.0 |
| 血小板减少 | NR | NR | NR | NR | 19.0 | 6.0 | 25.0/25.0 | 7.0/7.0 |
| 消化系统 | | | | | | | | |
| 恶心 | 31.0 | <1.0 | 41.0 | 1.0 | 50.0 | 3.0 | 21.0/21.0 | <1.0/2.0 |
| 食欲减退 | 17.0 | 1.0 | 30.0 | 1.0 | 36.0 | <1.0 | 22.0/20.0 | 1.0/1.0 |
| 腹泻 | 21.0 | 1.0 | 21.0 | <1.0 | 31.0 | 1.0 | 14.0/12.0 | <1.0/0 |
| 呕吐 | 16.0 | 2.0 | 18.0 | 2.0 | 24.0 | 1.0 | NR | NR |
| 便秘 | 19.0 | 0 | 18.0 | 0 | 27.0 | 1.0 | 18.0/13.0 | <1.0/0 |
| 肝脏转氨酶升高 | NR | NR | NR | NR | 27.0 | 5.0 | NR | NR |
| 呼吸系统 | | | | | | | | |
| 咳嗽 | 12.0 | 0 | 11.0 | 0 | 9.0 | 1.0 | NR | NR |
| 呼吸困难 | NR | NR | 10.0 | 2.0 | 16.0 | <1.0 | 10.0/NR | <1.0/NR |
| 心血管系统 | | | | | | | | |
| 高血压 | 15.0 | 4.0 | NR | NR | 6.0 | 2.0 | 14.0/18.0 | 5.0/8.0 |
| 静脉血栓栓塞 | 7.3 | 6.8 | NR | NR | 1.0 ^b | NR | 4.0/3.5 | NR/NR |
| 肺栓塞 | 7.0 | NR | 4.0 | NR | 3.0 | NR | 3.0/2.0 | 2.3/1.5 |
| 泌尿系统 | | | | | | | | |
| 血清肌酐升高 | NR | NR | NR | NR | 19.0 | 0 | NR | NR |
| 不良反应 | 他拉唑帕利单药(后线) ^[18] | | | 尼拉帕利+阿比特龙(一线) ^[16,40] | | 尼拉帕利单药(后线) ^[20] | | |
| | 所有级别 | ≥3 级 | 所有级别 | ≥3 级 | 所有级别 | ≥3 级 | 所有级别 | ≥3 级 |
| 全身性 | | | | | | | | |
| 疲劳/乏力 | 20.0/24.0 | 2.0/4.0 | 26.4/15.6 | 3.3/0.5 | 36.7 | 6.6 | | |
| 血液系统 | | | | | | | | |
| 贫血 | 49.0 | 31.0 | 46.2 | 29.7 | 53.9 | 32.8 | | |
| 中性粒细胞减少 | 17.0 | 8.0 | 13.7 | 6.6 | 19.0 | 9.7 | | |
| 血小板减少 | 19.0 | 9.0 | 21.2 | 6.6 | 34.3 | 16.3 | | |
| 消化系统 | | | | | | | | |
| 恶心 | 33.0 | 2.0 | 23.6 | 0.5 | 58.5 | 5.2 | | |
| 食欲减退 | 28.0 | 3.0 | 14.2 | 0.5 | 32.2 | 2.8 | | |
| 腹泻 | 17.0 | 0 | NR | NR | NR | NR | | |
| 呕吐 | 14.0 | 2.0 | 13.2 | 0.5 | 38.4 | 3.5 | | |
| 便秘 | 18.0 | 1.0 | 30.7 | 0 | 34.9 | 2.0 | | |
| 肝脏转氨酶升高 | 7.0 | 2.0 | NR | NR | NR | NR | | |
| 呼吸系统 | | | | | | | | |
| 咳嗽 | NR | NR | NR | NR | NR | NR | | |
| 呼吸困难 | 14.0 | 2.0 | 16.0 | 1.9 | NR | NR | | |
| 心血管系统 | | | | | | | | |
| 高血压 | 5.0 | 3.0 | 31.1 | 14.6 | NR | NR | | |
| 静脉血栓栓塞 | NR | NR | NR | NR | NR | NR | | |
| 肺栓塞 | 6.0 | 5.0 | 4.7 | 3.3 | NR | NR | | |
| 泌尿系统 | | | | | | | | |
| 血清肌酐升高 | NR | NR | NR | NR | NR | NR | | |

^a尼拉帕利一线治疗Ⅲ期 MAGNITUDE 研究中不良事件基于 CTCAE V5 标准评估,其余研究中基于 CTCAE V4.03 标准评估;^b深静脉栓塞;NR:未报告;PARPi:多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂。

专家共识推荐:应充分认识和了解 PARPi 带来的不良反应,重点关注血液系统不良反应,并熟悉不同 PARPi 特定的不良反应。

3.2 PARPi 不良反应管理 PARPi 治疗相关不良反应管理的总体原则包括预防、评估不良反应级别、

表 2 不同 PARPi 在 mCRPC 患者人群中的安全剂量

| 项目 | 奥拉帕利 ^[21-22] | 卢卡帕利 ^[19,23] | 他拉唑帕利 ^[14,18,26] | 尼拉帕利 ^[20,23] | 氟唑帕利 ^{[36]a} |
|------------------|---|---|--|--|-----------------------|
| mCRPC 患者研究中的临床剂量 | 300 mg BID | 600 mg BID | 0.5 mg QD(联合)/1 mg QD(单药) | 200 mg QD(联合)/300 mg QD(单药) | 150 mg BID |
| 肾功能损害患者剂量调整 | 中度肾功能损害(肌酐清除率 31 ~ 50 mL/min): 200 mg BID; 重度肾功能损害或终末期肾病患者(肌酐清除率 ≤ 30 mL/min): 无临床数据, 不推荐 | 肌酐清除率 < 30 mL/min 或需要透析的患者: 无临床数据, 不推荐 | 中度肾功能损害(肌酐清除率 30 ~ 59 mL/min): 0.35 mg QD(联合)/0.75 mg QD(单药); 重度肾功能损害(肌酐清除率 15 ~ 29 mL/min): 0.25 mg QD(联合)/0.5 mg(单药) | 监测重度肾功能损害患者不良反应增加 | 中重度肾功能损害: 无临床数据, 不推荐 |
| 肝功能损害患者剂量调整 | 重度肝功能损害(Child-Pugh C): 无临床数据, 不推荐 | 重度肝功能损害(总胆红素 > 3 × ULN, 任意 AST): 无临床数据, 不推荐 | 无需剂量调整 | 中重度肝功能损害(总胆红素 > 1.5 × ULN, 任意 AST): 避免使用 | 中重度肝功能损害: 无临床数据, 不推荐 |

^a氟唑帕利仍处于临床研究阶段, 尚未获批前列腺癌治疗适应证; ULN: 正常值上限; AST: 天门冬氨基转氨酶; mCRPC: 转移性去势抵抗性前列腺癌; PARPi: 多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂; BID: 2 次/d; QD: 1 次/d。

3.2.2 PARPi 剂量调整原则 一旦发生 PARPi 治疗相关不良反应, 应基于常用的 CTCAE V4.03 标

根据不良反应严重程度进行药物剂量调整和对症处理。

3.2.1 PARPi 初始剂量 PARPi 治疗时应根据患者肝肾功能状态调整初始剂量, 以避免严重不良反应发生(表 2)。

表 3 PARPi 不良反应的剂量调整原则^[42-44]

| 级别 | 处理原则 |
|-------|---|
| 1 级 | ①继续 PARPi 治疗; ②必要时给予支持治疗 |
| 2 级 | ①继续 PARPi 治疗; ②若经过支持治疗后, 不良反应仍未得到控制, 可考虑暂停 PARPi 治疗或降低剂量 |
| 3~4 级 | ①暂停 PARPi 治疗, 直至不良反应恢复至 1 级或更好; ②如暂停 PARPi 治疗, 恢复治疗时考虑降低剂量; ③如 PARPi 已经减至最低治疗剂量时 3~4 级不良反应仍持续, 则终止 PARPi 治疗 |

PARPi: 多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂。

表 4 不同 PARPi 的推荐剂量及减量阶梯

| 项目 | 奥拉帕利 ^[21-22] | 卢卡帕利 ^[19,23] | 他拉唑帕利 ^[14,16,26] | 尼拉帕利 ^[20,24] | 氟唑帕利 ^{[36]a} |
|------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| mCRPC 患者研究中的临床剂量 | 300 mg BID | 600 mg BID | 0.5 mg QD(联合)/1 mg QD(单药) | 200 mg QD(联合)/300 mg QD(单药) | 150 mg BID |
| 第 1 次减量 | 250 mg BID | 500 mg BID | 0.35 mg QD(联合)/0.75 mg QD(单药) | 100 mg QD(联合)/200 mg QD(单药) | 100 mg BID |
| 第 2 次减量 | 200 mg BID | 400 mg BID | 0.25 mg QD(联合)/0.5 mg QD(单药) | —/100 mg QD(单药) | 50 mg BID |
| 第 3 次减量 | — | 300 mg BID | 0.1 mg QD(联合)/0.25 mg QD(单药) | — | — |
| 不良反应仍未得到控制 | 停药 | 停药 | 停药 | 停药 | 停药 |

^a氟唑帕利仍处于临床研究阶段, 尚未获批前列腺癌治疗适应证; “—”代表不适用; mCRPC: 转移性去势抵抗性前列腺癌; PARPi: 多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂; BID: 2 次/d; QD: 1 次/d。

3.2.3 PARPi 合并用药管理 不同 PARPi 的药物代谢途径和对代谢酶的影响各异,对于合用多种药物的患者,应注意药物相互作用(表 5)^[45]。

表 5 PARPi 的药物相互作用^[15,22-24,26,36,45]

| 合用药物 | | PARPi | | | | |
|--------------|------|-------|------|-------|------------|------|
| 药物类型 | 药物举例 | 奥拉帕利 | 卢卡帕利 | 他拉唑帕利 | 尼拉帕利/阿比特龙片 | 氟唑帕利 |
| 强效 CYP3A 抑制剂 | 伊曲康唑 | × | ○ | ○ | ○ | × |
| 中效 CYP3A 抑制剂 | 氟康唑 | × | ○ | ○ | ○ | × |
| 强效 CYP3A 诱导剂 | 利福平 | × | ○ | ○ | × | × |
| 中效 CYP3A 诱导剂 | 依非韦伦 | × | ○ | ○ | ○ | × |
| P-gp 抑制剂 | 维拉帕米 | △ | △ | △ | △ | ○ |
| P-gp 诱导剂 | 利福平 | △ | △ | △ | △ | ○ |
| BCRP 抑制剂 | 吉非替尼 | ○ | ○ | △ | ○ | ○ |
| CYP1A2 底物 | 咖啡因 | ○ | × | ○ | △ | △ |
| CYP2B6 底物 | 奥氮平 | △ | ○ | ○ | ○ | △ |
| CYP2C8 底物 | 罗格列酮 | ○ | ○ | ○ | △ | ○ |
| CYP2C9 底物 | 华法林 | ○ | × | ○ | △ | ○ |
| CYP2C19 底物 | 奥美拉唑 | ○ | × | ○ | △ | ○ |
| CYP3A 底物 | 咪达唑仑 | △ | × | ○ | △ | △ |
| CYP2D 底物 | 右美沙芬 | ○ | ○ | ○ | × | ○ |
| P-gp 底物 | 塞来昔布 | △ | △ | ○ | △ | ○ |

○:允许合用;△:谨慎合用(加强监测和/或减少剂量);×:避免合用;^a如果必须合用,应适当减少 PARPi 剂量;^b如果必须合用,应适当减少合用药物剂量;PARPi:多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂。

专家共识推荐:建议基于患者用药前肝肾功能水平及合并用药情况,合理选择 PARPi,避免联合药物的相互作用带来的不良影响,并使用安全剂量起始治疗。一旦发生 PARPi 治疗相关不良反应,建议根据不良反应严重程度,合理调整药物剂量。

3.2.4 不良反应监测 不同 PARPi 的不良反应监测要点和监测频率略有差异。在血液学不良反应的监测方面,接受奥拉帕利、卢卡帕利和他拉唑帕利治疗的患者建议基线和其后每个月检测 1 次血常规^[21-23,26-27]。接受氟唑帕利治疗的患者建议基线和治疗开始后最初 3 个月内每两周检测 1 次血常规,之后应定期监测^[36]。接受尼拉帕利/阿比特龙片治疗的患者建议在治疗后最初 1 个月内每周检测 1 次血常规,其后 2 个月内每 2 周检测 1 次,之后每个月检测 1 次直至治疗 1 年,其后每 2 个月 1 次或根据临床需求进行检测^[24-25]。

此外,基于不同 PARPi 的安全性特征,建议接受奥拉帕利治疗的患者监测 VTE(包括肺栓塞)的症状和体征^[21-22];对于接受尼拉帕利/阿比特龙片治疗的患者,建议在治疗开始后最初 2 个月内监测高血压、低钾血症和液体潴留(至少每周评估 1 次,有相关基

础疾病的患者提高监测频率),其后每个月监测 1 次;基线和治疗开始后最初 3 个月内每 2 周检测 1 次 ALT、AST 和胆红素,其后每月检测 1 次,如果发现异常应提高监测频率^[24-25]。

专家共识推荐:建议充分了解所选药物,并按照一定频率进行症状、体征及血液学等监测;重视药物带来的特征性不良反应,包括联用药物的不良反应。

3.3 PARPi 不良事件处置

3.3.1 全身性不良反应 在接受 PARPi 治疗的患者中疲劳很常见,但大多数出现重度疲劳者在治疗 1 个月后症状改善,少数患者可能出现随治疗时间延长而疲劳症状加重的情况^[43-44]。建议每次就诊时应关注患者的疲劳症状,并排除贫血、抑郁、失眠、甲状腺功能减退等因素^[42]。

对于出现轻中度疲劳者,鼓励其平衡运动和休息,考虑非药物干预(按摩疗法、心理干预),适度治疗抑郁、睡眠障碍和营养缺乏^[42-44]。对于出现重度疲劳者,应暂停 PARPi 治疗直至恢复至≤1 级;再次启用 PARPi 时可使用原剂量,如果症状再次出现,则应减少剂量^[44]。

专家共识推荐:随访时注意关注患者疲劳症状,

如有相关症状,在排除其他原因后,轻中度疲劳者考虑非药物干预,重度疲劳者适当暂停 PARPi 治疗。

3.3.2 血液系统不良反应 接受 PARPi 治疗的患者应定期检测血常规。对于持续出现血液学毒性反应的患者,应暂停用药并每周检测 1 次血常规,如果 4 周后未恢复,建议转诊至血液科进一步行骨髓和细胞遗传学检查^[21-27]。此外,应根据患者骨髓三系降低的具体情况给予对症处理。

贫血:发生轻中度贫血者应首先鉴别其他常见贫血原因(维生素 B12、叶酸、铁缺乏,或甲状腺功能减退等),并进行相应支持治疗,排除或纠正上述原因后仍存在贫血,可考虑暂停使用 PARPi;血红蛋白 <80 g/L 者应暂停 PARPi,直至恢复至 ≥ 90 g/L;血红蛋白 <70 g/L、有明显症状或并发症者建议输血^[42,44]。如果剂量调整和支持治疗无效(停药 4 周后血红蛋白仍未恢复至 ≥ 90 g/L),应转诊至血液科治疗^[21-27]。

中性粒细胞减少:对于发生轻中度中性粒细胞减少的无症状患者,建议密切观察;如果中性粒细胞计数 $<1.0 \times 10^9$ 个/L 或出现中性粒细胞减少伴发热,应暂停 PARPi,并给予包括粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)和预防性抗生素等在内的支持治疗^[42,44]。如果剂量调整和支持治疗无效(停药 4 周后中性粒细胞计数仍未恢复至 $\geq 1.5 \times 10^9$ 个/L),应转诊至血液科治疗^[21-27]。

血小板减少:对于发生轻中度血小板减少(血小板计数 $50 \sim <100 \times 10^9$ 个/L)的患者,建议检查合并用药,明确有无其他导致血小板减少的原因。如果患者在尼拉帕利/阿比特龙片治疗期间发生轻中度血小板减少,则应暂停用药,直至恢复至 $\geq 100 \times 10^9$ 个/L^[24,42,44],而接受其他 PARPi 治疗者无需停药,但需密切监测血常规。PARPi 治疗期间血小板计数 $<50 \times 10^9$ 个/L 或有出血风险者,应暂停 PARPi 治疗直至恢复至 $\geq 75 \times 10^9$ 个/L。血小板计数 $<10 \times 10^9$ 个/L 者应考虑输注血小板(有出血风险或接受抗凝治疗者可适当提高阈值)^[42,44]。如果剂量调整和支持治疗无效(停药 4 周后仍未恢复至 $\geq 75 \times 10^9$ 个/L),应转诊至血液科治疗^[21-27]。

在接受 PARPi 治疗的患者中,MDS/AML 的发生率低,既往接受多线化疗者发生风险可能较高^[44,46]。在 PARPi 治疗期间如确诊 MDS/AML,则停止 PARPi 治疗^[21-27]。此外,在 PARPi 治疗 3 个月之后出现的迟发性血细胞减少可能是早期安全性警示信号,应注意及时评估和转诊^[44]。

专家共识推荐:根据患者骨髓三系降低的分级,

在鉴别和纠正其他病因的基础上,进行输注血液制品、G-CSF、预防性抗生素等对症支持治疗。如果患者持续出现血液学毒性反应,应暂停用药并每周检测一次血常规;如果 4 周后未恢复,建议转诊至血液科进一步行骨髓和细胞遗传学检查及治疗;如治疗后仍无法恢复,应当停用药物。值得警惕的是,如果患者确诊为 MDS/AML,则应终止 PARPi 治疗并转诊至血液科。

3.3.3 消化系统不良反应 ①**恶心和呕吐:**在 PARPi 用药第 1 个月内最常见,随时间推移有所改善^[43-44]。建议部分 PARPi 在用药前摄入少量清淡饮食,并可考虑在用药前 30~60 min 预防性服用甲氧氯普胺;首次发生恶心和呕吐时可给予适当止吐剂(例如甲氧氯普胺或 5-HT3 拮抗剂)治疗,但应注意避免药物相互作用^[42-44]。如果出现 ≥ 3 级恶心/呕吐时,应暂停 PARPi,直至恢复至 ≤ 1 级;再次启动 PARPi 治疗时可在预防性止吐的情况下使用原剂量,如果恶心/呕吐再次出现应降低剂量^[44]。②**腹泻和便秘:**大多数为轻中度,症状可在患者接受标准对症药物(例如聚乙二醇、洛哌丁胺等)支持治疗后缓解^[28,44]。③**食欲减退:**在 PARPi 用药前应提醒患者可能出现食欲减退症状,必要时使用促胃肠动力等药缓解消化不良症状^[44]。改变饮食口味和改善口腔卫生也有助于改善食欲^[42]。④**转氨酶升高:**接受尼拉帕利、卢卡帕利或氟唑帕利治疗的患者可能出现轻中度 ALT/AST 升高^[23,36],通常为自限性。如果怀疑存在肝功能受损,可结合其他方法综合判断(例如观察胆红素等其他肝功能指标变化)^[28]。

专家共识推荐:在 PARPi 用药前告知患者可能出现恶心呕吐、腹泻便秘、食欲减退等不良反应,建议患者通过饮食调整等方法进行预防;一旦发生消化系统不良反应,则根据分级对症治疗,重度恶心呕吐可考虑暂停 PARPi。建议接受尼拉帕利、卢卡帕利或氟唑帕利治疗的患者监测转氨酶水平,如果转氨酶升高应结合其他方法综合判断有无肝功能受损,必要时调整用药剂量并给予护肝治疗。

3.3.4 呼吸系统不良反应 对于发生咳嗽和/或呼吸困难的患者,建议进行全面症状评估,排除其他潜在合并疾病。接受奥拉帕利治疗的患者如果出现新的呼吸系统症状或在治疗期间症状恶化,应暂停 PARPi 治疗。通常需行影像学检查以排除肺炎后再开始治疗,一旦确诊肺炎,应停用奥拉帕利,进一步检查(例如肺功能检查)并酌情给予适当对症治疗(例如皮质类固醇)^[21]。

专家共识推荐:对于出现轻中度呼吸系统症状患

者,建议进行观察及对症处理,应特别关注奥拉帕利可能带来的肺炎。

3.3.5 心脑血管疾病 ①高血压:建议接受尼拉帕利治疗的患者在治疗开始前确认血压情况,治疗开始后定期监测高血压、低钾血症和液体潴留^[24]。尼拉帕利治疗期间出现高血压的患者可使用降压药物或暂停尼拉帕利治疗,直至恢复至≤1级后以较低剂量重新开始治疗,但如果出现高血压危象或药物无法控制的高血压,应永久停用尼拉帕利^[24]。②VTE:建议接受奥拉帕利治疗的患者监测VTE(包括肺栓塞)的临床症状和体征,按需进行医学干预,包括长期抗凝治疗等^[21]。③其他心脑血管疾病:在临床试验中观察到接受尼拉帕利治疗的患者心律失常发生率略高^[34],上市后监测数据显示接受奥拉帕利和卢卡帕利治疗的患者中偶见心律失常病例^[44],因此应注意监测相关症状和体征。此外,在非PCa人群的临床试验中观察到接受尼拉帕利治疗的患者可能发生可逆性后部脑病综合征(posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)^[24],建议事先告知患者PRES的发生风险,指导其在出现相关症状(例如癫痫、头痛、精神状态改变和视力改变)时及时告知临床医生^[24]。

专家共识推荐:不同PARPi具有不同的心脑血管疾病不良反应表现。如果出现相关症状,建议进行药物剂量调整,并联系相应内科医师辅助评估与治疗。

3.3.6 其他不良反应 接受卢卡帕利或氟唑帕利治疗的患者可能出现轻中度血清肌酐升高^[23,36],通常不影响肾脏功能。一旦发现肾功能异常,建议定期复查,可使用不依赖血清肌酐的方法评估肾小球滤过率,进行综合判断^[28],必要时调整用药剂量。

此外,在非PCa人群的临床试验中观察到接受卢卡帕利治疗的患者胆固醇升高发生率较高,但绝大多数为轻中度,基于其严重程度可考虑给予他汀类药物治疗^[23,44]。

专家共识推荐:接受卢卡帕利或氟唑帕利治疗的患者如果出现血清肌酐升高,应定期复查,必要时调整用药剂量。接受卢卡帕利治疗的患者如果发现胆固醇升高,可基于严重程度给予他汀类药物治疗。

4 总 结

PARPi改善了晚期PCa患者的临床结局,为患者带来新希望的同时也带来了相应不良反应。临床医生应关注如何减少药物相关不良反应带来的负面影响,避免不必要的减量和停药,从而充分发挥药物

的治疗效果,延长药物使用时间。不同PARPi在不良反应方面具有一些共性和特性,在充分了解药物特点的基础上合理预防、监测、评估和处理可能出现的不良反应,能够帮助患者有更大获益。

专家组组长:

魏强 四川大学华西医院泌尿外科
贺大林 西安交通大学第一附属医院泌尿外科

专家组顾问:

叶定伟 复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科

执笔专家(按姓氏拼音排序):

董柏君 上海交通大学医学院附属仁济医院泌尿科
李永红 中山大学肿瘤防治中心泌尿外科
沈朋飞 四川大学华西医院泌尿外科
王保军 中国人民解放军总医院(北京301医院)泌尿外科
王志华 华中科技大学同济医学院附属同济医院泌尿外科
虞巍 北京大学第一医院泌尿外科
曾浩 四川大学华西医院泌尿外科
朱耀 复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科

审稿专家(按姓氏拼音排序):

毕建斌 中国医科大学附属第一医院泌尿外科
何志嵩 北京大学第一医院泌尿外科
李磊 西安交通大学第一附属医院泌尿外科
梁朝朝 安徽医科大学第一附属医院泌尿外科
林天歆 中山大学孙逸仙纪念医院泌尿外科
齐琳 中南大学湘雅医院泌尿外科
史本康 山东大学齐鲁医院泌尿外科
王少刚 华中科技大学同济医学院附属同济医院泌尿外科
薛蔚 上海交通大学医学院附属仁济医院泌尿科
姚欣 天津医科大学肿瘤医院泌尿肿瘤科
周芳坚 中山大学肿瘤防治中心泌尿外科
邹青 江苏省肿瘤医院泌尿外科

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] HAN B, ZHENG R, ZENG H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1):47-53.
- [3] CONGREGADO B, RIVERO I, OSMÁN I, et al. PARP Inhibitors: a new horizon for patients with prostate cancer[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(6):1416.
- [4] ROBINSON D, VAN ALLEN EM, WU YM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer[J]. *Cell*, 2015, 161:1215.
- [5] PRITCHARD CC, MATEO J, WALSH MF, et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(5):443-453.
- [6] ZHU Y, WEI Y, ZENG H, et al. Inherited mutations in Chinese men with prostate cancer[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 20(1):54-62.
- [7] KIMURA H, MIZUNO K, SHIOTA M, et al. Prognostic significance of pathogenic variants in BRCA1, BRCA2, ATM and PALB2 genes in men undergoing hormonal therapy for advanced prostate cancer[J]. *Br J Cancer*, 2022, 127(9):1680-1690.
- [8] LEE AM, SAIDIAN A, SHAYA J, et al. The prognostic significance of homologous recombination repair pathway alterations in metastatic hormone sensitive prostate cancer[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2022, 20(6):515-523.
- [9] OLMOS D, LORENTE D, ALAMEDA D, et al. Treatment patterns and outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer patients with and without somatic or germline alterations in homologous recombination repair genes[J]. *Ann Oncol*, 35(5):458-472.
- [10] LORD CJ, ASHWORTH A. PARP inhibitors: the first synthetic lethal targeted therapy[J]. *Science*, 2017, 355(6330):1152-1158.
- [11] CURTIN NJ, SZABO C. Poly (ADP-ribose) polymerase inhibition: past, present and future[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(10):711-736.
- [12] CLARKE NW, ARMSTRONG AJ, THIERY-VUILLEMIN A, et al. Abiraterone and olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. *NEJM Evidence*, 2022, 1 (9): EVIDo2200043.
- [13] SAAD F, CLARKE NW, OYA M, et al. Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(10):1094-1108.
- [14] 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.
- [15] FIZAZI K, AZAD A, MATSUBARA N, et al. First-line talazoparib with enzalutamide in HRR-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer: the phase 3 TALAPRO-2 trial [J]. *Nat Med*, 2024, 30(1):257-264.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] FIZAZI K, PIULATS JM, REAUME MN, et al. Rucaparib or physician's choice in metastatic prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(8):719-732.
- [20] SMITH MR, SCHER HI, SANDHU S, et al. Niraparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and DNA repair gene defects (GALAHAD): a multicentre, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(3): 362-373.
- [21] Full prescribing information for LYNPARZA® (Olaparib) tablets, for oral use [EB/OL]. (2023-11-01) [2024-10-22] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/208558s028lbl.pdf.
- [22] 国家药品监督管理局药品审评中心. 奥拉帕利片说明书[Z]. 修 改日期: 2023 年 3 月 20 日, 批准文号: H20180048, H20180049.
- [23] Full prescribing information for RUBRACA® (Rucaparib) tablets, for oral use [EB/OL]. (2022-06-01) [2024-10-22] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/209115s011lbl.pdf.
- [24] Full prescribing information for AKEEGA (niraparib and abiraterone acetate) tablets, for oral use [EB/OL]. (2023-08-01) [2024-10-22] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/216793s000lbl.pdf.
- [25] European Medicines Agency. AKEEGA: EPAR-Product Information[EB/OL]. (2023-04-19) [2024-10-22] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/akeega-epar-product-information_en.pdf.
- [26] Full prescribing information for TALZENNA® (talazoparib) capsules, for oral use [EB/OL]. (2023-06-01) [2024-10-22] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/21651s012lbl.pdf.
- [27] European Medicines Agency. Talzenna: EPAR-Product Information[EB/OL]. (2023-04-19) [2024-10-22] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/talzenna-epar-product-information_en.pdf.
- [28] LA FARGUE CJ, DAL MOLIN GZ, SOOD AK, et al. Exploring and comparing adverse events between PARP inhibitors [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(1):e15-e28.
- [29] HOPKINS TA, AINSWORTH WB, ELLIS PA, et al. PARP1 trapping by PARP inhibitors drives cytotoxicity in both cancer cells and healthy bone marrow[J]. *Mol Cancer Res*, 2019, 17(2):

409-419.

- [30] TIAN X, CHEN L, GAI D, et al. Adverse event profiles of PARP inhibitors: analysis of spontaneous reports submitted to FAERS [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 25, 13: 851246.
- [31] BOLTON KL, MOUKARZEL LA, PTASHKIN R, et al. The impact of poly ADP ribose polymerase (PARP) inhibitors on clonal hematopoiesis [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl): 1513.
- [32] BRUIN MAC, SONKE GS, BEIJNEN JH, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of PARP inhibitors in oncology [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2022, 61(12): 1649-1675.
- [33] ANTOLIN AA, AMERATUNGA M, BANERJI U, et al. The kinase polypharmacology landscape of clinical PARP inhibitors [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 2585.
- [34] RIZZO A, MOLLICA V, MERLER S, et al. Incidence of grade 3-4 adverse events, dose reduction, and treatment discontinuation in castration-resistant prostate cancer patients receiving PARP inhibitors: a meta-analysis [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2022, 18(3): 235-240.
- [35] HEISS BL, CHANG E, GAO X, et al. US Food and Drug Administration approval summary: Talazoparib in combination with enzalutamide for treatment of patients with homologous recombination repair gene-mutated metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42 (15): 1851-1860.
- [36] 国家药品监督管理局药品审评中心.氟唑帕利胶囊说明书[Z].修改日期:2021年6月22日,批准文号:国药准字H20200014.
- [37] O'MALLEY DM, KRIVAK TC, KABIL N, et al. PARP inhibitors in ovarian cancer: a review [J]. *Target Oncol*, 2023, 18 (4): 471-503.
- [38] VALABREGA G, SCOTTO G, TUNINETTI V, et al. Differences in PARP inhibitors for the treatment of ovarian cancer: mechanisms of action, pharmacology, safety, and efficacy [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 4203.
- [39] CHI KN, SANDHU S, SMITH MR, et al. Niraparib plus abiraterone acetate with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and homologous recombination repair gene alterations: second interim analysis of the randomized phase III MAGNITUDE trial [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(9): 772-782.
- [40] CHI KN, CASTRO E, ATTARD G, et al. Niraparib (NIRA) with abiraterone acetate plus prednisone (AAP) as first-line (1L) therapy in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) gene alterations: three-year update and final analysis (FA) of MAGNITUDE [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34 (Supplement 2): S1326.
- [41] U.S. Department of health and human services, national institutes of health-national cancer institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 (v4.03: June 14, 2010) [EB/OL]. (2010-06-14) [2024-10-22] https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
- [42] 中国医师协会泌尿外科医师分会共识专家组. PARPi 治疗前列腺癌不良反应预防及管理中国专家共识(2022) [J]. 临床泌尿外科杂志, 2022, 37(7): 489-497.
- [43] European Society for Medical Oncology. PARP inhibitors Safety [EB/OL]. (2020-08-05) [2024-10-22] <https://oncologypro.esmo.org/oncology-in-practice/anti-cancer-agents-and-biological-therapy/parp-inhibition-and-dna-damage-response-ddr/parp-inhibitors/safety>.
- [44] FRIEDLANDER M, LEE YC, TEW WP. Managing adverse effects associated with poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors in ovarian cancer: a synthesis of clinical trial and real-world data [J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2023, 43: e390876.
- [45] 中国药师协会肿瘤专科药师分会,中国抗癌协会肿瘤临床药学专业委员会,浙江省抗癌协会肿瘤临床药学专业委员会,等.聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂药物相互作用管理中国专家共识(2023版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2023, 45(7): 584-593.
- [46] MORICE PM, LEARY A, DOLLADILLE C, et al. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia in patients treated with PARP inhibitors: a safety meta-analysis of randomised controlled trials and a retrospective study of the WHO pharmacovigilance database [J]. *Lancet Haematol*, 2021, 8 (2): e122-e134.

(编辑 何婷)