

尼拉帕利治疗儿童复发性 PFA 型室管膜瘤疗效分析

余建忠 韩记昌 刘亚超 李林 李昊

【摘要】 目的 探讨靶向药物聚 ADP 核糖聚合酶 (PARP) 抑制剂尼拉帕利联合低剂量化疗药物 (顺铂 + 依托泊苷) 治疗儿童复发性 PFA 型室管膜瘤的有效性和安全性。方法 纳入 2022 年 1 月至 2024 年 1 月复旦大学附属儿科医院收治的 12 例儿童复发性 PFA 型室管膜瘤患者, 均接受尼拉帕利联合低剂量化疗药物顺铂和依托泊苷的治疗方案, 统计肿瘤客观缓解率以评估疗效; 记录患儿耐受性和安全性指标如肝肾功能、心功能、恶心呕吐、疲劳、骨髓抑制、胃肠道反应、感染等不良反应。结果 共 12 例患儿中 10 例肿瘤体积缩小均 $\geq 30\%$, 其中 2 例肿瘤体积缩小 100%; 1 例肿瘤体积无变化; 1 例肿瘤体积增大 20%, 总客观缓解率为 10/12。不良反应包括 5 例出现恶心呕吐, 主要发生在药物化疗期间; 8 例出现不同程度骨髓抑制, 均经对症治疗后症状缓解。结论 尼拉帕利联合低剂量化疗药物在儿童复发性 PFA 型室管膜瘤的治疗中具有较好疗效, 安全性可控。

【关键词】 室管膜瘤; 多(ADP 核糖)聚合酶抑制剂; 分子靶向治疗; 抗肿瘤联合化疗方案

The efficacy of niraparib in pediatric recurrent PFA-type ependymoma

YU Jian-zhong¹, HAN Ji-chang², LIU Ya-chao³, LI Lin², LI Hao¹

¹Department of Neurosurgery, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China

²Key Laboratory of Multi-Cell Systems, Shanghai Institute of Biochemistry and Cell Biology; Center for Excellence in Molecular Cell Science, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China

³School of Life Science and Technology, Shanghai Tech University, Shanghai 201210, China

Corresponding authors: LI Hao (Email: li_hao@fudan.edu.cn); LI Lin (Email: lli@sibs.ac.cn)

【Abstract】 **Objective** To investigate the efficacy and safety of the targeted drug poly ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitor niraparib combined with low-dose chemotherapy drugs cisplatin and etoposide in the treatment of pediatric recurrent PFA-type ependymoma. **Methods** A total of 12 pediatric patients with recurrent PFA-type ependymoma, treated in Children's Hospital of Fudan University from January 2022 to January 2024, were included in the study. All patients received a treatment regimen combining niraparib with low-dose cisplatin and etoposide chemotherapy. The objective response rate (ORR) of the tumor was statistically evaluated to assess treatment efficacy, and patient tolerability and safety indicators, including liver and kidney function, cardiac function, nausea and vomiting, fatigue, bone marrow suppression, gastrointestinal reactions, and infections, were recorded. **Results** Among 12 pediatric patients, 10 cases showed a tumor reduction of $\geq 30\%$, in which 2 cases showed a tumor reduction of 100%, while one case showed no change in tumor size, and one case showed tumor progression. The overall ORR was 10/12. Adverse reactions included 5 cases of severe vomiting, primarily occurring during chemotherapy period, and 8 cases of varying degrees of bone marrow suppression, all of which were alleviated after symptomatic treatment. **Conclusions** Niraparib combined with low-dose chemotherapy drugs shows good efficacy and safety in the treatment of pediatric recurrent PFA-type ependymoma.

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2024.09.008

基金项目: 国家自然科学基金重大研究计划项目(项目编号: 92053201); 国家自然科学基金重大研究计划项目(项目编号: 92253303)

作者单位: 201102 上海, 复旦大学附属儿科医院神经外科(余建忠, 李昊); 200031 上海, 中国科学院分子细胞科学卓越创新中心 生物化学与细胞生物学研究所多细胞体系结构与功能重点实验室(韩记昌, 李林); 201210 上海科技大学生命科学与技术学院(刘亚超)

通讯作者: 李昊, Email: li_hao@fudan.edu.cn; 李林, Email: lli@sibs.ac.cn

【Key words】 Ependymoma; Poly (ADP - ribose) polymerase inhibitors; Molecular targeted therapy; Antineoplastic combined chemotherapy protocols

This study was supported by Major Research Project of the National Natural Science Foundation of China (No. 92053201, 92253303).

Conflicts of interest: none declared

后颅窝室管膜瘤, PFA 组临床称为 PFA 型室管膜瘤, 是一种高度侵袭性中枢神经系统肿瘤, 主要发生于儿童, 是儿童室管膜瘤最常见且预后最差的亚型^[1]。传统治疗方法主要包括手术治疗、放射治疗和药物化疗^[2]。然而, 由于该肿瘤具有高度侵袭性和高复发率, 传统治疗效果通常有限, 患儿预后较差。统计数据显示, PFA 型室管膜瘤患儿 5 年生存率为 50% ~ 75%, 2 年复发率高达 80%^[3]。因此, 探索更加有效的治疗方法, 特别是针对复发病例的精准治疗策略, 显得尤为重要。近年来, 随着对肿瘤生物学特性理解的加深, 靶向治疗在肿瘤中的应用日益增多, 特别是聚 ADP 核糖聚合酶 (PARP) 抑制剂, 因其在 DNA 修复中的关键作用而备受关注。PARP 抑制剂通过阻断肿瘤细胞 DNA 修复路径, 诱导细胞死亡, 已在多种肿瘤的治疗中展现出良好前景^[4], 尤其是对于具有 DNA 修复缺陷的肿瘤^[5]。尼拉帕利 (niraparib) 是一种血脑屏障透过率较高的 PARP 抑制剂, 已在多种肿瘤类型中展现出良好疗效^[6]。基于我们团队前期在 *Cancer Cell* 上发表的研究发现, CXorf67 蛋白高表达的 PFA 型室管膜瘤对于 PARP 抑制剂特别敏感^[7], 这为进一步临床研究提供理论基础。我们团队于 2021 年 9 月拓展并申请了 PFA 型室管膜瘤采用 PARP 抑制剂靶向治疗的临床试验——PFA 型室管膜瘤靶向药物治疗 (注册号: ChiCTR2100051395), 以评估 PARP 抑制剂尼拉帕利在此类肿瘤中的治疗效果。基于此, 本研究探讨 PARP 抑制剂尼拉帕利联合低剂量化疗药物顺铂和依托泊苷在儿童复发性 PFA 型室管膜瘤中的临床疗效, 为疾病治疗提供新的思路和方法。

对象与方法

一、研究对象

1. 纳入标准 (1) 明确诊断为复发性 PFA 型室管膜瘤并纳入“PFA 型室管膜瘤靶向药物治疗”临床试验。(2) 年龄为 0 ~ 18 岁。(3) 均为肿瘤切除术后 ≥ 1 个月。(4) 生命体征稳定, 并且具备自主吞咽功能。

(5) 严格遵循治疗方案, 规律服药并且按时随访。(6) 本研究经复旦大学附属儿科医院伦理委员会审核批准 (审批号: 复儿伦审 [2021] 309 号)。(7) 患儿及其监护人能理解研究内容并签署知情同意书。

2. 排除标准 (1) 服药不规律: 未按规定时间和剂量服用尼拉帕利或在治疗期间多次错过服药时间。(2) 停药: 未经医师允许, 自行中断服用尼拉帕利或化疗药物。(3) 未遵医嘱服药: 治疗期间自行调整药物剂量, 包括增加或减少药物剂量。

3. 一般资料 根据上述纳入与排除标准, 选择 2022 年 1 月至 2024 年 1 月经复旦大学附属儿科医院神经外科临床明确诊断为复发性 PFA 型室管膜瘤并纳入临床试验的患儿 12 例, 男性 10 例, 女性 2 例; 年龄为 5 ~ 15 岁, 中位年龄为 9 (5, 15) 岁。肿瘤复发部位包括后颅窝 9 例, 幕上颞叶 2 例, 幕上脑室 + 脊髓 1 例。复发包括原位复发、原位复发和转移, 以及远处转移和广泛播散, 6 例患儿出现原位复发, 其中 2 例复发前接受药物化疗, 4 例接受放化疗联合治疗; 2 例患儿出现原位复发和转移, 其中 1 例复发前接受药物化疗, 1 例接受放化疗联合治疗; 4 例患儿出现远处转移和广泛播散, 其中 3 例复发前接受药物化疗, 1 例接受放化疗联合治疗。复发后常见临床症状包括头痛 (8/12)、呕吐 (6/12)、步态不稳 (4/12) 和斜视 (3/12)。本组患儿及不同辅助治疗方式分组患儿的临床资料参见表 1。

二、研究方法

1. 治疗方案 患儿于术后 1 个月予尼拉帕利口服, 剂量为 40 mg/(kg·d), 持续 21 d 为一疗程。每个疗程开始后的第 1 ~ 3 天, 患儿同时接受静脉滴注顺铂和依托泊苷药物化疗, 顺铂剂量为 3 mg/kg, 依托泊苷剂量为 2 mg/kg, 均为低剂量药物化疗 (标准剂量的 60% ~ 70%)。整个治疗总周期为 8 ~ 10 个月。

2. 疗效及耐受性和安全性评估 治疗期间对患儿进行住院和门诊随访, 记录患儿临床症状是否改善, 并评价疗效及耐受性和安全性。(1) 疗效评估: 复查 MRI 增强扫描评估疗效, 完全缓解 (CR), 肿瘤

表 1 12 例儿童复发性 PFA 型室管膜瘤患者临床资料

Table 1. The clinical data of 12 pediatric patients with recurrent PFA-type ependymoma

观察指标	本组患儿 (n=12)	复发前药物化疗 (n=6)	复发前放疗 (n=6)
性别[例(%)]			
男性	10(10/12)	5(5/6)	5(5/6)
女性	2(2/12)	1(1/6)	1(1/6)
年龄 [M(P ₂₅ , P ₇₅), 岁]	9.00 (5.00, 15.00)	9.00 (5.00, 15.00)	9.00 (7.00, 15.00)
复发部位[例(%)]			
后颅窝	9(9/12)	4(4/6)	5(5/6)
幕上脑室+脊髓	1(1/12)	1(1/6)	0(0/6)
幕上颞叶	2(2/12)	1(1/6)	1(1/6)
复发情况[例(%)]			
原位复发	6(6/12)	2(2/6)	4(4/6)
原位复发和转移	2(2/12)	1(1/6)	1(1/6)
远处转移和 广泛播散	4(4/12)	3(3/6)	1(1/6)

体积缩小 100%；部分缓解 (PR)，肿瘤体积缩小 $\geq 30\%$ ，但并未完全消失；疾病稳定 (SD)，肿瘤体积无明显变化；疾病进展 (PD)，肿瘤体积增大 $\geq 20\%$ 或出现新的肿瘤病灶^[8]。客观缓解率 (ORR) 定义为肿瘤体积缩小 $\geq 30\%$ 的患儿比例。(2) 耐受性和安全性评估：记录治疗期间肝肾功能、心功能、恶心呕吐、疲劳、骨髓抑制、胃肠道反应、感染等不良反应。

结 果

本组患儿均随访至 2024 年 6 月，随访时间 12~24 个月，平均为 18 个月。10 例肿瘤体积明显缩小，缩小比例均 $\geq 30\%$ ，达部分缓解 (图 1)，其中 2 例肿瘤完全消失，缩小比例为 100%，达完全缓解；1 例原位复发患儿肿瘤体积无明显变化，为疾病稳定；1 例原位复发患儿肿瘤体积增大 20%，为疾病进展。本组患儿客观缓解率为 10/12。

本组患儿经靶向治疗后，常见临床症状如头痛、呕吐、步态不稳和斜视均有不同程度改善。8 例有头痛症状的患儿中 7 例症状显著减轻；6 例有呕吐症状的患儿中 5 例症状明显改善；4 例有步态不稳的患儿中 3 例步态和协调性显著改善；3 例有斜视的患儿中 2 例眼球对准和控制能力有所提高。总体来看，大多数患儿在靶向治疗后临床症状得以明显缓解，显示出该治疗方案在改善患儿生活质量方面的潜在益处。

本组有 5 例患儿出现恶心呕吐，主要发生于药

物化疗期间，经静脉注射 5-羟色羟 3(5-HT3)受体阻断剂昂丹司琼后，症状均在 24~48 h 得以显著缓解，未对后续治疗进程造成影响。本组有 8 例患儿出现不同程度骨髓抑制，主要表现为白细胞和中性粒细胞、血小板计数下降以及血红蛋白降低，均予以对症治疗，治疗后血液学检查 1~2 周恢复至接近正常水平，治疗得以顺利进行。

讨 论

PFA 型室管膜瘤普遍存在 CXorf67 蛋白高表达。我们团队的既往研究发现，CXorf67 蛋白高表达的 PFA 型室管膜瘤存在同源重组 (HR) 修复缺陷，此类肿瘤对 PARP 抑制剂敏感^[7]。基于这一发现，本研究设计治疗方案为，应用低剂量顺铂和依托泊苷这两种作用于 DNA 损伤的化疗药物，增强 PARP 抑制剂的敏感性，从而提高治疗效果。同源重组修复是细胞修复 DNA 双链断裂的主要机制之一^[7,9-10]。当这一机制失效时，细胞对 DNA 损伤的修复能力显著下降，即如果细胞不能通过同源重组修复 DNA 中的错误或损伤，那么这些损伤将得不到有效修复，导致细胞变得更加脆弱。在同源重组修复缺陷背景下，PARP 抑制剂通过阻断另一种 DNA 修复途径，即 PARP 介导的修复，使肿瘤细胞累积无法修复的 DNA 损伤，最终导致细胞死亡^[11]。

顺铂和依托泊苷是两种常用的化疗药物，通过诱导 DNA 损伤发挥抗肿瘤作用。顺铂通过在 DNA 链上形成交联，阻碍 DNA 复制和转录，从而诱导细胞死亡^[12]。依托泊苷通过抑制拓扑异构酶 II，诱导 DNA 双链断裂，进一步增加 DNA 损伤^[13]。这些化疗药物通过增加肿瘤细胞的 DNA 损伤负荷，使得具有同源重组修复缺陷的肿瘤细胞更易受到 PARP 抑制剂的作用，从而增强 PARP 抑制剂的疗效。我们假设，通过低剂量顺铂和依托泊苷可以在不引起严重不良反应的情况下，增加肿瘤细胞的 DNA 损伤负荷。这种增加的 DNA 损伤可以进一步削弱同源重组修复缺陷肿瘤细胞的生存能力，从而增强 PARP 抑制剂疗效。这一组合策略旨在利用肿瘤细胞修复机制的弱点，通过多重打击最大限度杀伤肿瘤细胞。本研究评估 PARP 抑制剂尼拉帕利联合低剂量化疗药物 (顺铂和依托泊苷) 在儿童复发性 PFA 型室管膜瘤中的临床疗效，结果显示，总客观缓解率为 10/12，其中完全缓解占 2/12，部分缓解占 8/12。头痛、呕吐、步态不稳和斜视是复发性 PFA 型室管



图 1 男性患儿, 8 岁, 临床诊断为复发性 PFA 型室管膜瘤, 术后进行尼拉帕利联合低剂量化疗药物(顺铂和依托泊苷), 治疗前后头部 MRI 检查所见 1a 治疗前横断面 T₂-FLAIR 成像显示延髓偏右呈现占位效应, 呈异常高信号影(箭头所示), 提示肿瘤复发 1b 治疗 2 个月后横断面 T₂-FLAIR 成像显示肿瘤体积显著缩小(箭头所示) 1c 治疗 4 个月后横断面 T₂-FLAIR 成像显示肿瘤体积进一步缩小, 部分区域异常高信号影完全消失

Figure 1 An 8-year-old male patient, clinically diagnosed with recurrent PFA-type ependymoma, underwent treatment combination of niraparib with low-dose cisplatin and etoposide after surgery. Head MRI findings before and after treatment Before treatment, axial T₂-FLAIR showed a hyperintense lesion on the right side of the medulla oblongata (arrow indicates), indicating tumor recurrence (Panel 1a). Two months after treatment, axial T₂-FLAIR showed a significant reduction of the lesion size (arrow indicates, Panel 1b). Four months after treatment, axial T₂-FLAIR showed further reduction in lesion size, with some areas abnormal hyperintensity completely disappearing (Panel 1c).

膜瘤患儿常见的临床症状, 经靶向治疗后大部分症状得以显著缓解, 表现为 8 例头痛患儿中 7 例症状显著减轻; 6 例呕吐患儿中 5 例症状明显改善; 4 例步态不稳患儿中 3 例步态和协调性显著改善; 3 例斜视患儿中 2 例眼球对准和控制能力有所提高。本研究表明, 尼拉帕利联合低剂量化疗药物在儿童复发性 PFA 型室管膜瘤治疗中展现出显著疗效。治疗不仅显著缩小肿瘤体积, 还有效缓解临床症状, 进一步提高患儿生活质量, 支持这一治疗方案的有效性。

本组 12 例患儿中 9 例肿瘤位于后颅窝, 显示出较显著的治疗反应, 肿瘤体积缩小比例较高(30%~100%), 1 例患儿甚至达到完全缓解; 然而对于位于幕上脑室+脊髓和幕上颞叶的肿瘤, 治疗效果相对较差, 这些患儿的肿瘤体积缩小比例较低(-20%~100%), 表明此类肿瘤对尼拉帕利联合低剂量化疗药物的反应较弱。这可能与这些部位的肿瘤生物学特性以及血脑屏障对药物渗透性的影响有关。特别是幕上脑室+脊髓肿瘤, 因脑室和脊髓血脑屏障的存在, 药物渗透性较差, 从而影响靶向药物和化疗药物的疗效^[14]。脑室和脊髓的血脑屏障是由紧密连接的内皮细胞、基膜和星形胶质细胞足突共同构成的复杂屏障结构, 其主要功能是保护中枢神经系统免受有害物质的侵袭。然而, 这一屏障也限制了大多数抗肿瘤药物的穿透性, 导致药物难以充

分到达肿瘤部位^[15-16]。

本组 12 例患儿中肿瘤原位复发 6 例, 其中 4 例接受尼拉帕利联合低剂量化疗药物后肿瘤体积显著缩小, 甚至 2 例达完全缓解; 相比之下, 复发伴转移的 6 例(2 例为原位复发和转移, 4 例为远处转移和广泛播散)治疗效果较差, 肿瘤体积缩小比例较低, 1 例复发伴转移患儿甚至出现疾病进展。复发伴转移患儿的治疗效果欠佳, 可能与以下因素有关, (1)药物患儿的血脑屏障透过率: 靶向药物和化疗药物在脊髓的血脑屏障透过率较低, 导致药物难以充分到达肿瘤部位, 从而影响疗效。脊髓的特殊解剖结构和生理屏障使得药物的输送面临挑战^[17]。(2)肿瘤的生物特性: 复发伴转移的肿瘤往往具有更强的侵袭性和异质性, 对治疗的敏感性较低。这些肿瘤细胞可能已发展出对常规治疗手段的耐药机制, 进而降低其疗效^[18]。(3)肿瘤微环境: 转移部位的肿瘤微环境可能与原发部位不同, 这种差异影响肿瘤细胞对药物的响应, 从而降低其疗效^[19]。

此外, 本研究还发现, 患儿在复发前接受的辅助治疗对疗效也有一定影响。接受放射治疗和药物化疗尤其是联合治疗的患儿, 表现出较高的肿瘤体积缩小比例。这可能与联合治疗的综合效应有关: 放射治疗破坏肿瘤细胞 DNA, 同时化疗药物进一步抑制细胞分裂和增殖, 从而对肿瘤细胞产生更强的杀伤作用^[20-21]。此外, 前期的 DNA 损伤使得肿

瘤细胞对 PARP 抑制剂更加敏感, 因为 PARP 抑制剂的作用机制是阻断 DNA 修复, 进一步加剧 DNA 损伤, 从而导致肿瘤细胞凋亡^[22]。

综上所述, 尼拉帕利联合低剂量化疗药物在儿童复发性 PFA 型室管膜瘤的治疗中展现出显著临床效果, 且骨髓抑制通过对症治疗后可以有效控制, 提示尼拉帕利联合低剂量化疗药物在儿童复发性 PFA 型室管膜瘤治疗中具有良好疗效, 耐受性和安全性可控, 尚待进一步积累病例和长时间随访观察, 以进一步评估其疗效及安全性, 以促进其推广和应用。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Mack SC, Witt H, Piro RM, Gu L, Zuyderduyn S, Stütz AM, Wang X, Gallo M, Garzia L, Zayne K, Zhang X, Ramaswamy V, Jäger N, Jones DT, Sill M, Pugh TJ, Ryzhova M, Wani KM, Shih DJ, Head R, Remke M, Bailey SD, Zichner T, Faria CC, Barszczyk M, Stark S, Seker-Cin H, Hutter S, Johann P, Bender S, Hovestadt V, Tzaridis T, Dubuc AM, Northcott PA, Peacock J, Bertrand KC, Agnihotri S, Cavalli FM, Clarke I, Nethery-Brookx K, Creasy CL, Verma SK, Koster J, Wu X, Yao Y, Milde T, Sin-Chan P, Zuccaro J, Lau L, Pereira S, Castelo-Branco P, Hirst M, Marra MA, Roberts SS, Fufts D, Massimi L, Cho YJ, Van Meter T, Grajkowska W, Lach B, Kulozik AE, von Deimling A, Witt O, Scherer SW, Fan X, Muraszko KM, Kool M, Pomeroy SL, Gupta N, Phillips J, Huang A, Tabori U, Hawkins C, Malkin D, Kongkham PN, Weiss WA, Jabado N, Rutka JT, Bouffet E, Korbel JO, Lupien M, Aldape KD, Bader GD, Eils R, Lichter P, Dirks PB, Pfister SM, Korshunov A, Taylor MD. Epigenomic alterations define lethal CIMP-positive ependymomas of infancy[J]. *Nature*, 2014, 506:445-450.
- [2] Jünger ST, Timmermann B, Pietsch T. Pediatric ependymoma: an overview of a complex disease[J]. *Childs Nerv Syst*, 2021, 37:2451-2463.
- [3] Pajtler KW, Witt H, Sill M, Jones DT, Hovestadt V, Kratochwil F, Wani K, Tatevossian R, Punchihewa C, Johann P, Reimand J, Warnatz HJ, Ryzhova M, Mack S, Ramaswamy V, Capper D, Schweizer L, Sieber L, Wittmann A, Huang Z, van Sluis P, Volckmann R, Koster J, Versteeg R, Fufts D, Toledano H, Avigad S, Hoffman LM, Donson AM, Foreman N, Hewer E, Zitterbart K, Gilbert M, Armstrong TS, Gupta N, Allen JC, Karajannis MA, Zagzag D, Hasselblatt M, Kulozik AE, Witt O, Collins VP, von Hoff K, Rutkowski S, Pietsch T, Bader G, Yaspo ML, von Deimling A, Lichter P, Taylor MD, Gilbertson R, Ellison DW, Aldape K, Korshunov A, Kool M, Pfister SM. Molecular classification of ependymal tumors across all CNS compartments, histopathological grades, and age groups [J]. *Cancer Cell*, 2015, 27:728-743.
- [4] Groelly FJ, Fawkes M, Dagg RA, Blackford AN, Tarsounas M. Targeting DNA damage response pathways in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2023, 23:78-94.
- [5] Chan CY, Tan KV, Cornelissen B. PARP inhibitors in cancer diagnosis and therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27: 1585-1594.
- [6] Caruso D, Papa A, Tomao S, Vici P, Panici PB, Tomao F. Niraparib in ovarian cancer: results to date and clinical potential [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2017, 9:579-588.
- [7] Han J, Yu M, Bai Y, Yu J, Jin F, Li C, Zeng R, Peng J, Li A, Song X, Li H, Wu D, Li L. Elevated CXorf67 expression in PFA ependymomas suppresses DNA repair and sensitizes to PARP inhibitors [J]. *Cancer Cell*, 2020, 38:844-856.
- [8] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45:228-247.
- [9] Zeng J, Han J, Liu Z, Yu M, Li H, Yu J. Pentagalloylglucose disrupts the PALB2-BRCA2 interaction and potentiates tumor sensitivity to PARP inhibitor and radiotherapy [J]. *Cancer Lett*, 2022, 546:215851.
- [10] Stewart MD, Merino Vega D, Arend RC, Baden JF, Barbash O, Beaubier N, Collins G, French T, Ghahramani N, Hinson P, Jelinic P, Marton MJ, McGregor K, Parsons J, Ramamurthy L, Sausen M, Sokol ES, Stenzinger A, Stires H, Timms KM, Turco D, Wang I, Williams JA, Wong-Ho E, Allen J. Homologous recombination deficiency: concepts, definitions, and assays [J]. *Oncologist*, 2022, 27:167-174.
- [11] D'Andrea AD. Mechanisms of PARP inhibitor sensitivity and resistance [J]. *DNA Repair (Amst)*, 2018, 71:172-176.
- [12] Qi L, Luo Q, Zhang Y, Jia F, Zhao Y, Wang F. Advances in toxicological research of the anticancer drug cisplatin [J]. *Chem Res Toxicol*, 2019, 32:1469-1486.
- [13] Kopa P, Maciejka A, Pastwa E, Majsterek I, Poplawski T. DNA double-strand breaks repair inhibitors potentiates the combined effect of VP-16 and CDDP in human colorectal adenocarcinoma (LoVo) cells [J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48:709-720.
- [14] Pardridge WM. Drug transport across the blood-brain barrier [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012, 32:1959-1972.
- [15] Arvanitis CD, Ferraro GB, Jain RK. The blood-brain barrier and blood-tumour barrier in brain tumours and metastases [J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20:26-41.
- [16] Abbott NJ, Rönnbäck L, Hansson E. Astrocyte - endothelial interactions at the blood-brain barrier [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7:41-53.
- [17] Pardridge WM. The blood-brain barrier: bottleneck in brain drug development [J]. *NeuroRx*, 2005, 2:3-14.
- [18] Robey RW, Pluchino KM, Hall MD, Fojo AT, Bates SE, Gottesman MM. Revisiting the role of ABC transporters in multidrug-resistant cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18:452-464.
- [19] Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis [J]. *Nat Med*, 2013, 19:1423-1437.
- [20] Lawrence TS, Blackstock AW, McGinn C. The mechanism of action of radiosensitization of conventional chemotherapeutic agents [J]. *Semin Radiat Oncol*, 2003, 13:13-21.
- [21] Baumann M, Krause M, Overgaard J, Debus J, Bentzen SM, Daartz J, Richter C, Zips D, Bortfeld T. Radiation oncology in the era of precision medicine [J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16:234-249.
- [22] Yu J, Zhang C, Shi W, Rui H, Li H. BRCA2 deficiency increases sensitivity of medulloblastoma to Olaparib by inhibiting RAD51-mediated DNA damage repair system [J]. *Clin Transl Oncol*, 2022, 24:919-926.

(收稿日期: 2024-08-08)

(本文编辑: 袁云)