PARP抑制剂联合免疫疗法

乳腺癌治疗新策略研究进展

目录 CONTENTS

01

疗效评估

从“有效”到“高效”的跨越，解析联合疗法在临床试验中的数据表现。

02

安全性评估

以可控的血液学毒性为主，详细分析治疗过程中的不良反应及管理策略。

03

作用机制

深入探究PARP抑制剂与PD-1抗体的协同基础，阐述免疫微环境的重塑原理。

04

总结与临床提示

展望未来的研究方向，为临床医生提供切实可行的用药指导与实践建议。

核心优势人群（BRCA1/2/PALB2突变）疗效显著

在gBRCA突变的HER2阴性晚期乳腺癌中，无化疗的PARP抑制剂+PD-1联合方案展现出卓越疗效，打破了传统治疗瓶颈，可能成为具备潜力的新一线/后线标准治疗选择。

CHANGEABLE 研究

人群：HER2-，gBRCA1/2或PALB2突变MBC
方案：尼拉帕利 + HX008 (PD-1)

ORR:**76%**| PFS:**7.3m**

POLAR (Cohort A)

人群：转移性PC，BRCA1/2或PALB2突变
方案：奥拉帕利 + 帕博利珠单抗

ORR:**35%**| PFS:**8.3m**

1B 期 临床研究

人群：BRCA1/2突变 乳/卵/胰腺癌
方案：尼拉帕利导入 → 联合Dostarlimab

ORR:**待公布**| PFS:**待公布**

提示：CHANGEABLE研究取得的**76% ORR**数据非常亮眼，显著优于既往化疗（约40%）或PARP抑制剂单药（约50%）的历史数据，证实了联合方案在特定人群中的巨大临床潜力。

拓展人群的探索性疗效

探索方向：该联合策略的潜力是否能延伸至更广泛的人群?

非BRCA DDR突变 (如ATM、CHEK2等)

研究：CHANGEABLE (探索队列)

客观缓解率 (ORR)：**25%**

有一定疗效，但远低于核心人群，提示不同DDR基因对联合方案的敏感性差异显著。

脑转移患者

研究：CHANGEABLE (探索队列)

客观缓解率 (ORR)：**40%**

尼拉帕利具有优异的血脑屏障穿透性，联合免疫治疗为预后较差的脑转移患者提供了新的治疗选择。

HER2阳性 + DDR突变

研究：CHANGEABLE (探索队列2)

客观缓解率 (ORR)：**待公布**

联合曲妥珠单抗进行治疗，是极具潜力的探索方向，相关数据值得持续关注。

与历史数据对比：优势明显

结论：联合方案在ORR上显示出显著的叠加/协同优势，为临床治疗提供了新的有力选择。



单药 PARP 抑制剂

客观缓解率 (ORR)	~60%
中位无进展 (PFS)	~7 个月

单药化疗 (铂类)

客观缓解率 (ORR)	~40-50%
中位无进展 (PFS)	~4-6 个月



PARP + PD-1 (联合)

客观缓解率 (ORR)	**76%**
中位无进展 (PFS)	**7.3 个月**



研究洞悉：PFS的延长相对有限，提示**耐药机制**可能较快出现（如肿瘤微环境的免疫抑制重塑），这是未来临床研究需重点攻克的方向。

安全性数据汇总与结论

结论： 联合方案的主要毒性来源于PARP抑制剂相关的血液学毒性，与PD-1抗体叠加后**未出现新的严重免疫相关不良事件**，且**治疗相关死亡为0**，在严密监测与管理下，整体安全性表现可接受。

CHANGEABLE (n=37)

- 贫血 35.1% | 血小板减少 10.8%
- 最常见：血液学毒性
- **治疗相关死亡：无**

POLAR (n=63)

- 贫血 15% | 无≥4级不良事件
- 最常见：贫血
- **治疗相关死亡：无**

1B期临床试验

- ≥3级AE发生率：待公布
- 毒性特征：预计与尼拉帕利单药相似
- 治疗相关死亡：待公布

血常规监测

定期密切监测，早发现异常

毒性及时干预

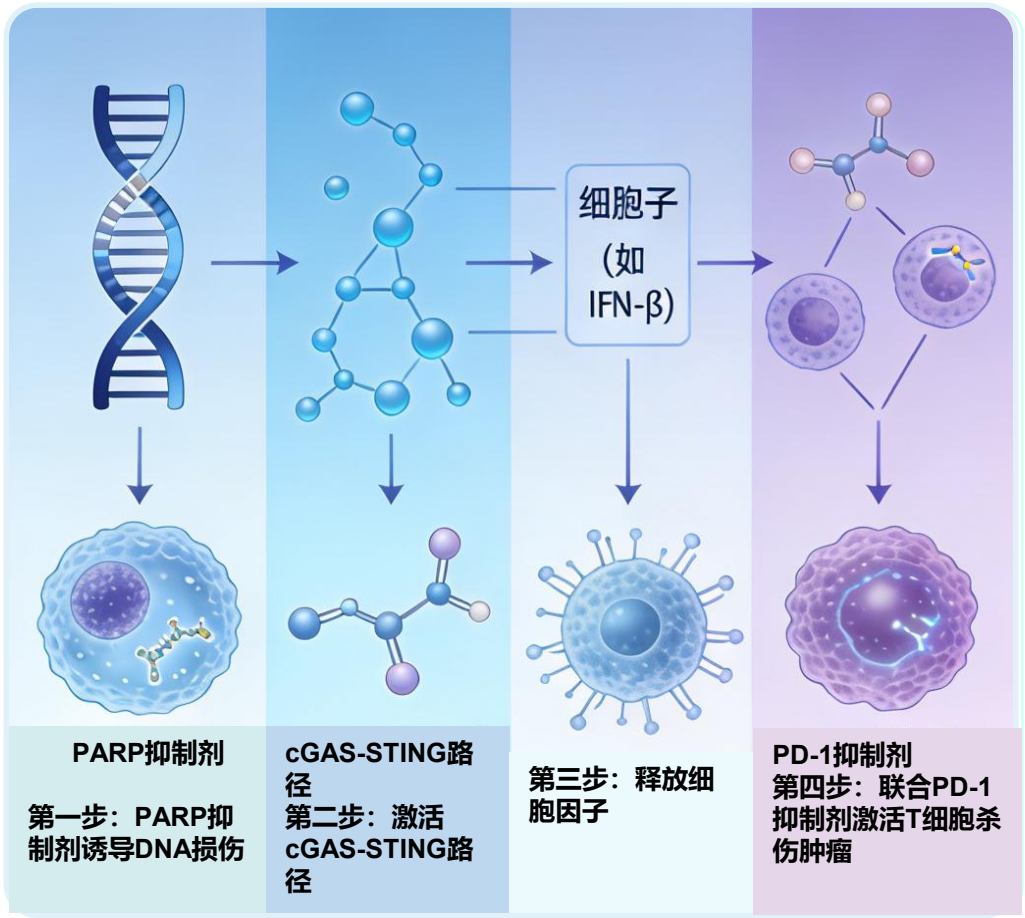
必要时剂量调整或给予支持治疗

免疫AE监测

常规筛查，防范潜在免疫风险

PARP抑制剂 + ICI：协同作用机制

PARPi已被证明可通过STING-依赖的抗肿瘤免疫反应来触发抗肿瘤免疫；当与PD-1抑制剂联合时，PARP抑制剂的作用增强



增强免疫原性：肿瘤“亮明身份”

PARP抑制剂造成的DNA损伤增加了肿瘤突变负荷和新抗原，使其更容易被免疫系统识别，将“冷肿瘤”转变为“热肿瘤”

激活 cGAS-STING 通路：触发免疫警报

受损的DNA激活细胞内的报警系统，释放IFN-β等细胞因子，招募并激活树突状细胞和T细胞，引发全身性免疫反应

解除免疫抑制：松开免疫“刹车”

联合PD-1/PD-L1抑制剂可有效阻断PARP抑制剂上调PD-L1所引发的免疫逃逸机制，解除T细胞的抑制状态

1.Jiao S, et al. Cancer Research. 2025.
2.Sun L, et al. Clinical Cancer Research. 2017.
3.Stewart RA, et al. Cancers. 2020.

核心结论与未来方向

临床疗效突破

gBRCA突变HER2-晚期乳腺癌中，尼拉帕利+HX008实现**76% ORR**；脑转移患者亦展现40% ORR，显著优于单药方案。

安全性可控

主要毒性为**可管理的血液学事件**（贫血、血小板减少），无治疗相关死亡，免疫相关AE总体发生率低且安全可控。

协同机制解析

PARP抑制剂激活**cGAS-STING通路**诱导免疫原性细胞死亡，重塑“冷”肿瘤微环境，为PD-1抗体治疗成功打开“免疫窗口”。

精准获益人群定位

核心获益人群锁定为**gBRCA1/2/PALB2 突变**患者；非BRCA DDR突变（ATM/CHEK2等）疗效有限；脑转移患者可作为重要考量对象。

临床研究与探索方向

探索**XPO1/TP53突变、TIL水平**等新型生物标志物以优化人群筛选；验证“PARP抑制剂导入+免疫”的**序贯联合策略**的临床价值。