

# 轉移性去勢抗性攝護腺癌 (mCRPC) 的 PARP 抑制劑與 HRR 突變

*PARP inhibitors in metastatic CRPC: olaparib, talazoparib, niraparib*

林協霆, MD, 內科專科醫師, 腫瘤內科專科醫師

醫療財團法人辜公亮基金會和信治癌中心醫院 腫瘤內科部 · ORCID: [0009-0002-3974-4528](https://orcid.org/0009-0002-3974-4528)

發表日期: 2026/05/11 · 審稿: 林協霆 (2026/05/11) · 主題: 轉移性去勢抗性攝護腺癌 (Metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)

DOI: 10.5281/zenodo.20115050 · 此版本 10.5281/zenodo.20115051 · <https://lin.hsiehting.com/posts/2026/mcrpc-parp-brca>

## 摘要 · ABSTRACT

mCRPC 帶 BRCA1/2 變異的病人，olaparib 單藥 PROfound 試驗 mOS 19.1 vs. 14.7 個月 (HR 0.69)；PROpel、TALAPRO-2、MAGNITUDE 將 PARP 推進到一線合併 abi/enza。本文整理 HRR panel、檢測時機與台灣健保條件。

轉移性去勢抗性攝護腺癌 (mCRPC) 自 2020 年 PROfound 試驗 (de Bono, *NEJM*) 之後，**PARP 抑制劑 (PARPi)** 成為帶有同源重組修復 (HRR) 基因變異族群的標準後線治療：olaparib 對 BRCA1/2 與 ATM 變異 mCRPC 的影像學無惡化存活 (rPFS) 為 7.4 vs. 3.6 個月，更新後總存活 19.1 vs. 14.7 個月 (HR 0.69)。2022–2023 年 PROpel、TALAPRO-2、MAGNITUDE 三大第三期試驗進一步把 PARPi 推到一線合併 abiraterone 或 enzalutamide。本文整理四個試驗的線數、合併策略、BRCA 與 HRR 表現，並說明 HRR panel 檢測時機與台灣健保條件。

## 閱讀對象

本文設定讀者為剛被告知轉成 mCRPC、想了解基因檢測與 PARP 抑制劑是否適用的病友與家屬，以及對一線合併策略選擇與 HRR panel 解讀感興趣的同業。所有實際治療決策請與您的主治醫師討論。



## 為什麼攝護腺癌也要驗 BRCA ?

過去常被視為「乳癌、卵巢癌專屬」的 BRCA1/2 致病性變異，其實在 mCRPC 並不少見。**Pritchard 等人 2016 年 NEJM 研究** (n = 692) 發現轉移性攝護腺癌的胚系 (germline) HRR 致病性變異率達 11.8%，其中 BRCA2 約 5.3%、ATM 約 1.6%、BRCA1 約 0.9%。加上體細胞 (somatic) 變異，mCRPC 的整體 HRR 突變盛行率約 20–25%——這個比例足以讓「常規分子檢測」成為標準作業。

基因	mCRPC 大約頻率	對 PARP 反應
<b>BRCA2</b>	5–10%	反應最強，rPFS、OS 皆有顯著效益
BRCA1	1–2%	反應佳，但個案數少
ATM	5–7%	反應較弱，單藥效益不一致
CHEK2	2–3%	反應中等，合併策略中可見效益
CDK12	3–7%	通常反應差，視為獨立亞型
PALB2、FANCA、RAD51 家族	< 1% 各	個案級證據，BRCA-like 反應

#### 檢測時機與順序

NCCN v3.2026 與 EAU 2025 建議所有 mCRPC 病人在診斷時即接受體細胞 NGS（組織或循環腫瘤 DNA, ctDNA），並同步排程胚系 BRCA1/2 檢測；若組織不足，ctDNA 可作為替代。等到二線、三線才補檢測，往往已錯過 PARPi 最佳介入時機。

## 四大第三期試驗比較

四個試驗的線數、合併策略、族群與療效並不一致，跨試驗比較須謹慎。

試驗	線數	合併藥	族群	主要終點	BRCA 子集	HRR 整體
<b>PROfound</b> (olaparib)	abi/enza 失效後	單藥	HRR mut	rPFS	rPFS 7.4 vs. 3.6 mo (HR 0.34) ; mOS 19.1 vs. 14.7 (HR 0.69)	rPFS 5.8 vs. 3.5 (HR 0.49, 含 cohort B)
<b>PROpel</b> (olaparib + abi)	1L mCRPC	abiraterone	全收， HRR 不 挑	rPFS	BRCA 子集 mOS 未 達 vs. 23.0 (HR 0.29)	整體 rPFS 24.8 vs. 16.6 (HR 0.66) ; mOS 42.1 vs. 34.7 (HR 0.81)
<b>TALAPRO-2</b> (talazoparib + enza)	1L mCRPC	enzalutamide	All- comers + HRR cohort	rPFS	HRR+ 子集 rPFS NR vs. 13.8 (HR 0.46) ; BRCA NR vs. 11.0 (HR 0.20)	整體 rPFS NR vs. 21.9 (HR 0.63)
<b>MAGNITUDE</b> (niraparib + abi)	1L mCRPC	abiraterone	HRR+ 與 HRR- 分 層	rPFS	BRCA1/2 子集 rPFS 19.5 vs. 10.9 (HR 0.55)	HRR+ rPFS 16.5 vs. 13.7 (HR 0.73) ; HRR- 提早終止 (無效)

### 跨試驗比較的限制

PROfound 是「二線、單藥、HRR-selected」，PROpel 是「一線、合併、不挑 HRR」，TALAPRO-2 與 MAGNITUDE 是「一線、合併、HRR 分層」。族群、線數、合併藥都不同；上述數字僅供概念性對照，不應用於跨試驗排序選藥。實際選擇仍以個別病人 BRCA 狀態、共病、可及性、健保條件綜合判斷。

### BRCA1/2 子集的一致訊號

四個試驗在 BRCA1/2 變異子集的訊號高度一致：

- **PROfound BRCA**：rPFS 9.8 vs. 3.0 個月 (HR 0.22) ；BRCA2 子集 mOS HR 0.59。
- **PROpel BRCA**：mOS 未達 vs. 23.0 個月 (HR 0.29) ，第二次 OS 分析仍顯著。
- **TALAPRO-2 BRCA**：rPFS 未達 vs. 11.0 個月 (HR 0.20) 。
- **MAGNITUDE BRCA1/2**：rPFS 19.5 vs. 10.9 個月 (HR 0.55) 。

**結論**：只要驗到 BRCA1/2 致病性變異，無論一線或後線，PARPi 都應該被認真考慮。

### 非 BRCA 的 HRR 變異效益較弱

ATM、CDK12 等非 BRCA HRR 變異對 PARPi 反應較不一致。例如 PROfound 的 cohort B (BRCA、ATM 以外的 HRR 變異) 效益較小，MAGNITUDE 在 BRCA1/2 以外的 HRR 子集 rPFS HR 約 0.99 (無效益)。這也是為什麼 FDA 核准 niraparib + abi 限定 BRCA1/2，而 olaparib + abi、talazoparib + enza 在歐洲核准範圍較寬。

## 該怎麼選 PARP 抑制劑？

---

### 一線（剛轉成 mCRPC）：先確認 BRCA / HRR 狀態

若已有 BRCA1/2 致病性變異 → 考慮一線合併（NCCN v3.2026 列為 category 1）：

- **Olaparib + abiraterone** (PROpel)：BRCA 子集 mOS HR 0.29。
- **Talazoparib + enzalutamide** (TALAPRO-2)：BRCA 子集 rPFS HR 0.20。
- **Niraparib + abiraterone** (MAGNITUDE / Akeega 固定劑量複方)：限 BRCA1/2，rPFS HR 0.55。

若 HRR 陰性 → 仍以 abiraterone 或 enzalutamide ± docetaxel 為主，PARPi 暫不加入。

### 二線（abi 或 enza 失效）：PROfound 路線

HRR 變異（含 BRCA、ATM、PALB2 等 15 個基因）→ olaparib 單藥（rPFS 7.4 vs. 3.6，HR 0.34，mOS 19.1 vs. 14.7，HR 0.69）。此線目前是台灣健保 olaparib 給付主場景。

無 HRR 變異 → 多走 docetaxel、cabazitaxel、Lu-177 PSMA-617 (VISION 試驗) 或臨床試驗。

### 三線以後：考慮 Lu-PSMA、cabazitaxel、臨床試驗

PARPi 失效後再用 PARPi 的證據不足；可考慮 Lu-177 PSMA-617 (VISION)、cabazitaxel，或進入臨床試驗（如 AKT 抑制劑、BTK / NK cell 試驗、HRR-D 新藥）。

## 適應症、禁忌症與副作用

---

### 適應症（已核准或試驗中）

- **Olaparib 單藥**：HRR 變異 mCRPC，曾接受 abi 或 enza 失效後（PROfound 適應症）。
- **Olaparib + abiraterone**：1L mCRPC，依當地核准範圍（歐洲 EMA 廣泛核准，FDA 限 BRCA1/2）。
- **Talazoparib + enzalutamide**：1L mCRPC，HRR 變異或不挑（依當地核准）。
- **Niraparib + abiraterone (Akeega)**：1L mCRPC，限 BRCA1/2 致病性變異。

### 一般禁忌症與謹慎使用

- 對藥物成分過敏者。
- 嚴重肝功能異常（Child-Pugh C）；中度肝功能異常（Child-Pugh B）需減量。
- 嚴重腎功能異常（CrCl < 30 mL/min）需減量或避免。
- 妊娠與授乳期（攝護腺癌族群極少，但仍應記載）。
- 合併強效 CYP3A 抑制劑或誘導劑時需調整劑量。
- 既往接受過多線骨髓抑制治療、骨髓儲備不足者要格外小心。

## 常見不良反應

不良反應	Olaparib	Talazoparib	Niraparib
貧血 (任一級別)	約 50%	約 65%	約 50%
≥ Grade 3 貧血	15–22%	約 39%	約 30%
噁心	約 40%	約 35%	約 25%
疲倦	約 35%	約 35%	約 35%
嗜中性白血球下降 (任一級別)	約 15%	約 35%	約 20%
≥ Grade 3 血小板下降	< 5%	約 15%	約 15%

- 貧血是最主要的劑量限制毒性。建議治療前後密集監測 CBC (前三個月每週、之後每月)。
- 噁心通常在前 1–2 個月最明顯，可用止吐藥對症處理；分次劑量、隨餐服用有助緩解。

### MDS / AML 風險 (黑盒警告)

所有 PARP 抑制劑都附帶骨髓化生不良症候群 (myelodysplastic syndrome, MDS) 與急性骨髓性白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 的黑盒警告，整體發生率約 0.5–1.5%，潛伏期中位數約 12–24 個月，與既往化療、放射線暴露相關。**任何持續或加劇的血球低下都應排查 MDS / AML，必要時轉介血液科做骨髓抽吸。**治療滿一年後仍需定期追蹤 CBC、網狀紅血球與血片。

## HRR panel 與檢測流程

### 1. 體細胞 NGS (組織或 ctDNA)

首選針對組織切片 (diagnostic biopsy、轉移病灶活檢、TURP 檢體) 跑 HRR-15 panel，至少含 BRCA1/2、ATM、CDK12、CHEK2、PALB2 與 RAD51 家族；組織不足或檢體老舊 (> 5 年) 時可改用 ctDNA。

### 2. 胚系 BRCA1/2 (血液檢測)

無論體細胞結果為何，**所有轉移性攝護腺癌都應主動建議胚系 BRCA1/2 檢測**——除了影響本人治療，也牽涉一等親 (乳癌、卵巢癌、胰臟癌、攝護腺癌風險) 的遺傳諮詢。

### 3. 結果分類與後續

結果分三類：(a) 致病性 / 可能致病性變異 (pathogenic / likely pathogenic, P/LP) → 直接影響治療；(b) 意義未明變異 (VUS) → 不依此決策；(c) 無變異 → 仍可考慮其他標靶 (如 PSMA、AR-LBD 突變、PI3K/AKT 路徑)。BRCA P/LP 病人應同步轉介遺傳諮詢。

## 對病人與家屬的實務建議

---

### 第一次討論 PARP 之前的檢查清單

1. 是否已做組織體細胞 NGS？panel 是否含 HRR-15 基因？
2. 是否已做胚系 BRCA1/2？若無，先排血液檢測。
3. 目前 PSA、影像（骨掃描、CT 或 PSMA PET）、ECOG PS、共病（心血管、糖尿病、骨髓儲備）如何？
4. 過去用過幾線藥物？哪一線、何時失效？

### 與主治醫師討論時可帶的問題

1. 我的 HRR 變異是哪一個基因？是體細胞還是胚系？
2. 一線該選 abi + olaparib、enza + talazoparib，還是 abi + niraparib（限 BRCA）？依據是什麼？
3. 健保有沒有給付？若自費，藥費與療程預估？
4. 副作用如何監測？多久回診抽 CBC？
5. 若 PARPi 失效，下一步有哪些選項（Lu-PSMA、cabazitaxel、臨床試驗）？
6. 家族中是否需要做遺傳諮詢？哪些一等親要考慮自費檢測？

## 台灣健保與可及性概要

---

截至 2026 年 5 月，台灣健保 olaparib 對 mCRPC 的給付重點：

- 限 BRCA1/2 致病性變異（胚系或體細胞，需附報告）。
- 需曾接受過 abiraterone 或 enzalutamide 治療且失效。
- 事前審查制，需附完整 NGS 報告與影像／PSA 進展證據。
- 一線合併（abi + olaparib、enza + talazoparib、abi + niraparib）目前未常在規給付範圍，多以自費或恩慈方案、臨床試驗取得；費用、療程與適應症請與個案管理師確認最新公告。

NGS 檢測本身的給付則隨健保「次世代基因定序檢測」政策逐步擴大，部分醫學中心提供攝護腺癌組合套組，請事先詢問院內檢驗科或精準醫療中心。



## 參考文獻

---

1. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. **Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (PROfound)**. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2091-2102. [doi:10.1056/NEJMoa1911440](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911440)
2. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al. **Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (PROfound final OS)**. *N Engl J Med*. 2020;383(24):2345-2357. [doi:10.1056/NEJMoa2022485](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022485)
3. Saad F, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, et al. **PROpel: Phase III Trial of Olaparib Combined with Abiraterone for Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer**. *NEJM Evid*. 2022;1(9):EVIDoa2200043. [doi:10.1056/EVIDoa2200043](https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200043)

4. Agarwal N, Azad AA, Carles J, et al. **Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer** (TALAPRO-2). *Lancet*. 2023;402(10398):291-303. doi:10.1016/S0140-6736(23)01055-3
5. Chi KN, Rathkopf D, Smith MR, et al. **Niraparib and Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer** (MAGNITUDE). *J Clin Oncol*. 2023;41(18):3339-3351. doi:10.1200/JCO.22.01649
6. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et al. **Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer**. *N Engl J Med*. 2016;375(5):443-453. doi:10.1056/NEJMoa1603144
7. National Comprehensive Cancer Network. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology — Prostate Cancer, v3.2026**. [nccn.org](http://nccn.org)

引用整理協力：OpenEvidence (Ask OpenEvidence Light, 2026/05/11 查詢)。

---

SOURCE <https://lin.hsiehting.com/posts/2026/mcrpc-parp-brca>

CITATION 林協霆. 轉移性去勢抗性攝護腺癌 (mCRPC) 的 PARP 抑制劑與 HRR 突變. 林協霆 · 臨床筆記. 2026/05/11. doi:10.5281/zenodo.20115050

LICENSE CC BY-NC-ND 4.0 — 文章內容依 [Creative Commons 姓名標示-非商業性-禁止改作 4.0 國際](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) 授權公開使用。

DISCLAIMER 本文整理公開發表之臨床試驗結果與 NCCN/ASCO/ESMO 治療指引，僅供醫學新知與病人衛生教育參考，不構成個別醫療建議，亦不取代主治醫師之診療判斷。實際治療決策請與您的主治團隊面對面討論。