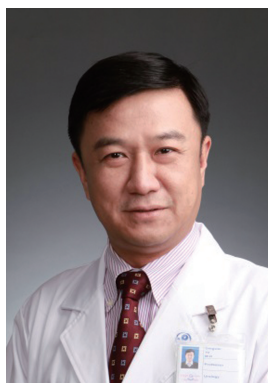


• 专家论坛 •



叶定伟,主任医师、博导,复旦大学附属肿瘤医院副院长、泌尿肿瘤 MDT 首席专家。上海市泌尿肿瘤研究所所长,复旦大学前列腺肿瘤研究所所长,中国临床肿瘤学会(CSCO)前列腺癌专家委员会主任委员,中国初级卫生保健基金会泌尿外科专委会主任委员,中国抗癌协会泌尿男生殖系肿瘤专委会(CACA-GU)前任主任委员,中华医学会泌尿外科学分会(CUA)肿瘤学组副组长、中国前列腺癌联盟(CPCC)主任委员,中国临床肿瘤学会(CSCO)尿路上皮癌专家委员会副主任委员,中国临床肿瘤学会(CSCO)肾癌专家委员会副主任委员,中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫治疗专家委员会副主任委员,中国肿瘤医院泌尿肿瘤协作组(UCOG)主任委员,中国抗癌协会常务理事、中国临床肿瘤学会常务理事,中国抗癌协会泌尿男生殖系肿瘤专委会(CACA-GU)前列腺癌学组组长,NCCN 肾癌诊治指南中国版编写组副组长,NCCN 前列腺癌、肾癌、膀胱癌亚洲诊治共识专家委员会委员,晚期前列腺癌圣加仑共识专家委员会委员,上海市抗癌协会泌尿肿瘤专委会主任委员,上海市医师协会泌尿外科医师分会副会长,亚太前列腺学会(APPS)候任主席,亚太冷冻外科学会副会长。

## 前列腺癌寡转移治疗的探讨

叶定伟<sup>1</sup> 万方宁<sup>1</sup> 戴波<sup>1</sup>

**[摘要]** 前列腺癌寡转移是一种介于局限性肿瘤和肿瘤广泛转移的中间状态。尽管不同文献对寡转移的定义,提出了不同的看法,但普遍认为盆腔外的转移灶不超过 5 个。针对寡转移前列腺癌的治疗,近年来越来越多的数据更支持积极治疗。目前文献报道针对原发灶和转移灶的治疗尝试,毒性和副作用可以耐受。寡转移前列腺癌治疗的复杂性也对未来临床研究的设计和和实践提出了挑战。

**[关键词]** 前列腺癌;寡转移;治疗

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1420.2022.12.001

**[中图分类号]** R737.25 **[文献标志码]** C

### Management of oligometastatic prostate cancer

YE Dingwei WAN Fangning DAI Bo

(Department of Urology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai Genitourinary Cancer Institute, Shanghai, 200032, China)

Corresponding author: YE Dingwei, E-mail: dwyeli@163.com

**Summary** Oligometastatic prostate cancer (Oligo-mPCa) is an intermediate stage of cancer spread between localized disease and widespread metastases. Although the definition of oligometastatic prostate cancer varies in literatures, a clinical diagnosis made based on up to five extra-pelvic lesions is commonly for use. More and more data supporting the active treatment on oligo-mPCa. Studies suggest that interventions such as radical prostatectomy and local or metastasis-directed radiotherapy is safe and tolerable in oligo-mPCa. However, clinical trials focusing on oligo-mPCa are still challenging due to the complicated settings of oligo-mPCa.

**Key words** prostate cancer; oligometastases; treatment

既往观点认为,转移性前列腺癌的患者应该接受治疗目的为减轻症状、延缓激战和延长生命的全身系统性治疗。局部治疗仅仅用于姑息性的减轻

疼痛或改善局部症状。1995 年, Hellman 和 Weichselbaum 首先提出寡转移的概念<sup>[1]</sup>,根据当时的数据提出在前列腺癌从早期进展到晚期的过

<sup>1</sup>复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科 复旦大学上海肿瘤医院肿瘤学系 上海市泌尿肿瘤研究所(上海,200032)  
通信作者:叶定伟, E-mail: dwyeli@163.com

程中,存在一个中间窗口期<sup>[2]</sup>。在这个窗口期对一些患者原发灶和转移灶进行根治性治疗也可能达到治愈的效果<sup>[3]</sup>。

针对转移性前列腺癌包括减瘤性前列腺癌根治或放疗在内的局部治疗,一些回顾性研究和前瞻性研究提示可以延长患者生存<sup>[4-8]</sup>。然而 HORRAD<sup>[9]</sup>和 STAMPEDE<sup>[10]</sup>临床试验却得到了相反的结论。STAMPEDE 试验预设的亚组分析发现低转移负荷的患者可以在前列腺癌原发灶放疗中获益。复旦大学附属肿瘤医院进行的前瞻性随机对照 II 期临床试验发现新发寡转移前列腺癌局部治疗联合内分泌治疗对比单独内分泌治疗可以提高影像学无疾病进展生存和总生存<sup>[11]</sup>。

近年来对前列腺癌寡转移的治疗理念变得越来越积极。然而寡转移的评价方法和标准、原发灶和转移灶的治疗方案和时机、合并的全身治疗方案在不同文献中有较大的差异。这造成了现在前列腺癌寡转移概念的混乱,难以科学地推广。本述旨在探讨前列腺癌寡转移的治疗,以指导临床。

### 1 前列腺癌寡转移的检测方法与定义

文献中对寡转移定义的报告差异很大。最开始寡转移是根据骨扫描后转移灶的数目来定义的,后来加入了一些解剖位置上的约束,比如中轴骨还是远端四肢骨。然而,骨扫描检查较为粗略,会遗漏内脏转移,也会纳入一些外伤或骨质增生等的慢性良性疾病。PSMA 检查的出现,让一些内脏转移病灶可以被发现,从而排除一些病例。最近我们中心的研究发现,三明治 PET,即<sup>68</sup>Ga-PSMA-PET 联合<sup>18</sup>F-FDG-PET 检查,可以发现 73% 的淋巴结和远处转移病灶<sup>[12]</sup>。因此在审视不同的寡转移前列腺癌研究时,应该注意转移灶的评估方法。

### 2 前列腺癌寡转移的时间概念

前列腺癌寡转移的定义除了解剖部位的不同,在一些文献中还涉及时间的概念。比如说未经治疗的前列腺癌(新发/初诊)同时出现的转移灶,是初诊寡转移前列腺癌。也有治疗后才出现的转移灶,比如文献报道的寡复发。也有经过内分泌治疗后,仍然残留的病灶,称为寡残留。原发灶和转移灶有时生物学行为并不相同,针对原发灶和转移灶的治疗手段也不一样。有了这个时间概念,在阅读相应文献或者评估正在进行中的临床试验,才会有一个更加准确的概念。

除此之外,寡转移评估的时机也很重要。在关于非转移性去势抵抗性前列腺癌(nmCRPC)的 ENTHUSE M0 研究中,32% 的开始时认为无转移 CRPC 的患者在筛选阶段的强制性检查中发现了无症状的转移病灶<sup>[13]</sup>。而很多临床研究在设计中对转移灶的评估时间无特别注明或者仅仅在患者

PSA 上升或有症状时再检查,影响了后续可能存在的针对转移灶的治疗时机<sup>[13]</sup>。因此,针对转移灶的评估时间,尤其是局部治疗后的患者,需要制订详细和科学的计划。

### 3 针对原发灶的治疗

既往认为前列腺癌一旦转移,手术切除原发灶价值有限。Culp 等<sup>[4]</sup>报道美国 SEER 数据库的回顾性分析,比较了原发灶治疗(减瘤性前列腺根治术或粒子植入放疗)与患者的肿瘤特异性死亡率(CSM)差异。尽管治疗和不治疗组年龄、Gleason 评分、N 分期之间存在着明显的基线差异,通过多因素分析,仍然发现前列腺切除或粒子植入治疗对肿瘤特异性生存有帮助。前瞻性探索性研究发现 46 例选择性的减瘤性前列腺癌根治术可以改善患者的尿失禁、尿潴留、输尿管梗阻等局部症状<sup>[14]</sup>。一项欧洲多中心的研究通过对 104 例局部可切除的初诊寡转移前列腺癌患者进行减瘤性前列腺癌根治术,证明在手术经验丰富的中心,前列腺癌根治术并未增加围手术期并发症风险<sup>[15]</sup>。

最近笔者通过随机对照临床研究,证实针对转移病灶小于 5 处,且无内脏转移的初诊寡转移前列腺癌患者,原发灶手术切除或放疗可以将该组人群 3 年影像学无进展生存率从 56% 提升到 79%,3 年总生存率从 70% 提升到 88%。该研究确立了手术切除原发灶对寡转移前列腺癌的治疗价值<sup>[11]</sup>。

Rusthoven 等<sup>[7]</sup>报道了 6382 初诊寡转移前列腺癌的队列,其中 538 例进行了内分泌联合前列腺根治剂量放疗。中位随访了 5.1 年,发现联合治疗组的总生存优于单纯内分泌治疗组(53 个月 vs. 29 个月)。HORRAD 临床试验尽管没有发现根治性前列腺癌放疗联合内分泌治疗可以提高总生存,但亚组分析提示骨转移灶小于 5 处的前列腺癌患者可以从原发灶治疗中取得生存获益。

根治性手术和放疗之间到底孰优孰劣。Shao 等<sup>[16]</sup>通过匹配性评分方法回顾性分析了 900 余例寡转移前列腺癌接受根治性手术或根治性放疗,发现手术的病例有更长的总生存,然而入组的放疗病例接受的放疗方式差异较大,包括了调强放疗、粒子植入、三维聚焦放疗等,所以结论的稳健性受到了限制。多数研究认为前列腺癌根治术或根治剂量放疗对寡转移前列腺癌的生存获益无显著性差异<sup>[17-20]</sup>。

### 4 针对转移灶的治疗

提到前列腺癌的转移病灶治疗,首先要明确转移灶的时间概念,是伴随转移(synchronous)还是复发转移(metachronous)。然后还要明确原发灶是否已经接受了根治性的治疗。因为针对转移灶的姑息性治疗,包括手术神经减压、止痛为目的的

放疗不在本文的讨论范围。病灶是转移性激素敏感性前列腺癌(mHSPC)还是转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)也需要分开讨论。

Schick 等<sup>[21]</sup>对 50 例原发灶经过根治性治疗的转移灶小于 5 处(淋巴结/骨/内脏)寡转移前列腺癌,包括伴随转移 7 例、复发转移 43 例的所有转移病灶进行了高剂量放疗联合短期内分泌治疗。转移灶仅有 1 处的患者 3 年无生化复发生存率高达 66.5%,显著高于 2~4 处转移的 36.4%。针对转移灶的高剂量放疗可以让部分患者获得治愈的效果。STOMP 试验报道的 II 期多中心随机对照研究证实寡复发的前列腺癌(无症状、转移灶小于 3 处、无脑转移)中,针对转移灶的放疗比单纯随访(未用内分泌治疗)可以获得更长的无内分泌治疗生存时间<sup>[22]</sup>。

转移病灶的多寡对转移灶放疗的疗效具有影响。Singh 等<sup>[23]</sup>研究提示转移灶大于 5 个的患者放疗后的生存明显低于 5 个以内的患者,但他采用的骨扫描的方法低估了一些内脏转移病灶的存在。后来者采用 PSMA-PET 或者<sup>18</sup>F-FDG-PET 或许得到的结论有所不同。ORIOLE 临床试验使用 PSMA-PET 检测转移灶,入组了 3 个转移灶以内的患者,随机分入了治疗组和观察组,治疗组接受了立体定向放疗(stereotactic ablative radiotherapy, SABR),在治疗后 6 个月的疾病复发率显著低于对照组<sup>[24]</sup>。

STOMP 和 ORIOLE 探索的是针对 mHSPC 的放疗。梅奥诊所的 Zhang 等<sup>[25]</sup>报道了用<sup>11</sup>C-胆碱 PET-CT 标记 mCRPC 患者转移灶接受 SABR 的前瞻性观察性临床研究,89 例患者 2 年的总生存率为 80%。并且发现了治疗前肿瘤反应性 T 细胞(CD8<sup>+</sup> CD11a<sup>高表达</sup>)和记忆性效应 T 细胞(CCR7-CD45RA<sup>-</sup>)的表达高,提示 SABR 的无进展时间延长。前瞻性随机对照研究比较标准治疗和 SABR 治疗对 mCRPC 患者疗效的 ARTO-NCT03449719 研究结果值得期待<sup>[26]</sup>。

对于转移性淋巴结的挽救性手术清扫,文献提示在有经验的医生或治疗量大的中心安全可行<sup>[27-29]</sup>。但是因样本量不足,缺乏随机对照研究,对于预后的影响缺乏充分证据。

从目前已有的临床数据综合来看,根治性治疗后早期发现转移病灶,并在转移病灶较少时给予根治性地针对转移灶的放疗可以获得更好的生存获益。因此针对根治术后或放疗后的患者,制订科学的随访策略显得十分重要。

## 5 全身系统治疗

寡转移前列腺癌作为转移性前列腺癌的一部分,药物去势以及以多西他赛、阿比特龙等为主的

全身系统治疗仍然是主流,有大量的临床试验数据支持<sup>[30]</sup>。目前标准治疗药物除了最早的多西他赛、阿比特龙<sup>[31]</sup>外,还有恩扎卢胺(ARCHES 研究<sup>[32]</sup>)、阿帕他胺(TITAN 研究<sup>[31]</sup>)、达罗他胺(ARASENS 研究<sup>[33]</sup>)。在 LATITUDE<sup>[34-35]</sup>和 CHARRTED<sup>[36]</sup>临床研究的基础上,2022 年发表的 PEACE-1 研究,通过随机对照 III 期临床试验,证实在 mHSPC 中,早期使用药物去势联合阿比特龙和多西他赛化疗的三联治疗可以提高患者的影像学无进展生存和总生存<sup>[37]</sup>。

## 6 展望

寡转移的复杂性为未来临床试验的设计提出了大量的挑战。转移数目、空间位置、是否用过新型内分泌治疗、原发病灶的处理手段、转移灶的处理方案、合并用药的方案和时长、序贯治疗方案、使用 PSMA-PET 还是骨扫描作为筛选和疗效评估都需要合理的考虑。从现有的注册临床研究来看,针对寡转移的研究在未来 10 年内会有大量的重要临床结果涌现,将不断细化、完善现有的临床指南,优化治疗方案。

目前的数据证实在寡转移前列腺癌中开展的各项积极治疗,如减瘤性前列腺癌根治、放疗、转移灶放疗等在安全性上有一定保障。尽管如此,在前列腺癌寡转移患者的诊治过程中采用积极的治疗方案之前,需要对患者充分告知风险和可能的获益。如果可能,将这类患者纳入临床研究的框架之下,便于妥善管理,积极随访。

BRCA1/2 等 DNA 损伤修复基因突变对前列腺癌的治疗预测价值被发现<sup>[38-39]</sup>,基因检测和精准的治疗方案也将为寡转移治疗带来新的思路。

## 7 结论

目前转移病灶数目≤5 个是最常用的区分寡转移的依据。局部治疗和针对转移灶的治疗在这类人群中都取得了优于既往标准治疗的疗效,并且安全性和不良反应可控。未来不仅在临床层面,也在基因层面和生物学行为等层面,更多的随机对照临床试验将不断完善寡转移的定义。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases[J]. J Clin Oncol, 1995, 13: 8-10.
- [2] Vogelstein B, Kinzler KW. The multistep nature of cancer[J]. Trends Genet, 1993, 9(4): 138-141.
- [3] Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2011, 8(6): 378-382.
- [4] Culp SH, Schellhammer PF, Williams MB. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study[J]. Eur Urol, 2014, 65(6): 1058-



- 1066.
- [5] Fossati N, Trinh QD, Sammon J, et al. Identifying optimal candidates for local treatment of the primary tumor among patients diagnosed with metastatic prostate cancer; a SEER-based study[J]. *Eur Urol*, 2015, 67(1):3-6.
- [6] Gratzke C, Engel J, Stief CG. Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer; data from the Munich Cancer Registry[J]. *Eur Urol*, 2014, 66:602-603.
- [7] Rusthoven CG, Jones BL, Flaig TW, et al. Improved survival with prostate radiation in addition to androgen deprivation therapy for men with newly diagnosed metastatic prostate cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(24):2835-2842.
- [8] Satkunasivam R, Kim AE, Desai M, et al. Radical prostatectomy or external beam radiation therapy vs no local therapy for survival benefit in metastatic prostate cancer: A SEER-Medicare Analysis [J]. *J Urol*, 2015, 194:378-385.
- [9] Boeve LMS, Hulshof M, Vis AN, et al. Effect on survival of androgen deprivation therapy alone compared to androgen deprivation therapy combined with concurrent radiation therapy to the prostate in patients with primary bone metastatic prostate cancer in a prospective randomised clinical trial; Data from the HORRAD Trial[J]. *Eur Urol*, 2019, 75:410-418.
- [10] Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2018, 392:2353-2366.
- [11] Dai B, Zhang S, Wan FN, et al. Combination of androgen deprivation therapy with radical local therapy versus androgen deprivation therapy alone for newly diagnosed oligometastatic prostate cancer; a phase ii randomized controlled trial[J]. *Eur Urol Oncol*, 2022, 5(5):519-525.
- [12] Wang B, Liu C, Wei Y, et al. A prospective trial of <sup>68</sup>Ga-PSMA and <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in nonmetastatic prostate cancer patients with an early psa progression during castration[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(17):4551-4558.
- [13] Yu EY, Miller K, Nelson J, et al. Detection of previously unidentified metastatic disease as a leading cause of screening failure in a phase III trial of zibotentan versus placebo in patients with nonmetastatic, castration resistant prostate cancer[J]. *J Urol*, 2012, 188:103-109.
- [14] Poelaert F, Verbaeys C, Rappe B, et al. Cytoreductive prostatectomy for metastatic prostate cancer; first lessons learned from the multicentric prospective local treatment of metastatic prostate cancer (LoMP) Trial [J]. *Urology*, 2017, 106:146-152.
- [15] Sooriakumaran P, Karnes J, Stief C, et al. A multi-institutional analysis of perioperative outcomes in 106 men who underwent radical prostatectomy for distant metastatic prostate cancer at presentation [J]. *Eur Urol*, 2016, 69(5):788-794.
- [16] Shao YH, Kim S, Moore DF, et al. Cancer-specific survival after metastasis following primary radical prostatectomy compared with radiation therapy in prostate cancer patients; results of a population-based, propensity score-matched analysis [J]. *Eur Urol*, 2014, 65(4):693-700.
- [17] Löppenber B, Dalela D, Karabon P, et al. The impact of local treatment on overall survival in patients with metastatic prostate cancer on diagnosis; a national cancer data base analysis[J]. *Eur Urol*, 2017, 72(1):14-19.
- [18] Leyh-Bannurah SR, Gazdovich S, Budäus L, et al. Local therapy improves survival in metastatic prostate cancer[J]. *Eur Urol*, 2017, 72(1):118-124.
- [19] Parikh RR, Byun J, Goyal S, et al. Local therapy improves overall survival in patients with newly diagnosed metastatic prostate cancer[J]. *Prostate*, 2017, 77(6):559-572.
- [20] Antwi S, Everson TM. Prognostic impact of definitive local therapy of the primary tumor in men with metastatic prostate cancer at diagnosis: A population-based, propensity score analysis[J]. *Cancer Epidemiol*, 2014, 38(4):435-441.
- [21] Schick U, Jorcano S, Nouet P, et al. Androgen deprivation and high-dose radiotherapy for oligometastatic prostate cancer patients with less than five regional and/or distant metastases[J]. *Acta Oncol*, 2013, 52:1622-1628.
- [22] Ost P, Reynders D, Decaestecker K, et al. Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence; A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36:446-453.
- [23] Singh D, Yi WS, Brasacchio RA, et al. Is there a favorable subset of patients with prostate cancer who develop oligometastases? [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58:3-10.
- [24] Phillips R, Shi WY, Deek M, et al. Outcomes of observation vs stereotactic ablative radiation for oligometastatic prostate cancer; the oriole phase 2 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(5):650-659.
- [25] Zhang H, Orme JJ, Abraha F, et al. Phase II evaluation of stereotactic ablative radiotherapy (SABR) and immunity in <sup>11</sup>C-Choline-PET/CT-identified oligometastatic castration-resistant prostate cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(23):6376-6383.
- [26] Francolini G, Detti B, Di Cataldo V, et al. Study proto-

- col and preliminary results from a mono-centric cohort within a trial testing stereotactic body radiotherapy and abiraterone (ARTO-NCT03449719) [J]. *Radiol Med*, 2022, 127(8): 912-918.
- [27] Porres D, Pfister D, Thissen A, et al. The role of salvage extended lymph node dissection in patients with rising PSA and PET/CT scan detected nodal recurrence of prostate cancer [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2017, 20(1): 85-92.
- [28] Picchio M, Berardi G, Fodor A, et al. (11) C-Choline PET/CT as a guide to radiation treatment planning of lymph-node relapses in prostate cancer patients [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41(7): 1270-1279.
- [29] Osmonov DK, Aksenov AV, Trick D, et al. Cancer-specific and overall survival in patients with recurrent prostate cancer who underwent salvage extended pelvic lymph node dissection [J]. *BMC Urol*, 2016, 16(1): 56.
- [30] Battaglia A, De Meerleer G, Tosco L, et al. Novel insights into the management of oligometastatic prostate cancer: a comprehensive review [J]. *Eur Urol Oncol*, 2019, 2(2): 174-188.
- [31] Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381: 13-24.
- [32] Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37: 2974-2986.
- [33] Smith MR, Hussain M, Saad F, et al. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(12): 1132-1142.
- [34] Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377: 352-360.
- [35] Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(5): 686-700.
- [36] Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(11): 1080-1087.
- [37] Fizazi K, Foulon S, Carles J, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design [J]. *Lancet*, 2022, 399(10336): 1695-1707.
- [38] Mateo J, Carreira S, Sandhu S, et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373: 1697-708.
- [39] Clarke N, Wiechno P, Alekseev B, et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19: 975-986.

(收稿日期: 2022-09-01)