

## 前列腺癌

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.003312

## 恩扎卢胺治疗转移性去势抵抗性前列腺癌的疗效分析

陈志朋, 彭意吉, 蒋 涛, 郑 俊, 沈文浩  
(陆军军医大学第一附属医院泌尿外科, 重庆 400038)

**【摘要】目的:**探讨恩扎卢胺作为转移性去势抵抗前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)的一线治疗和阿比特龙耐药后的二线治疗的疗效和安全性。**方法:**回顾性分析 2019 年 12 月至 2023 年 3 月陆军军医大学第一附属医院收治的 26 例 mCRPC 患者的临床资料。综合患者血清前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)等生化指标、影像学复查结果及治疗期间随访记录,分析患者的 PSA 应答、PSA 进展及影像学进展等情况,以及患者治疗期间的不良事件。**结果:**接受恩扎卢胺治疗的 mCRPC 患者总计 26 例,其中作为 mCRPC 一线治疗患者 13 例,服用醋酸阿比特龙治疗后出现耐药从而接受恩扎卢胺作为 mCRPC 二线治疗的患者 13 例,所有患者中位随访时间为 14(4, 23)个月, mCRPC 一线治疗患者的 PSA 应答率为 100%(13/13),明显高于二线治疗患者[53.8%(7/13)],差异有统计学意义( $\chi^2=7.800, P=0.005$ )。mCRPC 一线治疗患者中位 PSA 无进展生存时间和中位无影像学生存时间分别为 18.6 个月和 20.5 个月, mCRPC 二线治疗患者中位 PSA 无进展生存时间和中位无影像学生存时间分别为 17.4 个月和 19.5 个月。恩扎卢胺治疗患者的主要不良反应为疲乏(17/26)、潮热(3/26)和药物性肝损害(1/26),患者整体耐受性较好。**结论:**mCRPC 患者进行恩扎卢胺治疗后可有效获得 PSA 应答,延缓肿瘤进展,作为一线治疗整体效果优于作为阿比特龙耐药的二线治疗,总体药物不良反应可耐受。

**【关键词】**转移性去势抵抗前列腺癌;恩扎卢胺;内分泌治疗;疗效;安全性

**【中图分类号】**R737.25

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2023-05-31

## Efficacy of enzalutamide in treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer

Chen Zhipeng, Peng Yiji, Jiang Tao, Zheng Jun, Shen Wenhao

(Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Army Medical University)

**【Abstract】Objective:** To investigate the efficacy and safety of enzalutamide as the first-line therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and as the second-line therapy after abiraterone resistance in the real-world setting. **Methods:** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 26 patients with mCRPC who were admitted to The First Affiliated Hospital of Army Medical University from December 2019 to March 2023. Based on the biochemical parameters including serum prostate-specific antigen (PSA), imaging reexamination results, and follow-up records during treatment, the patients were analyzed in terms of PSA response, PSA progression, and radiographic progression, and adverse events during treatment were reported. **Results:** A total of 26 patients with mCRPC received enzalutamide treatment, among whom 13 patients received enzalutamide as the first-line therapy for mCRPC and 13 patients who developed resistance to abiraterone acetate received enzalutamide as the second-line therapy for mCRPC. The patients had a median follow-up time of 14(4, 23) months, and the patients receiving first-line therapy had a significantly higher PSA response rate than those receiving second-line therapy (100% vs. 53.8%,  $\chi^2=7.800, P=0.005$ ). The patients receiving the first-line therapy for mCRPC had a median PSA progression-free survival time of 18.6 months and a median radiographic progression-free survival time of 20.5 months, while the patients receiving the second-line therapy for mCRPC had a median PSA progression-free survival time of 17.4 months and a median radiographic progression-free survival time of 19.5 months. The main adverse reactions observed in the patients receiving enzalutamide included fatigue (17/26), hot flashes (3/26), and drug-induced liver injury (1/26), which had good overall tolerability in patients. **Conclusion:** Enzalutamide treatment in mCRPC patients can effectively achieve PSA response and delay tumor progression. Enzalutamide as the first-line therapy has better overall efficacy than it as the second-line therapy after abiraterone resistance, with tolerable drug-related adverse events.

**【Key words】** metastatic castration-resistant prostate cancer; enzalutamide; endocrine therapy; efficacy; safety

作者介绍: 陈志朋, Email: czp4190@163.com,

研究方向: 泌尿系肿瘤的研究和治疗。

通信作者: 沈文浩, Email: chongqingswh@aliyun.com。

基金项目: 重庆市自然科学基金面上资助项目(编号: CSTB2022 NSCQ-MSX0771)。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20230822.1712.002>  
(2023-08-23)

前列腺癌是男性泌尿生殖系统中最常见的恶性肿瘤,在世界范围内,其发病率在男性所有恶性肿瘤中位居第二。在我国,近年来前列腺癌的发病率呈现出快速增长的趋势,同时相比于欧美人群,国内初诊即为晚期前列腺癌的比例明显升高<sup>[1]</sup>。雄激素剥夺治疗 (androgen deprivation therapy, ADT) 是晚期前列腺癌系统治疗的基石,晚期前列腺癌患者对于 ADT 治疗初期反应良好,但经过中位时间 18~24 个月后,几乎所有患者都会出现疾病进展,进入去势抵抗阶段,即为去势抵抗性前列腺癌 (castration resistant prostate cancer, CRPC)<sup>[2]</sup>。CRPC 患者,尤其是转移性 CRPC (metastatic CRPC, mCRPC) 患者,将面临疾病进展、生活质量下降及生存期缩短等问题,目前指南推荐这部分患者需要在原有 ADT 治疗基础上进行联合治疗,其中联合手段包括以多西他赛为主的化疗、以阿比特龙和恩扎卢胺为主的新型内分泌药物治疗、以 sipulecel-T 为主的免疫治疗和针对有症状的骨转移患者的镭-223 放疗<sup>[3]</sup>。

恩扎卢胺作为新型内分泌治疗药物,被其疗效在 PREVAIL 国际多中心随机临床试验得到验证,并被美国 FDA 批准为 mCRPC 的一线治疗用药<sup>[4-5]</sup>。上述临床试验为恩扎卢胺在晚期前列腺癌的治疗提供了有力的证据,但由于其入组对象大部分为欧美人群,考虑到前列腺癌的种族特异性,在我国人群中恩扎卢胺的疗效需要基于真实世界的数据进行支撑。在国内,恩扎卢胺 (安可坦) 于 2020 年 3 月 1 日获批进入医保,适应证为 ADT 失败后无症状或有轻微症状且未接受化疗的 mCRPC 患者,目前国内报道恩扎卢胺疗效和安全性的研究较少,因此本研究回顾性分析了陆军军医大学第一附属医院泌尿外科接受恩扎卢胺作为治疗 mCRPC 患者的临床数据,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2019 年 12 月年至 2023 年 3 月年本科室接受恩扎卢胺治疗 mCRPC 患者 26 例,根据患者既往治疗情况分为 mCRPC 一线治疗和 mCRPC 的二线治疗,其中前者为患者进展为 mCRPC 后立即加用恩扎卢胺进行治疗,后者为患者进展为 mCRPC 后接受阿比特龙治疗,出现生化 (或) 影像学进展后转换至恩扎卢胺进行治疗。mCRPC 的定义为:经病理学确诊为前列腺癌,经雄激素剥夺治疗后血清睾酮水平 <50 ng/dL; 先前接受内分泌治疗后逐步出现 PSA 进展,每 2 周复查 1 次血清 PSA,血清 PSA 水平连续升高 3 次;其中 2 次 PSA 升高的水平均较最低值升高 50% 以上,升高的绝

对值 >2 ng/mL; 经影像学检查证实存在病灶转移。阿比特龙耐药的定义为:持续服用阿比特龙 3 个月以上的 mCRPC 患者,出现血清 PSA 连续 3 次上升,每次上升 ≥1 ng/mL,且各次检测时间 >1 周,和 (或) 服药期间出现新发 2 处及以上的骨转移灶或新发内脏转移灶。

### 1.2 治疗方案

所有患者接受持续药物去势 (戈舍瑞林 3.6 mg/亮丙瑞林 3.75 mg 每月 1 次皮下注射,曲普瑞林 3.75 mg 每月 1 次肌肉注射或戈舍瑞林 10.8 mg 每 3 个月 1 次皮下注射) 联合恩扎卢胺 160 mg 每日 1 次口服治疗。

### 1.3 研究指标

根据患者治疗期间定期复查的血清 PSA 结果,影像学检查结果 (包括腹部增强 CT、前列腺 MR 和骨扫描),患者住院和门诊随访时记录的临床症状、更换治疗方案情况及不良事件发生情况。记录随访期间 PSA 应答率、PSA 进展时间、治疗失败时间、影像学进展、生存情况及相关不良事件的发生率。PSA 应答判断标准为:治疗期间 PSA 较基线水平 >50% 为完全应答;PSA 较基线下降 <50% 者为部分应答;PSA 不降反升为无应答。影像学进展定义为随访期间出现影像学新发转移病灶或所有靶病灶短径总和增加至少 20%。治疗失败时间为患者从开始就接受治疗至因疾病进展等原因需要更换治疗方式的一段时间。临床疗效根据实体瘤疗效评价标准 (RECIST1.1) 进行评估,分为完全缓解 (complete response, CR)、部分缓解 (partial response, PR)、疾病稳定 (stable disease, SD) 和疾病进展 (progressive disease, PD) 4 个等级。不良反应发生率根据美国国家癌症研究所 (National Cancer Institute, NCI) 制定的毒性评价指标 (common terminology criteria for adverse events, CTC-AE3.0), 对两组患者治疗过程中发生的不良事件进行分级。

### 1.4 统计学处理

所有资料采用 SPSS 26.0 统计软件进行处理。正态分布的计量资料采用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表达,2 组数据比较采用 *t* 检验,非正态分布且方差不齐的计量资料以  $M_d(P_{25}, P_{75})$  表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以频数和百分比表示,采用卡方检验及 Fisher 确切概率法进行组间对比检验。应用 Kaplan-Meier 法计算总生存期。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

经过病例筛选,纳入研究的接受恩扎卢胺治疗的 mCRPC 患者共 26 例,一般情况见表 1。中位年龄为 76 (58, 88) 岁,大部分患者 (21/26) 初诊即为晚期前列腺癌,在接受内分泌治疗后进展为 mCRPC,少部分患者 (5/26) 为接受前列腺癌根治手术后再次出现复发转移,同时,绝大部分患者以骨转移为主 (21/26),Gleason 评分较高 (GS>7 占比为 21/26)。根据 mCRPC 患者的既往治疗史,13 例患者将恩扎卢胺作为 mCRPC 的一线用药,13 例患者将恩扎卢胺作为阿比特龙治疗失败后的二线用药。2 组患者相比而言,mCRPC 二线治疗患者的 Gleason 评分较高,初诊血清 tPSA 水平更高,美国东部合作肿瘤小组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 评分更差,但 2 组差异无统计学意义。

表1 患者的一般资料( $\bar{x} \pm s; n$ )

项目	mCRPC 一线治疗	mCRPC 二线治疗	$t/\chi^2$ 值	P值
年龄/岁	74.8 ± 7.9	74.9 ± 7.0	-0.077	0.979
体质指数/(kg·m <sup>-2</sup> )	22.8 ± 2.9	23.7 ± 2.5	-0.872	0.392
初诊 tPSA/(ng·mL <sup>-1</sup> )	354.8 ± 77.9	430.3 ± 39.9	1.471	0.153
Gleason 评分/分			2.229	0.135
≤7	4	1		
>7	9	12		
转移情况			0.386	0.824
骨转移	10	9		
内脏转移	2	2		
骨转移+内脏转移	1	2		
ECOG 评分/分			4.182	0.124
1	1	0		
2	12	10		
3	0	3		
确诊时治疗			0.248	0.619
初诊晚期	10	11		
根治术后复发转移	3	2		

## 2.2 临床疗效

2组患者临床疗效对比见表2。接受恩扎卢胺治疗的mCRPC患者中位随访时间为14(4,23)个月,mCRPC一线治疗患者的PSA应答率明显高于二线治疗患者,差异有统计学意义。恩扎卢胺作为mCRPC一线治疗组患者中位随访时间为14(4,22)个月,所有患者均出现PSA应答,PSA应答率为100%(13/13),平均应答时间为治疗后2.8个月,随访时间内2例患者出现PSA进展,分别为治疗后20个月和5个月,其中1例患者临床研判治疗失败,更换治疗方案为奥拉帕利,

中位PSA无进展生存时间为18.6个月。另有2例患者出现影像学进展,分别为治疗后22个月和3个月,其中1例患者临床研判治疗失败,更改治疗方案为化疗,中位影像学无进展生存时间为20.5个月。恩扎卢胺作为mCRPC二线治疗组患者中位随访时间为14(5,23)个月,其中7位患者出现PSA应答,PSA应答率为53.8%(7/13),平均应答时间为治疗后3.1个月,其余6位患者PSA无应答,其中1位患者更换治疗方案为奥拉帕利,2位患者更换治疗方案为镭223放疗,1位患者未接受其他治疗。在PSA应答的7例患者中,随访期间内1例患者出现PSA进展,1例患者出现影像学进展,另有1例患者出现PSA和影像学进展,分别为治疗后20个月、8个月和7个月,最后1例患者临床研判治疗失败,进一步更改方案为奥拉帕利,中位PSA无进展生存时间和中位无影像学生存时间分别为17.4个月和19.5个月(图1和图2)。

表2 恩扎卢胺治疗mCRPC患者的疗效( $\bar{x} \pm s; n$ )

项目	mCRPC 一线治疗	mCRPC二 线治疗	$t/\chi^2$ 值	P值
中位随访时间/月	13.6 ± 6.3	13.8 ± 5.8	-0.065	0.949
PSA 应答			7.800	0.005
有	13	7		
无	0	6		
PSA 应答时间/月	2.8 ± 1.9	3.4 ± 1.0	-0.861	0.401
PSA 进展			0.495	0.482
无	11	5		
有	2	2		
中位PSA无进展时间/月	18.6 ± 1.8	17.4 ± 3.2	-0.435	0.668
影像学进展			0.495	0.482
无	11	5		
有	2	2		
中位影像学无进展时间/月	20.5 ± 1.8	19.5 ± 3.2	-0.633	0.535

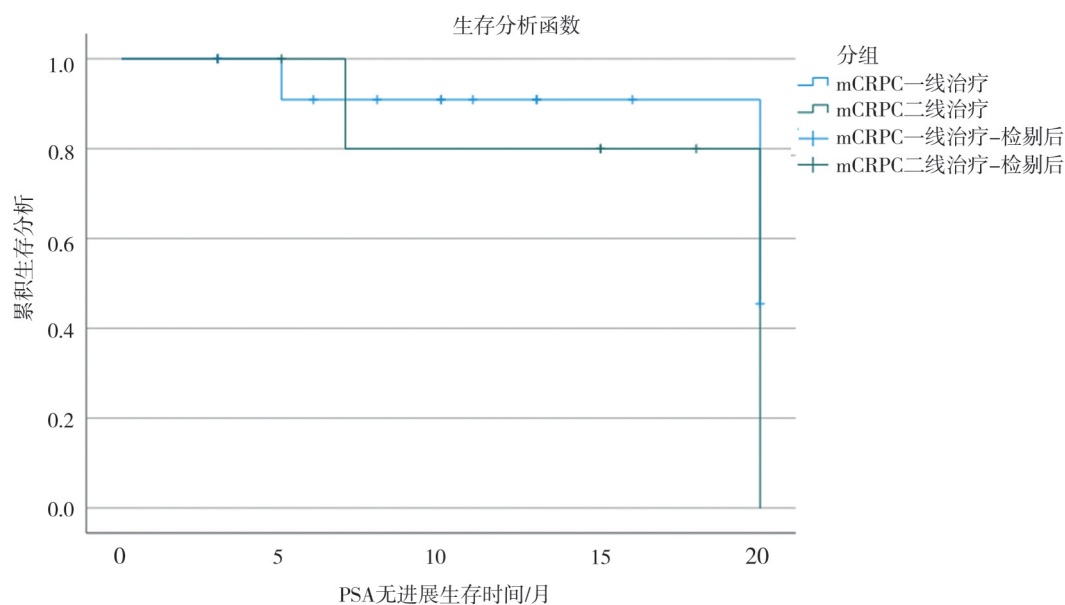


图1 恩扎卢胺治疗mCRPC患者的PSA无进展生存曲线

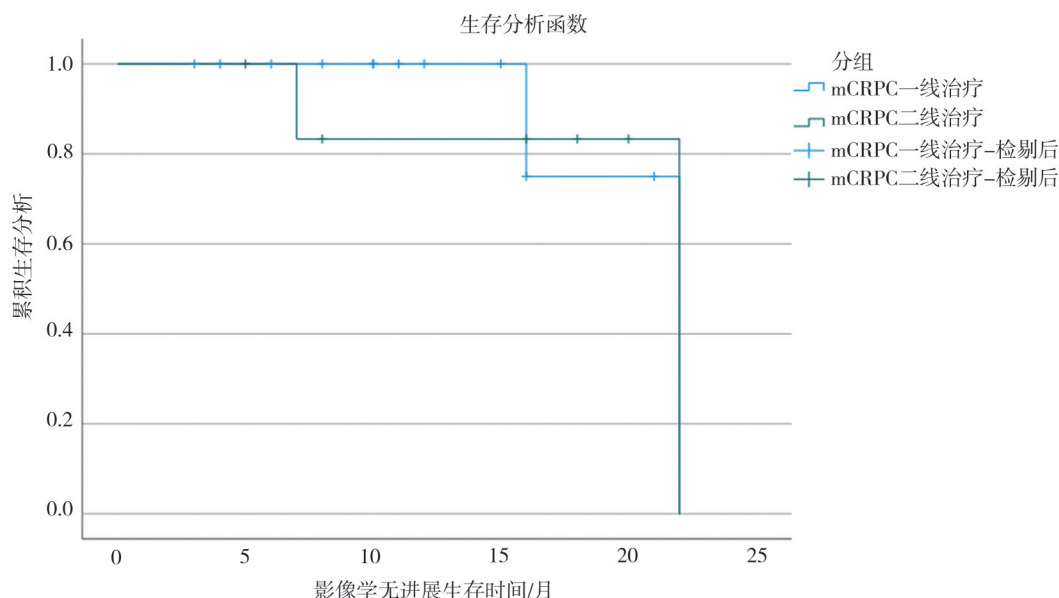


图2 恩扎卢胺治疗mCRPC患者的影像学无进展生存曲线

### 2.3 不良反应事件

恩扎卢胺治疗过程中不良事件主要表现为疲乏,发生率为17/26,8例患者为NCI的CTC-AE3.0 III级,其中1例患者因疲乏而停药。表现为潮热的患者有3例,另有1例患者表现为药物性肝损害,服用保肝药物治疗后好转。

## 3 讨论

1941年,Huggins C等<sup>[6]</sup>做出了关于前列腺癌细胞对睾酮依赖性的重要发现。他们通过手术切除双侧睾丸的方式证实了雄激素剥夺治疗对延缓转移性前列腺癌进展的有效性,从而确认了其在前列腺癌治疗中的作用。恩扎卢胺作为一种新型非甾体类抗雄激素药物,其研发基于在前列腺癌模型中雄激素受体(androgen receptor, AR)过度激活的机制。该药物能与AR竞争性结合,抑制AR进入细胞核,并影响AR与DNA的结合及基因转录表达。恩扎卢胺通过靶向这3个关键阶段的AR通路,干扰共刺激分子的招募,从而抑制癌细胞的增殖并促进其凋亡<sup>[7]</sup>。相比第一代药物比卡鲁胺,恩扎卢胺与AR具有更高的亲和力是比卡鲁胺的5.8倍,且没有激动剂活性<sup>[8]</sup>。PREVAIL研究纳入了无症状或轻微症状、未接受过化疗或阿比特龙治疗的mCRPC患者。研究结果表明,与对照组相比,恩扎卢胺在以下方面表现出显著效果:降低影像学进展风险( $HR=0.19, P<0.001$ ),延长中位无进展生存时间(20个月 vs 5.4个月,  $P<0.001$ ),提高患者的中位生存期4.0个月(35.3个月 vs 31.3个月),降低死亡风险( $HR=$

$0.71, P<0.001$ )<sup>[4]</sup>。此外,恩扎卢胺还推迟了化疗的使用和骨相关不良事件的发生,延长了PSA进展时间,并显著提高了PSA缓解率和软组织病灶反应率。而在PREVAIL研究人群进一步随访的扩展分析中,恩扎卢胺在影像学进展和死亡风险方面呈现出显著减少的趋势,减少了68% ( $HR=0.32, 95\%CI=0.28\sim0.37, P<0.001$ )<sup>[5]</sup>。此外,在中位相对无进展生存期(rPFS)和中位总生存期(OS)方面,恩扎卢胺也表现出明显的优势。值得注意的是,恩扎卢胺降低了23% ( $HR=0.77, 95\%CI=0.67\sim0.88, P=0.000\ 2$ )的死亡风险。该药物对于存在骨转移、内脏转移或仅有淋巴结转移的患者均显示出积极的治疗效果。有研究还发现,无论骨转移负荷的程度如何,rPFS都得到了改善,然而,在骨骼转移病灶 $\geq 4$ 且伴有内脏转移的患者中,没有观察到OS的改善效果<sup>[4]</sup>。对于恩扎卢胺上市后,在1项国际多中心前瞻性前列腺癌注册研究中报道,恩扎卢胺作为mCRPC的一线治疗的227例患者中,恩扎卢胺组的中位无进展生存期为10.3个月( $95\%CI=8.9\sim13.0$ )<sup>[9]</sup>。在另1项波兰人群多中心回顾性研究中,在恩扎卢胺作为mCRPC化疗后二线用药总计100例患者中,恩扎卢胺组50%PSA反应率为77%,中位生存期为26.1个月<sup>[10]</sup>。在国内,2021年,何伟等<sup>[11]</sup>报道了恩扎卢胺作为mCRPC一线治疗的单例病例研究,接受恩扎卢胺治疗并随访了17个月后仍未见患者出现PSA及影像学进展。张峰波等<sup>[12]</sup>在恩扎卢胺用于阿比特龙耐药的19例病例中,PSA的总应答率为58%,影像



学进展时间为 5.8 个月。在本研究真实世界数据中,恩扎卢胺作为 mCRPC 一线用药的 PSA 反应率达到 100%,证实了恩扎卢胺对于 mCRPC 患者在 PSA 控制中的显著作用,但鉴于随访时间较短,本研究并未获得足够的生存率相关信息。

在本研究中,恩扎卢胺治疗阿比特龙耐药 mCRPC 人群的 PSA 反应率明显低于之前未接受阿比特龙治疗的 mCRPC 人群。恩扎卢胺与阿比特龙均通过前列腺癌细胞内雄激素通路起效,理论上二者之间可能存在一定的交叉耐药现象,这也是导致恩扎卢胺替换后总体 PSA 应答率及影像学无进展生存率均显著低于首次应用 mCRPC 患者的可能原因之一<sup>[13]</sup>。在本研究中恩扎卢胺治疗后进一步出现肿瘤进展的患者,大部分治疗方案更换为奥拉帕利。TOPARP-B 研究显示对存在 BRCA1/2、ATM 等 DNA 损伤修复缺陷的 mCRPC 患者,PARP 抑制剂奥拉帕利可有效缓解该部分患者的肿瘤进展<sup>[14]</sup>。然而 DNA 损伤修复缺陷的发生率仅 25% 左右,因此适宜的人群仍相当有限<sup>[15]</sup>。

不良反应方面,本组 26 例患者服用恩扎卢胺过程中,17 例患者出现乏力症状,其中 8 例为 NCI 的 CTC-AE3.0 Ⅲ级不良事件,出现潮热的患者有 3 例,另有 1 例患者表现为药物性肝损害。在 PREVAIL 研究中,恩扎卢胺在未经化疗和化疗后产生乏力和厌食大多为 NCI 的 CTC-AE3.0 I 级,Ⅲ级以上的发生率极低<sup>[4-5]</sup>。恩扎卢胺治疗中,乏力作为最常见的不良事件,是直接影响恩扎卢胺治疗持续的重要因素,导致了部分患者体感及生活质量的下降,临床中需注意告知患者并做好知情同意。

当然,本研究尚存在不少缺陷。本研究为 1 项单臂、回顾性研究,缺乏对照组,且样本量相对较小、随访时间较短。受限于随访时间,本研究仅在 PSA 反应率这一主要研究指标上获得了全面的结果,不少患者在随访期间并未出现 PSA 及影像学方面的进展,因此,评价指标无法全面反映长期治疗效果,存在一定的局限性。为了进一步确认恩扎卢胺的有效性和安全性,仍需要进行更长期随访。

## 参 考 文 献

- [1] 叶定伟,朱 耀. 中国前列腺癌的流行病学概述和启示[J]. 中华外科杂志,2015,53(4):249-252.
- [2] National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines version 4.2022 prostate cancer[EB/OL]. (2022-05-10) [2023-05-17]https://www.nccn.org/professionals/physician\_gls/pdf/prostate.pdf.
- [3] Cornford P, Van Den Bergh RC, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II—2020 update: treatment of relapsing and metastatic prostate cancer[J]. European urology, 2021, 79(2):263-282.
- [4] Beer TM, Armstrong AJ, Sternberg CN, et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic prostate cancer (mCRPC): results of phase III PREVAIL study[J]. American Society of Clinical Oncology, 2014, 32(4):LBA11.
- [5] Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: extended analysis of the phase 3 PREVAIL study[J]. European urology, 2017, 71(2):151-154.
- [6] Huggins C, Stevens R, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland[J]. Archives of surgery, 1941, 43(2):209-223.
- [7] Tran C, Ouk S, Clegg NJ, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer[J]. Science, 2009, 324(5928):787-790.
- [8] Von Klot CA, Kuczyk MA, Merseburger AS. No androgen withdrawal syndrome for enzalutamide: a report of disease dynamics in the postchemotherapy setting[J]. European Urology, 2014, 65(1):258-259.
- [9] Chowdhury S, Bjartell A, Lumen N, et al. Real-world outcomes in first-line treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: the prostate cancer registry[J]. Targeted oncology, 2020, 15(3):301-315.
- [10] Sigorski D, Wilk M, Gawlik-Urban A, et al. Real-life data of abiraterone acetate and enzalutamide treatment in post-chemotherapy metastatic castration-resistant prostate cancer in Poland[J]. Frontiers in Oncology, 2023, 13:1108937.
- [11] 何 伟,何文强. 恩扎卢胺一线治疗去势抵抗性前列腺癌[J]. 中华泌尿外科杂志,2021,42(Z2):30-32.
- [12] He W, He WQ. First-line treatment of castration-resistant prostate cancer with enzalutamide[J]. 2021, 42(Z2):30-32.
- [13] 张峰波,朱 熹,吉正国,等. 恩扎卢胺治疗阿比特龙耐药的转移性去势抵抗性前列腺癌 19 例疗效观察[J]. 现代泌尿外科杂志, 2021, 26(7):574-577.
- [14] Zhang FB, Zhu X, Ji ZG, et al. Outcomes of alternative Enzalutamide after abiraterone failure in metastatic castration-resistant prostate cancer: a report of 19 real-world cases[J]. Journal of Modern Urology, 2021, 26(7):574-577.
- [15] Buttiglieri C, Tucci M, Bertaglia V, et al. Understanding and overcoming the mechanisms of primary and acquired resistance to abiraterone and enzalutamide in castration resistant prostate cancer[J]. Cancer Treatment Reviews, 2015, 41(10):884-892.
- [16] Mateo J, Porta N, Bianchini D, et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial[J]. The Lancet Oncology, 2020, 21(1):162-174.
- [17] De Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. New England Journal of Medicine, 2020, 382(22):2091-2102.

(责任编辑:冉明会,曾 玲)