

去势抵抗性前列腺癌发生、发展及治疗的现状及展望

海波 张劲松 王海峰 左毅刚 王剑松

摘要 许多晚期前列腺癌患者通过雄激素剥夺治疗之后发展为去势抵抗性前列腺癌。去势抵抗性前列腺癌发生、发展可能与雄激素受体的表达增加、雄激素受体突变体、雄激素受体磷酸化、雄激素受体剪接变体以及糖皮质激素和糖皮质激素受体、DNA 修复途径的损害、microRNA 的表达等途径有关。本文介绍了去势抵抗性前列腺癌的雄激素抑制剂、化学治疗剂、免疫疗法、放射治疗及雄激素受体靶向治疗。展望未来,通过对去势抵抗性前列腺癌不断研究,不久的将来可以实现“精确”治疗方法。

关键词 前列腺癌 去势抵抗性前列腺癌 雄激素受体 治疗

中图分类号 R691.5

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.10.042

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是男性中最常见的恶性肿瘤之一,在世界范围内,PCa 的发生率在男性肿瘤中位居第 2 位,发生率在美国男性恶性肿瘤中排名第 1 位,病死率仅次于肺癌,位于美国男性癌症死亡原因的第 2 位,美国癌症中心统计 2018 年将可能发生超过 161360 例 PCa 病例,其中 26730 例患者将死于 PCa^[1]。对于高危及晚期的 PCa,尤其是临床 T₄ 期及 M₁ 以上的患者基本失去肿瘤手术根治的机会,大部分治疗可通过雄激素剥夺(ADT)用于缩小肿瘤体积,达到延缓临床肿瘤进展速度,但晚期 PCa 对内分泌治疗敏感的患者在 18~24 个月后,许多表现出对雄激素剥夺疗法的抗性,导致去势抵抗性前列腺癌(castration resistant prostate cancer, CRPC)^[2]。CRPC 定义为经过初次持续雄激素剥夺治疗(ADT)后疾病依然进展的前列腺癌,同时需具备以下条件:①血清睾酮去势水平(<50ng/dl 或 <1.7nmol/L);②间隔 1 周,连续 3 次 PSA 上升,较最低值升高 50% 以上。患有 CRPC 的患者预后差及存活率较低,这表明了解其发生、发展的机制以及在此基础上发现新疗法至关重要,目前 CRPC 已成为泌尿外科医生研究的热点。本文概括了近年来国内外研究 CRPC 的发生、发展的机制及新疗法,以供临床医生参考。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81660423,81660422);云南省科技厅-昆明医科大学联合基础研究面上项目(2017FE468-059)

作者单位:650101 昆明医科大学第二附属医院泌尿外科、云南省泌尿外科研究所

通讯作者:张劲松,副教授、副主任,电子信箱:zhangjinsongkm@163.com

一、雄激素受体与去势抵抗前列腺癌

雄激素受体(AR)位于 Xq11~12,长度为 90kb,8 个外显子,产生 110000 蛋白质,含 919 个氨基酸。AR 的蛋白质结构与其他核受体的一致时,含有 N 端(NTD),DNA 结合(DBD),铰链和配体结合(LBD)结构域^[3]。AR 表达增加与 CRPC 的关系密切。来自同一患者的原发性和复发性肿瘤的配对样本显示,当肿瘤转变为抗性状态时,通过荧光原位杂交(FISH)测量的 AR 扩增发生,使用组织微阵列进行的 FISH 研究显示 AR 扩增仅存在于 2% 的原发性 PCa 肿瘤中,而 CRPC 肿瘤中有 23.4%,最后,RT-PCR 分析证实 AR 扩增确实反映在信息水平中,其中 AR 扩增的 CRPC 肿瘤中的 AR mRNA 表达与没有 AR 扩增的 CRPC 肿瘤比较增加了 2 倍^[4]。说明了 AR 的扩增将可能增加 CRPC 发生的风险,另外研究还进一步说明了增加的 AR 表达不仅会产生对雄激素刺激敏感的环境,而且还能够将 AR 拮抗剂(如比卡鲁胺和醋酸环丙孕酮)转化为激动剂。

对 PCa 中 AR 的研究已经确定 AR 的 LBD 是控制抗性的主要蛋白质区域。建立 AR 的区域中,对于 LBD 作为用于突变的一个热点代码,其中 AR T878A、H875T/Y、W742C 和 L702H 是 CRPC 样品中存在的 15%~20%^[5]。最近,来自 CRPC 患者的循环游离 DNA 已显示含有上述 AR 突变的基因组 DNA,表明通过测序检测这些点突变可能是有发展 CRPC 风险的患者的生物学标志物^[6]。

AR 的磷酸化可发生在丝氨酸、苏氨酸或酪氨酸残基上,已知总共 16 个被磷酸化,其中大部分位于 NTD。这些 AR 磷酸化中的许多已经在雄激素依赖性细胞系中含雄激素的条件下进行了研究,发现这

些磷酸化残基可促成 AR 依赖性雄激素剥夺和 CRPC 抗性的发展,AR Ser213 磷酸化似乎与在 PCa 患者相关联的雄激素剥夺和进展有关,在 Ser308 或 Ser791 AR 的磷酸化可能抑制进展^[7]。通过磷酸化对 AR 的调节可能仅次于 CRPC 中去势抗性的其他 AR 依赖性分子机制,例如 AR 的表达增加,AR 突变体的表达。

CRPC 中肿瘤中 AR 剪接变体 (ARV) 的表达明显增加,AR-V7 是最佳的 ARV 代表,部分原因是已使用免疫组织启用了 AR-V7 表达来分析患者样品中的一个特定的变体抗体的可用性^[8]。最好的证据源自 CWR22 异种移植物的 22Rv1 细胞系,其表达高水平的 AR-V7 并且对恩杂鲁胺具有抗性,重要的是,AR-V7 的 siRNA 敲低恢复了对恩杂鲁胺敏感度。另一项研究表明源自 LNCaP、C-81、C4-2 和 C4-2B 的复发细胞系确实表达 ARV7 蛋白,这些数据表明 ARV7 水平的提高可能是这些细胞对雄激素剥夺产生抗性的机制^[9]。

二、非雄激素受体与去势抵抗前列腺癌

最近揭示了一些新的 AR 途径抗性机制,其类似于最初针对激酶抑制剂描述的机制,其中通过激活未被抑制剂靶向的相关激酶来恢复靶向激酶下游的信号转导。在激酶抑制剂的背景下,这种逃避机制的临床影响已在表皮生长因子受体 (EGFR)、突变肺癌和 BRAF 突变黑素瘤中得到很好的证实,并被广泛称为“旁路”信号^[10]。

糖皮质激素受体 (GR) 与 AR 有相同的类固醇受体家族的核受体部分,通过免疫印迹在 MDA-PCa 2b 细胞中表达,MDA-PCa 2b 中 GR 的激活可能至少部分对由糖皮质激素诱导的生长刺激起作用,表明在 ADT 或化疗期间糖皮质激素治疗可能促进 PCa 细胞的持续生长^[11]。Arora 等^[12]在开始用恩杂鲁胺治疗之前和之后 8 周,在 CRPC 患者的匹配骨髓活检标本中,通过免疫组织化学评估 GR 表达,在对依那普胺无反应的患者中,与基线和反应性患者比较,GR 阳性细胞数量显著增加。总而言之,上述数据表明,通过 GR 的激活,糖皮质激素信号转导是 PCa 通过 GR 结合 ARE 的能力而对原发性 ADT 产生抗性的机制之一。

DNA 错配修复的改变可能与 CRPC 发病机制有关,除了在 PCa 的初始发育中发挥作用外,ADT 还抑制 CRPC 组织中的 DNA 修复途径。Al-Ubaidi 等^[13]对双侧睾丸切除术后 1 个月和 LHRH 激动剂开始后

2 个月的患者进行前列腺活检,以评估阉割是否影响非同源末端连接活动 (NHEJ),发现 AR 与 Ku70 相互作用,Ku70 是一种结合 DSB 并在 PCa 肿瘤组织中启动 NHEJ 的蛋白,对来自同一肿瘤的去势前后 Ku70 进行免疫组织荧光检测,结果显示 Ku70 核染色在阉割组织中减少,为了确定由于 ADT 导致的 Ku70 减少是否增加未修复的 DSB,匹配的肿瘤活检组织被染色为 γ -H2AX,组蛋白标记定位于 DSBs,定量免疫组织荧光数据显示,阉割的 PCa 肿瘤组织中 Ku70 降低与 γ -H2AX 升高之间存在显著相关性,这些数据一起表明 ADT 损害 NHEJ,促进 CRPC 肿瘤中未修复 DNA 损伤的持续存在。

微小 RNA (miR) 是内源性短的非编码 RNA 分子,通过与 mRNA 结合并抑制翻译来负调节基因表达^[14]。使用寡核苷酸阵列杂交进行的 BPH,激素初治 PCa 和 CRPC 样品中 miR 表达的综合分析显示,与良性组织比较,51 种 miR 在癌性病变中差异表达。这些数据表明 miRs 的表达改变与初始 PCa 发病相关,无激素治疗 PCa 和 CRPC 样本中 37 个 miR 均下降,而 15 个 miR 仅在 CRPC 中下降;表明激素初治和 CRPC 具有不同的 miR 表达模式^[15]。另一项使用 miR 微阵列的研究发现 miR 表达在原发性 PCa 和 CRPC 之间更加不同,其中 75 个 miRs 在原发性 PCa 中差异表达,88 个 miRs 在 CRPC 中差异表达,而表达变化仅为 22 个 miRs 在初级和 CRPC 样本之间重叠,这些数据一起表明 miR 表达的变化可能导致对 ADT 的抗性^[16]。

三、去势抵抗前列腺癌治疗

在过去 10 年中,临床前研究表明 AR 信号转导作为 CRPC 的主要驱动因素,导致开发靶向 AR 途径的新型药物,其现在广泛用于临床。这些药物可延长晚期 PCa 患者的生存期,但不能治愈。目前用于 CRPC 的疗法包括雄激素抑制剂 (醋酸阿比特龙),化学治疗剂 (多西紫杉醇),免疫疗法 (Sipuleucel-T),骨转移的放射治疗及雄激素受体靶向治疗。

1. 雄激素抑制治疗:所有器官系统中甾酮生物合成的中心酶是细胞色素 P450-C17 (CYP17),因此,抑制 CYP17 单一药剂能抑制性腺、肾上腺和瘤内雄激素产生。人们发现,酮康唑凭借其拮抗 CYP450 的能力抑制类固醇生成酶,证明酮康唑在降低甾酮和 DHEA 方面是有效的,作为广泛 CYP450 抑制剂,它还降低了肾上腺皮质类固醇的产生,因此,需要和氢化可的松联合治疗^[17]。

在 20 世纪 90 年代特定 CYP17 抑制剂的开发工作导致阿比特龙的发现,即不可逆地抑制 CYP17 的两个水解酶和裂解酶活动类固醇激素前体孕烯醇酮的衍生物。阿比特龙是在 2011 年 FDA 批准的治疗 CRPC 最先进的药物,能显著增强 CRPC 患者的生存期,尽管生存时间只有 4.6 个月,但仍是目前用于治疗 CRPC 的常选药^[18]。

阿比特龙可抑制多种肝 CYP 酶,其不良反应主要是肝功能障碍。为避免阿比特龙的不良反应,需要更具专一性的 CYP17 抑制剂。其中一个新的药物是 Orteronel(TAK-700),这是咪唑衍生物抑制 CYP17 裂解酶活性,但 TAK-700 未能提高总生存率,在 CRPC 患者已停用此药的治疗^[19]。

最令人鼓舞的新型 CYP17 抑制剂是 galeterone (TOK-001),一种甾体 17-杂唑类似物。临床前研究表明,不仅确实 TOK-001 抑制 CYP17,但也能抑制 AR 转录活性。I 期临床试验已经完成,CRPC 患者的 TOK-001 仍在进行 II 期临床试验,III 期临床试验已开始招募特异性表达 AR-V7 的 CRPC 患者,以研究 TOK-001 的疗效^[20]。

2. 化学治疗:多西紫杉醇已被评估为无症状和症状性 CRPC 的一线治疗。TAX-327 试验中 26% 的患者出现一种或多种严重不良事件,11% 因不良事件而停止治疗。因此,多西紫杉醇通常保留用于具有更多症状性 CRPC 的患者,以提供生存益处和疼痛缓解^[21]。最新研究通过观察 2005~2013 年间,94 例 mCRPC 患者接受了多西紫杉醇治疗,结果 Gleason 评分高的患者总体生存率有提高的趋势,结论为多西紫杉醇仍然在 mCRPC 的治疗中发挥重要作用^[22]。

3. 免疫疗法:2010 年 4 月,Sipuleucel-T 成为第一个免疫治疗剂,Sipuleucel-T 是一种自体“疫苗”,需要从个体患者中收集白细胞以获得抗原递呈细胞。然后将这些抗原递呈细胞暴露于前列腺酸性磷酸酶/粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子融合蛋白并重新注入患者体内^[23]。该研究报告,Sipuleucel-T 的中位生存期为 25.8 个月,而对照组为 21.7 个月,IMPACT 研究中最常报告的不良事件是寒战、发热和头痛。

4. 放射治疗:镭-223 是一种靶向的 α 粒子发射体,通过与骨矿物羟基磷灰石形成复合物而起钙模拟物的作用,它选择性地积聚在骨与骨转移的区域,并且短的穿透导致高度局部化的肿瘤细胞杀伤,短的穿透范围小于 100 μm ,对周围健康细胞的损害最小。在 ALSYMPCA 研究的最新分析中,其中包括 921 例

CRPC 患者,镭-223 的中位生存率时间为 14.9 个月,而安慰剂组为 11.3 个月^[24]。Wale 等^[25] 同样证明 Radium-223 可以增加患者的总体生存率并延缓不良骨骼事件。

5. 雄激素受体靶向治疗:AR 靶向药物恩杂鲁胺 2012 年批准用于治疗 CRPC,在中期分析中,与安慰剂比较,恩杂鲁胺显著提高了 CRPC 患者总生存率。另外 Dalal 等^[26] 采用计算机辅助药物设计来开发阻断 AR-DBD 二聚化界面的小分子,鉴于其在 AR 激活和独立于 LBD 中的作用,对 AR-DBD 结构的虚拟筛选导致开发了原型化合物,其阻断 AR 二聚化,通过 LBD 非依赖性机制抑制 AR 转录活性,表明此类抑制剂可能潜在地规避 AR 依赖性抗性机制并直接靶向 CRPC 肿瘤生长。

四、展 望

大部分晚期 PCa 患者通过 ADT 治疗后发展成 CRPC,AR 信号及非 AR 信号转导常与 CRPC 密切相关。伴随着 CRPC 机制和 CRPC 治疗的研究,认为 CRPC 的主要机制可能是 AR 信号轴伴随其他致癌信号,包括应激、免疫、肿瘤微环境等。随着肿瘤微环境、肿瘤免疫和肿瘤代谢的最新发现,这些领域可能在 CRPC 中发挥不可或缺的作用。目前对于 CRPC 治疗方式很多,在 CRPC 临床指南的指导下,在制定治疗策略时,还需要考虑每位患者的具体状况,患者的负担能力和其他因素。目前一些 CRPC 患者的治疗效果并不令人满意。因此,探索 CRPC 新型有效的治疗策略在临床上是非常必要和迫切的。笔者认为 CRPC 的重要基因的检测和靶向药物在 CRPC 中的应用可能在未来发挥重要作用,同时针对个体基因表达将为治疗效果带来巨大回报,避免不良反应。此外,CRPC 的免疫治疗和肿瘤疫苗可能成为未来 CRPC 治疗的研究重点。虽然在研究 CRPC 的机制和治疗方面仍存在许多未解决的困难,但笔者相信,未来世界各地研究人员的努力将取得很大进展。通过不断对 CRPC 的分子生物学的持续研究,不久的将来可以实现 CRPC 的“精确”治疗方法。

参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017 [J]. CA Cancer J Clin, 2017,67(1):7-30
- 2 McCrea E, Sissung TM, Price DK, et al. Androgen receptor variation affects prostate cancer progression and drug resistance [J]. Pharmacol Res, 2016,114:152-162
- 3 Wadosky KM, Koochekpour S. Therapeutic rationales, progresses, failures, and future directions for advanced prostate cancer [J]. Int J

- Biol Sci, 2016,12(4):409-426
- 4 Linja MJ, Savinainen KJ, Saramäki OR, *et al.* Amplification and overexpression of androgen receptor gene in hormone - refractory prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2001,61(9):3550-3555
 - 5 Watson PA, Arora VK, Sawyers CL. Emerging mechanisms of resistance to androgen receptor inhibitors in prostate cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2015,15(12):701-711
 - 6 Azad AA, Volik SV, Wyatt AW, *et al.* Androgen receptor gene aberrations in circulating cell - free DNA: biomarkers of therapeutic resistance in castration - resistant prostate cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2015,21(10):2315-2324
 - 7 van der Steen T, Tindall DJ, Huang H. Posttranslational modification of the androgen receptor in prostate cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2013,14(7):14833-14859
 - 8 Guo Z, Yang X, Sun F, *et al.* A novel androgen receptor splice variant is up - regulated during prostate cancer progression and promotes androgen depletion - resistant growth[J]. *Cancer Res*, 2009,69(6):2305-2313
 - 9 Hu R, Dunn TA, Wei S, *et al.* Ligand - independent androgen receptor variants derived from splicing of cryptic exons signify hormone - refractory prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2009,69(1):16-22
 - 10 Isikbay M, Otto K, Kregel S, *et al.* Glucocorticoid receptor activity contributes to resistance to androgen - targeted therapy in prostate cancer[J]. *Horm Cancer*, 2014,5(2):72-89
 - 11 Zhao XY, Malloy PJ, Krishnan AV, *et al.* Glucocorticoids can promote androgen - independent growth of prostate cancer cells through a mutated androgen receptor[J]. *Nat Med*, 2000,6(6):703-706
 - 12 Arora VK, Schenkein E, Murali R, *et al.* Glucocorticoid receptor confers resistance to antiandrogens by bypassing androgen receptor blockade[J]. *Cell*, 2013,155(6):1309-1322
 - 13 Al - Ubaidi FL, Schultz N, Loseva O, *et al.* Castration therapy results in decreased Ku70 levels in prostate cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2013,19(6):1547-1556
 - 14 Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. *Cell*, 2004,116(2):281-297
 - 15 Porkka KP, Pfeiffer MJ, Waltering KK, *et al.* MicroRNA expression profiling in prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2007,67(13):6130-6135
 - 16 Jalava SE, Urbanucci A, Latonen L, *et al.* Androgen - regulated miR - 32 targets BTG2 and is overexpressed in castration - resistant prostate cancer[J]. *Oncogene*, 2012,31(41):4460-4471
 - 17 Trump DL, Havlin KH, Messing EM, *et al.* High - dose ketoconazole in advanced hormone - refractory prostate cancer: endocrinologic and clinical effects[J]. *J Clin Oncol*, 1989,7(8):1093-1098
 - 18 Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, *et al.* Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy[J]. *N Engl J Med*, 2013,368(2):138-148
 - 19 Lu K. The negative is not so negative: what do we learn from trials with orteronel? [J]. *J Clin Oncol*, 2015,33(28):3221
 - 20 Njar VC, Brodie AM. Discovery and development of Galeterone (TOK - 001 or VN/124 - 1) for the treatment of all stages of prostate cancer [J]. *J Med Chem*, 2015,58(5):2077-2087
 - 21 Lowrance WT, Roth BJ, Kirkby E, *et al.* Castration - resistant prostate cancer: AUA Guideline Amendment 2015[J]. *J Urol*, 2016,195(5):1444-1452
 - 22 Thomas C, Brandt MP, Baldauf S, *et al.* Docetaxel - rechallenge in castration - resistant prostate cancer: defining clinical factors for successful treatment response and improvement in overall survival[J]. *Int Urol Nephrol*, 2018,50(10):1821-1827
 - 23 Hotte SJ, Saad F. Current management of castrate - resistant prostate cancer[J]. *Curr Oncol*, 2010,17(Suppl 2):S72-S79
 - 24 Saad F, Pouliot F, Danielson B, *et al.* Symptom assessment to guide treatment selection and determine progression in metastatic castration - resistant prostate cancer: expert opinion and review of the evidence [J]. *Can Urol Assoc J*, 2018,12(9):E415-E420
 - 25 Wale DJ, Viglianti BL, Gross MD, *et al.* Nuclear medicine therapy with 223radium - dichloride for osseous metastases in prostate carcinoma[J]. *Am J Clin Oncol*, 2018,doi:10.1097/coc.0000000000000479
 - 26 Dalal K, Ban F, Li H, *et al.* Selectively targeting the dimerization interface of human androgen receptor with small - molecules to treat castration - resistant prostate cancer[J]. *Cancer Lett*, 2018,437:35-43

(收稿日期:2018-12-26)

(修回日期:2019-01-21)

《医学研究杂志》专家论坛栏目约稿启事

《医学研究杂志》由中华人民共和国国家卫生健康委员会主管、中国医学科学院主办的国内外公开发行的国家级医学学术刊物。本杂志为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)、世界卫生组织西太区医学索引(WPRIM)收录期刊。为进一步推广科学研究成果,扩大学术交流,《医学研究杂志》专家论坛栏目在此特向广大医学专家约稿。

来稿要求如下:论文第一作者为博士生导师或者硕士生导师,正高职称。文章内容为所研究的某一领域的最新研究进展,来稿为综述形式,不必写中英文摘要。字数5000字左右,并附200字左右的个人简历,一并刊登。来稿请发送至编辑部电子信箱:xyjzz@imicams.ac.cn,请注明“专家论坛栏目约稿”及第一作者联系方式。专家论坛栏目稿件采用后不收版面费,论文发表后付给作者稿费。