

转移性去势抵抗性前列腺癌的药物治疗进展

杨 松 刘修恒

摘 要 前列腺癌是老年男性常见的恶性肿瘤之一。转移性去势抵抗性前列腺癌 (metastatic castration - resistant prostate cancer, mCRPC) 是前列腺癌的晚期阶段, 治疗难度大, 病死率高, 严重威胁老年男性的健康。随着对发病机制的深入探讨以及新药研发, mCRPC 患者有了更多的治疗选择。本文对近年来 mCRPC 相关的药物治疗进展做一总结。

关键词 转移性去势抵抗性前列腺癌 药物治疗 进展

中图分类号 R737.25

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.11.002

前列腺癌是男性泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤, 发生率位居男性恶性肿瘤第 2 位, 仅次于肺癌, 是男性第二常见的癌症和第五大癌症死亡原因^[1]。我国前列腺癌的发生率远低于欧美国家, 但随着人口老龄化和人均寿命的延长, 发生率呈逐年增长的趋势^[2]。国内有研究报道显示, 约 2/3 的患者就诊时已处于晚期, 且 54.0% 存在远处转移^[3]。雄激素剥夺疗法 (androgen deprivation therapy, ADT) 是晚期前列腺癌的基础治疗, 但经过 18 ~ 24 个月的中位治疗后, 几乎所有患者都将进展为转移性去势抵抗性前列腺癌 (metastatic castration - resistant prostate cancer, mCRPC)^[4]。针对 mCRPC, 目前还缺少有效的治疗方法, 预后很差。近年来随着对 mCRPC 进展机制及耐药机制的深入研究, 许多药物临床试验显示出良好疗效。

mCRPC 是指对持续 ADT 无应答且疾病仍进展的转移性前列腺癌, 同时还需要满足去势抵抗的条件: ①血清睾酮达到去势水平 ($< 50\text{ng/dl}$ 或 1.7nmol/L); ②存在生化进展或影像进展: 即间隔 1 周, 连续 3 次的前列腺特异性抗原 (prostate specific antigen, PSA) 较基础值升高 50% 以上, 同时 $\text{PSA} > 2\text{ng/ml}$; 或者影像学检查发现至少两处的新发病灶或应用实体瘤的疗效评价标准 (RECIST) 评价新发软组织病灶。本文总结了近年来 mCRPC 相关的药物治疗进展, 以为同行研究及药物选择提供参考。

一、雄激素受体通路抑制剂

多数的去势抵抗性前列腺癌 (castration - resist-

ant prostate cancer, CRPC) 患者不再是激素依赖性, 雄激素受体 (androgen receptor, AR) 信号的重新激活是 CRPC 耐药性和进展的关键驱动因素。因此 AR 通路是治疗晚期前列腺癌的关键节点, 促进了 mCRPC 新型内分泌治疗药物的开发研究。

1. 雄激素合成抑制剂: 醋酸阿比特龙 (abiraterone acetate) 是一种雄激素生物合成的选择性抑制剂, 可有效且不可逆地抑制雄激素合成过程中的细胞色素酶 CYP17, 阻断睾丸、肾上腺、前列腺中雄激素的合成。COU - AA - 301 和 COU - AA - 302 的研究结果表明, 醋酸阿比特龙对于未接受化疗或接受过化疗的 mCRPC 患者均有疗效, 治疗组的中位总生存期 (overall survival, OS) 和无进展生存期 (progression - free survival, PFS) 与安慰剂组比较, 差异均有统计学意义^[5, 6]。醋酸阿比特龙作为前列腺癌治疗的首选药物之一, 2015 年在国内获批后已广泛用于临床, 特别是对于 mCRPC 患者来说, 能显著延长生存期、改善预后。因肾上腺轴负反馈引起盐皮质激素增加而导致的高血压、低钾血症、水肿等不良反应, 可通过口服低剂量类固醇激素如泼尼松等来缓解。鉴于醋酸阿比特龙明显的临床疗效, 各类联合方案的研究正广泛开展, 旨在探索癌症患者特定阶段的最佳治疗组合及顺序, 实现最大临床获益。

2. AR 抑制剂: 恩扎卢胺 (enzalutamide) 是第 2 代 AR 抑制剂, 与传统抗雄激素药物比较, 具备更高的亲和力, 其通过 3 种机制发挥作用: ①抑制雄激素与受体结合; ②防止受体易位至细胞核; ③抑制受体与 DNA 结合。AFFIRM 试验结果表明, 恩扎卢胺能显著延长化疗后 mCRPC 患者的中位 OS 和 PFS, 改善 PSA 水平及进展时间, 主要不良反应是疲劳、腹泻和潮热等^[7]。与醋酸阿比特龙相似, 恩扎卢胺也能明显延

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81972408)

作者单位: 430060 武汉大学人民医院泌尿外科

通信作者: 刘修恒, 教授, 博士生导师, 电子信箱: dliuxh@hotmail.com

长未化疗 mCRPC 患者的中位 OS 和 PFS, 延缓化疗开始时间^[8]。5 年长期随访中, 恩扎卢胺也显现出相应的生存获益^[9]。2012 年已被美国 FDA 批准用于 mCRPC 的一线治疗, 于 2019 年在国内获批用于 ADT 失败后无症状或轻微症状且未化疗的 mCRPC 患者。

阿帕他胺 (apalutamide) 是另一种 AR 抑制剂, 相比恩扎卢胺, 对 AR 的亲合力更高。当前阿帕他胺的适应证主要是用于非转移性去势抵抗性前列腺癌和转移性激素敏感性前列腺癌的治疗, 关于 mCRPC 的研究还比较少。一项 III 期研究 ACIS 首次将阿帕他胺引入 mCRPC 的治疗, 入组 982 例未化疗患者, 随机分为阿帕他胺联合醋酸阿比特龙治疗组和安慰剂组, 中期随访结果显示, 治疗组 PFS 显著长于对照组 (22.6 个月 vs 16.6 个月, $P < 0.001$), 且在后续的 4.5 年中 PFS 仍保持获益, 然而并没有观察到阿帕他胺在 OS、化疗开始时间、疼痛进展时间等方面的益处, 但在 ≥ 75 岁患者亚组和内脏转移的患者中看到了有应用前景的结果^[10]。后续还需更科学的研究证实阿帕他胺在 mCRPC 人群中的益处, 以及是否进一步分层以确定最佳获益人群。

二、细胞毒性药物

多西他赛 (docetaxel) 是一种紫杉烷类抗肿瘤药物, 通过靶向诱导细胞增殖分裂过程中微管蛋白的聚合或解聚, 影响肿瘤细胞的有丝分裂而发挥作用。TAX327 研究表明, 多西他赛与米托蒽醌治疗比较, 可延长 OS 2.4 个月 ($P < 0.01$), 在 PSA 缓解、疼痛缓解及生活质量改善方面都更具优势^[11]。鉴于此, 多西他赛联合泼尼松方案成为 10 余年来 mCRPC 的标准一线化疗方案。2004 年多西他赛获批前, mCRPC 的参考化疗药物主要为雌莫司汀或米托蒽醌等, 但治疗效果欠佳, 未能延长患者生存期, 目前已不再作为常规治疗选择。

卡巴他赛 (cabazitaxel) 是第 2 个被批准用于 mCRPC 的化疗药物, 其作用机制与多西他赛相似, 半衰期较长, 作用更持久。TROPIC 研究招募多西他赛化疗后进展的 mCRPC 患者, 与米托蒽醌比较, 卡巴他赛在 OS、PFS 及 PSA 缓解方面存在明显优势, 可降低患者死亡风险^[12]。在比较多西他赛和卡巴他赛疗效优劣性的研究中, 未观察到 OS、PFS、PSA 或疼痛缓解方面的差异, 且卡巴他赛的骨髓抑制不良事件更明显^[13]。综合以上研究结果, 对于未化疗的 mCRPC 患者可优选多西他赛联合泼尼松治疗, 在多西他赛化疗失败后可进一步选择卡巴他赛作为二线方案。细胞

毒性药物常见的不良反应主要是骨髓抑制、脱发、腹泻、疲劳及周围神经病变等, 特别是卡巴他赛化疗期间容易引起中性粒细胞计数减少, 临床中应注意监测。

三、放射性核素

1. 镭-223: 与其他癌症的死亡因素不同, 前列腺癌的死亡通常由于骨骼疾病或其他并发症。骨骼是 mCRPC 常见的转移部位, 通常导致骨痛、病理性骨折或脊髓压迫等, 严重影响患者生活质量和预期寿命。当前骨靶向治疗药物如双磷酸盐、地诺单抗等主要限于缓解骨痛以及预防或延缓骨骼事件, 不能延长患者生存期。镭-223 (Ra-223) 是一种放射性核素, 可靶向结合骨转移灶中活跃的骨基质, 辐射高能 α 粒子诱导细胞 DNA 双链离断产生抗肿瘤作用。AL-SYMPCA 研究证实, Ra-223 能明显延长 mCRPC 伴骨转移组患者的中位 OS (3.6 个月) 和首次出现症状性骨骼事件的时间 (5.8 个月), 不良事件发生率低于安慰剂组^[14]。增加剂量或延长疗程的方案并不能改善患者的 OS、PFS、首次症状性骨骼事件的出现时间, 相反可能导致更多不良事件发生^[15]。有研究将 Ra-223 引入到醋酸阿比特龙 + 泼尼松方案中探索联合治疗的效果, 招募了未化疗、无症状或轻微症状的 mCRPC 伴骨转移患者, 由于联合组骨折和死亡增加使得研究提前揭盲, 结果并不支持联合方案的益处, 反而会增加骨折发生率^[16]。Ra-223 是实现对骨转移患者三重获益的核素药物, 2020 年国内获批用于治疗有症状性骨转移而无内脏转移的 mCRPC 患者。药物总体耐受性好, 不良反应主要是贫血、血小板计数减少、消化道症状等。

2. 镥-177-PSMA-617: 前列腺癌特异性膜抗原 (prostate specific membrane antigen, PSMA) 是一种在前列腺癌组织中高表达的生物学标志物。一些针对 PSMA 的治疗方法正在开发, 其中最具代表性的是放射性核素镥-177-PSMA-617。镥-177 与配体 PSMA-617 高亲和力结合, 释放 β 粒子杀伤肿瘤细胞。VISION 研究招募了既往接受过 AR 通路治疗和化疗的 mCRPC 伴 PSMA 阳性的患者, 分为镥-177-PSMA-617 联合标准治疗组 (治疗组) 和单独标准治疗组 (对照组)。与对照组比较, 治疗组的中位 PFS 延长了 5.3 个月 ($P < 0.001$), 中位 OS 延长了 4.0 个月 ($P < 0.001$), 疾病控制和症状性骨骼事件发生时间均有明显改善。治疗组严重不良事件的发生率较高 (52.7% vs 38.0%), 但总体耐受良好^[17]。并且与

卡巴他赛比较,镓-177-PSMA-617的PSA反应率更高,药物安全性更好^[18]。国内相关的研究还较少,一项小样本量自身对照研究显示,镓-177-PSMA-617可明显降低mCRPC的PSA水平,超过60%的患者下降程度>50%,影像学检查可见病灶明显缓解,尽管出现不同程度的血液毒性,但前后比较差异无统计学意义,安全性较好^[19]。新放射性核素如镱-225-PSMA-617,在镓-177-PSMA-617治疗失败后的mCRPC患者中表现出抗肿瘤活性,但严重的血液毒性和口干不良反应,使得约1/4的患者停止治疗^[20]。PSMA作为新的肿瘤标志物靶点,近年来受到大量的关注,靶向PSMA的放射性配体疗法、双抗疗法、CAR-T疗法等涌现出来。基于当前研究结果,放射性配体疗法有望为mCRPC患者提供新的治疗选择,需要更完善的治疗方案以减少不良事件的发生。

四、自体免疫细胞疗法

在过去近10年中,免疫疗法成为癌症研究的热门领域之一,通过激活人体自身的免疫系统攻击癌症的疗效已被证实。针对癌症的自体细胞免疫疗法是一种利用来自人体自身免疫系统的细胞来消除癌症的治疗方法。相比手术、放化疗等传统抗癌方式,细胞免疫治疗以更高的精准性、有效性和安全性被寄予厚望,有望成为新时代的治疗支柱。

1. Sipuleucel-T: Sipuleucel-T是自体细胞免疫疗法的代表,通过树突状细胞体外激活后回输,诱导针对前列腺酸性磷酸酶的免疫应答。在IMPACT研究中,与安慰剂组比较,Sipuleucel-T组的中位OS延长了4.1个月,死亡风险降低22%,药物不良反应较轻且短暂^[21]。国外已批准用于无症状或轻度症状的mCRPC患者。一项由复旦大学附属肿瘤医院牵头的评估Sipuleucel-T治疗无症状或轻微症状mCRPC的临床研究验证该药在国内的临床疗效。

2. PROSTVAC: PSA是临床最常用于诊断和随访前列腺癌患者的肿瘤指标之一。一种针对PSA的基于病毒载体的疫苗PROSTVAC,将带有PSA转基因重组质粒和编码3种病毒T淋巴细胞共刺激分子的质粒插入到痘病毒,以诱导前列腺癌患者抗肿瘤免疫应答。尽管在Ⅱ期研究中观察到PROSTVAC对mCRPC的生存获益,但Ⅲ期研究显示,无论是单独接种疫苗还是与GM-CSF辅助剂一起接种,PROSTVAC免疫疗法在总生存期或延长后续治疗间隔或疼痛方面与安慰剂比较都无明显益处。3组的中位OS

分别为34.4、33.2、34.3个月^[22]。尽管治疗效果不理想,但相关研究正在探索PROSTVAC与免疫检查点抑制剂、AR抑制剂的组合疗效。

五、免疫检查点抑制剂

利用免疫系统治疗癌症具有广阔的应用前景。通过靶向癌细胞从而避免化疗或放疗的毒性不良反应,免疫疗法提供了一种毒性较小但在许多类型癌症中行之有效的手段,迅速成为了许多癌症的标准治疗方法。然而,晚期前列腺癌的低肿瘤突变负荷、免疫抑制细胞和细胞免疫受损,造成了特有的免疫抑制性肿瘤微环境,使得免疫疗法在晚期前列腺癌中的疗效有限。随着免疫抵抗相关机制的不断破解,针对新治疗靶点的临床试验正在开展。Pembrolizumab是一种针对程序性细胞死亡受体PD-1的抗体,阻断PD-1与其配体PD-L1/2的相互作用,解除PD-1介导的免疫抑制。

有研究表明,Pembrolizumab在mCRPC治疗中具有抗肿瘤活性。Antonarakis等^[23]报道了5组转移性或局部受限但无法手术的mCRPC患者中的前3组结果,共258例接受过AR通路药物治疗和化疗的患者入组3个队列,队列1为PD-L1阳性患者、队列2为PD-L1阴性患者、队列3为骨骼主要疾病患者。队列1的客观缓解率(objective response rate, ORR)为5%、队列2的ORR为3%,尽管ORR都较低,但是反应持续时间长,中位时间为16.8个月。3个队列的疾病控制率分别为10%、9%和22%,中位OS为9.5个月、7.9个月和14.1个月,主要不良反应是疲劳、腹泻、食欲下降。Ipilimumab则通过阻断细胞毒性T淋巴细胞抗原CTLA-4介导的免疫抑制信号来增强抗肿瘤T淋巴细胞的活化。Ipilimumab对多西他赛化疗后mCRPC的生存益处在初步分析比较,差异无统计学意义,但长期生存结果显示,治疗组的生存率比安慰剂组更高,3年以上的总生存率可高出2~3倍^[24]。这说明虽然Ipilimumab治疗短期益处有限,但长期抗肿瘤免疫的建立可能与临床获益相关。

尽管通过阻断免疫检查点进行免疫调节在许多癌症中带来巨大益处,但CTLA-4和PD-1或PD-L1抗体的单药治疗对mCRPC的疗效有限,研究者正尝试通过联合疗法提高疗效。Sharma等^[25]纳入90例无或轻微症状的mCRPC患者,分为未接受化疗组和接受过化疗组,给予Ipilimumab加Nivolumab(PD-L1抗体)联合治疗,ORR分别为25%和10%,中位PFS为5.5个月和3.8个月,中位OS为19.0个

月和15.2个月,12个月的生存率为67%和58%,3~4级的不良反应发生率分别为42.2%和53.3%,总体治疗相关病死率达4.4%。可以看到,总体而言,双重免疫检查点抑制剂治疗晚期前列腺癌的结果充满希望,然而伴随的毒性增加不容忽视,后续研究中需把控药物疗效和毒性间的平衡。此外,探索免疫检查点抑制剂联合其他药物的潜在协同作用的研究正在开展。

六、PARP 抑制剂

通常细胞内DNA在单链受损时会启动以多聚ADP核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)为核心的修复途径。若PARP失活,DNA单链损伤则会发展为双链损伤,进而触发同源重组修复。对于存在同源重组修复缺陷(homologous recombination deficiency, HRD)的肿瘤,PARP抑制剂可发挥抗肿瘤作用。高通量测序技术能够筛选出具有HRD基因的mCRPC患者,使得以Olaparib为代表的PARP抑制剂靶向治疗成为可能。Ⅲ期PROFOUND研究评估了Olaparib在mCRPC伴HRD患者中的治疗效果,队列1为BRCA1/2或ATM突变的患者,队列2为其余12种HRD基因发生改变的患者,两组以2:1比例随机接受Olaparib治疗和醋酸阿比特龙/恩扎卢胺治疗。结果显示,队列1中治疗组的中位PFS显著长于对照组(7.4个月 vs 3.6个月, $P < 0.001$),中位OS分别为18.5个月和15.1个月;总体人群中,治疗组和对照组的中位PFS分别为5.8个月和3.5个月($P < 0.001$),中位OS为17.5个月和14.3个月;药物安全性上,治疗组有50.0%患者发生3级以上不良事件,对照组为37.7%^[26]。

Abida等^[27]初步研究Rucaparib在mCRPC伴BRCA1/2改变患者中的有效性和安全性。ORR为43.5%,PSA反应率为54.8%,生殖细胞和体细胞突变间比较,差异无统计学意义。具有其他HRD改变的人群中,ORR和PSA反应率明显降低;药物安全性与Olaparib相当,主要是贫血、血小板计数减少、疲劳等,但总体安全性良好。基于这两项研究,FDA已批准Olaparib用于治疗包括BRCA1/2的14种HRD基因的mCRPC患者,Rucaparib用于治疗BRCA1/2突变相关的mCRPC患者。Talazoparib和Niraparib的Ⅱ期研究结果也显示,PARP抑制剂在mCRPC伴HRD患者中具有持久的抗肿瘤活性,特别是BRCA改变的患者能更多获益^[28, 29]。相关的Ⅲ期研究正在开展。可以看到,预处理后的mCRPC伴BRCA/HRD改变

患者在接受PARP抑制剂治疗时获益显著,而mCRPC中占比更高的非BRCA/HRD改变患者却难以获得相应治疗机会,且基因组检测因技术和费用问题还难以推广,联合疗法能否让PARP抑制剂更具普适性可能是今后的研究方向。

七、AKT 抑制剂及其他潜在药物

1. AKT抑制剂:Pembrolizumab和PARP抑制剂用于治疗前列腺癌生物学标志物阳性亚组的批准扩大了基因组检测的作用。基于基因组生物学标志物的前列腺癌分子分层来指导治疗选择推动着精准医疗的发展。PTEN基因是mCRPC中常见丢失的肿瘤抑制基因,PTEN失活会触发PI₃K/Akt信号通路的激活,导致肿瘤的生长繁殖,预后较差。同时,PI₃K/Akt信号通路与AR通路间存在相互串扰,可能会导致抗雄激素疗法的治疗抵抗^[30]。Ipatasertib是一种口服的Akt抑制剂,可通过阻断PI₃K/Akt信号通路用于治疗PTEN缺失的mCRPC患者。Sweeney等^[31]报道了Ipatasertib联合醋酸阿比特龙治疗无或轻微症状、未接受治疗的mCRPC患者的研究结果,进一步按PTEN丢失进行亚组分层,主要终点是PFS。在PTEN缺失亚组中,Ipatasertib的中位PFS显著长于安慰剂组(18.5个月 vs 16.5个月, $P < 0.05$),而总人群中未观察到(19.2个月 vs 16.6个月, $P > 0.01$)。然而无论是否伴有PTEN缺失,Akt抑制剂与影像学的高反应率、PSA高反应率、PSA进展时间延长有着更密切的关系。安全性上,Ipatasertib组40%出现严重不良事件,导致21%的患者停止治疗。虽然该研究未揭示Ipatasertib在总体人群中益处,但它证实了Akt抑制剂联合雄激素受体通路阻滞剂可明显降低PTEN缺失患者的影像学疾病进展或死亡的风险。此外试验数据尚不成熟,总体生存益处等结果尚未可知,该试验还将继续进行。

2. 其他潜在药物:(1)肽类药物:血管生成在肿瘤的发展、转移中起重要作用。整合素是一种血管生成组织标志物,在肿瘤血管中过度表达,参与前列腺癌等实体肿瘤中信号传递、黏附侵袭、血管形成等生物行为,与癌细胞的浸润转移密切相关。RGD肽序列可高亲和力结合整合素,有效促进细胞的黏附聚集作用。内皮抑素对肿瘤血管生成具有强大抑制作用,其N末端的27个氨基酸具备和全长相当的抗肿瘤活性。由RGDRGD六肽融合内皮抑素N末端残基而得PEP06多肽30是一种新型多肽药物,已被证实可通过减少整合素的表达抑制口腔鳞癌细胞的迁移、侵

袭^[32]。此外,我国自主研发的 HYD - PEP06 抗肿瘤多肽药物 I 期临床试验正在开展,旨在探索该药在晚期实体瘤患者中单次给药及多次给药的耐受性和安全性。(2)EZH2 抑制剂:EZH2 是一种组蛋白甲基转移酶,通过甲基化组蛋白诱导靶基因的转录沉默。EZH2 过表达与包括前列腺癌在内的多种实体瘤的疾病进展和较差预后相关。有研究表明,靶向 EZH2 可抑制肿瘤的生长、治疗耐药性或转移^[33]。一些新型 EZH2 抑制剂正在 mCRPC 和其他晚期恶性肿瘤中进行疗效评估,如 PF - 06821497、Tazemetostat、CPI - 0209、HH - 2853 等。

综上所述,近年来 mCRPC 的治疗领域发生了巨大变化。醋酸阿比特龙、恩扎卢胺、多西他赛、Ra - 223 等延长患者生存期的药物陆续用于临床,免疫检查点抑制剂、PARP 抑制剂、Akt 抑制剂等也在研究中初显疗效。尽管药物选择逐渐增多,但 mCRPC 的治疗仍是难点。用药时机、药物的选择和顺序以及联合方案等是晚期前列腺癌治疗的研究热点。个体化治疗是未来的发展趋势,如何根据患者临床特征或基因特征选择最优的单一疗法或组合方案,需要进一步的研究和探索。对 mCRPC 发病机制的深入研究和临床试验开展有望使 mCRPC 患者获得更大的受益。

参考文献

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al.* Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209 - 249
- Chen W, Zheng R, Baade PD, *et al.* Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115 - 132
- 马春光, 叶定伟, 李长岭, 等. 前列腺癌的流行病学特征及晚期一线内分泌治疗分析 [J]. *中华外科杂志*, 2008, 12: 921 - 925
- 朱耀. 中国去势抵抗性前列腺癌诊治专家共识 [J]. *中华外科杂志*, 2016, 54(7): 481 - 484
- Fizazi K, Scher HI, Molina A, *et al.* Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration - resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU - AA - 301 randomised, double - blind, placebo - controlled phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(10): 983 - 992
- Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, *et al.* Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy - naive men with metastatic castration - resistant prostate cancer (COU - AA - 302): final overall survival analysis of a randomised, double - blind, placebo - controlled phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(2): 152 - 160
- Scher HI, Fizazi K, Saad F, *et al.* Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(13): 1187 - 1197
- Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, *et al.* Enzalutamide in meta-

- static prostate cancer before chemotherapy [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(5): 424 - 433
- Armstrong AJ, Lin P, Tombal B, *et al.* Five - year survival prediction and safety outcomes with enzalutamide in men with chemotherapy - naive metastatic castration - resistant prostate cancer from the PREVAIL trial [J]. *Eur Urol*, 2020, 78(3): 347 - 357
- Saad F, Efstathiou E, Attard G, *et al.* Apalutamide plus abiraterone acetate and prednisone versus placebo plus abiraterone and prednisone in metastatic, castration - resistant prostate cancer (ACIS): a randomised, placebo - controlled, double - blind, multinational, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(11): 1541 - 1559
- Tannock IF, de Wit R, Berry WR, *et al.* Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(15): 1502 - 1512
- de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, *et al.* Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration - resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open - label trial [J]. *Lancet*, 2010, 376(9747): 1147 - 1154
- Oudard S, Fizazi K, Sengeløv L, *et al.* Cabazitaxel versus docetaxel as first - line therapy for patients with metastatic castration - resistant prostate cancer: a randomized phase III Trial - FIRSTANA [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(28): 3189 - 3197
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, *et al.* Alpha emitter radium - 223 and survival in metastatic prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(3): 213 - 223
- Sternberg CN, Saad F, Graff JN, *et al.* A randomised phase II trial of three dosing regimens of radium - 223 in patients with bone metastatic castration - resistant prostate cancer [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(2): 257 - 265
- Smith M, Parker C, Saad F, *et al.* Addition of radium - 223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration - resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double - blind, placebo - controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(3): 408 - 419
- Sartor O, de Bono J, Chi KN, *et al.* Lutetium - 177 - PSMA - 617 for metastatic castration - resistant prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(12): 1091 - 1103
- Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, *et al.* [(177)Lu]Lu - PSMA - 617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration - resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open - label, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2021, 397(10276): 797 - 804
- 卜婷, 张川, 臧士明, 等. (177)Lu - PSMA - 617 治疗转移性前列腺癌的安全性和疗效 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2019, 2: 81 - 85
- Feuerecker B, Tauber R, Knorr K, *et al.* Activity and adverse events of actinium - 225 - PSMA - 617 in advanced metastatic castration - resistant prostate cancer after failure of lutetium - 177 - PSMA [J]. *Eur Urol*, 2021, 79(3): 343 - 350
- Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, *et al.* Sipuleucel - T immunotherapy for castration - resistant prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(5): 411 - 422

- 22 Gulley JL, Borre M, Vogelzang NJ, *et al.* Phase III Trial of PROST-VAC in asymptomatic or minimally symptomatic metastatic castration – resistant prostate cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(13): 1051 – 1061
- 23 Antonarakis ES, Piulats JM, Gross – Goupil M, *et al.* Pembrolizumab for treatment – refractory metastatic castration – resistant prostate cancer: multicohort, open – label phase II KEYNOTE – 199 Study [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(5): 395 – 405
- 24 Fizazi K, Drake CG, Beer TM, *et al.* Final Analysis of the ipilimumab versus placebo following radiotherapy phase III trial in postdocetaxel metastatic castration – resistant prostate cancer identifies an excess of long – term survivors [J]. *Eur Urol*, 2020, 78(6): 822 – 830
- 25 Sharma P, Pachynski RK, Narayan V, *et al.* Nivolumab plus ipilimumab for metastatic castration – resistant prostate cancer: preliminary analysis of patients in the CheckMate 650 trial [J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(4): 489 – 499
- 26 de Bono J, Mateo J, Fizazi K, *et al.* Olaparib for metastatic castration – resistant prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(22): 2091 – 2102
- 27 Abida W, Patnaik A, Campbell D, *et al.* Rucaparib in men with metastatic castration – resistant prostate cancer harboring a BRCA1 or BRCA2 gene alteration [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(32): 3763 – 3772
- 28 de Bono JS, Mehra N, Scagliotti GV, *et al.* Talazoparib monotherapy in metastatic castration – resistant prostate cancer with DNA repair alterations (TALAPRO – 1): an open – label, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(9): 1250 – 1264
- 29 Smith MR, Scher HI, Sandhu S, *et al.* Niraparib in patients with metastatic castration – resistant prostate cancer and DNA repair gene defects (GALAHAD): a multicentre, open – label, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(3): 362 – 373
- 30 Jamaspishvili T, Berman DM, Ross AE, *et al.* Clinical implications of PTEN loss in prostate cancer [J]. *Nat Rev Urol*, 2018, 15(4): 222 – 234
- 31 Sweeney C, Bracarda S, Sternberg CN, *et al.* Ipatasertib plus abiraterone and prednisolone in metastatic castration – resistant prostate cancer (IPATential150): a multicentre, randomised, double – blind, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2021, 398(10295): 131 – 142
- 32 Tuguzbaeva G, Yue E, Chen X, *et al.* PEP06 polypeptide 30 is a novel cluster – dissociating agent inhibiting α v integrin/FAK/Src signaling in oral squamous cell carcinoma cells [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019, 9(6): 1163 – 1173
- 33 Zhang W, Bado IL, Hu J, *et al.* The bone microenvironment invigorates metastatic seeds for further dissemination [J]. *Cell*, 2021, 184(9): 2471 – 2486

(收稿日期: 2022 – 03 – 11)

(修回日期: 2022 – 03 – 30)

乳腺癌内分泌治疗耐药的信号通路研究进展

叶敬文 刘鹭雯 何怡青 杜艳 张国良 高锋 杨翠霞

摘要 乳腺癌是目前全球范围内发生率最高的恶性肿瘤之一。内分泌治疗是雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性乳腺癌重要的辅助治疗手段,治疗药物根据针对 ER 的作用,分为拮抗剂、竞争剂和降解剂。虽然内分泌治疗的疗效显著,可显著提高患者预后生存,但获得性内分泌耐药依然是目前攻克乳腺癌的一大难题。本文就不同信号通路及其抑制剂在乳腺癌内分泌治疗耐药中的作用进行归纳探讨,对靶向信号通路在乳腺癌内分泌治疗耐药中的研究前景进行展望。

关键词 信号通路 信号通路靶向药 乳腺癌 内分泌治疗耐药

中图分类号 R737

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.11.003

在 2020 年全球新增癌症患者中,乳腺癌约占 11.7%,为所有肿瘤中发生率最高的^[1]。乳腺癌是来源于乳腺导管上皮细胞的肿瘤,临床上约有 80.0% 的患者表现为雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性^[2]。研究表明,ER 激活在 ER 阳性乳腺癌的发生、

发展中具有重要作用^[2,3]。因此 ER 阳性乳腺癌患者多选用针对 ER 的内分泌治疗药物^[2]。临床常用的内分泌治疗药物分为芳香化酶抑制剂、他莫昔芬和氟维司群等,主要发挥拮抗 ER、竞争 ER 和降解 ER 的功效。尽管内分泌治疗的效果良好,可显著提高乳腺癌患者的预后,但仍有近 20% 的患者在辅助内分泌治疗 1 ~ 2 年后,获得耐药性,从而导致肿瘤复发和转移^[2,4]。因此,解决内分泌治疗耐药是提高患者预后的关键。

近年来,越来越多的研究表明,肿瘤细胞内信号

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81974445)
 作者单位:200233 上海交通大学附属第六人民医院检验科,中心实验室
 通信作者:杨翠霞,主任技师,硕士生导师,电子信箱:dr.steven@163.com