

转移性前列腺癌的精准治疗前沿进展*

冉标 王普泽 杨嘉豪 董强 魏强 综述 柳良仁 审校

(四川大学华西医院泌尿外科·泌尿外科研究所, 四川 成都 610041)

【摘要】 前列腺癌(PCa)的全球发病率在男性恶性肿瘤中位居第二位,是导致男性死亡的原因之一。局限性 PCa 患者能够接受根治性手术或者根治性放疗治疗,预后较好。转移性前列腺癌患者失去接受根治性治疗的机会,基于雄激素剥夺疗法(ADT)的去势治疗是转移性前列腺癌患者的治疗基石。但部分患者在疾病缓解的 18~24 个月后会现治疗耐药、疾病进展,发展为去势抵抗性前列腺癌(CRPC),最终死亡。随着对 PCa 研究的深入、基因测序等技术的发展,针对转移性前列腺癌患者的精准治疗成为了目前的研究热点及治疗突破点。包括:针对 DNA 损伤修复通路的 PARP 抑制剂、针对 PI3K/AKT 通路的 AKT 抑制剂、针对 Wnt 通路的抑制剂、AR 通路的新型雄激素受体拮抗剂以及基于 TP53、RB1、CDK4、CCND1 等分子的个体化新型药物不断问世。本文主要针对转移性前列腺癌的前沿精准治疗研究进行综述,为新药的开发及转移性前列腺癌的治疗提供信息。

【关键词】 转移性前列腺癌;精准治疗;PARP 抑制剂;AKT 抑制剂

【中图分类号】 R733.2 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2024. 06. 028

Research progress in precision medicine of metastatic prostate cancer

RAN Biao, WANG Puze, YANG Jiahao, DONG Qiang, WEI Qiang reviewing LIU Liangren checking

(Department of Urology, Institute of Urology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 Prostate cancer is one of the most prevalent form of cancers and one of the major causes of mortality for men worldwide. Non-metastatic prostate cancer can receive radical prostatectomy or radical radiotherapy. Androgen deprivation therapy is the cornerstone of the treatment for patients with metastatic prostate cancer. However, some patients showed the potential to develop into castration-resistant prostate cancer because of the progression of disease. For those men who developed metastatic disease, genomic sequencing is now more routinely applied to help guiding the choice of precise medicine, including the selection of PARP inhibitor, AKT inhibitor or androgen receptor pathway inhibitor. This review provides an up-to-date summary of precision medicine for the management of metastatic prostate cancer.

【Key words】 Metastatic prostate cancer; Precision medicine; PARP Inhibitor; AKT Inhibitor

前列腺癌(Prostate Cancer, PCa)是全球男性最常见的恶性肿瘤之一,全世界每年新发病例超过 100 万,且呈上升趋势^[1]。随着中国的经济发展、生活水平提高、健康体检普及、人均寿命延长,我国 PCa 的发病率呈上升趋势,严重影响老年男性健康^[2]。据世界卫生组织统计,美国 2020 年有超过 19 万名男性确诊 PCa,其中约 33000 名男性死于 PCa^[3]。中国 2020 年 PCa 发病率约 15.6/10 万人,新发病例超 11 万人,死亡人数超 5 万人。同时我国初诊 PCa 患者中仅有 30% 为临床局限型,余

均为局部进展期或已发生转移的患者,预后较差^[4]。内分泌治疗、化疗及其联用是临床上治疗局部进展性和转移性 PCa 的常见方法^[5],但由于肿瘤的异质性和获得性耐药,传统的内分泌治疗和化疗仍然存在局限^[6-8]。PCa 常见的突变通路有:DNA 修复损伤通路、PI3K/AKT 通路、细胞周期通路、WNT 通路、AR 通路突变。随着 PCa 基础研究和基因检测技术的发展,更多可识别和治疗的靶点得以揭示,转移性前列腺癌(Metastatic prosta cancer, mPCa)的精准治疗有了重大进展^[9],多种新型药物不断问世,如 PARP 抑制剂、AKT 抑制剂等,见表 1。

1 DNA 损伤修复通路与 PARP 抑制剂

1.1 DNA 损伤修复通路与 PARP 抑制剂的前期应用 DNA 损伤修复(DNA damage repair,DDR)是指机体受到损伤后,通过一系列分子通路来识别 DNA 损伤、介导修复,从而维持基因组完整性。其突变会导致基因组不稳定而介导肿瘤的发生和发展,包括:同源重组缺陷和错配修复缺陷等^[10]。研究

基金项目:国家科技部重大课题(2022YFC3602905)

通讯作者:柳良仁,副教授,硕士生导师,E-mail:liuliangren@scu.edu.cn

引用本文:冉标,王普泽,杨嘉豪,等.转移性前列腺癌的精准治疗前沿进展[J].西部医学,2024,36(6):932-936. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2024. 06. 028

表 1 mPCa 主要基因突变通路及靶向药物

Table 1 Main gene mutation pathways and targeted drugs in metastatic prostate cancer

突变率 (×10 ⁻²)	信号通路	代表靶点	代表药物
71	AR 通路	SPOP、FOXA1	雄激素受体拮抗剂 如:阿帕他胺 Apalutamide 等
49	PI3K 通路	PTEN、AKT1	AKT 抑制剂 如:艾代拉里斯 Idelalisib 等
32	细胞周期通路	TP53、RB1、CKD4、CCND1	CKD4/6 抑制剂 如:帕博西尼 Palbociclib 等
23	DNA 修复通路	BRCA1/2、ATM、BARD1、BRIP1、CDK12、CHEK1/2、FANCL、PALB2、PPP2R2A、RAD51 B/C/D、RAD54L	PARP 抑制剂 如:奥拉帕利 Olaparib 等
18	WNT 通路	B-catenin、APCWnt 抑制剂	硬化蛋白 Wnt-C59 等

发现约 20% 的 mCRPC 患者存在 HR 基因缺陷,包括 BRCA1/2、ATM、BARD1、BRIP1、CDK12、CHEK1/2、FANCL、PALB2、PPP2R2A、RAD51 B/C/D、RAD54L 等。其中以乳腺癌易感基因(Breast cancer gene 1/2, BRCA1/2)突变为主^[11]。BRCA1/2 作为抑癌基因,其突变可抑制 DNA 损伤后正常修复能力,引起同源重组缺陷,进而导致 DNA 损伤修复通路的突变^[12]。

聚腺苷酸二磷酸核糖基聚合酶(Poly ADP-ribose polymerase, PARP)是 DNA 损伤的传感器,在 DNA 修复过程中发挥关键作用。PARP 抑制剂可以抑制 PARP 酶的活性阻止 DNA 单链修复,同时稳定 DNA-PARP 复合物抑制后续修复过程,对 HR 基因缺陷的肿瘤产生合成致死作用,从而抑制肿瘤生长^[13]。PARP 抑制剂(PARPi)起初作为放射和化学增敏药物辅助癌症治疗,参与如同源重组修复等多种 DNA 修复^[17],从而利用合成致死抑制 PARP,靶向治疗 HR 基因突变的卵巢癌、乳腺癌等肿瘤^[14]。

2009 年一项 I 期临床试验^[15] (KU-0059436) 在证实了 PARPi 对于存在 BRCA 突变的卵巢癌的治疗作用;2014 年 PARP 抑制剂奥拉帕利(olaparib) II 期临床试验((Study19, NCT00753545)研究^[16]发现:奥拉帕利与安慰剂相比,卵巢癌患者的无进展生存期(Progression Free Survival, PFS)延长了近 2 倍(PFS 8.4 m vs 4.8 m, HR 0.35),对胚系或体系 BRCA1/2 突变的患者的 PFS 改善更加显著(11.2 m vs 4.3 m, HR 0.18)。同年奥拉帕利获美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市,成为全世界首款用于治疗卵巢癌的 PARPi^[17]。随后在 2016 年和 2017 年,PARP 抑制剂鲁卡帕利(Rucaparib)、尼拉帕利(Niraparib)被先后批准用于卵巢癌等肿瘤。2018 年,III 期 SOLO1 试验证明,在晚期卵巢癌及存在 BRCA1/2 突变的女性中,使用奥拉帕利与安慰剂相比,疾病进展或者死亡风险降低了约 70%^[18]。目前,奥拉帕利被 FDA 批准用于多种肿瘤的一线维持治疗,见表 2。

1.2 PARP 抑制剂与 PCa 研究^[19-20] 发现, BRCA1/2 基因与前列腺癌发生发展相关,其突变会导致 DDR 通路异常激活,使肿瘤侵袭性增加从而导致患者预后变差。PARP 抑制剂能够针对 DNA 修复缺陷,为晚期 PCa 患者提供了新的治疗方案。奥拉帕利的两项重要 III 期临床研究 PROfound 和 PROpel,转移性去势抵抗性前列腺癌(Metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)患者中取得了较为理想的结果,为 mCRPC 患者提供了较好的治疗方式^[21]。PROfound 研究基于 HRR 突变基因,将患者分为两个队列,一组为 BRCA1/2、

表 2 4 种已用于临床的 PARP 抑制剂

Table 2 Four PARP inhibitors that have been used clinically

药物	主要靶点	应用时间	适应症
奥拉帕利 Olaparib	BRCA1/2	2014 FDA 2018 FDA 2020 FDA	卵巢癌 乳腺癌 mCRPC
鲁卡帕利 Rucaparib	BRCA1/2	2021 China 2016 FDA 2018 FDA	mCRPC 卵巢癌 高级别卵巢癌、输卵管癌、腹膜癌
尼拉帕利 Niraparib	BRCA1/2	2020 FDA 2017 FDA	mCRPC 复发性卵巢癌、原发性腹膜癌、输卵管癌、
特拉帕利 Talazoparib	BRCA、HER-2(-)	2018 FDA	乳腺癌

ATM 突变患者,另一组为其他 12 种的 HRR 基因突变患者。结果显示:奥拉帕利单药治疗可延长 BRCA1/2 或 ATM 突变 mCRPC 患者的无进展生存期(rPFS)和总生存期(OS)^[14,21]。研究^[22]纳入 mCRPC 一线全人群,不根据基因分型做预分组,证实了 PARP 抑制剂奥拉帕利联合阿比特龙在治疗 mCRPC 患者(包括 HRR 正常组、HRR 突变和 BRCA 突变状态的患者)的疗效优于阿比特龙单药治疗。综上,PARP 抑制剂单药对于 BRCA1/2 或 ATM 突变的患者,有较好的疗效;在另一项 II 期临床试验中(NCT01972217),研究者们发现 PARP 抑制剂联合阿比特龙方案相较于阿比特龙单药方案,可有效提高患者的 rPFS 时间^[23]。

2020 年,美国 FDA 批准了两种 PARP 抑制剂(奥拉帕利及鲁卡帕利)用于 BRCA1/2 基因突变的 mCRPC 患者;2021 年 6 月,奥拉帕利在中国获批用于 BRCA1/2 突变的 mCRPC 患者,mCRPC 患者有了更多的精准治疗选择。根据《CSCO 前列腺癌指南(2022 版)》^[24]推荐奥拉帕利联合阿比特龙用于治疗未经 NHA(新型内分泌治疗)的 mCRPC 患者;单药奥拉帕利可用于治疗经 NHA 且 HRR 突变尤其是 BRCA1/2 基因突变的 mCRPC 患者。PARPi 与其他药物联合使用的研究也在进行中,如 PARP 抑制剂与免疫检查点抑制剂联用。Check-Mate 9KD 和 Keynote-365 研究^[25]发现 PARP 抑制剂与免疫检查点抑制剂联用,能够延长 mCRPC 患者的总体生存期,长期研究结果值得期待。

当前国内用于 mCRPC 治疗的 PARP 抑制剂仅有奥拉帕利,更精准的选择性 PARP1 抑制剂处于临床试验阶段。可以预期在未来会有更多 PARP 抑制剂和新的治疗方案出现,从而提高 mCRPC 患者的生存时间和生存率。

2 PI3K/AKT/mTOR 通路与其抑制剂

羟基激酶/蛋白激酶 B/mTOR(PI3K/Akt/mTOR)信号通

路参与细胞增殖、分化、凋亡和葡萄糖转运等多种细胞功能的调节,PI3K 活性的增加与多种癌症发生发展相关^[26]。PI3K 通路的各个环节的抑制剂,均有潜力成为恶性肿瘤的重要的治疗靶点。

2.1 PI3K、PIK3CA 基因 与 PI3K 抑制剂磷脂酰肌醇-3-激酶 (Phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) 的亚基来源于 PIK3CA 所编码的蛋白,PIK3CA 基因突变最先在结直肠肿

瘤、乳腺癌和卵巢癌中被发现,突变的 PIK3CA 使下游 AKT 磷酸化,导致肿瘤发生发展^[27]。在 PCa 中,PIK3CA 基因突变的概率约为 5%^[28]。泛 PI3K 抑制剂单药对 mPCa 靶向性有限;同时研究^[29]发现,PI3K 抑制剂与恩扎鲁胺联用,不能改善 mCRPC 患者的无进展生存率。尽管 PI3K 抑制剂已用于多种肿瘤(见表 3),但针对 PIK3CA 基因突变的 PCa 的药物研究有待深化。

表 3 4 种已上市的 PI3K 抑制剂

Table 3 Four listed PI3K inhibitors

药物 Drugs	靶点	公司	上市时间	适应症
Idelalisib	PI3K δ	Gilead	2014 FDA	血液系统:小细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、滤泡性淋巴瘤
Copanlisib	PI3K α /PI3K δ	Bayer	2017 FDA	滤泡性淋巴瘤
Duvelisib	PI3K δ /PI3K γ	Verastem	2018 FDA	慢性淋巴细胞白血病、滤泡中心淋巴瘤
Alpelisib	PI3K α	Novartis	2019 FDA	乳腺癌

2.2 AKT、PTEN 基因与 AKT 抑制剂 AKT(丝氨酸/苏氨酸激酶)又名蛋白激酶 B (Protein Kinase B, PKB),由 Akt1、Akt2 和 Akt3 三种同源亚型组成,形成丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。AKT 是 PI3K 通路中的关键节点,其磷酸化会导致 PI3K 通路的过度激活,导致肿瘤发生发展^[30]。PTEN(人第 10 号染色体缺失磷酸酶)是一种新发现的抑癌基因,也是 AKT 的负向调节因子,位于染色体 10q23.3。PTEN 同时具有蛋白磷酸酶和脂磷酸酶活性,参与细胞周期的调节,能够抑制细胞过度增殖。PTEN 基因缺失或表达水平减低,可以激活人体重要的信号转导通路,与多种恶性肿瘤的发生发展有关^[31]。约 40%~60% 的 mCRPC 肿瘤中可以发现 PTEN 基因缺失,介导磷酸化 AKT 水平升高、PI3K-Akt-mTOR 信号通路异常激活^[23-24],而导致肿瘤的进展^[31]。

针对 Akt 靶点的治疗在 mCRPC 中有一定的疗效,其在肿瘤细胞凋亡过程中起重要作用^[32]。Ipatasertib 是 AKT 的选择性 ATP 竞争性小分子抑制剂^[33-34],II 期临床试验表明,ipatasertib 与阿比特龙联用,能够减缓 mPCa 进展或死亡风险,且副作用在可控范围^[35-38]。III 期临床试验 IPATential150 的结果显示:联合使用 Ipatasertib 和阿比特龙是 PTEN 基因缺失的 mCRPC 患者的潜在治疗方案。相比单独使用 AR 阻断剂,联用 PI3K/AKT 通路抑制剂和雄激素受体 (AR) 通路抑制剂具有更强的抗肿瘤效能。Ipatasertib 与阿比特龙和强的松或强的松龙联用,能够显著提高患者的影像学无进展生存期 (rPFS)^[39]。综上,PI3K/Akt 通路异常激活的前列腺癌患者对 Akt 抑制剂较为敏感。其他药物如 Capivasertib 也是以 AKT 为靶点,与化疗药物多西他赛和糖皮质激素泼尼松的联用延长了 CRPC 患者的总生存期^[40]。

2.3 mTOR 抑制剂 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (Mammalian target of rapamycin, mTOR) 为 PI3K 蛋白激酶家族成员,是 PI3K/Akt 的下游底物。通过与不同蛋白结合形成的不同的复合物[mTOR 复合物 1(mTORC1)和复合物 2(mTORC2)],对细胞增殖、代谢、自噬、凋亡和免疫应答等重要生物学功能发挥调节作用^[41]。mTOR 在 CRPC 患者中表达上调,单独使用 mTOR 抑制剂如依维莫司 (Everolimus) 替西罗莫司 (Temsirolimus) 对于治疗 CRPC 的临床作用有限^[42-43]。

PI3K/Akt/mTOR 信号通路与肿瘤的发生发展关系密切,逐渐成为靶向治疗 CRPC 的重要通路。AKT 抑制能发挥重要的抗肿瘤作用,存在 PIK3CA/AKT1/PTEN 基因突变或缺失的 mCRPC 患者可应用 AKT 抑制剂联合内分泌治疗^[44]。目前国内无该类药物获批用于 PCa,AKT 抑制剂具有广阔的研发和应用前景,正成为抗肿瘤治疗的一个热门靶点。

3 Wnt 通路及其抑制剂

Wnt(Wingless/Integrated)是一类调节胚胎发生和组织稳态的蛋白;Wnt/ β -catenin 通路参与了多种生物学过程,在生物体的生长、发育、疾病、衰老和死亡有着重要作用,其异常激活与肿瘤发展相关^[45]。研究发现,约 18% 的 mCRPC 患者的 WNT 通路发生了异常,包括 CTNNB1 (β -catenin, β -链蛋白)、RNF43、RSPO2、APC 和 ZNRF3 的异常激活。 β -catenin 突变会导致 PCa 对 ADT 药物如恩扎鲁胺和阿比特龙等产生耐药性,影响患者的总体生存率^[11,46]。Wnt/ β -catenin 信号通路中的几个步骤受到磷酸化依赖肽酰磷酸酯异构酶 (PIN1) 基因的过度表达的调节,PIN1 通过上调 β -链蛋白水平影响 Wnt 通路导致肿瘤的发生。PIN1 被认为是一种新的标记物,具有成为治疗靶点的潜力^[47-48]。硬化蛋白是一种 Wnt 通路抑制制,对 PCa 骨转移具有一定疗效,但其确切机制仍待进一步研究^[49]。

4 细胞周期通路及相关分子抑制剂

TP53 是一种编码 p53 抑癌蛋白的基因,在机体发育、衰老和细胞分化中发挥着显著的作用^[50]。尽管人们对 TP53 的研究非常早,但临床上还没有直接针对 TP53 突变的靶向药物。视网膜母细胞瘤蛋白基因 (RB1) 在细胞周期途径中发生一种常见突变,RB1 缺失已被证明与晚期 PCa 的不良预后密切相关。研究^[51-53]发现,部分 mCRPC 亚群具有小细胞神经内分泌癌组织学特征和/或具有肿瘤抑制编码基因 RB1 和 TP53 缺失的分子特征。TP53 可以通过促进铁死亡导致 PCa 细胞的凋亡^[54],氟苯达唑与维库溴铵(临床常用的抗寄生虫药)可以间接调节 TP53 活性,是未来极有潜力的治疗 mPCa 方案之一。

CDK4/6,即细胞周期蛋白依赖性激酶 4 和 6,可促使细胞从 G1 期进入 S 期,但在许多恶性肿瘤中,如雌激素受体阳性 (ER) 乳腺癌,CDK4/6 过度活跃,促使肿瘤细胞迅速增殖。不可逆的 CDK4/6 抑制剂能永久性阻滞这些肿瘤细胞从 G1 期进

入到 S 期,从而阻断肿瘤细胞的增殖^[55]。帕博西尼(Palbociclib)是全球首个 CDK4/6 抑制剂,Ⅱ期试验(NCT02059213)将 Rb 阳性的 mHSPC 患者中分为 Palbociclib 联合 ADT 组及单用 ADT 组。研究^[56]结果显示,单用 ADT 组 12 个月生化 PFS 为 69%,Palbociclib 组为 74%。CDK4/6 抑制剂玻玛西林(Abecmaciclib)用于前列腺癌的Ⅱ期临床试验也正在进行中^[57]。因此,CDK4/6 抑制剂也有机会成为 mCRPC 患者新治疗选择。

5 AR 通路及其相关药物

雄激素受体(Androgen receptor, AR)通路调节仍是治疗 CRPC 的主要手段。AR 通路介导的基因广泛表达为 Speckle-Type POZ protein (SPOP)和 FOXA1 亚型^[58]。雄激素受体剪接变体 7 (Androgen receptor splice variant-7, ARV-7)突变是晚期前列腺癌内分泌治疗耐药原因之一,AR-V7 可不依赖于雄激素受体的结合,直接激活下游基因的转录^[59-60],导致阿比特龙等药物耐药。因此 ARV-7 基因的检测有助于评估患者预后,一些抑制 ARV-7 的药物也正在研究中,如:Niclosamide、Onalespib、Aurora A 酶抑制剂等^[61]。

6 其他

mPCa 的其他精准治疗方案还包括免疫治疗,如以程序性死亡配体-1(Programmed cell death-ligand1, PD-L1)及程序性死亡受体-1(Pro-grammed cell death-1, PD-1)的抑制剂。PD-1 是 T 淋巴细胞表面表达的一种重要的免疫抑制跨膜蛋白,可以限制肿瘤细胞 T 淋巴细胞活性;PD-L1 则是 PD-1 在肿瘤微环境下的配体;PD-L1 与 PD-1 结合会阻断免疫应答,使 T 淋巴细胞识别肿瘤细胞能力降低和免疫系统攻击肿瘤的信号减弱或消失,导致肿瘤发生发展^[62]。PD-1/PDL1 免疫检查点抑制剂药物阻断二者结合,激活人体自身的免疫系统,发现并攻击癌细胞。Pembrolizumab 是一种程序性细胞死亡蛋白 1(PD-1)抑制剂,Ib 期 Keynote-028 和Ⅱ期 Keynote-199 临床试验表明单用 Pd-1 抑制剂可延长 mCRPC 患者 FPS^[63-64]。KEYNOTE-365(NCT02861573)临床研究^[25]发现,Pembrolizumab 联合 PARP 抑制 olaparib 在治疗 mCRPC 患者时,延长了放射学 RPFS 和 OS。2017 年, FDA 批准 Pembrolizumab 用于包括 PCa 在内的 DNA 错配修复缺陷(dMMR)的实体肿瘤患者^[65]。以 PD-1 抑制为代表免疫检查点抑制剂的出现及发展,为转移性前列腺癌患者提供了新的治疗选择。

7 结论

局限性 PCa 排除禁忌症后可以采取外科手术或放射治疗;生物复发或转移的 PCa,可使用 ADT 去势治疗。但仍有部分患者会进展为 CRPC,预后较差。随着基因检测、药物研发技术的发展,近年来对 PCa 耐药机制、治疗靶点、生物标志物的认知在不断地进步,PCa 的精准医学也在逐步实现。内分泌治疗与化疗仍是 mPCa 治疗的主要手段,而 PARP 抑制剂等分子靶向药物为 mPCa 患者的精准治疗提供了更多选择。PARP 抑制剂、AKT 抑制剂、WNT 抑制剂等药物可单独用于治疗晚期 PCa,也可与阿比特龙、多西他赛等药物联合使用,增强对 mCRPC 等晚期 PCa 的疗效,提高患者的生存质量。精准医学不断发展,为肿瘤患者提供了更多的个体化综合治疗方案。

【参考文献】

- [1] CULP M B, SOERJOMATARAM I, EFSTATHIOU J A, *et al.* Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates[J]. *European urology*, 2020,77(1): 38-52.
- [2] 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.
- [3] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020[J]. *CA: a cancer J Clin*, 2020, 70(1): 7-30.
- [4] 中国抗癌协会泌尿男生殖系统肿瘤专业委员会前列腺癌学组. 前列腺癌筛查中国专家共识(2021 年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2021,31(5): 435-440.
- [5] 李晋,陈波,陈泽昱,等. 2019 EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG 转移性前列腺癌指南解读[J]. *西部医学*, 2020,32(2):160-165.
- [6] RAWLA P. Epidemiology of Prostate Cancer[J]. *World J Oncol*, 2019, 10(2): 63-89.
- [7] FITZMAURICE C, ALLEN C, BARBER R M, *et al.* Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. *JAMA oncology*, 2017, 3(4): 524-548.
- [8] LITWIN M S, TAN H J. The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer: A Review[J]. *Jama*, 2017, 317 (24): 2532-2542.
- [9] CAI Q, CHEN Y, ZHANG D, *et al.* Estimates of over-time trends in incidence and mortality of prostate cancer from 1990 to 2030[J]. *Transl Androl Urol*, 2020, 9(2): 196-209.
- [10] LORD C J, ASHWORTH A. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic[J]. *Science*, 2017, 355(6330): 1152-1158.
- [11] WEINEISEN M, SCHOTTELIUS M, SIMECEK J, *et al.* 68Ga- and 177Lu-Labeled PSMA I&T: Optimization of a PSMA-Targeted Theranostic Concept and First Proof-of-Concept Human Studies[J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(8): 1169-1676.
- [12] KING M C. "The race" to clone BRCA1[J]. *Science*, 2014, 343(6178): 1462-1465.
- [13] FARMER H, MCCABE N, LORD C J, *et al.* Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy[J]. *Nature*, 2005, 434(7035): 917-921.
- [14] 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.
- [15] MATULONIS U A, PENSON R T, DOMCHEK S M, *et al.* Olaparib monotherapy in patients with advanced relapsed ovarian cancer and a germline BRCA1/2 mutation: a multistudy analysis of response rates and safety[J]. *Annals of Oncology*, 2016, 27 (6): 1013-1019.
- [16] LHEUREUX S, BRAUNSTEIN M, OZA A M. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine[J]. *CA a cancer journal for clinicians*, 2019, 69(4): 280-304.
- [17] LEDERMANN J, HARTER P, GOURLEY C, *et al.* Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of

- outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial[J]. *The Lancet Oncology*, 2014, 15(8): 852-861.
- [18] MOORE K, COLOMBO N, SCAMBIA G, *et al.* Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(26): 2495-2505.
- [19] CASTRO E, GOH C, OLMOS D, *et al.* Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer [J]. *J Clin oncol*, 2013, 31(14): 1748-1757.
- [20] LEONGAMORNLEERT D, MAHMUD N, TYMRKIEWICZ M, *et al.* Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk[J]. *Br J Cancer*, 2012, 106(10): 1697-701.
- [21] HUSSAIN M, MATEO J, FIZAZI K, *et al.* Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(24): 2345-2457.
- [22] CARDOSO H J, CARVALHO T M A, FONSECA L R S, *et al.* Revisiting prostate cancer metabolism: From metabolites to disease and therapy[J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(3): 1499-1538.
- [23] 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]. *The Lancet Oncology*, 2018, 19(7): 975-986.
- [24] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 前列腺癌诊疗指南 2022 [Z]. 北京:人民卫生出版社.
- [25] YU E Y, PIULATS J M, GRAVIS G, *et al.* Pembrolizumab plus Olaparib in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Long-term Results from the Phase 1b/2 KEYNOTE-365 Cohort A Study [J]. *European urology*, 2023, 83(1): 15-26.
- [26] PORTA C, PAGLINO C, MOSCA A. Targeting PI3K/Akt/mTOR Signaling in Cancer[J]. *Front Oncol*, 2014, 4: 64.
- [27] SAMUELS Y, DIAZ L A J R, SCHMIDT-KITTLER O, *et al.* Mutant PIK3CA promotes cell growth and invasion of human cancer cells[J]. *Cancer Cell*, 2005, 7(6): 561-573.
- [28] SHORNING B Y, DASS M S, SMALLEY M J, *et al.* The PI3K-AKT-mTOR Pathway and Prostate Cancer: At the Crossroads of AR, MAPK, and WNT Signaling[J]. *International journal of molecular sciences*, 2020, 21(12): 4507.
- [29] ARMSTRONG A J, HALABI S, HEALY P, *et al.* Phase II trial of the PI3 kinase inhibitor buparlisib (BKM-120) with or without enzalutamide in men with metastatic castration resistant prostate cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 81: 228-236.
- [30] VOGT P K, KANG S, ELSLIGER M A, *et al.* Cancer-specific mutations in phosphatidylinositol 3-kinase[J]. *Trends Biochem Sci*, 2007, 32(7): 342-349.
- [31] CHOW L M, BAKER S J. PTEN function in normal and neoplastic growth[J]. *Cancer Lett*, 2006, 241(2): 184-196.
- [32] MANNING B D, CANTLEY L C. AKT/PKB signaling: navigating downstream[J]. *Cell*, 2007, 129(7): 1261-1274.
- [33] BLAKE J F, XU R, BENCSIK J R, *et al.* Discovery and pre-clinical pharmacology of a selective ATP-competitive Akt inhibitor (GDC-0068) for the treatment of human tumors[J]. *J Med Chem*, 2012, 55(18): 8110-8127.
- [34] LIN J, SAMPATH D, NANNINI M A, *et al.* Targeting activated Akt with GDC-0068, a novel selective Akt inhibitor that is efficacious in multiple tumor models[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(7): 1760-1772.
- [35] DE BONO J S, DE GIORGI U, RODRIGUES D N, *et al.* Randomized Phase II Study Evaluating Akt Blockade with Ipatasertib, in Combination with Abiraterone, in Patients with Metastatic Prostate Cancer with and without PTEN Loss[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(3): 928-936.
- [36] SAURA C, RODA D, ROSELLO S, *et al.* A First-in-Human Phase I Study of the ATP-Competitive AKT Inhibitor Ipatasertib Demonstrates Robust and Safe Targeting of AKT in Patients with Solid Tumors [J]. *Cancer discovery*, 2017, 7(1): 102-113.
- [37] ISAKOFF S J, TABERNERO J, MOLIFE L R, *et al.* Antitumor activity of ipatasertib combined with chemotherapy: results from a phase Ib study in solid tumors[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(5): 626-533.
- [38] DOI T, FUJIWARA Y, MATSUBARA N, *et al.* Phase I study of ipatasertib as a single agent and in combination with abiraterone plus prednisolone in Japanese patients with advanced solid tumors[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2019, 84(2): 393-404.
- [39] SWEENEY C, BRACARDA S, STERNBERG C N, *et al.* Ipatasertib plus abiraterone and prednisolone in metastatic castration-resistant prostate cancer (IPATentia150): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *The Lancet*, 2021, 398(10295): 131-142.
- [40] ABIDA W. 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.
- [41] POPULO H, LOPES J M, SOARES P. The mTOR signalling pathway in human cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(2): 1886-918.
- [42] STATZ C M, PATTERSON S E, MOCKUS S M. mTOR Inhibitors in Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review[J]. *Target Oncol*, 2017, 12(1): 47-59.
- [43] KRUCZEK K, RATTERMAN M, TOLZIEN K, *et al.* A phase II study evaluating the toxicity and efficacy of single-agent temsirolimus in chemotherapy-naive castration-resistant prostate cancer[J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(7): 1711-1716.
- [44] HERBERTS C, MURTHA A J, FU S, *et al.* Activating AKT1 and PIK3CA Mutations in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [J]. *European urology*, 2020, 78(6): 834-844.
- [45] CLEVERS H. Wnt/beta-catenin signaling in development and disease[J]. *Cell*, 2006, 127(3): 469-480.
- [46] CHEN W S, AGGARWAL R, ZHANG L, *et al.* Genomic Drivers of Poor Prognosis and Enzalutamide Resistance in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer[J]. *European urology*, 2019, 76(5): 562-571.
- [47] ZHU Z, ZHANG H, LANG F, *et al.* Pin1 promotes prostate cancer cell proliferation and migration through activation of Wnt/beta-catenin signaling[J]. *Clin Transl Oncol*, 2016, 18

- (8):792-797.
- [48] AUFDERKLAMM S, HENNENLOTTER J, LEIDENBERGER P, *et al.* Systemic Alterations of Wnt Inhibitors in Patients with Prostate Cancer and Bone Metastases[J]. *Dis Markers*, 2018,2018;1874598.
- [49] ROBINSON D, VAN ALLEN E M, WU Y M, *et al.* Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer[J]. *Cell*, 2015,161(5): 1215-1228.
- [50] JAIN A K, BARTON M C. p53: emerging roles in stem cells, development and beyond[J]. *Development*, 2018,145(8);dev158360.
- [51] BELTRAN H, HRUSZKEWYCZ A, SCHER H I, *et al.* The Role of Lineage Plasticity in Prostate Cancer Therapy Resistance [J]. *Clinical Cancer Res*, 2019,25(23): 6916-6924.
- [52] AGGARWAL R R, QUIGLEY D A, HUANG J, *et al.* Whole-Genome and Transcriptional Analysis of Treatment-Emergent Small-Cell Neuroendocrine Prostate Cancer Demonstrates Intra-class Heterogeneity[J]. *Mol Cancer Res*, 2019,17(6):1235-1240.
- [53] APARICIO A M, SHEN L, TAPIA E L, *et al.* Combined Tumor Suppressor Defects Characterize Clinically Defined Aggressive Variant Prostate Cancers [J]. *Clinical Cancer Res*, 2016,22(6):1520-1530.
- [54] NYQUIST M D, CORELLA A, COLEMAN I, *et al.* Combined TP53 and RB1 Loss Promotes Prostate Cancer Resistance to a Spectrum of Therapeutics and Confers Vulnerability to Replication Stress[J]. *Cell Rep*, 2020,31(8):107669.
- [55] KASE A M, COPLAND III J A, TAN W. Novel Therapeutic Strategies for CDK4/6 Inhibitors in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 10499-10513.
- [56] PALMBOS P L, DAIGNAULT-NEWTON S, TOMLINS S A, *et al.* A Randomized Phase II Study of Androgen Deprivation Therapy with or without Palbociclib in RB-positive Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer[J]. *Clinical cancer res*, 2021,27(11):3017-3027.
- [57] GUNNEY ESKILER G, DEVECI OZKAN A, HACIEFENDI A, *et al.* Mechanisms of abemaciclib, a CDK4/6 inhibitor, induced apoptotic cell death in prostate cancer cells in vitro[J]. *Transl Oncol*, 2022,15(1): 101243.
- [58] SHI Q, ZHU Y, MA J, *et al.* Prostate Cancer-associated SPOP mutations enhance cancer cell survival and docetaxel resistance by upregulating Caprin1-dependent stress granule assembly[J]. *Mol Cancer*, 2019,18(1):170.
- [59] ZHU Y, DALRYMPLE S L, COLEMAN I, *et al.* Role of androgen receptor splice variant-7 (AR-V7) in prostate cancer resistance to 2nd-generation androgen receptor signaling inhibitors [J]. *Oncogene*, 2020,39(45):6935-4699.
- [60] ZHANG T, KARSH L I, NISSENBLATT M J, *et al.* Androgen Receptor Splice Variant, AR-V7, as a Biomarker of Resistance to Androgen Axis-Targeted Therapies in Advanced Prostate Cancer[J]. *Clinical genitourinary cancer*, 2020,18(1):1-10.
- [61] FERRALDESCHI R, WELTI J, POWERS M V, *et al.* Second-Generation HSP90 Inhibitor Onalespib Blocks mRNA Splicing of Androgen Receptor Variant 7 in Prostate Cancer Cells[J]. *Cancer research*, 2016, 76(9):2731-2742.
- [62] SHARPE A H, PAUKEN K E. The diverse functions of the PDI inhibitory pathway[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(3): 153-167.
- [63] HANSEN A R, MASSARD C, OTT P A, *et al.* Pembrolizumab for advanced prostate adenocarcinoma: findings of the KEYNOTE-028 study[J]. *Annals of oncology*, 2018, 29 (8) : 1807-1813.
- [64] ANTONARAKIS E S, PIULATS J M, GROSS-GOUPIL M, *et al.* Pembrolizumab for Treatment-Refractory Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer; Multicohort, Open-Label Phase II KEYNOTE-199 Study[J]. *Journal of clinical oncology*, 2020, 38(5):395-405.
- [65] MARCUS L, LEMERY S J, KEEGAN P, *et al.* FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Microsatellite Instability-High Solid Tumors[J]. *Clinical Cancer Research*, 2019,25(13):3753-3758.

(收稿日期:2023-01-15;修回日期:2023-05-08;编辑:王小菊)

(上接第 930 页)

- [20] LONCARIC F, NUNNO L, MIMBRERO M, *et al.* Basal Ventricular Septal Hypertrophy in Systemic Hypertension[J]. *Am J Cardiol*, 2020, 125(9): 1339-1346.
- [21] OKADA K, KAGA S, TSUJITA K, *et al.* Right ventricular basal inflow and outflow tract diameters overestimate right ventricular size in subjects with sigmoid-shaped interventricular septum: a study using three-dimensional echocardiography[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2019, 35(7): 1211-1219.
- [22] THEOCHARIS P, VIOLA N, PAPAMICHAEL N D, *et al.* Echocardiographic predictors of reoperation for subaortic stenosis in children and adults[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2019, 56 (3): 549-556.
- [23] SHAR J A, BROWN K N, KESWANI S G, *et al.* Impact of Aortoseptal Angle Abnormalities and Discrete Subaortic Stenosis on Left-Ventricular Outflow Tract Hemodynamics: Preliminary Computational Assessment[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 114.
- [24] 代红燕,赵一蔚,任培乐,等. 动脉粥样硬化兔主动脉血管壁机械敏感性离子通道蛋白 Piezo1 表达与血管内膜厚度相关性分析[J]. *山东医药*, 2021,61(29):35-37.
- [25] 瞿凯,邱菊辉,王贵学. 血管内皮细胞屏障功能的血流动力学调控及其与动脉粥样硬化的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28 (1):1-6.

(收稿日期:2022-10-24;修回日期:2023-02-22;编辑:张翰林)