

• 综述 •

去势抵抗性前列腺癌的治疗进展

贾泽鹏¹ 陈泽宇¹ 高旭^{1△}

[摘要] 前列腺癌为常见男性实体器官恶性肿瘤,具有较高发病率和死亡率。转移性去势抵抗性前列腺癌(CRPC)是多数前列腺癌患者病情发展的转归,其临床治疗效果及预后较差,中位总生存期不足 2 年。部分 CRPC 患者因前期雄激素剥夺治疗或化学治疗发生耐药抵抗,因此制定有效的治疗方案尤为重要。近年临床用于治疗 CRPC 的新型内分泌药物主要有醋酸阿比特龙、恩扎卢胺及阿帕他胺等,而靶向治疗和免疫治疗等新疗法也在研发中。本文对 CRPC 治疗现状及进展进行了总结。

[关键词] 去势抵抗性前列腺癌;雄激素剥夺治疗;阿比特龙;恩扎卢胺;靶向治疗

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2020.04.013

[中图分类号] R737.25 **[文献标志码]** A

Progression of medical therapy for castration-resistant prostate cancer

JIA Zepeng CHEN Zeyu GAO Xu

(Department of Urology, Changhai Hospital of Naval Medical University, Shanghai, 200433, China)

Corresponding author: GAO Xu, E-mail: gaouxu_changhai@foxmail.com

Abstract Prostate cancer(PCa) is the most common solid neoplasm in men, with high morbidity and mortality. Most PCa progress to castration-resistant prostate cancer(CRPC) with poor clinical outcomes and prognosis. The median overall survival(OS) can be less than 2 years in patients with mCRPC. Strategies to optimize the order of therapeutic regimens are important for CRPC patients, due to drug resistance caused by previous androgen deprivation therapy(ADT) or chemotherapy. This review will provide an overview on the present and future therapies for CRPC, including targeted and immunotherapy, and recent drugs such as abiraterone acetate, enzalutamide and apalutamide, being utilized in clinic.

Key words castration-resistant prostate cancer; androgen deprivation therapy; abiraterone; enzalutamide; targeted therapy

前列腺癌为常见男性实体器官恶性肿瘤,2018 年全球新发前列腺癌为 1 276 106 例,位列男性常见恶性肿瘤第 2 位;2018 年全球新增前列腺癌死亡 358 989 例,位列全球癌症死亡率第 3 位^[1]。2019 年中国癌症肿瘤中心发布的 2015 年全国恶性肿瘤数据显示,前列腺癌是常见恶性肿瘤,发病数为 7.2 万、发病率约为 10.23/10 万,位列第 6 位;死亡数为 3.1 万、死亡率约为 4.36/10 万,位列男性癌症死亡第 10 位^[2]。中国的前列腺患者多数就诊时已为晚期,5 年生存率仅为 54%左右^[3]。去势抵抗性前列腺癌(castration-resistant prostate cancer,CRPC)是多数前列腺癌患者病情发展的转归,其临床治疗效果及预后较差。其中转移性去势抵抗性前列腺癌(CRPC)患者中位总生存期(OS)不足 2 年^[4],甚至不足 19 个月^[5]。部分 CRPC 患者因前期雄激素剥夺治疗或化学治疗发生耐药抵抗,因此进一步制定更为有效的治疗方案尤为重要。本文将对 CRPC 临床治疗现状以及近年相关

用药的临床研究结果进行综述。

1 CRPC 的定义及发生机制

1.1 CRPC 定义

根据欧洲泌尿协会指南的定义^[6],血清睾酮<50 ng/dL 或<1.7 nmol/L 合并:①生化进展:间隔 1 周的连续 3 次前列腺特异性抗原(PSA)上升,2 次增高的幅度超过最低值 50%,并且 PSA>2 ng/mL;②影像学进展:骨扫描发现≥2 个新骨病灶或 RECIST 评估软组织病灶增大。而为了帮助医生制定更好的临床决策,美国泌尿协会指南将 CRPC 患者分为在临床实践所遇到最具有代表性的 6 类:非转移性 CRPC(nmCRPC);无症状或轻微症状、一般状况良好、未化疗的转移性 CRPC(mCRPC);有临床症状、一般状况良好、未化疗的 mCRPC;有临床症状、一般状况差、未化疗的 mCRPC;接受化疗、一般状况良好的 mCRPC;接受化疗、一般状况差的 mCRPC^[4]。

1.2 CRPC 发生机制

前列腺癌具有雄激素依赖性,雄激素与前列腺癌细胞中雄激素受体(androgen receptor, AR)结

¹海军军医大学附属长海医院泌尿外科(上海,200433)

[△]审校者

通信作者:高旭,E-mail:gaouxu_changhai@foxmail.com

合刺激前列腺癌细胞生长^[7-9]。阻断睾丸来源的雄激素剥夺治疗是前列腺癌治疗的传统方案,但随着病情进展,AR 信号通路仍能通过:①残余的雄激素生产,去势治疗后肾上腺的雄激素合成仍持续及前列腺肿瘤细胞开始从头合成雄激素;②AR 扩增,在 50%~85%的 CRPC 病例中检测到 AR 基因扩增,AR 过表达导致 AR 蛋白水平升高,对低水平雄激素的反应提升;③AR 基因突变,配体结合域的突变增加了能激活 AR 的配体数量;④AR 剪接变体,在 CRPC 标本中观察到剪接变体的水平升高,在缺少配体结合区域,可以组成性活化;⑤AR 共激活因子上调,可能使得野生型 AR 被一些抗雄激素药物(激动剂活性)激活;⑥被酪氨酸激酶信号转导激活,生长因子信号通路之间的“交联”可以刺激 AR 活性,涉及的激酶包括 PI3K、AKT、ERK 及 mTOR;⑦旁路 AR 信号转导,前列腺肿瘤细胞可以通过增加凋亡抑制基因的表达而对凋亡产生抗性,水平升高的抗凋亡蛋白包括 Bcl-2、Bcl-x 和 Mcl-1。直接及间接再活化等多种机制激活通路促进病情进展至 CRPC。最常见的 AR 变异为 T877A,该变异可增强 AR 对其他类固醇激素(如黄体酮和雌激素)的敏感性。AR 的直接再活化是由于去势导致的激素配体缺乏,进而反馈性地上调肿瘤细胞 AR 表达所致。AR 的间接再活化则由于去势应激诱导分子伴侣热休克蛋白活性提高和表达增强,从而促进 AR 构型稳定与核转移^[10]。此外 PI3K、WNT 等激酶信号通路的异常激活以及肿瘤免疫、癌症干细胞、上皮-间质转化紊乱、DNA 修复障碍等机制也可导致 CRPC 的发生和发展^[11]。

CRPC 患者骨或软组织肿瘤的全外显子和转录组进行测序结果显示 40%~60%的 CRPC 患者存在常见的 AR 相关突变,包括 AR (62.7%)、TP53 基因突变 (53.3%)、ETS 基因融合 (56.7%)、PTEN 基因缺失 (40.7%);mCRPC 患者 AR 和 TP53 基因变异度较早期前列腺癌患者更高。3%~49%的 CRPC 患者存在非 AR 相关的基因突变,包括 PI3K (49%)、WNT 信号通路 (5%),DNA 修复 (19%)和细胞周期激酶 CDKs (7%)、BRAF (3%)等的异常活跃,导致 AR 活性增强,促进 CRPC 的进展^[12]。

2 CRPC 的药物治疗

2.1 细胞毒性药物化疗

细胞毒性药物化疗是治疗 CRPC 的传统方式,相较于其他治疗方案花费较低,但不良反应较多,药物耐受性较差。常用细胞毒性化疗药物有:天然产物或半合成物,如长春碱类、紫杉烷类(多西他赛、卡巴他赛);烷化剂,如氮芥类(环磷酰胺、雌二醇氮芥)、铂类(顺铂、卡铂和奥沙利铂)、亚硝脲类(雌莫

司汀);蒽环类抗生素,如蒽醌类(米托蒽醌)、阿奇霉素、表阿奇霉素;抗代谢药物,如嘧啶类似物(氟尿嘧啶)等。近年来,紫杉烷类药物已成为 CRPC 的标准化疗,不仅较米托蒽醌方案进一步增加了骨痛的控制率,且延长总生存期。多西他赛和卡巴他赛作为 CRPC 治疗一线用药推荐列入欧洲泌尿协会、美国泌尿协会以及美国国立综合癌症网络指南^[4,6,13]。

多西他赛为 M 期周期特异性药物。Tannock 等^[14]研究显示,使用多西他赛治疗的 mCRPC 患者中位 OS 显著延长,成为首个经试验证实可明显提升 mCRPC 患者 OS 的化疗药物。2004 年美国食品及药物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准多西他赛可用于 CRPC 的治疗。

卡巴他赛是一种新型的化学半合成紫杉烷类小分子药物,对多西紫杉醇失败的 CRPC 有效。研究表明,与米多蒽醌相比,卡巴他赛联合泼尼松能明显提高 mCRPC 的总生存期^[15]。一项比较卡巴他赛和多西他赛的开放式 III 期 FIRSTANA 研究表明,卡巴他赛 20 mg/m² (C20) 组、卡巴他赛 25 mg/m² (C25) 组和多西他赛 75 mg/m² (D75) 组的中位 OS 分别为 24.5 个月、25.2 个月和 24.3 个月,各治疗组在 OS 上无明显差异,无进展生存期 (PFS) 也无明显差异^[16]。该药物于 2010 年获得 FDA 批准用于多西他赛治疗失败后的 CRPC 二线化疗方案。

2.2 雄激素剥夺治疗

随着对 CRPC 发病机制的进一步研究,发现 AR 依然是促使 CRPC 发生、发展的关键因素,AR 基因变异改变可驱动肿瘤进展,因而目前雄激素剥夺治疗仍是控制 CRPC 发生、发展的基础手段^[11]。

2.2.1 雄激素生物合成抑制剂 醋酸阿比特龙

(abiraterone acetate) 是雄激素生物合成抑制剂,可高度特异性且不可逆结合于雄激素合成限速酶 CYP17,抑制 CYP17 相关酶活性,从而阻断雄激素生物合成的通路以减弱 AR 信号。COU-AA-301 及 COU-AA-302 研究结果显示,无论是否接受过多西他赛化疗的 mCRPC 患者,醋酸阿比特龙联合强的松均可有效地延长患者的中位 OS (经治 15.8 个月 vs. 11.2 个月;未治 34.7 个月 vs. 30.3 个月),并可缓解患者的疼痛及延缓骨转移的进程^[17-18]。但因抑制 CYP17 活性导致盐皮质激素(醛固酮)水平升高,醋酸阿比特龙在使用过程中可能引发体液潴留、水肿、低血钾症及高血压等不良反应;通常通过加用强的松或地塞米松等糖皮质激素来缓解。2011 年经美国 FDA 批准,醋酸阿比特龙联合强的松可用于已接受多西他赛化学治疗的 mCRPC 患者的治疗。目前已批准用于 mCRPC 及转移性激素敏感的前列腺癌患者。

2.2.2 雄激素受体拮抗剂 新型非甾体 AR 拮抗剂类药物,可竞争性与 AR 结合。通过 3 个阶段靶向 AR 信号通路:①阻断雄激素受体;②抑制核移位;③影响与 DNA 的结合以阻断 AR 信号通路,阻止基因表达的调节,从而抑制 AR 与癌基因结合及对共激活因子的招募,并抑制癌细胞的增殖并诱导癌细胞的凋亡^[19-20]。此类药物与醋酸阿比特龙相比,使用时无需联用类固醇类激素,因而减少了相应的不良反应。已获得 FDA 批准的药物有恩扎卢胺、阿帕他胺及 Darolutamide。

恩扎卢胺(enzalutamide)与第一代药物比卡鲁胺相比,与 AR 的亲合力更高,尤其在抑制核移位和阻断 DNA 的结合方面。一项临床前竞争性测定试验显示,恩扎卢胺在临床前 CRPC 模型中与 AR 结合的相对亲和力是比卡鲁胺的 5~8 倍。由于直接干预 AR 介导的 DNA 转录,且未发现因长期服药引起的 AR 激动剂活性。即使 AR 扩增、过表达以及突变常见于 CRPC 患者,依然可保持独特的 AR 拮抗优势^[19-20]。与比卡鲁胺组比较的 II 期 TERRAIN 和 STRIVE 研究显示^[21-22],恩扎卢胺组显著降低 CRPC 患者疾病进展或死亡风险,显著延长中位 OS。在 III 期研究中,用于 mCRPC 患者的 AFFIRM 和 PREVAIL 研究显示^[23-24],无论是否接受过多西他赛化疗的 mCRPC 患者,恩扎卢胺均有效地延长患者中位 OS(经治 18.4 个月 vs. 13.6 个月;未治 35.3 个月 vs. 31.3 个月)。用于 nmCRPC 患者的 PROSPER 研究显示,恩扎卢胺组中位无转移生存期(MFS)为 36.6 个月,相对转移或死亡风险降低 71%,相对中位 PSA 进展风险降低 93%^[25],OS 具有统计学上的显著改善。该药于 2012 年经美国 FDA 批准用于化疗后 mCRPC 患者。目前已批准用于 mCRPC、nmCRPC 及转移性激素敏感的前列腺癌患者。

阿帕他胺(apalutamide)一项双盲、安慰剂对照的 III 期 SPARTAN 研究^[26],共招募了 1 207 例 nmCRPC 患者以评估阿帕他胺的疗效和安全性,研究显示阿帕他胺组的中位 MFS(40.5 个月)较安慰剂组显著延长,相对转移或死亡风险降低 72%,相对中位 PSA 进展风险降低 94%,OS 尚未达到。2018 年,阿帕他胺凭借达到 MFS 临床终点而获得美国 FDA 批准,用于高风险 nmCRPC,目前已批准用于 nmCRPC 和激素敏感前列腺癌;但其在 mCRPC 患者中的临床应用仍待进一步验证。

Darolutamide 一项在 nmCRPC 的患者中进行的 III 期 ARAMIS 研究^[27]显示,Darolutamide 的 MFS 为 40.4 个月,相对转移或死亡风险降低 59%;相对中位 PSA 进展风险降低 87%,OS 显著获益。2019 年, FDA 批准 Darolutamide 用于 nmCRPC 患者。

此外,新型 AR 抑制剂 EPI 和热休克蛋白抑制剂 OGX-427 的临床前研究均显示其可特异性下调 AR 信号通路活性,抑制 PCa 肿瘤细胞的发生和发展,目前有待临床试验确证其临床可行性。

2.3 靶向治疗

分子靶向治疗是 CRPC 治疗的新方向,目前多数相关药物临床研究结果已观察到患者客观缓解率或 PFS 的改善,但尚无 OS 改善的结果。

2.3.1 DNA 修复 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂(RARP)可通过抑制肿瘤细胞 DNA 损伤修复、促进肿瘤细胞发生凋亡,从而可增强放疗以及烷化剂和铂类药物化疗的疗效。奥拉帕利(olaparib)作为新型口服 RARP 抑制剂,II 期 TOPARP-A 研究证实,奥拉帕利用于治疗具有 DNA 修复基因缺陷(如 BRCA2 和 ATM)的 mCRPC 患者获得良好应答率^[28-29]。基于此项研究,2016 年 1 月美国 FDA 批准奥拉帕利作为 BRCA1/2 或 ATM 基因突变 mCRPC 患者的一种突破性治疗方案。2019 年 ESMO 发布的 Profound 研究^[30]显示,奥拉帕利显著提高了新型内分泌治疗药物(如阿比特龙或恩扎卢胺治疗)失败后伴有 BRCA1/2 或 ATM 基因突变的 mCRPC 患者的 OS,延长 3.39 个月。此外,奥拉帕利已于 2018 年 8 月在中国获批上市,用于铂敏感的复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者在含铂化疗达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗,但尚未批准用于 mCRPC 患者的治疗。

2.3.2 抗血管生成治疗 抗血管生成治疗药物目前有贝伐珠单抗(bevacizumab)、他喹莫德(tasquinimod)和卡博替尼(cabozantinib)。贝伐珠单抗的 III 期临床试验发现贝伐珠单抗联合多西紫杉醇治疗 CRPC 患者,可使 PFS 得到改善,但 OS 无明显改善^[31]。一项与替西罗莫司联合用于难治性 mCRPC 患者的 I/II 期研究显示,替西罗莫司和贝伐单抗联合应用对 mCRPC 患者的临床疗效有限,且与严重不良事件有关^[32]。贝伐珠单抗已于 2010 年 2 月获得中国国家食品药品监督管理局批准,用于治疗转移性结直肠癌和晚期、转移性或复发性小细胞肺癌的治疗,尚未批准用于 mCRPC 患者的治疗。他喹莫德为新型的血管生成抑制剂,II 期临床试验证实其可显著延长患者的无疾病生存时间至 24.7 周(安慰剂治疗为 12.9 周)^[33]。卡博替尼是 MET 和 VEGF2 受体的口服抑制剂,III 期临床试验结果证实其对 CRPC 患者具有抗肿瘤效应,尽管未能改善 OS,但可减轻转移性骨痛^[34]。

2.3.3 其他靶向治疗药物 除 DNA 修复治疗及抗血管生成治疗外,还有许多针对 PCa 肿瘤靶点的药物处于研发过程中。针对 PI3K/AKT/mTOR 信

号通路的PI3K-mTOR抑制剂BEZ235^[35]和AKT抑制剂GDC0068^[36],其临床前研究均表现出显著的抗PCa肿瘤活性,目前处于临床I期阶段。WNT信号通路抑制剂Porcupine目前尚在研发阶段^[37]。

针对PCa和肿瘤血管内皮上特异性表达的前列腺特异性膜抗原(PSMA)在研的药物有:以PSMA为靶点的抗体偶联药物、细胞免疫疗法和放射免疫疗法等。内皮素受体拮抗剂阿曲生坦(atrasentan)的III期临床试验显示其可显著减缓PSA及骨髓碱性磷酸酶的上升,但不能改善PFS或OS^[38]。另外,细胞保护性伴侣蛋白Clusterin(OCX-011)的III期试验发现其对mCRPC患者的安全性较好,但OS无明显改善^[39]。

2.4 免疫治疗

目前免疫治疗的适用人群仍有限,且制备工艺复杂,价格也相对昂贵。以疫苗为基础的免疫治疗有树突状细胞疫苗、病毒疫苗、核酸疫苗和全肿瘤细胞疫苗。树突状细胞疫苗Sipuleucel-T的III期临床试验IMPACTL研究证实其能延长无症状或轻微症状CRPC患者的OS^[40],成为FDA批准用于症状轻微或无症状的mCRPC的首个免疫调节药物。病毒疫苗PROSTVAC-VF、核酸疫苗PTVG-HP和全肿瘤细胞疫苗GVAX目前仍在临床试验阶段,其疗效和安全性仍有待验证。

免疫检查点抑制剂,通过结合免疫检查点干扰免疫系统的自我调节,从而增强T细胞活性和抗肿瘤效应。①CTLA-4可在T细胞中的高表达能够显著抑制T细胞活性。Ipilimumab可通过与B7家族竞争结合CTLA-4,激发肿瘤特异性T细胞活性,进而达到抗肿瘤效果。一项多中心的III期临床试验显示,Ipilimumab对于多西他赛治疗后进展的mCRPC患者并未显示明显的OS改善,但在转移负荷较轻且Gleason评分等预后指标相对较好的亚组,Ipilimumab较对照组提高了OS和无进展生存期^[41]。在未经化疗的mCRPC患者中开展的III研究,也未显著改善患者的OS^[42]。②PD-1/PD-L1是通路免疫检查点抑制剂。在AR-V7阳性的mCRPC患者中,PD-1抗体纳武单抗(nivolumab)联合Ipilimumab治疗显示出PSA-PFS的获益,其疗效仍待进一步验证^[43]。尽管PD1/PDL1在转移性膀胱癌中表现出了良好的治疗前景,但对CRPC则不太乐观。

PSMA特异性嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)治疗策略是以PSMA为靶点的新型免疫疗法。针对mCRPC患者的I期临床试验正在进行中,目前结果显示,第1组的前3例患者中2例患者病情稳定超过6个月,且均无急性不良反应发生^[44]。另一项I期研究显示,在5例接受治疗的患者中,3

例受试者的植入靶点达到或超过20%,且安全性良好^[45]。以PSMA为靶点的CAR-T免疫治疗仍有待更多的临床试验,以验证其在CRPC临床治疗的可行性。

3 总结和展望

CRPC是多数前列腺癌患者病情进展的最终转归,化疗虽作为CRPC的一线标准治疗,但其可引发患者出现耐药及严重的不良反应,因此,目前雄激素剥夺治疗仍是治疗CRPC的传统有效方案。阿比特龙近年来在临床得到广泛应用,使用时需注意激素治疗引起的不良反应;恩扎卢胺等作为新型雄激素受体拮抗剂,其疗效与安全性较好,且无需联合激素,未来临床应用前景可观。而分子靶向治疗、免疫疗法和肿瘤疫苗作为CRPC治疗新方向,发展迅速,但目前适用人群有限且价格昂贵,更多相关研究需进一步开展。随着新药及治疗方案逐渐应用于临床,未来有望不断改善CRPC患者的预后,提高患者生存质量。

[参考文献]

- 1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- 2 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(1): 19-28.
- 3 Zeng H, Zheng R, Guo Y, et al. Cancer survival in China, 2003-2005: a population-based study[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(8): 1921-1930.
- 4 Lowrance WT, Murad MH, Oh WK, et al. Castration-Resistant Prostate Cancer; AUA Guideline Amendment 2018[J]. *J Urol*, 2018, 200(6): 1264-1272.
- 5 Heidenreich A, Pfister D, Merseburger A, et al. Castration-resistant prostate cancer: where we stand in 2013 and what urologists should know[J]. *Eur Urol*, 2013, 64(2): 260-265.
- 6 Mottet N, Briers E, Santis MD, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on prostate cancer [J]. *Eur Association Urol*, 2019.
- 7 Heinlein CA, Chang C. Androgen receptor in prostate cancer[J]. *Endocr Rev*, 2004, 25(2): 276-308.
- 8 Hu R, Denmeade SR, Luo J. Molecular Processes Leading to Aberrant Androgen Receptor Signaling and Castration Resistance in Prostate Cancer [J]. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 2010, 5(5): 753-764.
- 9 Knuutila M, Yarkin E, Kallio J, et al. Castration induces up-regulation of intratumoral androgen biosynthesis and androgen receptor expression in an orthotopic VCaP human prostate cancer xenograft model [J]. *Am J Pathol*, 2014, 184(8): 2163-2173.
- 10 Azad AA, Zoubeidi A, Gleave ME, et al. Targeting heat shock proteins in metastatic castration-resistant pros-

- tate cancer[J]. *Nat Rev Urol*, 2015, 12(1): 26–36.
- 11 Wang K, Ruan H, Xu T, et al. Recent advances on the progressive mechanism and therapy in castration-resistant prostate cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 3167–3178.
 - 12 Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, et al. Integrative Clinical Genomics of Advanced Prostate Cancer [J]. *Cell*, 2015, 162(2): 454.
 - 13 Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, et al. Prostate Cancer, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(5): 479–505.
 - 14 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.
 - 15 Yap TA, Pezaro CJ, De Bono JS. Cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2012, 12(9): 1129–1136.
 - 16 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.
 - 17 Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve 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.
 - 18 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.
 - 19 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.
 - 20 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.
 - 21 Shore ND, Chowdhury S, Villers A, et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(2): 153–163.
 - 22 Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R, et al. Enzalutamide Versus Bicalutamide in Castration-Resistant-Prostate Cancer: The STRIVE Trial [J]. *J Clin Oncol*, 34(18): 2098–2106.
 - 23 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.
 - 24 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]. *Eur Urol*, 2017, 71(2): 151–154.
 - 25 Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(26): 2465–2474.
 - 26 Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(15): 1408–1418.
 - 27 Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 28; 380(13): 1235–1246.
 - 28 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(7): 975–986.
 - 29 Mateo J, Carreira S, Sandhu S, et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(18): 1697–1708.
 - 30 Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al. PROFOUND: Phase III study of olaparib versus enzalutamide or abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer with homologous recombination repair gene alterations [J]. *ESMO Congress*, 2019.
 - 31 Kelly WK, Halabi S, Carducci M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial comparing docetaxel and prednisone with or without bevacizumab in men with metastatic castration-resistant prostate cancer; CALGB 90401 [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(13): 1534–1540.
 - 32 Barata PC, Cooney M, Mendiratta P, et al. Phase I/II Study Evaluating the Safety and Clinical Efficacy of Temsirolimus and Bevacizumab in Patients With Chemotherapy Refractory Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [J]. *Invest New Drugs*, 2019, 37(2): 331–337.
 - 33 Fizazi K, Ulys A, Sengelov L, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of maintenance therapy with tasquinimod in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer responsive to or stabilized during first-line docetaxel chemotherapy [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(11): 2741–2746.
 - 34 Smith M, De Bono J, Sternberg C, et al. Phase III Study of Cabozantinib in Previously Treated Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: COMET-1 [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(25): 3005–3013.
 - 35 Carver BS, Chapinski C, Wongvipat J, et al. Reciprocal feedback regulation of PI3K and androgen receptor signaling in PTEN-deficient prostate cancer [J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(5): 575–586.

- diagnosis and treatment of a rare case[J]. *Prog Urol*, 2004, 14(1): 87-89.
- 10 Wan YL, Lee TY, Bullard MJ, et al. Acute gas producing bacterial renal infection; correlation between imaging findings and clinical outcome[J]. *Radiology*, 1996, 198(2): 433-438.
- 11 McCafferty G, Shorette A, Singh S, et al. Emphysematous Pyelonephritis; Bedside Ultrasound Diagnosis in the Emergency Department [J]. *Clin Pract Cases Emerg Med*, 2017, 1(2): 92-94.
- 12 Michaeli J, Mogle P, Perlberg S, et al. Emphysematous pyelonephritis[J]. *J Urol*, 1984, 131(2): 203-208.
- 13 Al-Geizawi SM, Farney AC, Rogers J, et al. Renal allograft failure due to emphysematous pyelonephritis; successful non-operative management and proposed new classification scheme based on literature review [J]. *Transpl Infect Dis*, 2010, 12(6): 543-550.
- 14 Hamouda M, Aloui S, Skhiri H, et al. Emphysematous pyelonephritis in a diabetic patient on maintenance hemodialysis; a case report [J]. *Arab J Nephrol Transplant*, 2014, 7(2): 109-111.
- 15 Lee IK, Hsieh CJ, Liu JW. Bilateral extensive emphysematous pyelonephritis. A case report [J]. *Med Princ Pract*, 2009, 18(2): 149-151.
- 16 李云祥, 王安果, 张宗平, 等. 气肿性肾盂肾炎 3 例报告并文献复习[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2010, 15(1): 25-27.
- 17 Hernández-Vargas H, Sierra-Carpio M, Gil-Catalinas F, et al. Emphysematous pyelonephritis in a renal transplant recipient. A case report [J]. *Nefrologia*, 2016, 36(2): 184-186.
- 18 Vetere NS, Monti J, Gutman D, et al. A case report of emphysematous pyelonephritis secondary to ureteral obstruction in a non-diabetic patient [J]. *Am J Emerg Med*, 2006, 24(6): 749-750.
- 19 Park SH, Kim KH. Treatment of a case of emphysematous pyelonephritis that presented with acute abdomen and pneumoperitoneum; a case report [J]. *BMC Nephrol*, 2015, 16(1): 124.
- 20 Langdale LA, Rice CL, Brown N. Emphysematous pyelonephritis in a Xanthogranulomatous kidney. An unusual cause of pneumoperitoneum [J]. *Arch Surg*, 1988, 123(3): 377-379.
- 21 Stofilas A, Manouras A, Lagoudianakis EE, et al. Emphysematous pyelonephritis, a rare cause of pneumoperitoneum: a case report and review of literature [J]. *Cases J*, 2008, 14(1): 91.
- 22 Falagas ME, Alexiou VG, Giannopoulou KP, et al. Risk factors for mortality in patients with emphysematous pyelonephritis: a meta-analysis [J]. *J Urol*, 2007, 178(3): 880-885.

(收稿日期: 2018-09-12)

(上接第 316 页)

- 36 Lin J, Sampath D, Nannini MA, 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.
- 37 Zhang LS, Lum L. Delivery of the Porcupine Inhibitor WNT974 in Mice [J]. *Methods Mol Biol*, 2016, 1481: 111-117.
- 38 Quinn DI, Tangen CM, Hussain M, et al. Docetaxel and atrasentan versus docetaxel and placebo for men with advanced castration-resistant prostate cancer (SWOG S0421): a randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(9): 893-900.
- 39 Beer TM, Hotte JS, Saad F, et al. Custirsen (OGX-011) Combined With Cabazitaxel and Prednisone Versus Cabazitaxel and Prednisone Alone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel (AFFINITY): A Randomised, Open-Label, International, Phase 3 Trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(11): 1532-1542.
- 40 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.
- 41 Eggermont AM, Chiarion SV, Grob JJ, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind phase 3 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 16(5): 522-530.
- 42 Beer TM, Kwon ED, Drake CG, et al. Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Ipilimumab Versus Placebo in Asymptomatic or Minimally Symptomatic Patients With Metastatic Chemotherapy-Naive Castration-Resistant Prostate Cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(1): 40-47.
- 43 Boudadi K, Suzman DL, Anagnostou V, et al. Ipilimumab plus nivolumab and DNA-repair defects in AR-V7-expressing metastatic prostate cancer [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(47): 28561-28571.
- 44 Slovin SF, Wang X, Borquez-Ojeda O, et al. Targeting castration resistant prostate cancer (CRPC) with autologous PSMA-directed CAR+ T cells [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30: TPS4700-TPS4700.
- 45 Junghans RP, Ma QZ, Rathore R, et al. Phase I Trial of Anti-PSMA Designer CAR-T Cells in Prostate Cancer: Possible Role for Interacting Interleukin 2-T Cell Pharmacodynamics as a Determinant of Clinical Response Prostate [J]. *Prostate*, 2016, 76(14): 1257-1270.

(收稿日期: 2020-01-09)