

前列腺小细胞癌诊疗研究进展*

孙奕飞¹ 张劲松^{1△} 李宁¹ 王海峰¹ 左毅刚¹ 王剑松¹

[摘要] 前列腺小细胞癌(SCC)是前列腺癌的一种罕见的变体,也是最具侵袭性的恶性肿瘤之一。尽管有新一代 AR 途径抑制剂(阿比特龙、恩杂鲁胺)来治疗去势抵抗性前列腺癌,然而随着疾病进一步发展为神经内分泌性前列腺癌(NEPC)并严重影响患者预后,于是针对其最常见变体前列腺 SCC 的研究不断深入,但其发病机制及治疗手段等仍存在争议。本文以前列腺 SCC 患者为目标人群,总结其病理及临床特征,对发病机制、治疗方案的最新研究进展开展论述,以供后来更深入的研究。

[关键词] 前列腺肿瘤;小细胞癌;神经内分泌

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2021.04.017

[中图分类号] R737.25 **[文献标志码]** A

Research progress in diagnosis and treatment of small cell prostate cancer

SUN Yifei ZHANG Jinsong LI Ning WANG Haifeng ZUO Yigang WANG Jiansong
(Department of Urology, Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan Institute of Urology, Kunming, 650101, China)

Corresponding author: ZHANG Jinsong, E-mail: zhangjinsongkm@163.com

Abstract Prostate small cell carcinoma (SCC) is a rare variant of prostate cancer and one of the most aggressive malignancies. Although there is a new generation of AR pathway inhibitors (abiraterone, enzalutamide) to treat castration-resistant prostate cancer, the disease further develops to neuroendocrine prostate cancer (NEPC) and seriously affects the patient's prognosis. The research of SCC in the prostate is continuously deepened, but its pathogenesis and treatment methods are still controversial. In this paper, we take patients with prostate SCC as the target population, summarize their pathological and clinical characteristics, and discuss the latest research progress in pathogenesis and treatment options for further research in the future.

Key words prostate cancer; small cell carcinoma; neuroendocrine

在美国,前列腺癌(prostate cancer,PCa)是男性最常见的恶性肿瘤,预计2020年新发病例将达191 930例,因病死亡人数将达33 330例^[1]。小细胞癌(small cell carcinoma,SCC)是人体罕见的高度恶性肿瘤,其进展迅速,预后不良,来源于肺部的SCC最为常见。前列腺是最常见的肺外小细胞癌来源,约占10%^[2]。据文献报道,前列腺SCC由Wenk等^[3]在1例存在异位ACTH综合征的前列腺癌患者其病理结果中首次发现。Wang等^[4]、Deorah等^[5]研究发现1973~2015年间,虽然前列腺癌发病率有所下降,但前列腺SCC发病率逐年增加,由于SCC极具侵略的生长方式以及诊断的延迟,患者的中位生存期很短,平均8~16个月。本文通过复习相关文献,总结疾病特点,介绍当前分子机制、治疗方案等研究进展,为临床诊断治疗提供理论支持。

1 分子机制

1.1 IL8-CXCR2-p53 信号通路失活及 Aurora 激酶 A(AURKA)过表达

正常前列腺组织与腺癌组织中都存在有神经内分泌(Neuroendocrine,NE)细胞,通常情况下此类NE细胞无明显侵袭性,被称为静态的NE细胞。IL8-CXCR2-p53通路是体内重要的生长抑制机制,p53发生突变使得此信号通路失活,体内原本静止的NE细胞进行过度增殖,并表现出明显侵袭性^[6];此外p53突变还可导致致癌miRNA(miR-25)表达增高以及Fbxw7抑癌基因的下调,最终使得Aurora激酶A过表达,干扰NE细胞正常有丝分裂,从而促使SCC的NE肿瘤细胞快速增殖^[7]。

1.2 RB1 基因缺失与细胞周期蛋白 D1

RB基因名为视网膜细胞瘤基因,是一种抑癌基因,在人类许多癌症中的缺失,表明其功能异常可能对人类肿瘤的发展至关重要。在前列腺SCC中RB1基因缺失导致RB蛋白的丢失的比例高达90%,这远比在高级别腺癌、腺癌伴或不伴NE分化、转移性去势抵抗性腺癌更为普遍,但RB蛋白丢失在SCC中的机制仍不明确^[8]。不过,细胞周期蛋白D1可以从侧面反映出RB功能,更重要的是细胞周期蛋白D1的丢失在SCC中也很常见^[9]。

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No:81660423, 81660422);云南省科技厅-昆明医科大学联合基础研究面上项目(No:2017FE468-059)

¹ 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(昆明,650101)

[△] 审校者

通信作者:张劲松, E-mail: zhangjinsongkm@163.com

1.3 MYCN 扩增与 ATK1

MYC 基因是较早发现的一组癌基因,包括 C-myc、N-myc、L-myc。MYCN 基因扩增或过量表达并产生活化的致癌成分 ATK1,以诱导人类正常前列腺上皮基底细胞摆脱对 AR 的依赖并向前列腺 SCC 转化^[10]。此外 Dardenne 等^[11]的研究表明:N-myc 可以与 Aurora-A 发生相互作用形成复合物,稳定 SCC 中的 N-myc 和 Aurora-A。

1.4 TMPRSS2-ERG 基因融合

TMPRSS2 是位于细胞膜上的一种跨膜蛋白酶,ERG 基因为 EST 转录因子家族成员之一,这两种基因的融合表现为 5'跨膜蛋白酶丝氨酸 2 基因易位到 ERG 基因上游,造成雄激素不断刺激受体导致 ERG 过表达、细胞分裂加速,最终有助于前列腺癌的发生。在一项回顾性研究中,大多数的前列腺 SCC 患者中均发现此基因融合体。此外该基因融合体并未在非前列腺起源的 SCC(肺和膀胱)中发现^[12-13]。

2 病理特征

前列腺作为男性重要的腺体,主要由上皮组织构成,并分为 3 种上皮细胞类型:基底细胞、腔(分泌)细胞、神经内分泌(NE)细胞。前两种构成了人类前列腺上皮细胞的绝大部分,其中依赖雄激素的腔细胞可终末分化并表达分化标志物雄激素受体(Androgen receptor, AR)和前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA),其与基底细胞均被认为可能是前列腺癌发生的起源细胞^[14-15];由于恶性肿瘤的增殖,会导致不依赖雄激素的基底细胞数量减少,使肿瘤增殖不受限制^[16]。神经内分泌细胞尽管数量不多,但其广泛分布在整个上皮组织,参与前列腺的生长、分化和分泌功能^[17]。前列腺 SCC 是神经内分泌前列腺癌(neuroendocrine prostate cancer, NEPC)组织学分类中的一种低分化肿瘤,其他病理类型还包括前列腺大细胞神经内分泌癌、前列腺腺癌伴神经内分泌分化、类癌、具有潘氏细胞 NE 分化的腺癌、混合性 NE 癌-腺癌^[18-19]。一项回顾性分析结果表明在 309 例 NEPC 患者中,最常见的组织学亚型是 SCC($n = 186; 60.2\%$),中位生存期为 10 个月^[20],临床上以腺癌伴部分 SCC 的混合体为主,纯小细胞前列腺癌较为罕见。

光镜下,SCC 肿瘤细胞较小、成片状、巢状排列,胞质稀少,近似裸核,核染色质丰富,核仁不明显,核分裂象多见,可见凝血坏死,肿瘤细胞可为圆形、短梭形,形似燕麦^[21]。但 SCC 在形态学上常常与腺癌中的低分化变体(格里森模式 5)存在明显的重叠,因此需要免疫组化来帮助病理医生进一步鉴别。在电镜下 SCC 可见到少许神经内分泌颗粒,约 90% 的 SCC 免疫组化(IHC)有多种神经内

分泌标志物呈阳性,例如:突触素 SYN、神经元特异性烯醇化酶 NSE、嗜铬粒蛋白 A(CgA)等^[22-23],通常认为 CgA 是最常用也最为敏感的标记物^[24]。近期的一项回顾性研究结果中:SCC 中血清标志物 SYN、CD56 的阳性率高达 100%,PSA 及 AR 均为阴性,而腺癌 PSA、AR 均为阳性,其余为阴性^[25]。AR 的不表达,也可以用来与腺癌鉴别,这也正是目前前列腺 SCC 治疗手段局限,预后差的原因^[26]。

3 临床特点

3.1 高龄

前列腺小细胞神经内分泌癌可发生于 30~95 岁的男性,在 Wang 等^[27]的研究中中位年龄为 72 岁,且年龄 > 75 岁,伴有高度腺癌(Gleason 评分 8~10),无前列腺切除术可能是重要的预测指标;Guo 等^[21]研究表明 SCC 患者中位年龄为 59 岁,低于大多数报道的年龄,暂无法确定是否与种族相关。

3.2 尿路梗阻

疾病早期并无明显特异性症状,由于肿瘤细胞的高侵袭性,使得疾病快速进展并发生局部浸润以及远处转移,导致肾积水、尿毒症等;大多数患者前列腺体积巨大,有不同程度的排尿困难症状,可伴随尿频、尿急、便秘。

3.3 对雄激素剥夺治疗(ADT)无反应

SCC 可能以纯净形式或以与腺癌混合的形式出现,即便是混合形式的前列腺癌,随着疾病的发展,SCC 成分逐渐占据主导地位。SCC 不同于腺癌,因其特殊的细胞受体 AR 表达阴性,对激素治疗无效。此外,由于 SCC 肿瘤细胞不表达 PSA,因此相对于他们的肿瘤负担而言此类患者常常表现出较低的血清 PSA 水平,尽管混合形式总体可能稍有升高。但在 Aggarwal 等^[28]的研究中治疗性前列腺 SCC 的患者里血清 PSA 的中值 > 60 ng/mL,这与大多数情况不符。

3.4 迅速转移

前列腺 SCC 进展迅速,确诊时已有较为明显的软组织或淋巴结肿大、溶骨转移、内脏受累的明显临床症状。Wang 等^[4]从美国国家癌症研究所的 SEER 数据库中对 260 例前列腺 SCC 患者的研究表明:大多数前列腺 SCC 患者处于 IV 期,49% 的患者有淋巴结转移,68% 的患者出现远处转移。

3.5 副瘤综合征相关症状

例如库欣综合征^[29-30]、甲状腺毒症、抗利尿激素分泌不当综合征^[31]、高钙血症等,此类情况偶有相关个案报道。

4 诊断

4.1 临床诊断

前列腺 SCC 早期缺乏特异性临床表现,但由

于疾病进展迅速,大多数患者会表现为迅速加剧的排尿梗阻症状,并伴有腰背疼痛、血尿等。对比腺癌患者,SCC拥有更高的溶骨转移、内脏转移率;值得注意的是,尽管拥有较高的肿瘤负荷,患者却表现为低PSA水平。另外,混合型前列腺SCC患者常出现在已经进行ADT的高级别腺癌患者中,目前认为其原因是由于持续的雄激素阻断使得肿瘤细胞为了逃脱激素依赖,促使了神经内分泌分化发生。随着绝大多数前列腺癌患者进展为去势抵抗性前列腺癌,SCC尽管罕见,但有增多的趋势,一项多机构前瞻性研究表明:在转移性去势抵抗性前列腺癌患者中,治疗性前列腺SCC发生率近五分之一^[28]。

4.2 影像学诊断

影像学检查可以进一步评估患者疾病进程,对于转移性疾病通常采用:骨扫描,胸腹和骨盆CT或MRI。骨扫描可用来明确患者肿瘤转移灶,评估肿瘤负荷。随着正电子发射断层扫描/计算机断层扫描(PET/CT)技术的发展,以及对具有神经内分泌特性的肿瘤示踪技术地不断提高。对于早期精准发现前列腺SCC提供了可能^[32]。

4.3 病理诊断

病理学检查仍然是临床中诊断前列腺SCC的“金标准”,此外免疫组化阳性标志物如:突触素SYN、嗜铬粒蛋白A和CD56的表达对明确诊断同样具有重要价值。在近期的研究中发现新的生物标志物FOXA2,其中约四分之三组织学诊断为SCC的标本提示FOXA2强表达,FOXA2在SCC中的阳性率约是腺癌的18倍,因此认为FOXA2对于前列腺SCC是一种新型敏感特异的分子标记物^[33]。另一项病理学研究发现胰岛素瘤相关蛋白1(INSM1)是检测前列腺SCC的新型敏感和特异性标志物,研究表明:在92.3%的前列腺癌中INSM1阳性表达,而CgA和SYN的阳性率分别为53.8%和84.6%;更重要的是INSM1在所有混合型SCC中表达,INSM1阳性仅占良性前列腺组织的3.4%和前列腺腺癌的4.0%^[34]。

在临床工作中若遇到前列腺癌,尤其是在去势抵抗性前列腺癌的患者中,出现对ADT治疗药物反应不足,疾病出现雄激素非依赖性进展,同时肿瘤分化差、疾病进展迅速、全身内脏转移、溶骨性转移瘤负荷很大、相对于疾病负担而言的低PSA水平,应谨慎考虑是否行二次穿刺对可取病变进行活检,以识别是否具有SCC病理特征的病变组织,早期发现无疑会影响治疗方式。

5 治疗

5.1 手术与ADT

该病发病率低,缺乏大规模的临床对照研究,目前对前列腺SCC的治疗规范还没有统一标准。

前列腺癌根治术可改善非转移性疾病患者的中位生存期,少数患者可完全缓解。然而大多数SCC在诊断时已是转移性的,失去了手术机会。SCC不仅不会从ADT中受益,ADT还可能导致了神经内分泌分化的发生。不过由于混合性SCC占大多数,在未解决腺癌时停止ADT可能会导致疾病恶化,因此不建议停止ADT,但其也不会成为前列腺SCC的主要治疗方法。

5.2 化疗与放疗

对于转移性SCC除ADT外应联合使用化学疗法。由于目前并没有正式标准的化疗方案,治疗肺SCC的依托泊苷+顺铂(EP)方案常被用于治疗前列腺SCC,并有多个机构研究证明其疗效。Wang等^[4]通过对SEER数据库中的前列腺SCC患者资料进行统计分析,发现化疗能将区域浸润、远处转移的患者中位生存期分别从3.2个月延长至12.9个月。一项II期临床试验分别或依次使用两种化疗方案:卡铂+多西他赛(CD)、依托泊苷+顺铂(EP),(其中使用多西他赛鉴于考虑混合肿瘤,Surcel等^[24]的研究表明多西他赛对于SCC无效)试验结果表明前列腺SCC对含铂化学疗法存在短期持续性高反应率,化疗患者的中位总生存期为16个月^[35]。在另外一些临床试验中辅助药物阿霉素、雌莫司汀以及化疗药物伊立替康均有被用于前列腺SCC的治疗。总体而言,多数转移性疾病患者进行全身化疗能够对疾病的自然病程有一定影响,患者若可耐受应当首选,但化疗对于前列腺SCC的影响依然有限。

有研究表明:非转移性患者进行前列腺放射治疗与更长的生存期相关^[36];对于转移性患者在化疗的基础上可联合辅助性放射治疗。与常规放射疗法相比不断提高精度的放疗技术,例如:三维适形调强放疗(IMRT)、高剂量近距离放射治疗、质子治疗以及靶向放射性核素疗法TRT(TRT可以对转移灶进行全身放射治疗),可减少放疗并发症,随着这些研究的不断进展,可能对未来SCC患者的预后产生积极影响^[37-38]。

5.3 靶向治疗

研究人员从基因组及和信号传导通路等方面出发,研究SCC发生机制。目前认为靶向药物Aurora A激酶抑制剂alisertib可以持续破坏N-myc-Aurora复合物,应用于存在N-myc扩增和Aurora激酶A过表达的前列腺癌晚期患者并已经获得了显著的临床收益;另外,PARP抑制剂olaparib可抑制RBI磷酸化,从而抑制神经内分泌分化并显著提高治疗效率^[39-40]。不论alisertib或olaparib都仍然需要大量的临床试验来证明它们的疗效。近年来随着核医学的发展,前列腺特异性膜抗原(prostate specific membrane antigen, PS-

MA)因能够特异且高效的在 PCa 细胞表面表达,从而成为前列腺癌诊断和治疗的新型标志物,带有放射性核素(镓-177、镭-223)标记的 PSMA 小分子抑制剂在 PET/CT 显像中的应用,对于骨转移 SCC 患者可能有更好的结果^[41]。另一项 I 和 II 期的临床试验中:靶向 δ 样蛋白 3(DLL3)在大多数去势抵抗性神经内分泌前列腺癌中表达,靶向 DLL3 的抗体-药物偶联物 SC16LD6.5(罗伐比妥单抗)对前列腺癌肿瘤生长展示了明显的抑制作用^[42]。随着 PD-1/PD-L1 抑制剂在前列腺癌、神经内分泌肿瘤发展研究中不断深入,对扩展前列腺 SCC 的治疗靶点提供了可能^[43-44]。

6 总结

前列腺 SCC 是一种恶性程度高的前列腺癌变体,与腺癌在生物特性、形态学、临床表现上有明显差异,随着去势抵抗性前列腺癌患者的不断增加,前列腺 SCC 的发病率逐渐增多,应提高对其病理组织学的辨识,必要时进行免疫组化辅助诊断,目前治疗主要依靠铂类的化疗联合 ADT 为主,但预后依然不令人满意,因此对前列腺 SCC 发病机制的不断研究以及前列腺 SCC 的组织学和临床特征的早期识别可能会对治疗产生影响,随着靶向药物研究的不断进展,有望进一步延长患者生存期。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1): 7-30.
- [2] Furtado P, Lima MV, Nogueira C, et al. Review of small cell carcinomas of the prostate [J]. *Prostate Cancer*, 2011, 2011: 543272.
- [3] Wenk RE, Bhagavan BS, Levy R, et al. Ectopic ACTH, prostatic oat cell carcinoma, and marked hypernatremia [J]. *Cancer*, 1977, 40(2): 773-778.
- [4] Wang J, Liu X, Wang Y, et al. Current trend of worsening prognosis of prostate small cell carcinoma: A population-based study [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(15): 6799-6806.
- [5] Deorah S, Rao MB, Ranman R, et al. Survival of patients with small cell carcinoma of the prostate during 1973-2003: a population-based study [J]. *BJU Int*, 2012, 109(6): 824-830.
- [6] Chen H, Sun Y, Wu C, et al. Pathogenesis of prostatic small cell carcinoma involves the inactivation of the P53 pathway [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2012, 19(3): 321-331.
- [7] Li Z, Sun Y, Chen X, et al. p53 Mutation Directs AU-RKA Overexpression via miR-25 and FBXW7 in Prostatic Small Cell Neuroendocrine Carcinoma [J]. *Mol Cancer Res*, 2015, 13(3): 584-591.
- [8] Tan HL, Sood A, Rahimi HA, et al. Rb loss is characteristic of prostatic small cell neuroendocrine carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(4): 890-903.
- [9] Tsai H, Morais CL, Alshalalfa M, et al. Cyclin D1 Loss Distinguishes Prostatic Small-Cell Carcinoma from Most Prostatic Adenocarcinomas [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(24): 5619-5629.
- [10] Lee JK, Phillips JW, Smith BA, et al. N-Myc Drives Neuroendocrine Prostate Cancer Initiated from Human Prostate Epithelial Cells [J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(4): 536-547.
- [11] Dardenne E, Beltran H, Benelli M, et al. N-Myc Induces an EZH2-Mediated Transcriptional Program Driving Neuroendocrine Prostate Cancer [J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(4): 563-577.
- [12] Guo CC, Dancer JY, Wang Y, et al. Tmprss2-ERG gene fusion in small cell carcinoma of the prostate [J]. *Hum Pathol*, 2011, 42(1): 11-17.
- [13] Scheble VJ, Braun M, Beroukhim R, et al. ERG rearrangement is specific to prostate cancer and does not occur in any other common tumor [J]. *Mod Pathol*, 2010, 23(8): 1061-1067.
- [14] Wang X, Kruithof-de Julio M, Economides KD, et al. A luminal epithelial stem cell that is a cell of origin for prostate cancer [J]. *Nature*, 2009, 461(7263): 495-500.
- [15] Xin L. Cells of Origin for Prostate Cancer [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1210: 67-86.
- [16] Goldstein AS, Huang J, Guo C, et al. Identification of a cell of origin for human prostate cancer [J]. *Science*, 2010, 329(5991): 568-571.
- [17] Sun Y, Niu J, Huang J. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer [J]. *Am J Transl Res*, 2009, 1(2): 148-162.
- [18] Epstein JI, Amin MB, Beltran H, et al. Proposed morphologic classification of prostate cancer with neuroendocrine differentiation [J]. *Am J Surg Pathol*, 2014, 38(6): 756-767.
- [19] Parimi V, Goyal R, Poropatich K, et al. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer: a review [J]. *Am J Clin Exp Urol*, 2014, 2(4): 273-285.
- [20] Zaffuto E, Pompe R, Zanaty M, et al. Contemporary Incidence and Cancer Control Outcomes of Primary Neuroendocrine Prostate Cancer: A SEER Database Analysis [J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2017, 15(5): e793-e800.
- [21] Guo A, Wen S, Ma Y, et al. Clinicopathological analysis on small cell carcinoma of the prostate in chinese patients [J]. *J Cancer*, 2014, 5(9): 797-803.
- [22] Yao JL, Madeb R, Bourne P, et al. Small cell carcinoma of the prostate: an immunohistochemical study [J]. *Am J Surg Pathol*, 2006, 30(6): 705-712.
- [23] 忻志祥, 迟辰斐, 朱寅杰, 等. 神经内分泌前列腺癌 20 例临床病理特征及预后分析 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2018, 33(4): 257-259, 264.
- [24] Surcel CI, van Oort IM, Sooriakumaran P, et al. Prognostic effect of neuroendocrine differentiation in prostate cancer: A critical review [J]. *Urol Oncol*, 2015, 33

- (6):265. e1-7.
- [25] 赵园园, 郝彦凤. 前列腺原发小细胞神经内分泌癌 10 例临床病理分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2019, 35(12):1474-1476.
- [26] Huang YH, Zhang YQ, Huang JT. Neuroendocrine cells of prostate cancer:biologic functions and molecular mechanisms[J]. Asian J Androl, 2019, 21(3):291-295.
- [27] Wang J, Wang FW. Impact of age on clinical presentation, treatment, and cancer-specific survival of patients with small-cell carcinoma of the prostate[J]. Clin Interv Aging, 2013, 8:871-877.
- [28] Aggarwal R, Huang J, Alumkal JJ, et al. Clinical and Genomic Characterization of Treatment-Emergent Small-Cell Neuroendocrine Prostate Cancer; A Multi-institutional Prospective Study [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(24):2492-2503.
- [29] Rueda-Camino JA, Losada-Vila B, De Ancos-Aracil CL, et al. Small cell carcinoma of the prostate presenting with Cushing Syndrome. A narrative review of an uncommon condition[J]. Ann Med, 2016, 48(4):293-299.
- [30] Elston MS, Crawford VB, Swarbrick M, et al. Severe Cushing's syndrome due to small cell prostate carcinoma: a case and review of literature[J]. Endocr Connect, 2017, 6(5):R80-R86.
- [31] Peverelli G, Grassi P. Pure small cell recurrent prostate cancer developing syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion [J]. Tumori, 2017, 103 (Suppl 1):e56-e59.
- [32] 潘立立, 吴小艾, 刁伟, 等. 正电子核素标记的前列腺特异性膜抗原小分子抑制剂在前列腺癌 PET/CT 中的研究进展[J]. 生物医学工程学杂志, 2020, 37(02):219-224.
- [33] Park JW, Lee JK, Witte ON, et al. FOXA2 is a sensitive and specific marker for small cell neuroendocrine carcinoma of the prostate[J]. Mod Pathol, 2017, 30(9):1262-1272.
- [34] Xin Z, Zhang Y, Jiang Z, et al. Insulinoma-associated protein 1 is a novel sensitive and specific marker for small cell carcinoma of the prostate[J]. Hum Pathol, 2018, 79:151-159.
- [35] Aparicio AM, Harzstark AL, Corn PG, et al. Platin-based chemotherapy for variant castrate-resistant prostate cancer[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(13):3621-3630.
- [36] Metzger AL, Abel S, Wegner RE, et al. Patterns of care and outcomes in small cell carcinoma of the prostate: A national cancer database analysis[J]. Prostate, 2019, 79(12):1457-1461.
- [37] Malcolm J, Falzone N, Lee BQ, et al. Targeted Radionuclide Therapy: New Advances for Improvement of Patient Management and Response [J]. Cancers (Basel), 2019, 11(2):268.
- [38] Hashimoto Y, Ishii Y, Kono S, et al. Intensity-modulated radiation therapy for small cell carcinoma of the prostate: A case report[J]. Rep Pract Oncol Radiother, 2017, 22(5):349-353.
- [39] Beltran H, Oromendia C, Danila DC, et al. A Phase II Trial of the Aurora Kinase A Inhibitor Alisertib for Patients with Castration-resistant and Neuroendocrine Prostate Cancer; Efficacy and Biomarkers [J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(1):43-51.
- [40] Liu B, Li L, Yang G, et al. PARP Inhibition Suppresses GR-MYCN-CDK5-RB1-E2F1 Signaling and Neuroendocrine Differentiation in Castration-Resistant Prostate Cancer[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(22):6839-6851.
- [41] Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, et al. [¹⁷⁷Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPS-MA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study [J]. Lancet Oncol, 2018, 19(6):825-833.
- [42] Puca L, Gavyert K, Sailer V, et al. Delta-like protein 3 expression and therapeutic targeting in neuroendocrine prostate cancer[J]. Sci Transl Med, 2019, 11(484):eaav0891.
- [43] Pinato DJ, Vallipuram A, Evans JS, et al. Programmed cell death ligands expression drives immune tolerance across the diverse subtypes of neuroendocrine tumours[J]. Neuroendocrinology, 2020.
- [44] Hansen AR, Massard C, Ott PA, et al. Pembrolizumab for advanced prostate adenocarcinoma: findings of the KEYNOTE-028 study[J]. Ann Oncol, 2018, 29(8):1807-1813.

(收稿日期:2020-02-24)