

前列腺癌双极雄激素治疗的研究进展*

尤祥云¹ 孙德明¹ 喻俊峰¹ 易成¹ 向振东^{1△}

[摘要] 双极雄激素治疗(bipolar androgen therapy,BAT)是去势抵抗性前列腺癌(castration resistant prostate cancer,CRPC)的新疗法,可显著降低部分患者血清前列腺癌特异性抗原(prostate specific antigen,PSA)水平、提高患者生活质量和恢复去势治疗的敏感性,在CRPC患者的治疗中展现了巨大潜力,本文对BAT在前列腺癌中的相关研究进展作一综述。

[关键词] 双极雄激素治疗;去势抵抗性前列腺癌;前列腺癌特异性抗原;雄激素受体

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2021.12.015

[中图分类号] R737.25 **[文献标志码]** A

Advances in the treatment of prostate cancer with bipolar androgen therapy

YOU Xiangyun SUN Deming YU Junfeng YI Cheng XIANG Zhendong

(Department of Urology, People's Hospital of China Three Gorges University, First People's Hospital of Yichang, Yichang, Hubei, 443000, China)

Corresponding author: XIANG Zhendong, E-mail: druid456@msn.com

Abstract: Bipolar androgen therapy (BAT) is a novel treatment for castration resistant prostate cancer (CRPC), which can significantly reduce the level of prostate specific antigen in serum and improve the quality of life for patients. Now, there are significant advantages in the treatment of CRPC with BAT, so this article reviews the progress of clinical researchs of BAT in prostate cancer.

Key words bipolar androgen therapy; castration resistant prostate cancer; prostate specific antigen; androgen receptor

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是男性常见的恶性肿瘤之一,其在全球发病率位居第二^[1]。近年来随着前列腺癌特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)筛查的普及和居民健康意识的提高,前列腺癌(PCa)已成为在我国男性中发病率和死亡率增长最快的癌症^[2-3]。大部分的前列腺癌患者在初诊时已经处于疾病中晚期,几乎所有患者在内分泌治疗14~30个月最终都将发展为去势抵抗性前列腺癌(castration resistant prostate cancer, CRPC)^[4], CRPC阶段的PCa治疗手段有限,是目前国内外的研究热点。双极雄激素治疗(bipolar androgen therapy, BAT)是美国霍普金斯大学医学院近年来新提出的一种针对CRPC患者的治疗方法,它通过抗雄药物和超生理剂量雄激素(supra-physiological androgens, SPA)交替给药的方式来降低PSA水平和延缓CRPC的进展,它是一种新颖、有效的治疗方式^[5]。

1 BAT的机制研究

PCa细胞从激素敏感状态向去势抵抗性状态的转变,一个重要原因是雄激素受体(AR)基因表达的适应性上调,其信号通路的再激活^[6]。越来越多的研究表明,当暴露于SPA水平时,部分过表达AR的PCa细胞系表现出生长迟缓和细胞死亡,故AR信号通路的激活不仅可以促进PCa细胞生长,在特定情况下还可以起到抑制PCa进展的作用^[7]。目前大量研究已经表明,SPA可以导致CRPC细胞生长抑制,并且已经提出了许多潜在生长抑制作用的机制。

1.1 DNA损伤

AR可以促进DNA损伤的修复,抑制AR活性将明显减弱DNA修复能力^[8]。Chatterjee等^[9]研究发现SPA可以下调PCa细胞株LNCAP和PC3^{AR+}中的AR表达,且可以显著导致其DNA双链断裂。此外研究还发现SPA抑制DNA修复相关基因,延迟受损DNA的修复,从而通过细胞周期阻滞、凋亡和细胞衰老抑制细胞增殖^[10]。Lam等^[11]在一项体内试验中,使用SPA处理13例CRPC患者来源的小鼠移植瘤(patient-derived xenografts, PDXs)模型,发现部分PDXs出现生长缓慢的表现,进一步研究发现持续超生理剂量雄激素可以破坏其DNA复制和损伤修复机制,细胞增

*基金项目:湖北省自然科学基金面上类项目(No: 2020CFB379);三峡大学学位论文培优基金项目(No: 2020SSPY108);宜昌市财政科技专项基金(No: A20-2-021)

¹ 三峡大学人民医院 宜昌市第一人民医院泌尿外科(湖北宜昌,443000)

[△] 审校者

通信作者:向振东, E-mail: druid456@msn.com

殖从而受到抑制,在动物实验水平证明了 BAT 中 SPA 的有效性。

1.2 抑制细胞周期

SPA 处理人类 PCa 细胞,细胞会被阻滞在 G_0/G_1 期从而增殖受到抑制,其通过 AR 抑制 C-MYC 基因的表达进一步抑制其靶基因 SKP2,从而介导细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(cyclin dependent kinase inhibitor,CKI)p27 的泛素化降解减少,抑制细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin dependent kinase,CDK)和细胞周期蛋白(cyclin)复合物的活性,使细胞周期受到抑制^[12]。此外 AR 还可以直接作用于 P21 启动子促进 P21 转录,从而进一步抑制 Cyclin-CDK 复合物的活性,使 PCa 细胞周期受到抑制^[13]。

另一方面,DNA 复制许可因子能够调控细胞有丝分裂过程,在 M 期或早期 G_1 阶段降低,使得在下一个细胞周期中重新启动 DNA 复制^[14]。研究发现 SPA 的抗肿瘤作用可能与 AR 作为 DNA 复制许可子有关,正常 PCa 细胞内 AR 在有丝分裂过程中降解,但在雄激素水平高的情况下 AR 降解减少,这导致一部分 AR 仍然与复制起点的相应位点结合,阻止 G_1 期的 DNA 复制许可并导致 S 期阻滞^[15]。Gravina 等^[16]在比较间断雄激素与持续雄激素治疗效果中发现,间断雄激素治疗后细胞的发生 G_0/G_1 阻滞的比率更高,更能促进细胞周期阻滞和衰老,对其增殖的抑制作用更强。进一步机制研究发现与 cyclin D1、c-Myc 和 SKP2、CDK4 和 p-Rb 水平显著降低以及 p27 和 p-ERK1/2 的上调有关^[17]。Lam 等^[11]在最新的来自 CRPC 患者的移植瘤模型中同样发现 SPA 通过抑制 Myc-E2F 通路导致细胞周期阻滞。

1.3 促进细胞凋亡

在雄激素依赖性 PCa 细胞中,雄激素可激活 AR 发挥抗凋亡作用从而促进细胞生长和增殖,然而 SPA 同样可以通过 AR 促进去势抵抗性 PCa 的凋亡^[18]。Joly-Pharaboz 等^[19]将 CRPC LNCaP 细胞株在低雄激素培养基中进行长期培养,建立了一种新的 PCa LNCaP 细胞株的亚型 MOP 细胞,首次在体外证明了雄激素能够促进细胞凋亡而抑制 PCa 细胞生长。此后 Kim 等^[20]也报道了雄激素通过 AR 信号通路下调 BCL-2 的 mRNA 的表达来降低 BCL-2 蛋白表达,从而促进 PCa 细胞凋亡。

1.4 导致细胞衰老或静止

用不同浓度梯度的人工合成的雄激素 R1881 处理 LNCaP、C4-2 和 PC-3^{AR+} PCa 细胞系后,检测发现衰老相关 β -半乳糖苷酶(senescence associated β galactosidase,SA- β -gal)在 R1881 浓度大于 1nM 时显著升高,进一步通过 MTT、RT-PCR 等检测衰老相关信号通路分子,发现 SPA 通过 p16-Rb-E2F1 通路使得 G_1/G_0 细胞周期阻滞导致细胞衰老从而抑

制 PCa 细胞的生长^[21]。此外 SPA 还可以通过抑制 DNA 损伤修复导致细胞衰老^[22]。

1.5 其他机制

动物移植瘤模型证实 SPA 治疗后细胞死亡指数增加了 3 倍,但是增殖相关的细胞核相关抗原 Ki67 却无明显变化,这表明细胞生长抑制可能主要直接诱导了移植瘤的细胞死亡,但细胞具体死亡机制并未阐明^[23]。此外 SPA 还可以通过抑制 AR 靶基因 KLK3 的表达,诱导 AR 剪接变异体 AR-FL 和 AR-V7 表达的下调从而抑制 PCa 细胞的生长^[17]。部分少见的 PCa 的 FGF 和 MAPK 通路适应性的上调,此种类型对 FGF 和 MAPK 通路的抑制剂有明显的效果^[24]。雄激素也可以通过 FGF 信号通路抑制 EZH2 和 BCL-2 等的表达,抑制癌细胞增殖和侵袭^[10]。

2 BAT 的临床研究进展

2012 年,Schweizer 等^[23]在一项初步临床研究中,首次对 16 例 CRPC 患者进行 BAT 治疗,他们以 28 d 为 1 个周期,在每个周期第 1 天给与 16 例无症状 CRPC 患者肌注 400 mg 睾酮,使得血清睾酮水平升高至 1500 ng/dL,前 14 d 每天口服依托泊苷 100 mg,整个周期内使用促黄体生成素释放激素(luteinizing hormone-releasing hormone,LHRH)激动剂抑制内源性雄激素合成使患者每个周期末睾酮水平接近去势水平(0~150 ng/dL),发现其中 7 例患者 PSA 显著下降(相对于基线水平 $\geq 50\%$)且没有患者发生不良反应,证明了 BAT 的有效性和安全性。该团队还在一项随机、二期临床研究中,对 29 例接受 6 个月 ADT 治疗且 PSA < 4 ng/dL 的生化复发患者给予 3 个周期的 BAT 治疗(未加用依托泊苷),然后单独使用 3 个月的雄激素剥夺治疗(ADT),最终完成试验的 26 例患者均有 PSA 的下降,17 例患者 18 个月后达到 PSA < 4 ng/dL 的主要终点,在研究结束时 7 例 CRPC 的患者中有 5 例对随后的单纯抗雄性激素治疗有反应^[25],他们的结果表明 BAT 可以在一定程度上恢复 CRPC 患者对抗雄性激素药物的敏感性。此外 Teply 等^[26]在一项单中心、开放、二期、多队列研究中,对 30 例转移性 CRPC 患者进行了 BAT 治疗,其中 30% 的患者(9 例)的 PSA 下降 $\geq 50\%$ 基线水平,BAT 治疗结束后有 29 例患者继续给予恩杂鲁胺治疗,其中 15 例患者 PSA 下降 $\geq 50\%$ 基线水平,他们的结果证明了 BAT 治疗的安全性,且进一步表明了 BAT 可以恢复 CRPC 患者对抗雄性激素治疗的敏感性。

Chatterjee 等^[9]在一项研究 SPA 通过 AR 介导的 DNA 损伤抑制 PCa 的生长的机制研究中,为了验证有 DNA 修复缺陷的 PCa 患者对 SPA 的临床反应增强,对正在接受 BAT 治疗的临床试验的 CRPC 患者进行基因检测,结果显示同源基因修复

缺陷(homology directed repair deficiency, HRD)的患者在BAT的治疗中PSA下降的反应性更强,其中52%(15/29)的HRD患者PSA相对于基线水平下降50%,然而无HRD患者中仅占18%(6/33)的PSA相对于基线水平下降50%,这些发现进一步阐明了BAT的机制以及与DNA损伤治疗的协同作用。近年来,免疫检查点抑制迅猛发展成为肿瘤治疗的热点,Markowski等^[27]在一项免疫检查点抑制PCa治疗效果的研究中,发现曾经接受BAT治疗的6例患者中,有4例(67%)患者PSA相对于基线水平下降50%,曾经未接受BAT治疗的35例患者中仅有4例(11%)患者,这也提示BAT可能是免疫检查点抑制途径中的一种重要的启动剂,BAT将来可能在前列腺联合治疗中发挥更大的优势。

Markowski等^[28]在一项单中心、开放、二期、多队列研究中,对29例曾经接受阿比特龙和30例曾经接受恩杂鲁胺的无症状转移性去势抵抗性PCa(metastatic castration resistant prostate cancer, mCRPC)进行了BAT治疗。曾接受阿比特龙治疗的患者中有5例(17%)患者的PSA下降 $\geq 50\%$ 基线水平,曾接受恩杂鲁胺治疗的患者中有30%的患者的PSA下降 $\geq 50\%$ 基线水平;在局部病灶客观缓解率及用药后不良事件发生率等方面差异无统计学意义。为了评估BAT在恢复去势治疗敏感性的作用,将BAT治疗后PSA较基线值下降的患者再次给予去势治疗,发现在之前接受阿比特龙治疗的患者中有3例(16%)的患者PSA下降 $\geq 50\%$ 基线水平,之前接受恩杂鲁胺治疗的患者中15例(68%)的患者PSA下降 $\geq 50\%$ 基线水平,组间差异有统计学意义,这说明曾经接受恩杂鲁胺药物行去势治疗的患者中,BAT能更好地恢复其对去势治疗的敏感性。此外,Markowski等^[29]在之前的一项研究中发现,AR-V7表达阳性的患者在BAT治疗临床无进展生存期相对更短,AR-V7可能是BAT预后的一个重要因素。

Denmeade等^[30]在一项多中心、开放、二期临床随机对照试验中,在mCRPC患者对阿比特龙耐药后,比较了BAT和恩杂鲁胺组疾病无进展生存期(progression free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)的差异。试验将195例阿比特龙耐药的患者随机分组,其中BAT组94例,恩杂鲁胺组101例,治疗过程中疾病进展的患者可交叉进入对方组,结果显示两组总PFS及OS差异均无统计学意义。但将两组细分后发现,接受BAT治疗后交叉进入恩杂鲁胺组的平均PFS为28.2个月,而从恩杂鲁胺组治疗后交叉进入BAT组为19.6个月,两组间差异有统计学意义。接受BAT治疗后交叉进入恩杂鲁胺组的患者PSA₅₀(PSA相对于基线水平下降50%)为77.8%,PSA进展时间

为10.9个月,但从恩杂鲁胺组治疗后交叉进入BAT组者分别为21.3%和1.1个月,两组比较差异有统计学意义。对于从BAT组治疗后交叉进入恩杂鲁胺组的患者平均OS为37.1个月,从恩杂鲁胺组治疗后交叉进入BAT组为30.2个月,而对于单纯接受恩杂鲁胺组为28.6个月。研究显示对于阿比特龙耐药的CRPC患者,BAT可显著提高患者对恩杂鲁胺的敏感性、耐受性和生活质量,提示治疗药物使用顺序和不同组合可能影响患者疾病的发展。

3 总结与展望

BAT作为CRPC患者新的治疗方法,可降低部分CRPC患者血清PSA水平,延缓病情进展,提高生活质量,恢复对抗雄治疗的敏感性且较少发生严重不良反应,目前在晚期PCa患者的治疗中展现了一定优势和较大潜力^[31],但该方法仍然处于临床试验阶段,并非所有患者都对BAT敏感,选择BAT前需要充分评估患者病情。目前还没有随机三期临床试验进一步验证其安全性和有效性,此外BAT具体作用机制仍未完全阐明,关于哪种肿瘤特征可使用BAT仍无明确生物标志物,雄激素还有一定的促进细胞生长的作用也不容忽视,需要更加深入地研究其分子机制。目前发现AR的表达与AR-V7、E2F的表达水平以及DNA损伤相关,进一步找出BAT中SPA抑制细胞生长的作用靶点,配合作用靶点的抑制剂来改善治疗方法以增强BAT的疗效和安全性,更好地抑制肿瘤生长,找到PCa治疗的突破口。

参考文献

- [1] Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, Al Lami FH, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. JAMA Oncol, 2018,4(11):1553-1568.
- [2] Feng RM, Zong YN, Cao SM, et al. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics? [J]. Cancer Commun (Lond), 2019,39(1):22.
- [3] 刘成成,石春雷,石菊芳,等. 2015—2017年中国城市居民肿瘤预防意识健康素养及相关因素分析[J]. 中华预防医学杂志, 2020,68(1):47-53.
- [4] El-Amm J, Aragon-Ching JB. The Current Landscape of Treatment in Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer[J]. Clin Med Insights Oncol, 2019, 13:1179554919833927.
- [5] Xie T, Song XL, Wang C, et al. The role of androgen therapy in prostate cancer: from testosterone replacement therapy to bipolar androgen therapy[J]. Drug Discov Today, 2021,26(5):1293-1301.
- [6] Evans CP. Bipolar androgen therapy: an intriguing

- paradox[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(1): 8-10.
- [7] Liu RJ, Hu Q, Li SY, et al. The Role of Androgen Receptor Splicing Variant 7 in Predicting the Prognosis of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2021, 20: 15330338211035260.
- [8] Schiewer MJ, Knudsen KE. DNA Damage Response in Prostate Cancer[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2019, 9(1): a030486.
- [9] Chatterjee P, Schweizer MT, Lucas JM, et al. Supraphysiological androgens suppress prostate cancer growth through androgen receptor-mediated DNA damage[J]. *J Clin Invest*, 2019, 130: 4245-4260.
- [10] Kokal M, Mirzakhani K, Pungsrinont T, et al. Mechanisms of Androgen Receptor Agonist-and Antagonist-Mediated Cellular Senescence in Prostate Cancer[J]. *Cancers(Basel)*, 2020, 12(7): 1833.
- [11] Lam HM, Nguyen HM, Labrecque MP, et al. Durable Response of Enzalutamide-resistant Prostate Cancer to Supraphysiological Testosterone Is Associated with a Multifaceted Growth Suppression and Impaired DNA Damage Response Transcriptomic Program in Patient-derived Xenografts [J]. *Eur Urol*, 2020, 77(2): 144-155.
- [12] Intasqui P, Bertolla RP, Sadi MV. Prostate cancer proteomics: clinically useful protein biomarkers and future perspectives[J]. *Expert Rev Proteomics*, 2018, 15(1): 65-79.
- [13] Batra A, Winkquist E. Emerging cell cycle inhibitors for treating metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2018, 23(4): 271-282.
- [14] Icard P, Fournel L, Wu Z, et al. Interconnection between Metabolism and Cell Cycle in Cancer [J]. *Trends Biochem Sci*, 2019, 44(6): 490-501.
- [15] Burkhart DL, Morel KL, Sheahan AV, et al. The Role of RB in Prostate Cancer Progression[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1210: 301-318.
- [16] Gravina GL, Marampon F, Sanita P, et al. Episode-like pulse testosterone supplementation induces tumor senescence and growth arrest down-modulating androgen receptor through modulation of p-ERK1/2, pAR (ser81) and CDK1 signaling: biological implications for men treated with testosterone replacement therapy [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(69): 113792-113806.
- [17] Leone G, Buttiglieri C, Pisano C, et al. Bipolar androgen therapy in prostate cancer: Current evidences and future perspectives [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2020, 152: 102994.
- [18] Sugiura M, Sato H, Kanesaka M, et al. Epigenetic modifications in prostate cancer[J]. *Int J Urol*, 2021, 28(2): 140-149.
- [19] Joly-Pharaboz MO, Ruffion A, Roch A, et al. Inhibition of growth and induction of apoptosis by androgens of a variant of LNCaP cell line[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2000, 73(5): 237-249.
- [20] Kim JH, Lee H, Shin EA, et al. Implications of Bcl-2 and its interplay with other molecules and signaling pathways in prostate cancer progression [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2017, 21(9): 911-920.
- [21] Etheridge T, Damodaran S, Schultz A, et al. Combination therapy with androgen deprivation for hormone sensitive prostate cancer: A new frontier [J]. *Asian J Urol*, 2019, 6(1): 57-64.
- [22] Thomas L, Baratchian M, Sharifi N. Supraphysiologic Testosterone Solutions for Enzalutamide-resistant Prostate Cancer[J]. *Eur Urol*, 2020, 77(2): 156-157.
- [23] Schweizer MT, Antonarakis ES, Wang H, et al. Effect of bipolar androgen therapy for asymptomatic men with castration-resistant prostate cancer: results from a pilot clinical study [J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(269): 269ra2.
- [24] Bluemn EG, Coleman IM, Lucas JM, et al. Androgen Receptor Pathway-Independent Prostate Cancer Is Sustained through FGF Signaling [J]. *Cancer Cell*, 2017, 32(4): 474-489 e6.
- [25] Schweizer MT, Wang H, Lubner B, et al. Bipolar Androgen Therapy for Men With Androgen Ablation Naive Prostate Cancer: Results From the Phase II BATMAN Study[J]. *Prostate*, 2016, 76(13): 1218-1226.
- [26] Teply BA, Wang H, Lubner B, et al. Bipolar androgen therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer after progression on enzalutamide: an open-label, phase 2, multicohort study [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(1): 76-86.
- [27] Markowski MC, Shenderov E, Eisenberger MA, et al. Extreme responses to immune checkpoint blockade following bipolar androgen therapy and enzalutamide in patients with metastatic castration resistant prostate cancer [J]. *Prostate*, 2020, 80(5): 407-411.
- [28] Markowski MC, Wang H, Sullivan R, et al. A Multicohort Open-label Phase II Trial of Bipolar Androgen Therapy in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (RESTORE): A Comparison of Post-abiraterone Versus Post-enzalutamide Cohorts [J]. *Eur Urol*, 2021; 79(5): 692-699.
- [29] Markowski MC, Silberstein JL, Eshleman JR, et al. Clinical Utility of CLIA-Grade AR-V7 Testing in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [J]. *JCO Precis Oncol*, 2017, 2017: PO. 17. 00127.
- [30] Denmeade SR, Wang H, Agarwal N, et al. TRANSFORMER: A Randomized Phase II Study Comparing Bipolar Androgen Therapy Versus Enzalutamide in Asymptomatic Men With Castration-Resistant Metastatic Prostate Cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(12): 1371-1382.
- [31] Denmeade SR. Bipolar androgen therapy in the treatment of prostate cancer [J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2018, 16(6): 408-411.