

不同内脏转移性前列腺癌的临床基因组学研究*

韦煜^{1,2,3} 张挺维^{1,2,3} 朱耀^{1,2,3} 叶定伟^{1,2,3}

[摘要] 目的:揭示不同内脏转移模式的前列腺癌患者临床特征与基因组突变模式的差异。方法:通过对复旦大学附属肿瘤医院前列腺癌前瞻性临床基因组队列中的 859 例患者进行分析,本研究筛选出 75 例内脏转移患者,其中肺转移 41 例,肝转移 34 例。所有患者均有统一完善的临床及基因组学信息。本研究对肺转移与肝转移两类转移模式与前列腺癌患者发病年龄、病理特征、疾病侵袭性等临床特征,以及重要驱动基因变异之间的关联进行了统计学分析。结果:肺转移和肝转移在转移性去势敏感性前列腺癌中的发生率分别为 9.3% 和 3.0%,转移性去势抵抗性前列腺癌的发生率分别为 6.2% 和 9.1%。肺转移和肝转移前列腺癌在发病年龄、前列腺特异性抗原水平、Gleason 评分等临床特征上并无显著性差异。但在基因层面,肝转移患者表现出更高的 AR(38.2% vs 12.2%, $P=0.013$) 和 CCND1(20.6% vs 2.4%, $P=0.02$) 拷贝数扩增频率、PTEN(20.6% vs 2.4%, $P=0.02$) 和 BRCA2(11.8% vs 0%, $P=0.04$) 拷贝数缺失频率。结论:转移性去势敏感期患者应重视肺转移的筛查,而对于去势抵抗期患者更应该警惕肝转移发生的可能。尽管当前不同内脏转移前列腺癌患者适用同一套治疗策略与标准,但关键驱动基因的差异提示肺转移与肝转移患者应该分而治之,以实现患者最大化生存获益。

[关键词] 前列腺癌;内脏转移;基因突变

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2022.12.005

[中图分类号] R737.25 [文献标志码] A

Genomic characterization of different visceral metastatic patterns in prostate cancer patients

WEI Yu^{1,2,3} ZHANG Tingwei^{1,2,3} ZHU Yao^{1,2,3} YE Dingwei^{1,2,3}

(¹Department of Urology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai, 200032, China; ²Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University; ³Shanghai Genitourinary Cancer Institute)

Corresponding author: YE Dingwei, E-mail: Dwy.e.shca@gmail.com

Abstract Objective: To explore the clinical and genomic characterization of different visceral metastatic patterns in prostate cancer patients. **Methods:** We leveraged a prospective clinic-genomic cohort of 859 prostate cancer patients to identify 75 patients with visceral metastasis. Among them, there were 41 patients with lung metastasis and 34 patients with liver metastasis, respectively. All patients have available clinical and genomic data. We analyzed the association between visceral metastatic patterns and clinical-genomic characterization. **Results:** The incidence of lung metastasis and liver metastasis in mCSPC were 9.3% and 3.0%, respectively, whereas the incidence in mCRPC were 6.2% and 9.1%, respectively. There was no significant association between metastatic patterns and clinical-genomic characterization. Notably, patients with liver metastasis were enriched with AR gain (38.2% vs 12.2%, $P=0.013$), CCND1 gain (20.6% vs 2.4%, $P=0.02$), PTEN loss (20.6% vs 2.4%, $P=0.02$), and BRCA2 loss (11.8% vs 0%, $P=0.04$). **Conclusion:** More attention should be paid to lung metastasis for patients in mCSPC, while more attention should be paid to liver metastasis for patients in mCRPC. The difference in molecular basis indicated diverse treatment strategies should be adopted for patients with different visceral metastasis.

Key words prostate cancer; visceral metastasis; genomic profiling

前列腺癌是全球发病率第一的男性恶性肿瘤^[1-2]。在中国,前列腺癌发病呈现出逐年上涨趋

势,并且极高比例患者初诊时就已发生转移^[1]。据估计,2020 年我国新发前列腺癌 115 426 例,死亡

*基金项目:国家自然科学基金(No:82172621)

¹复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科(上海,200032)

²复旦大学上海医学院肿瘤学系

³上海市泌尿肿瘤研究所

通信作者:叶定伟,E-mail:Dwy.e.shca@gmail.com

51 094 例^[1]。

转移性前列腺癌是前列腺癌相关死亡的主要原因,而其中内脏转移性前列腺癌相比骨转移、淋巴转移的致死性则更高,是前列腺癌诊治中的难点^[3]。然而由于取材困难以及认识不足,对于内脏转移性前列腺癌的研究仍相对匮乏,与其致死性不相符。并且值得注意的是,即使是内脏转移性前列腺癌,不同的内脏转移模式之间同样存在一定程度的肿瘤异质性。一项纳入了 9 个 III 期临床试验的事后分析研究显示,肝转移患者预后最差,肺转移次之,然后是骨转移患者,单独淋巴结转移患者预后最好^[3]。基于美国国家癌症研究所监测,流行病学和最终结果数据库(the surveillance, epidemiology, and end results, SEER)的分析研究在真实世界中同样证实了该结论^[4]。这些前期数据提示对于不同内脏转移模式下的患者,仍然需要分而治之的理念,才能最大程度使患者获益。

为进一步厘清导致不同内脏转移模式的分子基础和患者特征,本研究基于复旦大学附属肿瘤医院前瞻性前列腺癌临床基因组队列,结合详细的临床与基因组学数据探讨了不同转移模式的发病趋势和驱动因素差异,为理解内脏转移性前列腺癌提供了新的见解,进一步促进了内脏转移性前列腺癌的规范化诊治。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究基于复旦大学附属肿瘤医院前瞻性前列腺癌临床基因组队列,从 859 例患者中筛选出 75 例内脏转移前列腺癌患者。患者筛选标准为:①组织病理学证实为前列腺腺癌;②具有明确的内脏转移诊断依据,均基于增强 X 线电子计算机断层扫描或磁共振成像;③已接受统一测序平台的分子检测并有原始检测数据可供复核;④不合并其他恶性肿瘤病史。同时,对于单独存在肺转移不合并肝转移,本研究定义为肺转移患者,存在肝转移即使合并肺转移亦定义为肝转移患者。

1.2 基因测序与生物信息学分析

对患者外周血白细胞 DNA 测序以明确胚系突变,对患者外周血循环游离肿瘤 DNA 行靶向二代测序以明确体细胞突变。测序平台为 Illumina Novaseq 6000,外周血白细胞 DNA 测序深度约为 200 X,循环肿瘤 DNA 测序深度约为 4000X。分析的突变形式包括:点突变、插入缺失、拷贝数变异。

基于测序平台的捕获能力,我们定义突变丰度为 1% 以上的变异为真阳性,仅该部分变异纳入分析。同时,我们根据美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)遗传分类标准判断胚系突变的致病性,结合 OncoKB(<http://oncokb.org>)^[5], Clin-

Var(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>)^[6]和 Cosmic (<https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>)^[7]数据库共同判断体细胞突变的致病性。

我们综合既往文献报道的前列腺癌驱动基因^[11,10,9,8],与患者测序基因集取交集,得到本研究中最终进行分析的 41 个关键基因:AR, NCOR1, CCND1, CDK4, CDKN1B, CDKN2A, CDKN2B, RB1, ABRAXAS1, ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11, MSH2, MSH6, NBN, PALB2, PMS2, RAD51B, RAD51C, RAD51D, FOXA1, BRAF, KRAS, EGFR, RAF1, ERF, AKT1, PIK3CB, PIK3CA, PIK3R1, PTEN, TP53, CTNNB1, APC, RNF43。

1.3 统计学方法

使用 R4.1.2 进行统计学分析。本研究以年龄、前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA)为连续变量,以转移时机、Gleason 评分、药物治疗史,基因突变与否为分类变量,对连续变量采用 Wilcoxon rank-sum 检验,对分类变量采用 χ^2 检验或 Fisher 确切检验法,均为双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

在转移性前列腺癌患者中,去势敏感性前列腺癌肺转移和肝转移发生率分别为 6.2% 和 9.1%,而在去势抵抗性前列腺癌阶段,肺转移和肝转移发生率分别为 9.3% 和 3.0%,提示不同疾病阶段内脏转移模式发病趋势存在差异(表 1)。

表 1 内脏转移在不同临床阶段的发生率 例(%)

疾病阶段	肺转移 (41 例)	肝转移 (34 例)	无内脏转移 (468 例)
转移性去势敏感性	19(6.2)	28(9.1)	261(84.7)
转移性去势抵抗性	22(9.3)	7(3.0)	207(87.7)

总体而言,肺转移和肝转移的患者在发病年龄、PSA 水平、Gleason 评分等临床病理特征上并未表现出显著的差异。肺转移和肝转移患者确诊时 PSA 均较高,且高达 90% 的患者 Gleason 评分大于 8 分,反映出肿瘤的高侵袭性特征。由于肝转移患者多处于去势抵抗阶段,因此更高比例患者已接受阿比特龙治疗。值得注意的是,25% 左右的内脏转移患者是复发后转移,初诊时并未发现转移病灶(表 2)。

41 个基因共 223 个致病性突变在 75 例患者中被检出。其中,前列腺癌肝转移患者高频驱动基因突变分别为 AR 变异(41.2%), CDKN2B 缺失(38.2%), TP53 变异(32.4%), FOXA1 变异(26.5%), PTEN 变异(26.5%), 前列腺癌肺转移

高频驱动基因突变分别为 *CDKN2B* 拷贝数缺失 (34.1%), *AR* 变异 (17.1%), *TP53* 变异 (17.1%), *FOXA1* 变异 (9.8%), *RB1* 变异 (9.8%)(图 1)。在点突变和插入缺失的变异形式上,肝转移和肺转移患者突变频率并无显著不同;

不过在拷贝数变异上,肝转移患者表现出更高比例的 *AR* 拷贝数扩增 (38% vs 12%, $P=0.013$), *PTEN* 缺失 (21% vs 2%, $P=0.02$), *CCND1* 扩增 (21% vs 2%, $P=0.2$), *BRCA2* 缺失 (11.8% vs 0, $P=0.04$)(图 2)。

表 2 不同内脏转移模式前列腺癌患者的临床特征比较

例(%), $M(P_{25},P_{75})$

临床特征	肺转移(41例)	肝转移(34例)	P 值
发病年龄/岁	66(60~71)	63.5(60.3~68.3)	0.600
检测年龄/岁	68(65~74)	68.5(65~75)	0.700
确诊时 PSA/(ng·mL ⁻¹)	100.0(52.6~200.0)	77.2(34.0~205.9)	0.600
检测时 PSA/(ng·mL ⁻¹)	67.9(5.5~127.0)	18.7(0.4~149.0)	0.500
转移时机			0.800
初诊	31(75.6)	24(70.6)	
复发	10(24.4)	10(29.4)	
Gleason 评分			1.000
6~7	4(9.8)	4(11.8)	
8~10	37(90.2)	30(88.2)	
药物治疗史			0.052
阿比特龙	14(34.1)	20(58.8)	
多西他赛	9(22.0)	10(29.4)	
阿比特龙和多西他赛	7(17.1)	8(23.5)	
不详	22(53.7)	9(26.5)	
T 分期			0.600
T ₂	15(36.6)	11(32.4)	
T ₃	20(48.8)	20(58.8)	
T ₄	6(14.6)	3(8.8)	
N 分期			1.000
N ₀	16(39.0)	14(41.2)	
N ₁	25(61.0)	20(58.8)	

3 讨论

尽管已有研究证实内脏转移性前列腺癌的高度致死性,然而受限于认知不足和技术限制等多种因素,目前对于内脏转移性前列腺癌的认知仍不清晰。同时,既往研究多局限于探索内脏转移与骨转移前列腺癌之间的生物学差异,忽视了不同内脏转移模式的前列腺癌之间的差异可能。本研究中,我们对肝转移和肺转移两种转移模式的前列腺癌患者进行了细致的临床特征和分子分型的比较。我们的研究显示,在不同临床阶段不同内脏转移存在发生率差异,去势敏感阶段更应该重视肺转移的检查,而在去势抵抗阶段则需警惕肝转移的可能。在分子机制上,肝转移患者表现出更高频的前列腺癌驱动基因变异(*AR*、*PTEN*、*CCND1*、*BRCA2*),提示肝转移患者相比肺转移患者可能更差,需要制定更加有效的治疗方案,如联合使用 *PTEN* 缺失的靶向药物 AKT 抑制剂,或针对 *BRCA2* 缺陷的靶向药物 PARP 抑制剂。

既往一项纳入 1038 例患者的日本单中心研究

显示^[12],在初诊时内脏转移分布依次为肺(89.5%)、肝(5.3%)、肾上腺(5.3%),而进入去势抵抗性阶段后,内脏转移分布则为肺(47.3%)、肝(43.6%)、肾上腺(9.1%)。该研究结论与我们的发现相一致,均提示随着内分泌治疗出现耐药进展,肝转移表现出更高的发生率。

另一项纳入 25 000 例西方人群的临床基因组学研究显示^[13],前列腺癌肝转移患者相比其他转移灶患者携带更多的 *PTEN* 缺失,*RB1* 缺失,*APC* 突变,肺转移患者相比其他转移灶患者携带更多的 *APC* 突变。这项研究的结果跟本研究相比亦呈现出相似性。不过该项研究并未严格比较肝转移与肺转移的分子差异,而是分别与其他转移模式进行对比,可能是 *RB1* 缺失并未在我们队列中表现出肝转移患者富集的主要原因。

另外,基于前列腺癌特异性膜抗原(prostate-specific membrane antigen,PSMA)的分子影像技术在前列腺癌临床实践中取得了长足发展,表现出取代传统影像学技术的趋势。然而在内脏转移性

前列腺癌的检测上,特别是前列腺癌肝转移的检出上,PSMA PET 可能存在一定的局限性。Paschalis 等^[14]的研究表明肝转移灶的 PSMA 表达低于其他转移灶,同时亦有研究显示前列腺癌肝转移对于靶向 PSMA 表达病灶的放射性核素治疗 Lu177 亦疗效有限^[15]。因此,在 PSMA PET 技术越来越普遍的当下,避免对前列腺癌肝转移的漏诊是未来需要改善的方向。进一步明确前列腺癌肝转移的分子生物学特性,或许能够为解决这个问题带来新的启发。

本研究同样存在几点不足:首先,纳入分析的样本量仍然相对有限;其次,我们分析的基因范围主要聚焦于 41 个前列腺癌高度相关的驱动基因,其他基因变异并未在本研究中得到充分阐释,未来的相关研究需要进一步扩大分析范围,从全基因组全转录组等组学角度阐明不同内脏转移模式下的分子基础。

总之,不同内脏转移性前列腺癌在发病趋势和分子分型上均显示出一定差异,提示针对肺转移肝转移应该分而治之而非合二为一的治疗策略。特别是对于肝转移,未来需要更好的诊断工具和治疗药物,以弥补当前临床诊疗的不足。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. *Chin Med J*, 2022, 135(5): 584-590.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA*, 2021, 71(3): 209-249.
- [3] Halabi S, Kelly WK, Ma H, et al. Meta-analysis evaluating the impact of site of metastasis on overall survival in men with castration-resistant prostate cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(14): 1652-1659.
- [4] Pond GR, Sonpavde G, de Wit R, et al. The prognostic importance of metastatic site in men with metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. *Eur Urol*, 2014, 65(1): 3-6.
- [5] Chakravarty D, Gao J, Phillips S, et al. OncoKB: A precision oncology knowledge base[J]. *JCO Precision Oncol*, 2017, 1: PO. 17. 00011.
- [6] Landrum MJ, Lee JM, Benson M, et al. ClinVar: improving access to variant interpretations and supporting evidence[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46 (D1): D1062-D1067.
- [7] Tate JG, Bamford S, Jubb HC, et al. COSMIC: the catalogue of somatic mutations in cancer[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D941-D947.
- [8] Viswanathan SR, Ha G, Hoff AM, et al. Structural alterations driving castration-resistant prostate cancer revealed by linked-read genome sequencing[J]. *Cell*, 2018, 174(2): 433-447. e19.
- [9] ICGC Prostate UK Group, Gundem G, Van Loo P, et al. The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer[J]. *Nature*, 2015, 520(7547): 353-357.
- [10] Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer [J]. *Cell*, 2015, 161(5): 1215-1228.
- [11] Quigley DA, Dang HX, Zhao SG, et al. Genomic hallmarks and structural variation in metastatic prostate cancer[J]. *Cell*, 2018, 174(3): 758-769. e9.
- [12] Incidences of visceral metastases from prostate cancer increase after progression of castration-resistant status[J]. *J Clin Oncol*, 2022-08-29. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.36.6_suppl.291.
- [13] Nguyen B, Fong C, Luthra A, et al. Genomic characterization of metastatic patterns from prospective clinical sequencing of 25,000 patients[J]. *Cell*, 2021, 11: 112.
- [14] Paschalis A, Sheehan B, Riisnaes R, et al. Prostate-specific membrane antigen heterogeneity and DNA repair defects in prostate cancer[J]. *Eur Urol*, 2019, 76(4): 469-478.
- [15] Additional local therapy for liver metastases in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving systemic PSMA-targeted therapy[J]. *J Nucl Med*, 2022-08-29. <https://jnm.snmjournals.org/content/61/5/723>.

(收稿日期:2022-08-29)