

免疫疗法在前列腺癌中的研究进展*

吕淦¹ 李金蕊¹ 陈超^{2Δ}

[提要] 前列腺癌(PCa)的治疗在过去十年取得了重要的进展。随着免疫疗法在肿瘤治疗领域的不断深入,PCa的治疗正在进入肿瘤免疫治疗时代。如今的PCa免疫疗法主要包括肿瘤疫苗、免疫检查点抑制剂和CAR-T细胞疗法等。与此同时,免疫疗法与其他疗法如放射治疗、激素治疗等的联合应用也是研究的热点。近年来,基因检测技术的飞速发展也在指导免疫疗法不断改进。现如今的免疫治疗方法为PCa治疗带来了更多新的途径和希望,但在临床应用方面依然有限,未来需要更深入的基础研究与临床试验来完善。本文就近年来免疫疗法在PCa中运用的最新进展作一综述。

[关键词] 前列腺癌;免疫治疗;免疫检查点抑制剂;肿瘤疫苗;CAR-T细胞治疗

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2022.07.013

[中图分类号] R737.25 **[文献标志码]** A

Research progress of immunotherapy in prostate cancer

LV Gan¹ LI Jinrui¹ CHEN Chao²

(¹Fourth School of Clinical Medicine, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, 310000, China; ²Department of Urology, Affiliated Hangzhou First People's Hospital, Zhejiang University School of Medicine)

Corresponding author: CHEN Chao, E-mail: andy-2222@163.com

Summary The treatment of prostate cancer (PCa) has made important progress in the past decade. With the continuous development of immunotherapy in the field of tumor treatment, the treatment of PCa is entering the era of tumor immunotherapy. Today's PCa immunotherapy mainly includes tumor vaccines, immune check site inhibitors, and CAR-T cell therapy. At the same time, the combined application of immunotherapy and other therapies such as radiotherapy and hormone therapy is also a research hotspot. In recent years, the rapid development of genetic testing technology is also guiding the continuous improvement of immunotherapy. Today's immunotherapy methods have brought more new approaches and hopes for the treatment of PCa, but their clinical applications are still limited. In the future, more in-depth basic research and clinical trials are needed to improve them. This article reviews the latest advances in the use of immunotherapy in PCa in recent years.

Key words prostate carcinoma; immunotherapy; immune checkpoint inhibitors; tumor vaccine; CAR-T cell therapy

前列腺癌(prostate carcinoma,PCa)是全球第二大常见癌症,也是导致男性癌症死亡的第五大原因。在世界上超过一半的国家内,它是男性中最常见的癌症类型,并且是美国男性因癌症死亡的第二大原因^[1]。局限性疾病的初始治疗选择包括根治性前列腺切除术和放射治疗,可治愈约70%的患者。然而,一旦疾病转移到远端,就无法治愈。转移性PCa患者的5年生存率低于30%^[2]。尽管有几种新的针对转移性激素抵抗PCa治疗的药物已

经获得批准,如Abiraterone acetate、Enzalutamide、Cabazitaxel和Radium-233等,但这些药物都只能延长患者几个月至几年的寿命^[3]。最近十年,免疫治疗的发展彻底改变了转移性癌症的治疗模式。美国食品和药物管理局(FDA)批准了2种PCa免疫治疗剂:Sipuleucel-T:一种基于自体抗原提呈细胞(antigen presenting cell,APC)的癌症疫苗;Pembrolizumab:一种免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors,ICI),提示着PCa治疗

*基金项目:浙江省自然科学基金(No:LY18H160063)

¹浙江中医药大学第四临床医学院(杭州,310000)

²浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院泌尿外科

^Δ审校者

通信作者:陈超,E-mail:andy-2222@163.com

正式进入免疫治疗的时代。本文就近年来免疫疗法在 PCa 中运用的最新进展作一综述。

1 ICI

肿瘤细胞逃避免疫监视的重要机制之一是激活免疫检查点通路,免疫检查点调节 T 细胞反应的轻重程度,对避免自身免疫是至关重要的。肿瘤细胞通过该通路导致 T 细胞衰竭或对不同肿瘤细胞无免疫反应来抑制抗肿瘤反应,是当前肿瘤免疫治疗的研究前沿和热点。ICI 通过阻断 T 细胞免疫检查点通路,维持或增强抗肿瘤活性,从而增强免疫介导的抗肿瘤效果。目前已知的检查点调节中具有比较明显作用的分子有 CTLA-4、PD-1/PD-L1。有研究发现使用 CTLA-4 抑制剂治疗 PCa 患者后,Vista 抑制分子在巨噬细胞的某一亚群上增加,提示 Vista 可能为前列腺肿瘤中的另一个补偿性抑制途径,在接受治疗后增加,作为一种新发现的免疫检查点^[4],近来也有使用其抑制剂进行单药治疗和与 PD-1 抑制剂联合的人体实验研究^[5],未来值得深入研究。

1.1 PD-1/PD-L1 抑制剂

PD-1/PD-L1 通路保护组织免受自身免疫攻击,并维持外周耐受。然而,PD-1 与肿瘤细胞上的配体 PD-L1 结合,导致肿瘤免疫抑制和免疫耐受,进而使其发生免疫逃逸。

Pembrolizumab 是一种人源化的抗 PD-1 单克隆抗体,能够增强抗肿瘤免疫活性,在过去的研究中已显示出对转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration resistant prostate cancer, mCRPC)的抗肿瘤活性。在一项 Pembrolizumab 治疗肿瘤的活性和安全性的研究中,Pembrolizumab 分别治疗 PD-L1 阳性(133 例)、PD-L1 阴性(66 例)及不论 PD-L1 是否表达(59 例)的三组骨转移 mCRPC 患者,每 3 周接受 Pembrolizumab 200 mg 的治疗。研究结果显示,三组患者主要研究终点客观缓解率(objective response rate, ORR)分别为 5%、3%、5%,次要终点中位总生存期(overall survival, OS)分别为 9.5 个月、7.9 个月、14.1 个月,差异有统计学意义^[6]。

在一项非随机 Ib 期阶段临床试验 KEYNOTE-028 研究中:总共纳入 23 例 mCRPC 患者,每隔 2 周接受 1 次 10 μmg/kg 的 Pembrolizumab 治疗,直至 24 个月或疾病进展和不可耐受。研究结果显示主要研究终点 ORR 为 17.4%。23 例患者中有 8 例(34.8%)病情稳定,中位反应时间为 13.5 个月,中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)和 OS 分别为 3.5 个月和 7.9 个月。Pembrolizumab 在长期治疗的晚期 PD-L1 阳性 PCa 患者中可产生持久的效果且不良反应轻微(NCT02054806)^[7]。多项实验说明 PD-1/PD-L1 抑制剂具有较明显的临床疗效。

1.2 CTLA-4 抑制剂

CTLA-4 本质上是一种具有 36 个氨基酸胞质尾的膜糖蛋白,主要表达于活化 T 细胞(activated t cell, ATC)和调节性 T 细胞(regulatory t cells, Treg)表面的受体。CTLA-4 抑制剂通过阻断 CTLA-4 与其配体结合并增加肿瘤内 CD8⁺ 和 CD4⁺ T 细胞的数量,减少 Treg 的数量,诱导产生各种促炎细胞因子,如 IFN-γ、IL-1α 和 IL-12,从而有效抑制癌细胞转移^[8]。CTLA-4 抑制剂 Ipilimumab 可阻断细胞毒性 T 细胞表面表达的 CTLA-4,阻止 T 细胞介导的抗肿瘤免疫反应。FDA 已经批准使用这种单克隆抗体作为癌症免疫疗法^[9]。

2014 年, Kwon 等^[10]进行的一项 III 期、随机、对照临床试验中,799 例转移性激素抵抗 PCa 患者(至少一处骨转移)被随机分配接受 Ipilimumab (399 例)和安慰剂(400 例)治疗,结果显示两组患者的主要研究终点中位 OS 无显著差异,分别为 11.2 个月和 11.0 个月,但 Ipilimumab 相比于安慰剂治疗对患者的 PFS 有明显的提高且前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)下降 > 13.1%,高于安慰剂的 5.2%。在 2017 年,相同的研究人员进行了针对无症状或轻微症状未开始化疗的 mCRPC 患者,分成 Ipilimumab 组(400 例)、安慰剂组(202 例),每 3 个月对未进展的患者给予 Ipilimumab 10 mg/kg 或安慰剂维持治疗。研究结果表明两组的 OS 分别为 28.7 个月和 29.7 个月,差异无统计学意义;PFS 分别为 5.6 个月和 3.8 个月^[11]。

最近的一项由 50 例 mCRPC 患者组成的临床试验,在完成 Sipuleucel-T 治疗后立即或延迟 3 周进行 Ipilimumab 治疗,发现联合用药耐受性良好,无不良反应发生。50 例患者中有 6 例出现临床反应,其中 3 例反应持续时间超过 3 个月(NCT01804465)^[12]。

虽然目前有较多实验研究支持 Ipilimumab 在 PCa 方面的可行性,但未来仍需深入研究。

1.3 联合用药

PCa 的免疫浸润水平相较于黑色素瘤及肺癌等较低,被称为“冷肿瘤”。且肿瘤逃避免疫监视的机制十分复杂,单一的肿瘤免疫治疗方法很难克服这些机制。幸运的是,ICI 和其他治疗方法的联合应用对 PCa 显示出良好的疗效^[13]。

Benzon 等^[14]在一项动物实验中通过使用 CTLA-4 抑制剂协同低温消融治疗小鼠肿瘤,结果表明与单独使用低温消融治疗相比,使用抗 CTLA-4 抗体和冷冻消融治疗将远处肿瘤的生长延迟了 14.8 d ($P=0.0006$),并使死亡率降低了 4 倍 ($P=0.0003$)。与冷冻消融+雄激素剥夺(androgen deprivation therapy, ADT)相比,在抗 PD1 联合冷冻消融+ADT 可使肿瘤加速生长速度减缓

($P=0.0021$)并延长了生存期。

Witt 等^[15]研究了小分子 STAT3 抑制剂 GPB730 与 CTLA-4 抑制剂联合用药效果,结果显示 GPB730 与 CTLA-4 抑制剂联合使用与单独使用 GPB730、单独使用 CTLA-4 抑制剂相比,能抑制肿瘤生长并提高了生存率,延长 OS。主要的原因可能是与单独使用 CTLA-4 抑制剂相比,GPB730 显著增加了 CTLA-4 抑制剂治疗肿瘤中 CD45⁺ 细胞的浸润,降低了肿瘤浸润性 Treg 的水平。GPB730 对 STAT3 的抑制增强了 CTLA-4 抑制剂的抗肿瘤活性并降低 PCa 小鼠模型中的肿瘤内 Treg 的水平,这些结果支持将 STAT3 抑制与抗 CTLA-4 疗法相结合来增加 PCa 患者的治疗效果。

已有研究表明,将抗 CTLA-4 抑制剂 (Ipilimumab) 与抗 PD-L1/PD-1 抑制剂 (Nivolumab) 相结合在转移性黑色素瘤、转移性结直肠癌和晚期肾细胞癌中取得令人满意的结果。一项 II 期临床试验表明研究对雄激素受体 (androgen receptor, AR) 靶向治疗产生耐药性 mCRPC 患者进行联合 Ipilimumab 和 Nivolumab 治疗 mCRPC, 实验组 (45 例) 和对照组 (45 例) 的 ORR 分别为 25% 和 10%, 中位 OS 分别为 19.0 个月和 15.2 个月, 差异均有统计学意义^[16]。但在另一项 II 期试验中, 由于这种组合伴随着相当大的不良反应, 导致许多患者停止治疗^[17]。因此, 仍需要进一步探讨研究其安全性和可行性。

在 Lin 等^[18]的一项研究中发现 PTEN mRNA 纳米粒与 PD-1 抗体相结合, 在 -null PCa 模型中产生高度有效的抗肿瘤作用。此外, 该联合治疗还在 -null PCa 模型中可以诱导产生免疫记忆, 为免疫治疗 PCa 联合其他疗法提供新的思路。

2 肿瘤疫苗

肿瘤疫苗是指将肿瘤抗原以多种形式, 如肿瘤细胞、肿瘤相关蛋白或多肽、表达肿瘤抗原的基因等, 导入患者体内, 克服肿瘤引起的免疫抑制状态, 激活患者自身的免疫系统, 从而达到控制或清除肿瘤的治疗方法。

2.1 Sipuleucel-T

Sipuleucel-T 是首款被 FDA 批准为治疗 mCRPC 的自体疫苗, 由前列腺酸性磷酸酶 (prostatic acid phosphatase, PAP) 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) 组成, 其机制主要通过诱导抗原呈递细胞活化数量增加, 诱导产生特异的外周免疫反应 (PAP 和融合蛋白 PA2024), 刺激全身细胞毒性 T 淋巴细胞活性以及介导抗原扩散 (即增加对除 PAP 和 PA2024 之外的其他抗原的抗体反应)。在一项 III 期临床研究中 Sipuleucel-T 与

安慰剂 (21.7 个月) 相比, 中位 OS 延长了 4.1 个月, 且 PSA 最低四分位数 ≤ 22.1 ng/mL 的患者在使用 Sipuleucel-T 后表现出 13 个月 OS 的改善^[19]。

Sipuleucel-T 还将 T 细胞输送到前列腺, 因此 Sipuleucel-T 可能诱导记忆性免疫反应, 产生长期免疫记忆。在一项研究 Sipuleucel-T 对免疫记忆的研究中, 将 mCRPC 患者分为两组, 一组接受过 Sipuleucel-T 治疗, 一组未接受治疗, 再同时使用 Sipuleucel-T 进行治疗。与未治疗组比较, 在再次治疗后, 治疗组的 B 细胞抗原受体 (B-cell receptor, BCR) 保持高频克隆, 并与未治疗组相比产生更加稳定的 BCRs, 而未治疗组在接受治疗后, BCR 周转率较高, 有大量新的 B 细胞生成。支持 Sipuleucel-T 诱导长期免疫记忆的能力以及对 B 细胞数量的持久改变的可能^[20]。

2.2 PROSTVAC

PROSTVAC 是一种基于病毒载体的免疫疗法, 在 mCRPC 的 II 期研究中, 与安慰剂相比, 中位 OS 延长 8.5 个月。然后在 III 期实验中发现第 3 次的中期分析符合无效期标准, 及早停止了试验, 治疗对中位 OS 均无影响。治疗组和安慰剂组的不良反应相似, 最常见的是注射部位局部反应 (62% ~ 72%) 和疲劳 (21% ~ 24%), 研究发现 PROSTVAC 安全、耐受性好, 但对 mCRPC 的 OS 和无事件存活 (alive without events, AWE) 患者的病情发展无影响^[21]。

对 25 例接受根治性前列腺切除术 (radical prostatectomy, RP) 的局限性 PCa 患者进行 PROSTVAC 疫苗的 II 期开放标记研究, 结果显示有 13 例 (52%) 患者对 3 种被测肿瘤相关抗原 (tumor associated antigens, TAA) 中 1 种以上有外周 T 细胞反应; 其中 5 例对 3 种评估的 TAA 均有反应, 说明 PROSTVAC 可同时诱导肿瘤免疫反应及其外周免疫反应 (NCT02153918)^[22]。

2.3 个体多肽化疫苗 (personalized polypeptide vaccine, PPV)

PPV 是基于个体预先存在的抗体或 T 细胞免疫的多肽, 以补充已有的宿主免疫力。与常规肽疫苗的接种相比, 用适当的、个性化的肽选择疫苗进行疫苗接种, 可以诱导更强和更快的抗肿瘤免疫力。I 期和 II 期试验表明, PPV 在泌尿外科癌症中是安全有效的^[23]。

2.4 GVAX

GVAX 是将 GM-CSF 基因导入 2 种人前列腺癌细胞系 LNCaP 和 PC3 后经射线处理制成的肿瘤疫苗。GM-CSF 促进树突状细胞 (dendritic cells, DCs) 的聚集与活化, 以及识别、摄取和提呈注射部位的 TAA, 从而产生肿瘤特异性免疫反应。mCRPC 患者 1/2 期试验的结果显示其能安全并且

稳定降低 PSA,高剂量治疗后患者的中位 OS 为 35.0 个月^[24]。有 2 个 III 期试验(VITAL-1 和 VITAL-2)提前结束,原因是 VITAL-1 结果显示与化疗相比缺乏优越的临床疗效,VITAL-2 中观察到的患者死亡率增加^[25]。尽管 III 期研究失败,但仍需在联合方案和其他肿瘤类型中探索 GVAX 的可行性。

2.5 其他疫苗

KRM-20 是一种由 20 种混合肽组成的新型癌症疫苗。最近,一项 II 期研究试验纳入了 51 例 CRPC 患者探究 KRM-20 联合 Docetaxel 和 Dexamethasone 中,随机分为 KRM-20 + Docetaxel + Dexamethasone 组(25 例)或安慰剂组(26 例),主要研究终点 PSA 下降率,结果显示差异无统计学意义(56.5% vs. 53.8%, $P=0.851$)。但此项研究也表明疫苗适用于淋巴细胞 $\geq 26\%$ 或 PSA 水平 $< 11.2 \text{ ng/mL}$ 的 mCRPC 患者,需要进一步比较 OS 的临床试验^[26]。

研究人员开发了新型病毒样颗粒(virus-like particle, VLP)疫苗,该疫苗主要由牛乳头瘤病毒 L1 蛋白组成。对 19~20 周龄的小鼠进行实验发现单独使用 VLP 疫苗或与抗 PD-1 抗体联合使用可显著降低肿瘤活性,增加 CD3⁺ 和 CD8⁺ T 浸润到肿瘤组织中的数量,且联合治疗 CD3⁺ 和 CD8⁺ T 细胞浸润大于单药治疗^[27]。牛乳头瘤病毒 VLP 是一种具有潜力的治疗转移性 PCa 新型疫苗。

肿瘤细胞分泌的外泌体可视为肿瘤相关抗原的载体。在一项研究中发现 IFN- γ -外泌体疫苗能降低肿瘤环境中 Tregs 的比例,下调 PD-L1 和吡哆胺 2,3-双加氧酶 1(indoleamine 2,3-dioxygenase 1, IDO1)的表达。外源性疫苗能抑制肿瘤生长,延长 PCa 小鼠生存时间^[28]。

一项研究探讨了一种编码 PAP 的 DNA 疫苗(pTVG-HP)在复发性、非转移性 PCa 患者中对肿瘤转移的影响。99 例患有去势敏感性 PCa 且 PSA 倍增时间(DT)小于 12 个月的患者随机分配给予 pTVG-HP 与 200 μg GM-CSF 佐剂联合皮内给药和 200 μg GM-CSF 单独给药 6 次,间隔 14 d,治疗 2 年。主要研究终点 2 年无转移生存率(metastasis-free survival rate, MFS),结果显示 pTVG-HP 不能使去势敏感 PCa 患者 2 年 MFS 显著升高(疫苗组 MFS 为 42.7%,单独给药组 MFS 为 41.8%),使用 pTVG-HP 联合 PD-1 抑制的其他试验正在进行中^[29]。

研究人员设计了一种肽基新抗原疫苗 iNeo-Vac-P01 并进行了临床试验。给 22 例患者第 1、4、8、15、22 天(原发病期)和第 78、162 天(上升期)皮下注射疫苗,结果显示其中位 PFS 为 4.6 个月,中位 OS 未达到 12 个月。此项试验也证明 iNeo-

Vac-P01 作为单药治疗晚期实体瘤是可行和安全的,它能诱导 T 细胞介导产生针对肿瘤新抗原的免疫反应(NCT03662815)^[30]。

2.6 联合用药

2.6.1 与激素疗法联合

在肿瘤疫苗被开发出之前,mCRPC 的治疗方法主要包括使用雄激素受体信号通路抑制剂(androgen signaling pathway inhibitors, ASPI)如 Abiraterone acetate 或 Enzalutamide。在一项回顾性队列分析(2013 年 1 月—2017 年 12 月)表明,与单独使用 ASPI 相比,联合使用 Sipuleucel-T 能够改善 mCRPC 的 OS^[31]。通过观察 GVAX+小剂量环磷酰胺(Cy/GVAX)联合、Degarelix 和单用 Degarelix 对 PCa 根治术患者免疫功能的影响。结果显示与对照组相比,Cy/GVAX+Degarelix 组和 Degarelix 组肿瘤内 CD8T 细胞浸润和 PD-L1 表达明显增加。然而,CD8T 细胞浸润伴随 Treg 比例增加,提示适应性 Treg 抵抗可能抑制 ADT 的免疫原性,对 ADT 与免疫治疗的结合具有重要意义^[32]。

2.6.2 与放射疗法联合

在一项 II 期试验中共纳入 32 例 Radium-223 与 Sipuleucel-T 联合免疫治疗骨转移 mCRPC 患者,按中位随访时间 1.6 年,按 1:1 随机分组。对照组的患者接受了 3 次 Sipuleucel-T 治疗,间隔 2 周,联合组的受试者每个月接受 6 次一定剂量的 Radium-223,第 2 次和第 4 次之间插入 Sipuleucel-T 治疗。结果显示患者对 PA2024 特异性 T 细胞的应答反应较接受联合治疗的受试者变化大 3.2 倍($P=0.036$)。受试者出现 PSA 下降了 $>50\%$ 的比例增加,也显示了更长的 PFS(分别为 39 周和 12 周)。尽管免疫反应较低,但 Sipuleucel-T 和 Radium-223 联合治疗具有进一步研究的可能性^[33]。

3 肿瘤微环境

肿瘤相关免疫抑制显著促进肿瘤进展和免疫治疗抵抗。Treg 抑制 T 细胞的活化,PCa 患者,其他实体瘤和血液恶性肿瘤患者的 Treg 均会增加,从而使肿瘤处于一个适宜生长和免疫逃逸环境中。

3.1 Tasquinimod

Tasquinimod 是一种针对肿瘤微环境的新药,具有抗血管生成作用,并因此能抑制肿瘤生长。在一组 III 期研究中对未接受过化疗的 mCRPC 的患者分组并每天接受一次 Tasquinimod 和安慰剂治疗,Tasquinimod 组的放射学无进展生存期(radiological progression-free survival, rPFS)为 7.0 个月,安慰剂为 4.4 个月。Tasquinimod 组的中位 OS 为 21.3 个月,安慰剂组为 24.0 个月。与安慰剂相比,Tasquinimod 显著改善了 rPFS。然而,没有明显的 OS 提升^[34]。

在一项 II 期研究中,在使用 Docetaxel 治疗期

间对未进展的 mCRPC 患者使用 Tasquinimod, 主要终点是 rPFS。Tasquinimod 组和安慰剂组的中位 rPFS 分别为 31.7 周和 22.7 周。Tasquinimod 维持治疗显著降低了 40% 的 rPFS 风险。Tasquinimod 能为化疗后的维持治疗提供了新的治疗选择(NCT01732549)^[35]。

3.2 Galiellalactone

髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)存在于肿瘤微环境中,也与抑制免疫应答的多种机制相关,例如 DC 的功能缺陷和 Tregs 的激活。PCa 患者 MDSC 信使 RNA(mRNA)的表达频率明显高于良性前列腺增生(benign prostatic hyperplasia, BPH)组,患者的 MDSC 高表达可能提示了 BPH 向 PCa 的发展^[36]。

循环的 MDSC 也会随着临床分期的进展在某些恶性肿瘤中增加。在接受治疗后的 PCa 患者的 MDSC 水平均显著降低^[37]。信号转导和转录激活因子 3(STAT3)参与 MDSC 的积累、产生和功能。因此,STAT3 具有成为逆转癌症免疫抑制的靶点的潜力。

有研究表明 Galiellalactone 在体内外均可抑制表达 STAT3 活性的 PCa 细胞生长,并诱导表达磷酸化 STAT3 的 PCa 干细胞样细胞凋亡,对 PCa 细胞诱导的单核细胞 MDSC 产生影响^[38]。

在一项动物研究中,使用 Galiellalactone 显著降低了小鼠原发肿瘤的生长和 PCa 细胞向区域和远端淋巴结的转移扩散。在体外,Galiellalactone 降低肿瘤细胞的活力和侵袭能力,诱导细胞凋亡。因此 Galiellalactone 可明显降低 PCa 的肿瘤生长和转移播散速度,表明其作为转移 PCa 治疗药物的潜力^[39]。

此外 Galiellalactone 还能降低单核细胞中 IDO1 基因的表达及 PCa 细胞中 IL8 和 GM-CSF 的水平,因此 STAT3 抑制剂 Galiellalactone 可能可阻止 PCa 细胞诱导的 MDSCs 的产生,逆转 PCa 细胞与 MDSCs 相互作用引起的免疫抑制^[40]。这是治疗 PCa 的一种潜在的新免疫治疗方法。

4 CAR-T 治疗

CAR-T 疗法,即嵌合抗原受体修饰 T 细胞免疫疗法,是经基因工程编码 CAR 基因导入 T 细胞,使其表达 CAR 分子,从而直接特异性识别肿瘤相关抗原,清除癌细胞,且不损伤正常组织的免疫治疗。CAR 分子的结构主要包括 scFv 组成的细胞外结构域、多种共刺激分子组成的跨膜区,含 ITAM 的细胞内信号转导区^[41]。其中细胞外结构域是特异性识别 TAA 的基础,其在 PCa 识别的 TAA 中以前列腺特异性膜抗原(prostate-specific membrane antigen, PSMA)、前列腺干细胞抗原(prostate stem cell antigen, PSCA)2 种为代表。

目前关于 PCa 的 CAR-T 免疫治疗成果依然有限,主要也是以 PSMA 和 PSCA 为重要靶点展开研究。

4.1 基于 PSMA 的 CAR-T 治疗

在 Junghans 等^[42]启动的第一代抗 PSMA CAR-T 细胞功效的 I 期临床试验中,因白介素-2(IL-2)被过度消耗导致不足以支持修饰后 T 细胞的高度抗肿瘤活性,5 例接受治疗的患者中只有 2 例出现临床部分缓解(NCT00664196)。此后 Slovin 等^[43]于 I 期临床试验中研究了包括基于 Ma 等^[44]插入 CD 28 后的第二代抗 PSMA CAR-T 细胞疗法的剂量递增安全性。此研究显示该第二代 CAR-T 能使四分之二的患者病情保持稳定,可在患者体内保持较久的活性;此外,一些患者表现出对治疗后细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)的更高耐受水平,证明了该转基因自体 T 细胞的可耐受性,且能加强 CAR-T 细胞工程建设,提高疗效与耐受(NCT01140373)。2019 年,在一项基于骆驼科纳米抗体(VHH)构建的抗 PSMA CAR-T 细胞研究中,观测到 IL-2 和 CD69 表达的大量增加,基本可确定其对 PSMA 具有特异性免疫应答,具有抗 PSMA 疗效,同时,在破除以往研究中人类对来源小鼠的 scFv 片段具潜在免疫的局限性方面也有重要意义^[45]。

4.2 基于 PSCA 的 CAR-T 治疗

目前一项针对晚期实体瘤(胰腺癌、胃癌和 PCa)的临床试验正在进行中,该研究主要评估一种抗 PSCA CAR-T 细胞即 BPX-601(表达抗 PSCA 的 CAR 分子和 Rimiducid 诱导型信号结构域)治疗的临床疗效和安全性^[46]。试验结果显示,输注 BPX-601 和诱导剂 Rimiducid 的 13 例患者耐受性良好,但其中 1 例出现脑病(AE),如何尽可能避免毒性反应是研究需要进一步探索的点^[47](NCT02744287)。Han 等^[48]构建了基于非病毒小环 DNA(mcDNA)的专门针对 PSCA 的 CAR-T 细胞,研究结果显示 mcDNA-PSCA-CAR-T 细胞可在实验小鼠体内持续存在长达 28 d 之久,并能表现出更强细胞因子反应和 CAR-T 浸润的抗肿瘤活性,与此同时,mcDNA 构建的低成本和安全性也为日后生产 CAR-T 细胞并投入抗肿瘤临床效用提供了可发展的方向。

5 免疫治疗与基因检测

5.1 基因检测与 PD-1/PD-L1 抑制剂

目前在基因检测相关领域,已有临床研究表明,各类恶性肿瘤患者如结直肠癌等可能受遗传因素尤其是错配修复基因(mismatch repair, MMR)影响,这为 PCa 的治疗提供参考价值。MMR 功能异常会造成自身 DNA 微卫星序列错误,当肿瘤 DNA 错配修复严重缺陷累及数千个突变时,可能

导致微卫星高不稳定性(microsatellite instability-high, MSI-H)^[49-50]。Huang 等^[51]在一项 48 782 例患者样本的研究中,通过综合基因组分析证明 MSI-H 与 PD-L1 高表达存在高度相关性,提示该类癌症患者在 PD-1/PD-L1 ICI 治疗中更具有反应性。

FDA 在 2017 年 5 月批准 PD-1 抑制剂 Pembrolizumab 用于治疗患有不可切除、MSI-H 或 dMMR PCa 患者,临床试验结果和支持性科学数据表明其 ORR 为 39.6%,78% 患者的缓解持续时间(duration of response, DOR)为 6 个月或更长时间,MSI-H/dMMR 肿瘤在经 Pembrolizumab 治疗后更有可能实现肿瘤缩小^[52]。2019 年 Abida 等^[53]使用 MSIsensor 分析在 1033 例 PCa 中检测出有 32 例患有 MSI-H/dMMR mCRPC,其中 11 例 MSI-H/dMMR mCRPC 患者接受了 Pembrolizumab 治疗,6 例患者 PSA 水平下降超过 50%,4 例下降超过 99%,而大约一半 MSI-H/dMMR 患者无明显反应,所以未来在人群使用方面还需要进一步探索。

另在一项研究中对 mCRPC 患者使用 Pembrolizumab \geq 1 个周期,结果发现 8% 的男性 PSA 水平下降 \geq 90%,其中 2 例携带有突变 LRP1b 基因,推测 LRP1b 突变基因可能对 PD-1 抑制剂具有反应,为 PCa 治疗和检测提供可能的新靶点^[54]。

5.2 基因检测与 CTLA-4 抑制剂

在一项实验研究中对肿瘤突变负荷(tumor mutational burden, TMB)水平较低的患者使用 CTLA-4 抑制剂 Ipilimumab,结果显示 Ipilimumab 能增强对 TMB 较低水平的 mCRPC 患者的肿瘤特异性 T 细胞(Tumor Infiltrating Leukocytes, TIL)反应水平^[55]。

在 TCGA(The Cancer Genome Atlas)数据库中对 mCRPC 患者基因表达数据进行了分析,约 22% 的患者存在 PTEN 突变,使其成为未来个体化治疗中很有前景的生物标志物^[56]。早在 2016 年对黑色素瘤的研究中就发现 PTEN 缺失会抑制 T 细胞介导的肿瘤杀伤和运输功能以及导致 PD-1 抑制剂治疗效果变差,而使在小鼠模型中用选择性 PI3K β 抑制剂治疗提高了 PD-1 和抗 CTLA-4 抑制剂效果,为 PTEN 基因检测治疗 PCa 提供思路^[57]。

最新的一项研究发现 CDK-12 突变可作为 mCRPC 患者免疫治疗反应的生物标志物,在统计了 913 例患者活检的研究中,有 43 例(4.7%)患者 CDK12 发生改变,CDK12 基因异常的患者的 OS 较对照组短,差异有统计学意义(5.1 年 vs. 6.4 年, $P=0.02$),或可作为未来基因检测的有效靶点^[58]。

5.3 基因检测与其他

近年来,区别于经基因工程编码 CAR 基因导

入 T 细胞从而形成 CAR-T 细胞,通过获得从患者自体产生的天然 TIL,作用于患者突变基因产生的个体肿瘤特异性抗原。这些个体肿瘤特异性抗原与 MHC 分子结合形成 MHC-抗原复合物后被提呈到细胞表面,在被提呈前,这些抗原可以分布在细胞各个位置,包括细胞核、细胞质、细胞膜上,可选择范围更广,从而产生疗效^[59]。

在一项 60 例 82% 存在 PRAME 基因表达的髓母细胞瘤患者中,使用 PRAME 特异性 T 细胞进行治疗,结果显示 PRAME 高表达与短 OS 相关。且在小鼠模型中,PRAME 特异性 T 细胞能控制肿瘤生长。通过高通量基因检测,筛选个体肿瘤特异性变异基因,特异性 T 细胞,为 PCa 免疫治疗提供一个方向^[60]。近来,有研究分析了 18 例有骨转移的转移性前列腺癌患者的 164 个循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs),通过 PCA(主成分分析)及 tSNE 聚类分析确定 HBB(β 珠蛋白)可为潜在靶基因,并发现其中高级别前列腺癌组织中 HBB 蛋白显著高表达,HBB 可作为转移性前列腺癌潜在的靶基因,并为前列腺癌免疫治疗提供了新的方向^[61]。

6 总结

在 PCa 免疫治疗方面,过去几年已有显著进展。不论是 FDA 批准的治疗方法、各类药物等,还是目前正在开展的临床试验,均支持了 PCa 免疫疗法临床的可行性,尤其是 Sipuleucel-T 疫苗和 ICI 及其联合疗法对减缓疾病进展的成效,证明了免疫治疗在 PCa 的重大突破。然而,对肿瘤微环境、肿瘤免疫逃逸机制等方面目前仍知之甚少,基于此的靶向药物以及药物联合方案也依然有限,在人修饰 T 细胞抗肿瘤抗原的基因工程构建也在持续进展中。同时,在如上各免疫疗法中,应用到临床并真正提高 PCa 患者的疗效,仍缺乏可观的成果数据支持。随着对肿瘤特异性抗原相关基因不断深入了解和基因检测技术的飞速发展,为 PCa 免疫治疗提供了新的思考方向。现如今的免疫治疗方法为 PCa 治疗带来了更多新的途径和希望,但仍有诸多问题等待解决,需要更深入的基础研究与临床试验来完善,相信在未来一定会有进一步的突破和进展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Erratum: Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(4):313.
- [2] Dong L, Zieren RC, Xue W, et al. Metastatic prostate cancer remains incurable, why? [J]. Asian J Urol, 2019, 6(1):26-41.
- [3] Swami U, McFarland TR, Nussenzeig R, et al. Ad-

- vanced Prostate Cancer; Treatment Advances and Future Directions [J]. *Trends Cancer*, 2020, 6 (8): 702-715.
- [4] Gao J, Ward JF, Pettaway CA, et al. VISTA is an inhibitory immune checkpoint that is increased after ipilimumab therapy in patients with prostate cancer[J]. *Nat Med*, 2017, 23(5): 551-555.
- [5] Melero I, Gomez-Roca C, Ferre P, et al. 315 W0180 novel anti-VISTA antibody; Rationale for target patient population and first-in-human trial design in monotherapy and in combination with anti-PD1 antibody[J]. *Journal for Immuno Therapy of Cancer*, 2020, 8(Suppl 3): 341-343.
- [6] Antonarakis ES, Piulats JM, Gross-Goupil M, et al. Pembrolizumab for Treatment-Refractory Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer; Multicohort, Open-Label Phase II KEYNOTE-199 Study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(5): 395-405.
- [7] 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.
- [8] Fiegle E, Doleschel D, Koletnik S, et al. Dual CTLA-4 and PD-L1 Blockade Inhibits Tumor Growth and Liver Metastasis in a Highly Aggressive Orthotopic Mouse Model of Colon Cancer[J]. *Neoplasia*, 2019, 21(9): 932-944.
- [9] Hannani D, Vétizou M, Enot D, et al. Erratum: anti-cancer immunotherapy by CTLA-4 blockade: obligatory contribution of IL-2 receptors and negative prognostic impact of soluble CD25[J]. *Cell Res*, 2015, 25(3): 399-400.
- [10] Kwon ED, Drake CG, Scher HI, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7): 700-712.
- [11] 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.
- [12] Sinha M, Zhang L, Subudhi S, et al. Pre-existing immune status associated with response to combination of sipuleucel-T and ipilimumab in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(5): 51-72.
- [13] Cha HR, Lee JH, Ponnazhagan S. Revisiting Immunotherapy: A Focus on Prostate Cancer[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(8): 1615-1623.
- [14] Benzon B, Glavaris SA, Simons BW, et al. Combining immune check-point blockade and cryoablation in an immunocompetent hormone sensitive murine model of prostate cancer[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2018, 21(1): 126-136.
- [15] Witt K, Evans-Axelsson S, Lundqvist A, et al. Inhibition of STAT3 augments antitumor efficacy of anti-CTLA-4 treatment against prostate cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(11): 3155-3166.
- [16] Sharma P, Pachynski R, Narayan V, et al. Initial results from a phase II study of nivolumab(NIVO) plus ipilimumab(IPI) for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer(mCRPC; CheckMate 650)[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(7_suppl): 142-142.
- [17] Anti-PD-1-CTLA4 Combo Hits Prostate Cancer[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(5): 569-570.
- [18] Lin YX, Wang Y, Ding J, et al. Reactivation of the tumor suppressor PTEN by mRNA nanoparticles enhances antitumor immunity in preclinical models[J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(599): 599-615.
- [19] Madan RA, Antonarakis ES, Drake CG, et al. Putting the Pieces Together: Completing the Mechanism of Action Jigsaw for Sipuleucel-T [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2020, 112(6): 562-573.
- [20] Zhang L, Kandadi H, Yang H, et al. Long-term Sculpting of the B-cell Repertoire following Cancer Immunotherapy in Patients Treated with Sipuleucel-T[J]. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8(12): 1496-1507.
- [21] Gulley JL, Borre M, Vogelzang NJ, et al. Phase III Trial of PROSTVAC in Asymptomatic or Minimally Symptomatic Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(13): 1051-1061.
- [22] Abdul Sater H, Marté JL, Donahue RN, et al. Neoadjuvant PROSTVAC prior to radical prostatectomy enhances T-cell infiltration into the tumor immune microenvironment in men with prostate cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): 655-664.
- [23] Kimura T, Egawa S, Uemura H. Personalized peptide vaccines and their relation to other therapies in urological cancer [J]. *Nat Rev Urol*, 2017, 14(8): 501-510.
- [24] Higano CS, Corman JM, Smith DC, et al. Phase 1/2 dose-escalation study of a GM-CSF-secreting, allogeneic, cellular immunotherapy for metastatic hormone-refractory prostate cancer[J]. *Cancer*, 2008, 113(5): 975-984.
- [25] Higano C, Saad F, Somer B. A phase III trial of GVAX immunotherapy for prostate cancer versus docetaxel plus prednisone in asymptomatic, castration-resistant prostate cancer (CRPC) [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(Suppl 15S): 26-28.
- [26] Noguchi M, Arai G, Egawa S, et al. Mixed 20-peptide cancer vaccine in combination with docetaxel and dex-

- amethasone for castration-resistant prostate cancer; a randomized phase II trial[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(5):847-857.
- [27] Simons BW, Cannella F, Rowley DT, et al. Bovine papillomavirus prostate cancer antigen virus-like particle vaccines are efficacious in advanced cancers in the TRAMP mouse spontaneous prostate cancer model[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(4):641-651.
- [28] Shi X, Sun J, Li H, et al. Antitumor efficacy of interferon- γ -modified exosomal vaccine in prostate cancer [J]. *Prostate*, 2020, 80(11):811-823. .
- [29] McNeel DG, Eickhoff JC, Johnson LE, et al. Phase II Trial of a DNA Vaccine Encoding Prostatic Acid Phosphatase (pTVG-HP[MVI-816]) in Patients With Progressive, Nonmetastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(36):3507-3517.
- [30] Fang Y, Mo F, Shou J, et al. A Pan-cancer Clinical Study of Personalized Neoantigen Vaccine Monotherapy in Treating Patients with Various Types of Advanced Solid Tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(17):4511-4520.
- [31] McKay RR, Hafron JM, Ferro C, et al. A Retrospective Observational Analysis of Overall Survival with Sipuleucel-T in Medicare Beneficiaries Treated for Advanced Prostate Cancer[J]. *Adv Ther*, 2020, 37(12):4910-4929.
- [32] Obradovic AZ, Dallos MC, Zahurak ML, et al. T-Cell Infiltration and Adaptive Treg Resistance in Response to Androgen Deprivation With or Without Vaccination in Localized Prostate Cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(13):3182-3192.
- [33] Marshall CH, FU W, Wang H, et al. Randomized Phase II Trial of Sipuleucel-T with or without Radium-223 in Men with Bone-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(6):1623-1630.
- [34] Sternberg C, Armstrong A, Pili R, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study of Tasquinimod in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(22):2636-2643.
- [35] Fizazi K, Ulys A, Sengeløv 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.
- [36] Sanaei MJ, Taheri F, Heshmati M, et al. Comparing the frequency of CD33+ pSTAT3+ myeloid-derived suppressor cells and IL-17+ lymphocytes in patients with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia [J]. *Cell Biol Int*, 2021, 45(10):2086-2095.
- [37] Dong L, Myers KV, Pienta KJ. Understanding the tumor-immune microenvironment in prostate cancer [J]. *Curr Opin Oncol*, 2021, 33(3):231-237.
- [38] Don-Doncow N, Escobar Z, Johansson M, et al. Galiellalactone is a direct inhibitor of the transcription factor STAT3 in prostate cancer cells[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(23):15969-71598.
- [39] Canesin G, Evans-Axelsson S, Hellsten R, et al. The STAT3 Inhibitor Galiellalactone Effectively Reduces Tumor Growth and Metastatic Spread in an Orthotopic Xenograft Mouse Model of Prostate Cancer[J]. *Eur Urol*, 2016, 69(3):400-404.
- [40] Hellsten R, Lilljebjörn L, Johansson M, et al. The STAT3 inhibitor galiellalactone inhibits the generation of MDSC-like monocytes by prostate cancer cells and decreases immunosuppressive and tumorigenic factors[J]. *Prostate*, 2019, 79(14):1611-1621.
- [41] Sadelain M, Rivière I, Riddell S. Therapeutic T cell engineering[J]. *Nature*, 2017, 545(7655):423-431.
- [42] Junghans RP, Ma Q, 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[J]. *Prostate*, 2016, 76(14):1257-1270.
- [43] Slovin SF, Wang XY, Hullings M, et al. Chimeric antigen receptor (CAR+) modified T cells targeting prostate-specific membrane antigen (PSMA) in patients (pts) with castrate metastatic prostate cancer (CMPC)[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(6):2536-2536.
- [44] Ma Q, Gomes EM, Lo AS, et al. Advanced generation anti-prostate specific membrane antigen designer T cells for prostate cancer immunotherapy[J]. *Prostate*, 2014, 74(3):286-296.
- [45] Hassani M, Hajari Taheri F, Sharifzadeh Z, et al. Construction of a chimeric antigen receptor bearing a nanobody against prostate a specific membrane antigen in prostate cancer[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(6):10787-10795.
- [46] Foster AE, Mahendravada A, Shinnars NP, et al. Regulated Expansion and Survival of Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells Using Small Molecule-Dependent Inducible MyD88/CD40[J]. *Mol Ther*, 2017, 25(9):2176-2188.
- [47] Becerra RC, Hoof P, Paulson AS, et al. Ligand-inducible, prostate stem cell antigen (PSCA)-directed GoCAR-T cells in advanced solid tumors; Preliminary results from a dose escalation[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(4_suppl):283-285.
- [48] Han J, Gao F, Geng S, et al. Minicircle DNA-Engineered CAR T Cells Suppressed Tumor Growth in Mice[J]. *Mol Cancer Ther*, 2020, 19(1):178-186.
- [49] Yang G, Zheng RY, Jin ZS. Correlations between microsatellite instability and the biological behaviour of tumours[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145(12):2891-2899.

- proach to therapy [J]. *Urolithiasis*, 2019, 47 (1): 57-66.
- [25] Shen L, Sun X, Zhu H, et al. Comparison of renal function and metabolic abnormalities of cystine stone patients and calcium oxalate stone patients in China [J]. *World J Urol*, 2013, 31(5):1219-1223.
- [26] Zee T, Bose N, Zee J, et al. α -Lipoic acid treatment prevents cystine urolithiasis in a mouse model of cystinuria[J]. *Nat Med*, 2017, 23(3):288-290.
- [27] Feliubadaló L, Arbonés ML, Mañas S, et al. Slc7a9-deficient mice develop cystinuria non-I and cystine urolithiasis[J]. *Hum Mol Genet*, 2003, 12(17):2097-2108.
- [28] Ercolani M, Sahota A, Schuler C, et al. Bladder outlet obstruction in male cystinuria mice [J]. *Int Urol Nephrol*, 2010, 42(1):57-63.
- [29] Peters T, Thaete C, Wolf S, et al. A mouse model for cystinuria type I [J]. *Hum Mol Genet*, 2003, 12(17):2109-2120.
- [30] Espino M, Font-Llitjós M, Vilches C, et al. Digenic Inheritance in Cystinuria Mouse Model [J]. *PLoS One*, 2015, 10(9):e0137277.
- [31] Trinchieri A, Montanari E. Prevalence of renal uric acid stones in the adult [J]. *Urolithiasis*, 2017, 45(6):553-562.
- [32] Butler R, Inzunza J, Suzuki H, et al. Uric acid stones in the urinary bladder of aryl hydrocarbon receptor (AhR) knockout mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(4):1122-1126.
- [33] Carvalho M, Lulich JP, Osborne CA, et al. Role of urinary inhibitors of crystallization in uric acid nephrolithiasis: Dalmatian dog model [J]. *Urology*, 2003, 62(3):566-570.
- [34] Assimos DG. Re: Stone Composition among First-Time Symptomatic Kidney Stone Formers in the Community [J]. *J Urol*, 2016, 195(2):383-384.
- [35] Frick KK, Krieger NS, Bushinsky DA. Modeling hypercalciuria in the genetic hypercalciuric stone-forming rat [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2015, 24(4):336-344.
- [36] Hong X, Wang X, Wang T, et al. Role of nanobacteria in the pathogenesis of kidney stone formation [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(7):3227-3234.
- [37] 栗宏伟, 王杰, 朱永生, 等. 钙化性纳米微粒致大鼠肾结石模型的构建 [J]. *重庆医学*, 45(3):310-312.
- [38] Wong TY, Wu CY, Martel J, et al. Detection and characterization of mineralo-organic nanoparticles in human kidneys [J]. *Sci Rep*, 2015, 5:15272.
- [39] Zhang Y, Zhu R, Liu D, et al. Tetracycline attenuates calcifying nanoparticles-induced renal epithelial injury through suppression of inflammation, oxidative stress, and apoptosis in rat models [J]. *Transl Androl Urol*, 2019, 8(6):619-630.

(收稿日期:2020-12-03 修回日期:2022-05-13)

(上接第 558 页)

- [50] Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg M, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(8):1232-1243.
- [51] Huang R, Haberberger J, Severson E, et al. A pan-cancer analysis of PD-L1 immunohistochemistry and gene amplification, tumor mutation burden and microsatellite instability in 48,782 cases [J]. *Mod Pathol*, 2021, 34(2):252-263.
- [52] Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Microsatellite Instability-High Solid Tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(13):3753-3758.
- [53] Abida W, Cheng ML, Armenia J, et al. Analysis of the Prevalence of Microsatellite Instability in Prostate Cancer and Response to Immune Checkpoint Blockade [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(4):471-478.
- [54] Tucker MD, Zhu J, Marin D, et al. Pembrolizumab in men with heavily treated metastatic castrate-resistant prostate cancer [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(10):4644-4655.
- [55] Subudhi SK, Vence L, Zhao H, et al. Neoantigen responses, immune correlates, and favorable outcomes after ipilimumab treatment of patients with prostate cancer [J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(537):3577-3588.
- [56] Sun J, Li S, Wang F, et al. Identification of key pathways and genes in PTEN mutation prostate cancer by bioinformatics analysis [J]. *BMC Med Genet*, 2019, 20(1):191.
- [57] Peng W, Chen JQ, Liu C, et al. Loss of PTEN Promotes Resistance to T Cell-Mediated Immunotherapy [J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(2):202-216.
- [58] Rescigno P, Gurel B, Pereira R, et al. Characterizing CDK12-Mutated Prostate Cancers [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(2):566-574.
- [59] Kast F, Klein C, Umaña P, et al. Advances in identification and selection of personalized neoantigen/T-cell pairs for autologous adoptive T cell therapies [J]. *Oncoimmunology*, 2021, 10(1):1869389.
- [60] Orlando D, Miele E, De Angelis B, et al. Adoptive Immunotherapy Using PRAME-Specific T Cells in Medulloblastoma [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(12):3337-3349.
- [61] 成丁财, 王睿昊, 昂小杰, 等. 基于单细胞测序筛选转移性前列腺癌靶基因 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2021, 36(8):643-652.

(收稿日期:2021-09-14 修回日期:2022-06-08)