

• 综述 •

神经内分泌前列腺癌中谱系可塑性的 分子机制研究进展

刘春钰¹ 邢毅飞¹

[摘要] 前列腺癌是一种激素驱动的疾病,其发生发展高度依赖于雄激素受体信号通路的活化,因而雄激素剥夺疗法成为晚期前列腺癌的治疗基石。雄激素剥夺疗法在治疗初期一般疗效良好,但随着治疗时间延长,部分患者进展为侵袭性极强的神经内分泌性前列腺癌,其诊断后的中位生存期不足 1 年。神经内分泌前列腺癌通常表现出雄激素受体的缺失、细胞干性增加以及神经内分泌标记物如嗜铬粒蛋白 A、突触素和 CD56 的表达增加。神经内分泌前列腺癌目前尚未有特定的治疗策略,主要应用具有相似神经内分泌表型的小细胞肺癌的铂类治疗方案,然而,铂类治疗并未在神经内分泌前列腺癌上取得满意的效果。本综述回顾了神经内分泌前列腺癌中谱系可塑性发生的分子机制,包括基因突变、转录网络调控、表观遗传修饰改变等,为其潜在治疗策略提供见解。

[关键词] 神经内分泌前列腺癌;谱系可塑性;分子机制

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2023.12.017

[中图分类号] R737.25 **[文献标志码]** A

Research progress on molecular mechanism of lineage plasticity in neuroendocrine prostate cancer

LIU Chunyu XING Yifei

(Department of Urology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: XING Yifei, E-mail: yfxing@hust.edu.cn

Abstract Prostate cancer is a hormone-driven disease, and its development is highly dependent on the increase of androgen receptor signaling pathway. Therefore, androgen deprivation therapy has become the standard treatment for advanced prostate cancer. With the long-term application of androgen deprivation therapy, some adenocarcinoma transforms to highly invasive neuroendocrine prostate cancer, of that the median survival time after diagnosis is less than one year. Neuroendocrine prostate cancer usually shows loss of androgen receptors and increases expression of stemness markers and neuroendocrine markers such as chromogranin A, synaptophysin and CD56. At present, there is no specific treatment for neuroendocrine prostate cancer. The therapies which are largely based on the treatment of small cell lung cancer with the similar neuroendocrine phenotype, unfortunately, have not achieved satisfactory results in neuroendocrine prostate cancer. Here we review the molecular mechanisms of lineage plasticity in neuroendocrine prostate cancer, including gene mutation, transcriptional network regulation, epigenetic modification changes, etc., and provide insights into the potential treatment strategies for neuroendocrine prostate cancer.

Key words neuroendocrine prostate cancer; lineage plasticity; molecular mechanism

前列腺癌是全球男性发病率第二高的恶性肿瘤,亦是男性泌尿生殖系统中发病率最高的恶性肿瘤,且呈逐年增高趋势^[1]。前列腺癌细胞的生长高度依赖雄激素受体(Androgen Receptor, AR),通过 AR 转录调控的靶基因和 AR 相关信号通路的激活而得以发生和进展。靶向 AR 驱动的信号

级联已被证明是治疗前列腺癌的有效手段,而雄激素剥夺疗法(Androgen Deprivation Therapy, ADT)是局部晚期和转移性前列腺癌的主要治疗方法^[2]。然而,接受 ADT 的患者通常在治疗开始后的 2~3 年发生耐药^[3]。前列腺癌通过 AR 基因扩增、构成性 AR 剪接变异体的激活、肿瘤内类固醇激素合成增加以及 AKT 丝氨酸/苏氨酸激酶信号通路激活等途径,在去势雄激素水平下继续增殖,称为去势

¹ 华中科技大学同济医学院附属协和医院泌尿外科(武汉, 430022)

通信作者:邢毅飞, E-mail: yfxing@hust.edu.cn

抵抗性前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer, CRPC)^[4]。目前 CRPC 的治疗用药主要是新型雄激素合成抑制剂药物和 AR 拮抗剂,包括阿比特龙、恩杂鲁胺、阿帕鲁胺和达罗他胺等^[5]。这些药物在肿瘤进展中显示出一定的临床益处,但通常持续时间有限,往往在几年内发生耐药甚至谱系可塑性^[6]。

谱系可塑性,也称为转分化或谱系转换,是细胞获取另一细胞谱系的表型特征的过程。CRPC 的主要组织学表现是腺癌,但在长期接受 ADT 的患者中,约有 20%~25% 的患者表现出神经内分泌 (neuroendocrine, NE) 表型,称之为神经内分泌前列腺癌 (neuroendocrine prostate cancer, NEPC)^[7]。NEPC 的特征是 AR 及其信号的缺失、细胞干性增强和 NE 标记物如嗜铬粒蛋白 A (chromogranin A, CHGA)、突触素 (synaptophysin, SYP) 和 CD56 的表达增加^[8]。NEPC 常发生远处转移,患者生存预期缩短,临床预后极差,诊断后的中位生存期不足一年。原发的 NEPC 较为罕见,在所有前列腺癌中占比不足 2%,而在 ADT 长期应用条件下,由腺癌发生谱系可塑性的 NEPC 数量正在不断上升^[9],也被称之为治疗出现性神经内分泌前列腺癌 (treatment-emergent neuroendocrine prostate cancer, T-NEPC)。大多数研究者认为 NEPC 的发展是由于细胞谱系可塑性,允许前列腺腺癌向神经内分泌前列腺癌转分化并对 ADT 耐药^[10]。本文综述了可能导致前列腺癌发生 NE 谱系可塑性的分子机制。

1 基因突变

1.1 肿瘤抑制因子的失活

肿瘤抑制因子 *RB1*、*PTEN* 和 *TP53* 被确定为包括晚期前列腺癌在内的大量肿瘤中最常见的失活基因^[11]。高达 70%~90% 的 NEPC 患者存在 *RB1* 蛋白缺失,60% 的 NEPC 患者出现 *PTEN* 蛋白缺失。66.7% 的 NEPC 患者中观察到 *TP53* 的突变或缺失,而在 CRPC 腺癌患者中仅为 31%。超过半数的 NEPC 患者中观察到 *RB1* 和 *TP53* 同时缺失,而二者同时缺失的现象仅存在于 14% 的 CRPC 腺癌患者中,这表明肿瘤抑制因子在驱动 NEPC 发展中可能存在协同作用。无独有偶,来自其他器官的侵袭性 NE 肿瘤亦呈现相同改变^[12]。

PTEN 缺失通常在前列腺癌的早期阶段可见,而 *TP53* 和 *RB1* 的突变或缺失只在晚期前列腺癌出现^[13]。在基因小鼠模型中研究 *Pten*、*Tp53* 和 *Rb1* 在前列腺癌的起始和进展中的功能作用发现:*Pten* 缺失驱动原发性前列腺癌肿瘤的发生,而 *Tp53* 或 *Rb1* 缺失对前列腺癌的起始没有影响,但在前列腺癌的进展中发挥作用^[14]。在 *PTEN* 缺失的 LNCaP (表达 AR 的激素敏感性前列腺癌细胞) 中,联合敲除 *RB1* 和 *TP53* 诱导了 AR 活性的

下降、对恩杂鲁胺的耐药和 NE 表型的激活。类似的,在条件性基因敲除小鼠模型中,*Tp53* 和 *Rb1* 的缺失诱导了 NE 表型的发展^[15],*Tp53* 和 *Pten* 的缺失可诱导 NE 表型的增加^[16]。此外,据报道,*RB1*、*TP53* 和 *PTEN* 的缺失可以通过上调 NE 谱系可塑性相关的关键分子,如 SRY 盒转录因子 2 (SOX2)、SRY 盒转录因子 11 (SOX11) 和 Zeste 同源物 2 增强子 (EZH2) 而诱导 NE 转分化^[14,16]。上述证据均表明,*RB1*、*TP53* 和 *PTEN* 缺失是去势抵抗腺癌向 NEPC 过渡的重要因素。

1.2 癌基因的扩增和上调

临床上,2 种癌基因 *MYCN* 和 *Aurora A* 激酶 (*AURKA*) 分别在 40% 的 NEPC、20% 的 CRPC 腺癌和 6% 的原发性前列腺癌中共过表达或共扩增。在 22 例良性前列腺组织、169 例原发性前列腺癌和 37 例 NEPC 组织的患者队列中,通过免疫化学 (Immunohistochemistry, IHC) 染色检测发现,70% 的 NEPC 患者 *AURKA* 蛋白水平上调,而原发性前列腺癌仅有 12% 表达升高。*MYCN* 可直接与 NE 标志物如神经元特异烯醇化酶 (neuron specific enolase, NSE) 和 SYP,以及 AR 启动子结合,说明其在诱导 NEPC 的出现中发挥关键作用^[17]。在 *PTEN* 缺失或 *AKT* 过表达的模型中,*MYCN* 过表达导致肿瘤中 AR 表达下降、AR 信号通路活性低、NE 标记物上调以及对 AR 靶向治疗的耐药性。此外,在细胞系和肿瘤中,过表达的 *MYCN* 诱导了胚胎干细胞的活性和上皮间充质转化 (EMT) 程序基因集的上调^[18-19]。*MYCN* 可与其变构蛋白伴侣 *AURKA* 形成二聚体继而稳定蛋白结构。*MYCN* 的药理抑制较为困难,而 *AURKA* 抑制剂 (如阿利塞替布) 可间接靶向抑制 *MYCN*。一项阿利塞替布对 CRPC 腺癌和 NEPC 患者的 II 期临床试验表明,*AURKA* 高表达的患者总生存期获得了临床获益 ($P=0.05$),但无进展生存时间差异无统计学意义 ($P=0.4$)^[20]。最近,一种小分子 *MYCN* 抑制剂 VPC-70619 得以开发,并在多个 *MYCN* 阳性细胞系中进行了测试,其对 NEPC 细胞系 NCI-H660 细胞具有较强的抗增殖作用^[21]。这些结果表明,靶向抑制 *AURKA*-*MYCN* 复合物对 NEPC 患者具有治疗前景。

2 转录因子

2.1 FOXA2

FOXA2 是一个重要的 NE 谱系可塑性转录因子,在 NE 细胞系、转移性 NE 肿瘤模型和 NEPC 患者中高度表达。*FOXA2* 在自发前列腺癌小鼠 (TRAMP) 模型的 NE 灶中高表达,在 63% (7/11) 的 NEPC 患者组织中高表达^[22]。*FOXA2* 与前列腺癌的进展和 NE 表型相关。在 *Siah2* 缺失的 TRAMP 小鼠模型中,*FOXA2* 对缺氧诱导的 NE

表型至关重要。FOXA2 与 HIF-1 α 共同作用,通过上调 HES6、SOX9 和 JMJD1A 诱导 NE 表型^[23]。植物同源结构域指状蛋白 8(PHF8)是一种组蛋白去甲基化酶,通过去除 FOXA2 基因启动子区域上的抑制性组蛋白标记来解除转录限制,增加 FOXA2 的表达,进而调控 NE 谱系可塑性相关基因的表达诱导 NEPC 的发生^[24]。

2.2 SOX2

SOX2 是一种有助于维持胚胎干细胞多能性和调节神经元分化的转录因子。SOX2 的高表达增强了肿瘤的发生、转移和对已建立的癌症治疗方法如恩杂鲁胺的耐药性^[25]。SOX2 的表达与前列腺癌的组织学分级和 Gleason 评分相关,更重要的是,与前列腺癌腺癌或 CRPC 腺癌相比,SOX2 在 NEPC 中显著上调,提示 SOX2 为促进腺癌发生 NE 谱系可塑性进展为 NEPC 的调控因子^[26]。在 CRPC 腺癌细胞中,AR 的激活抑制了 SOX2 的表达,同时 AR 染色质免疫沉淀显示,AR 直接与 SOX2 的顺式增强子区域结合^[27]。在 LNCaP 细胞中联合敲低 TP53 和 RB1 诱导 SOX2 表达上调 15 倍以上,而 SOX2 的沉默表达则在逆转 NE 表型同时恢复细胞对 AR 拮抗剂的敏感性^[28]。

2.3 BRN2

BRN2(由 *POU3F2* 编码)和 POU3F 家族的其他成员一同调节与细胞谱系可塑性相关的基因,并通过 Notch 信号促进神经发生。POU3F2 是一个 AR 抑制基因,因此 BRN2 在 ADT 抑制 AR 信号的过程中解除转录抑制。同时,BRN2 正向调控 SOX2 的表达,并部分通过 SOX2 的活性诱导 NEPC 的发生和进展。有研究者认为 BRN2 在恩杂鲁胺耐药 CRPC 小鼠模型的 NE 谱系可塑性中起主要调节作用。此外,恩杂鲁胺在治疗过程中可诱导 BRN2 释放到胞外囊泡(EV)中,并促进前列腺癌的 NE 谱系可塑性。与 CRPC 腺癌患者血清相比,NEPC 患者血清中的 EV 高度富集 BRN2,有研究者提出 EV 中高含量的 BRN2 可作为 CRPC 患者获得 NE 表型的预测标志物,其特异度超过 90%,灵敏度为 100%^[29]。

2.4 ONECUT2

通过临床数据集分析,One Cut 同源异形盒 2(ONECUT2)在具有 NE 表型的 NEPC、小细胞肺癌和神经母细胞瘤中高度表达。过表达的 ONECUT2 可诱导 NE 表型的出现,并促进 NEPC 的增殖。ONECUT2 通过 HIF-1 α 调节 SMAD3 的活性,进而有助于缺氧驱动的 NE 谱系可塑性的发展^[30]。另有研究显示,抑制因子 1 沉默转录因子(RE1 silencing transcription factor, REST)的功能缺失可诱导 ONECUT2 的表达,并在前列腺癌中通过激活逆转录转座子衍生蛋白 PEG10 驱动 NE 谱系可

塑性的发生。CSRM617 是作用于 ONECUT 家族的小分子抑制剂,可通过抑制 ONECUT2 而显著抑制前列腺腺癌在体内的生长和转移^[31]。靶向 ONECUT2 是一种新的治疗转移性前列腺癌的策略,值得在 NEPC 患者中进行进一步研究。

2.5 ASCL1

Achaete Scute 家族 BHLH 转录因子 1(Achaete-Scute family bHLH transcription factor 1, ASCL1)是一种谱系可塑性的关键转录因子,参与神经转录程序,并在前列腺癌和肺癌中驱动 NE 转化^[32]。与原发前列腺癌和 CRPC 腺癌相比,NEPC 中 ASCL1 的 mRNA 水平升高,且过表达的 ASCL1 可诱导 FOXA1 与 NE 调控元件结合,并通过其增强子位点的组蛋白修饰驱动 NE 谱系可塑性的发生^[33]。最近,有研究表明,在向 NEPC 转化过程中,ASCL1 和 POU2F3 的差异表达有助于诱发不同的 NE 细胞群,这表明,ASCL1 在 NEPC 进展过程中发挥了驱动细胞异质性的关键作用^[34]。在不同的 NEPC 细胞系或 NEPC 患者来源肿瘤异种移植模型中,ASCL1 的表达程度可用以对具有不同基因组和表观遗传特征的 T-NEPC 进行亚分组^[35]。

3 表观遗传修饰

表观遗传修饰(例如,DNA 甲基化、组蛋白修饰和染色质重塑)是转录状态的关键调控因子,是已知的癌变驱动因素,并与 NEPC 谱系可塑性密切相关。尽管 NEPC 和前列腺腺癌的基因组图谱相似,但它们具有明显不同的表观遗传景观^[8]。

3.1 DNA 甲基化

一般而言,DNA 甲基化主要通过阻止或促进调控元件的募集致使基因沉默。DNA 低甲基化被假定发生在许多类型的癌症发展的早期,驱动癌变。然而,前列腺腺癌脱离了该普遍观点,发生在疾病进展的晚期,并可能参与转移灶的形成^[36]。DNA 甲基化可以通过调控 CRIP1、FLNC、RASGRF2、RUNX2 和 HS3ST2 的启动子甲基化水平而驱动谱系可塑性^[37-38]。在 NEPC 样本中,NEPC 标记物 INSM1 和上皮-间充质转化标记物 CDH2 被低甲基化,有利于二者的表达^[39]。DNA 甲基化也与 AR 信号通路活性有关,具体而言,在 PTEN、RB1 和 TP53 缺失的驱动下,AR 启动子的 DNA 高甲基化部分解释了 NEPC 中典型 AR 信号的缺失^[40]。用 DNA 甲基转移酶(DNMT)抑制剂 5-氮胞苷对 AR 阴性细胞系 DuPro、TSU-PR1 和 DU145 进行处理后,伴随着 AR 启动子去甲基化,AR 得以重新表达^[41]。

3.2 组蛋白修饰

最近研究表明,ADT 可以导致染色质结构的广泛变化,并有助于谱系可塑性的发生^[42]。AR 的表达缺失与组蛋白甲基化的抑制有关。在 AR 缺

失的 NEPC 患者来源动物模型(PDX)中观察到抑制性组蛋白修饰 H3K27me3 和 H3K9me2 的富集^[43]。Zeste 同源物 2 增强子(EZH2)负责调控 H3K27me3 标记,是 NEPC 中表观遗传的关键调控因子^[8,18,44]。在 NEPC 患者肿瘤中,EZH2 抑制 AR 的表达和活性,驱动 NE 靶基因的表达。EZH2 已被证明与 MYCN 协同抑制 AR 信号^[19],或与其他表观遗传修饰因子协同作用,调节染色质构象以促进谱系可塑性。例如,EZH2 可以通过 lncRNA HOTAIR 介导的支架机制调控 DNMT 的活性。HOTAIR 可以连接 EZH2 和赖氨酸特异性去甲基化酶 1(LSD1),通过改变 H3K4 和 H3K9 的甲基化水平,协调抑制分化基因,促进谱系可塑性的细胞状态^[44]。REST 在非神经元组织中普遍表达,并阻止非神经元细胞的神经元分化^[45]。有报道 REST 在正常前列腺细胞和前列腺腺癌细胞中高度表达,而在 NEPC 患者样本中表达下降并被确认为是 NE 谱系可塑性的驱动因子,沉默 REST 可以减弱 AR 信号通路的活性,增加 NE 谱系标记物的表达^[45]。

4 其他驱动基因

4.1 SRRM4

神经特异性丝氨酸/精氨酸重复基质 4 (serine/arginine repetitive matrix 4, SRRM4) 为一种 RNA 剪接因子,可促进选择性剪接并调节神经特异性外显子网络。与 CRPC 腺癌 PDX 模型和 CRPC 腺癌患者相比,SRRM4 在 NEPC LuCaP PDX 模型和 NEPC 患者肿瘤组织中高表达。SRRM4 的过表达诱导了腺癌向 NEPC 的转变,在 TP53 缺失的背景下或使用恩杂鲁胺处理细胞时,这种转变更为显著^[46]。SRRM4 可调控 NEPC 特异性剪接变体的产生。在 LNCaP 细胞中,过表达 SRRM4 可诱导 REST 降低达 30%^[47]。在 DU145 细胞中,SRRM4 的上调增强了 SOX2 的表达,而 SOX2 的沉默则降低了 SRRM4 调控的多能性基因的激活。在 NEPC 患者、NEPC PDX 模型和 NEPC 转基因小鼠模型中均可观察到 SRRM4-SOX2 信号通路的激活^[48]。上述研究提示 SRRM4 在前列腺癌中可以通过多种方式促进 NE 谱系可塑性的进展。

4.2 TROP2

肿瘤相关钙信号转导器 2 (tumor associated calcium signal transducer 2, TROP2) 是一种跨膜糖蛋白,最近被报道为一种环境依赖的转移性 NEPC 的驱动因素^[49]。TROP2 的过表达促进了细胞的增殖、迁移、侵袭、肿瘤的生长和转移性定植,在 LNCaP 细胞中下调 AR 的表达。有趣的是,在 LNCaP、VCaP 和 PC3 细胞中过表达 TROP2 可诱导 NE 标记物的表达,但在 DU145 或 22Rv1 细

胞中未见类似现象,可能归因于不同的前列腺癌细胞系之间的不同基因程序^[49]。对 TROP2 驱动的 NEPC 模型行蛋白质组学分析,显示 TROP2 过表达导致聚 ADP 核糖聚合酶 1 (PARP1) 显著增加。此外,沉默 PARP1 显著逆转了 TROP2 驱动的 NE 表型^[49]。这些数据表明,TROP2 通过调控 PARP1 促进前列腺癌 NE 分化,靶向 TROP2 信号通路或 PARP1 可能是 NEPC 患者的一种有效的治疗策略。

4.3 SPHK1

在前列腺癌患者临床数据集中,鞘氨醇激酶 1 (sphingosine kinase 1, SPHK1) 与前述可能参与 NE 谱系可塑性的 SOX2、FOXA2、BRN2 等转录因子呈正相关。LNCaP 细胞中 SPHK1 的激活诱导了 SOX2、FOXA2、BRN2 和 EZH2 的上调,提示其亦在 NE 谱系可塑性中发挥重要作用^[50]。SPHK1 通过鞘氨醇-1 磷酸受体 (S1PR)-MAPK 通路调控 NE 谱系可塑性。2 种小分子抑制剂 SKI-II 和 FTY720 抑制 SPHK1 后 NEPC 肿瘤的生长受抑,并诱导治疗后的异种移植瘤中 REST 的上调^[50]。

5 总结

前列腺腺癌治疗的主要临床挑战是如何有效治疗转移性 CRPC 腺癌和更为致命的 NEPC。虽然 ADT 及新型内分泌治疗在初期对转移性前列腺癌患者较为有效,但可激活细胞谱系可塑性,导致 NEPC 的发生。NEPC 过去常参考小细胞肺癌的化疗方案,2020 年 NCCN 指南提出以铂类药物为基础联合依托泊苷作为 NEPC 的首选治疗方案,但总体疗效较差。对 NEPC 中谱系可塑性机制的研究,可为 NEPC 亚型的精准治疗提供潜在的治疗靶标。基因突变、转录因子以及表观遗传修饰在 NEPC 谱系可塑性的过程中相互调节,构成错综复杂的调节网络,亟待更多的研究以验证潜在药物靶点和临床疗效。由于转录因子的可及性有限,研发抑制性药物具有巨大挑战,而靶向转录因子的辅助因子或辅助调节因子可能作为一种有效的替代途径,已初步显示在 NEPC 治疗中的希望。一项 II 期临床试验结果表明,AURKA 抑制剂 Alisertib 和 Danusertib 通过阻断 AURKA 与 MYCN 之间的相互作用,抑制后者信号传导通路,最终可使存在 AURKA 和 MYCN 扩增的 NEPC 患者获益。表观遗传药物亦可能在 NEPC 治疗中具有潜在前景,EZH2 抑制剂 (GSK2816126、Tazemetostat、CPI-1205) 被证实在 NEPC 细胞系中减少神经内分泌标志物的表达。此外,检查点抑制剂代表了大量新兴的 NEPC 疗法,但由于前列腺癌肿瘤突变负荷 (TMB) 较低,PD-L1 的检查点抑制剂在转移性 NEPC 患者的临床试验中并未取得理想结果,在超过 60% 的患者中未能阻止肿瘤进展。一些研究者

认为血管内皮生长因子抑制剂、溴结构域末端外结构域家族蛋白抑制剂、多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂、生长抑素类似物和放射性药物等也可能对 NEPC 发挥治疗效应,但尚需在临床中进一步验证。有理由相信,随着 NEPC 谱系可塑性的相关研究日益增多,NEPC 的分子分型及对应的药物靶点将成为未来的研究热点,新的有效药物将得以研发,继而改变当前 NEPC 治疗的现状。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Sandhu S, Moore CM, Chiong E, et al. Prostate cancer [J]. *Lancet*, 2021, 398(10305): 1075-1090.
- [3] Pienta KJ, Bradley D. Mechanisms underlying the development of androgen-independent prostate cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(6): 1665-1671.
- [4] Davies A, Conteduca V, Zoubeidi A, et al. Biological evolution of castration-resistant prostate cancer [J]. *Eur Urol Focus*, 2019, 5(2): 147-154.
- [5] Wang Y, Wang Y, Ci XP, et al. Molecular events in neuroendocrine prostate cancer development [J]. *Nat Rev Urol*, 2021, 18(10): 581-596.
- [6] Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R, et al. Enzalutamide versus bicalutamide in castration-resistant prostate cancer: the STRIVE trial [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(18): 2098-2106.
- [7] Davies AH, Beltran H, Zoubeidi A. Cellular plasticity and the neuroendocrine phenotype in prostate cancer [J]. *Nat Rev Urol*, 2018, 15(5): 271-286.
- [8] Beltran H, Rickman D, Park K, et al. Molecular characterization of neuroendocrine prostate cancer (NEPC) and identification of new drug targets [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15_suppl): 4536.
- [9] Storck WK, May AM, Westbrook TC, et al. The role of epigenetic change in therapy-induced neuroendocrine prostate cancer lineage plasticity [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 926585.
- [10] Cheng Q, Butler W, Zhou Y, et al. Pre-existing Castration-resistant Prostate Cancer-like Cells in Primary Prostate Cancer Promote Resistance to Hormonal Therapy [J]. *Eur Urol*, 2022, 81(5): 446-455.
- [11] Abalde-Cela S, Piai P, Diéguez L. The significance of circulating tumour cells in the clinic [J]. *Acta Cytol*, 2019, 63(6): 466-478.
- [12] Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD. Small-cell lung cancer: what we know, what we need to know and the path forward [J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(12): 725-737.
- [13] Qian JQ, Hirasawa K, Bostwick DG, et al. Loss of p53 and c-myc overrepresentation in stage T(2-3) N(1-3) M(0) prostate cancer are potential markers for cancer progression [J]. *Mod Pathol*, 2002, 15(1): 35-44.
- [14] Ku SY, Rosario S, Wang Y, et al. Rb1 and Trp53 cooperate to suppress prostate cancer lineage plasticity, metastasis, and antiandrogen resistance [J]. *Science*, 2017, 355(6320): 78-83.
- [15] Zhou ZX, Flesken-Nikitin A, Corney DC, et al. Synergy of p53 and Rb deficiency in a conditional mouse model for metastatic prostate cancer [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(16): 7889-7898.
- [16] Zou M, Toivanen R, Mitrofanova A, et al. Transdifferentiation as a mechanism of treatment resistance in a mouse model of castration-resistant prostate cancer [J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(7): 736-749.
- [17] Mosquera JM, Beltran H, Park K, et al. Concurrent AURKA and MYCN gene amplifications are harbingers of lethal Treatment-Related neuroendocrine prostate cancer [J]. *Neoplasia*, 2013, 15(1): 1-IN4.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Ton AT, Foo J, Singh K, et al. Development of VPC-70619, a small-molecule N-myc inhibitor as a potential therapy for neuroendocrine prostate cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(5): 2588.
- [22] 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.
- [23] Qi JF, Nakayama K, Cardiff RD, et al. Siah2-dependent concerted activity of HIF and FoxA2 regulates formation of neuroendocrine phenotype and neuroendocrine prostate tumors [J]. *Cancer Cell*, 2010, 18(1): 23-38.
- [24] Liu QL, Pang JA, Wang LA, et al. Histone demethylase PHF8 drives neuroendocrine prostate cancer progression by epigenetically upregulating FOXA2 [J]. *J Pathol*, 2021, 253(1): 106-118.
- [25] Grimm D, Bauer J, Wise P, et al. The role of SOX family members in solid tumours and metastasis [J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 67(Pt 1): 122-153.
- [26] Metz EP, Wilder PJ, Dong JX, et al. Elevating SOX2 in prostate tumor cells upregulates expression of neuroendocrine genes, but does not reduce the inhibitory effects of enzalutamide [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235

- (4);3731-3740.
- [27] Kregel S, Kiriluk KJ, Rosen AM, et al. Sox2 is an androgen receptor-repressed gene that promotes castration-resistant prostate cancer[J]. PLoS One, 2013, 8(1):e53701.
- [28] Bishop JL, Thaper D, Vahid S, et al. The master neural transcription factor *BRN2* is an androgen receptor-suppressed driver of neuroendocrine differentiation in prostate cancer[J]. Cancer Discov, 2017, 7(1):54-71.
- [29] Bhagirath D, Yang TL, Tabatabai ZL, et al. *BRN4* is a novel driver of neuroendocrine differentiation in castration-resistant prostate cancer and is selectively released in extracellular vesicles with *BRN2* [J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(21):6532-6545.
- [30] Guo HY, Ci XP, Ahmed M, et al. ONECUT2 is a driver of neuroendocrine prostate cancer [J]. Nat Commun, 2019, 10:278.
- [31] Rotinen M, You S, Yang JL, et al. ONECUT2 is a targetable master regulator of lethal prostate cancer that suppresses the androgen axis[J]. Nat Med, 2018, 24(12):1887-1898.
- [32] Balanis NG, Sheu KM, Esedebe FN, et al. Pan-cancer convergence to a small-cell neuroendocrine phenotype that shares susceptibilities with hematological malignancies[J]. Cancer Cell, 2019, 36(1):17-34. e7.
- [33] Baca SC, Takeda DY, Seo JH, et al. Reprogramming of the FOXA1 cistrome in treatment-emergent neuroendocrine prostate cancer[J]. Nat Commun, 2021, 12(1):1979.
- [34] Brady NJ, Bagadion AM, Singh R, et al. Temporal evolution of cellular heterogeneity during the progression to advanced AR-negative prostate cancer[J]. Nat Commun, 2021, 12:3372.
- [35] Cejas P, Xie YT, Font-Tello A, et al. Subtype heterogeneity and epigenetic convergence in neuroendocrine prostate cancer[J]. Nat Commun, 2021, 12(1):5775.
- [36] Yegnasubramanian S, Haffner MC, Zhang YG, et al. DNA hypomethylation arises later in prostate cancer progression than CpG island hypermethylation and contributes to metastatic tumor heterogeneity [J]. Cancer Res, 2008, 68(21):8954-8967.
- [37] Ebihara T, Song C, Ryu SH, et al. Runx3 specifies lineage commitment of innate lymphoid cells [J]. Nat Immunol, 2015, 16(11):1124-1133.
- [38] Mahapatra S, Klee EW, Young CY, et al. Global methylation profiling for risk prediction of prostate cancer [J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(10):2882-2895.
- [39] Beltran H, Romanel A, Conteduca V, et al. Circulating tumor DNA profile recognizes transformation to castration-resistant neuroendocrine prostate cancer[J]. J Clin Invest, 2020, 130(4):1653-1668.
- [40] McCabe MT, Davis JN, Day ML. Regulation of DNA methyltransferase 1 by the pRb/E2F1 pathway[J]. Cancer Res, 2005, 65(9):3624-3632.
- [41] Kinoshita H, Shi Y, Sandefur C, et al. Methylation of the androgen receptor minimal promoter silences transcription in human prostate cancer [J]. Cancer Res, 2000, 60(13):3623-3630.
- [42] Kim DH, Sun D, Storck WK, et al. BET Bromodomain Inhibition Blocks an AR-Repressed, E2F1-Activated Treatment-Emergent Neuroendocrine Prostate Cancer Lineage Plasticity Program [J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(17):4923-4936.
- [43] Kleb B, Estéicio MRH, Zhang JX, et al. Differentially methylated genes and androgen receptor re-expression in small cell prostate carcinomas [J]. Epigenetics, 2016, 11(3):184-193.
- [44] Clermont PL, Lin D, Crea F, et al. Polycomb-mediated silencing in neuroendocrine prostate cancer[J]. Clin Epigenetics, 2015, 7(1):40.
- [45] Ballas N, Grunseich C, Lu DD, et al. REST and its corepressors mediate plasticity of neuronal gene chromatin throughout neurogenesis [J]. Cell, 2005, 121(4):645-657.
- [46] Zhang X, Coleman IM, Brown LG, et al. SRRM4 Expression and the Loss of REST Activity May Promote the Emergence of the Neuroendocrine Phenotype in Castration-Resistant Prostate Cancer[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(20):4698-4708.
- [47] Raj B, Irimia M, Braunschweig U, et al. A global regulatory mechanism for activating an exon network required for neurogenesis[J]. Mol Cell, 2014, 56(1):90-103.
- [48] Lee AR, Gan Y, Tang YX, et al. A novel mechanism of SRRM4 in promoting neuroendocrine prostate cancer development via a pluripotency gene network [J]. EBioMedicine, 2018, 35:167-177.
- [49] Hsu EC, Rice MA, Bermudez A, et al. Trop2 is a driver of metastatic prostate cancer with neuroendocrine phenotype via PARP1[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(4):2032-2042.
- [50] Lee CF, Chen Y, Hernandez E, et al. The central role of Sphingosine kinase 1 in the development of neuroendocrine prostate cancer (NEPC): a new targeted therapy of NEPC[J]. Clin Transl Med, 2022, 12(2):e695.

(收稿日期:2023-10-05)