

雄激素受体剪切变异体阳性去势抵抗性前列腺癌新型药物

罗帆, 柳建军, 张国辉, 梁凯轩, 叶裕荣, 罗皓文, 叶木石* (广东医科大学附属第一医院泌尿外科, 广东湛江 524000)

摘要: 雄激素受体剪切变异体 (AR-Vs) 被认为是去势抵抗性前列腺癌 (CRPC) 发展的重要机制, 也是AR靶向药物耐药的关键因素。目前AR-Vs靶向药物明显提高了CRPC患者生存率、改善了生活质量。该文综述了AR-Vs阳性CRPC的新型药物。

关键词: 雄激素受体; 剪切变异体; 前列腺癌

中图分类号: R 697

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2023) 01-0101-05

New drugs for androgen receptor splice variant positive castration-resistant prostate cancer

LUO Fan, LIU Jian-jun, ZHANG Guo-hui, LIANG Kai-xuan, YE Yu-rong, LUO Hao-wen, YE Mu-shi* (Department of Urology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China)

Abstract: Androgen receptor splice variants (AR-Vs) are considered to be important mechanisms for the development of castration-resistant prostate cancer (CRPC), and key factors for AR-targeted drug resistance. Currently AR-Vs targeted drugs can improve the survival rate and quality of life of CRPC patients. This article reviews the novel drugs for AR-Vs positive CRPC.

Key words: androgen receptor; splice variants; prostate cancer

前列腺癌 (PCa) 是男性第二常见的肿瘤^[1]。亚洲的前列腺癌发病率较低, 但呈现持续上升趋势^[2]。PCa的治疗方法包括手术切除、免疫治疗、化疗、雄激素剥夺治疗 (ADT) 等。其中ADT是晚期PCa最主要的治疗方式之一, 能有效降低患者雄激素水平, 延缓疾病进展。但12~18个月后, 大多数患者仍然会对ADT产生抗性并发展为去势抵抗性前列腺癌 (CRPC)^[3]。CRPC的发生机制尤为复杂, 已有研究发现, CRPC的形成与雄激素受体 (AR) 的异常密切相关, 如AR基因扩增或突变、AR的失活或丢失、雄激素的自我合成、AR与AR信号通路的改变等^[4-7]。基于CRPC这些进展机制的研究, 目前CRPC患者的治疗药物主要以化疗、ADT联合抗雄激素治疗为主。然而, 20%~40%患者对阿比特龙和恩杂鲁胺等抗雄激素药物原发性耐药, 且初始对药物有效的患者最终都会获得继发性耐药^[8]。随着对CRPC作用机制更加深入的了解, 越来越多的研究发现AR剪切变异体 (AR-Vs) 是CRPC抗雄激素治疗产生耐药的关键因素^[9-10]。因此, 为解决AR-Vs

阳性CRPC患者对抗雄激素治疗的耐药性问题, 提高CRPC患者的生活质量, 延长患者生命周期, 以AR-Vs为靶点的新型药物研究已成为近年研究热点。本文拟将靶向AR-Vs的新型药物作一综述。

1 AR-Vs的结构及作用

类似于其他核受体, 全长AR (AR-FL) 蛋白包括由外显子1编码的NH2末端域 (NTD), 负责AR的转录调节功能; 由外显子2和3编码的DNA结合域 (DBD), 负责AR与DNA的结合; 由外显子4~8编码的羧基末端结构域 (CTD) 包括配体结构域 (LBD) 和辅助因子结合区, 分别负责AR与雄激素、辅助因子的结合。正常情况下, LBD与雄激素结合, AR-FL会释放热休克蛋白 (HSP), 随后发生构象变化, 导致其与HSP解离, 进而转位至细胞核, 调节AR靶基因的转录。PCa的抗雄激素治疗就是靶向AR的LBD, 阻止AR与雄激素结合, 影响AR发挥转录调节功能, 进而抑制前列腺癌进展。AR-Vs是各种缺乏LBD的缩短型AR,

收稿日期: 2022-05-07

作者简介: 罗帆 (1994-), 男, 在读硕士研究生, 住院医师, E-mail: 283709239@qq.com

通信作者: 叶木石 (1977-), 男, 博士, 主任医师, E-mail: 63663136@qq.com

在与雄激素结合的情况下具有组成型AR活性,即能够不依赖于雄激素而激活AR靶基因^[11]。这也是PCa患者对激素治疗产生耐药的原因之一。

2 AR-Vs 靶向药物

2.1 氯硝柳胺

氯硝柳胺是美国食品药品监督管理局(FDA)批准的一种抗蠕虫药物。大量研究报道,氯硝柳胺在几乎所有主要癌症类型中都具有广泛的抗肿瘤活性。Parikh等^[12]对大约包含1 120余种FDA批准药物的Prestwick化学库进行粗略筛选后,发现氯硝柳胺为PCa细胞中的强效AR-V7抑制剂。Liu等^[13]也先后通过实验证明氯硝柳胺不仅能够通过抑制AR-Vs的表达,还能通过蛋白酶体系统的降解功能下调AR-Vs蛋白质表达水平来抑制PCa细胞的生长。此外,氯硝柳胺在体内外都可以增强恩杂鲁胺和阿比特龙等抗雄激素药物对PCa细胞的敏感性,逆转PCa细胞对抗雄激素治疗药物的耐药性。由于氯硝柳胺口服生物利用度差,不良反应多,临床上使用率较低。Schweizer等^[14]进行了一项1期剂量递增研究,用递增剂量的氯硝柳胺(500、1 000、1 500 mg)联合恩杂鲁胺(160 mg)治疗CRPC患者,观察氯硝柳胺在治疗CRPC时的安全性和耐受性,结果发现当氯硝柳胺剂量达到1 000 mg时,入组的2名受试者均出现了恶心、呕吐和腹泻,以及结肠炎等毒性反应;而剂量为500 mg时受试者均未出现类似反应。这说明患者口服氯硝柳胺最大耐受剂量为500 mg。然而,该剂量却并未达到血浆最低有效浓度。为了解决这个问题,Parikh等^[12]用重新配制的氯硝柳胺联合阿比特龙/泼尼松在CRPC患者中进行了Ib期试验,当氯硝柳胺/PDMX1001(1 200 mg)、阿比特龙(1 000 mg)和泼尼松(5 mg)联合口服时,CRPC患者均未观察到毒性反应,且氯硝柳胺的谷值和峰值均超过了最低治疗阈值。其中2名受试者达到了完全前列腺特异性抗原(PSA)反应(即PSA<0.2 μg/L)。并在试验后4个周期内PSA持续<0.01 μg/L,达到了显著的临床疗效。该组合耐受性良好,最常见的不良反应为腹泻。但该研究的入组人数太少,所以这种新配制的氯硝柳胺/PDMX100口服制剂的安全性还需要进一步研究。虽然氯硝柳胺联合阿比特龙或恩杂鲁胺可有效抑制肿瘤的生长,但两种不同的联合方式有较大的耐受性差异,目前尚不清楚这种耐受性的差异是由于不同的联合方案还是药物治疗的剂量不同所致。

2.2 NTD 抑制剂

AR-Vs的NTD是AR转录活性的关键区域。NTD内的激活函数1(AF1)区域AR反式激活至关重要,该区域的缺失将导致AR转录失活。EPI家族化合物可以与AR NTD的AF1区域内的Tau-5特异性结合,抑制其转录活性。由于NTD是存在于所有形式的AR中,因此,除了AR-FL外,EPI还显示出抑制AR-Vs的转录活性^[15]。Hirayama等^[16]发现EPI-7170和恩杂鲁胺联合治疗在PCa细胞中有明显的抗肿瘤作用。恩杂鲁胺对PCa细胞产生耐药是由于AR-Vs及其靶基因表达增加;而EPI-7170可以降低AR-Vs的转录活性,减少AR-Vs的表达以增加PCa细胞对恩杂鲁胺的敏感性。这种针对AR的NTD和LBD的双重抑制疗法,可能是治疗CRPC的一种新方法,具有很大的潜力,但临床上并没有数据证实这种联合治疗的有效性和安全性。EPI-506是第一个进入人体临床的AR NTD抑制剂,其I期研究将确定该药物的安全性、药代动力学和最佳口服剂量;II期研究将评估该药在恩杂鲁胺和/或阿比特龙治疗失败的CRPC男性中的疗效,并有望突破与新型激素疗法相关的耐药机制,展现出AR-Vs靶向药物治疗的临床前景^[17]。近期,Maurice-Dror等^[18]在EPI-506的I期研究中,评估了EPI-506的安全性和耐受性,研究表明患者口服药物剂量在未达到预期给药剂量时,分别出现了不同程度的毒性反应(淀粉酶、AST、ALT升高,腹痛、恶心、呕吐),最终该试验因没有达到治疗剂量而终止。EPI-506是针对AR NTD的可用药物之一,但其耐受性差,体内效力差,还需要改进药物结构以适应临床需要。目前,AR NTD的下一代候选药物EPI-7386已经进入I临床试验,旨在进一步确定EPI抑制剂的安全性和药理学特征,并期望能推荐II期给药方案以及评估体内的抗肿瘤活性^[19]。

2.3 CBP/p300 抑制剂

CREB结合蛋白(CBP)和E1A结合蛋白(p300)是旁系同源赖氨酸乙酰转移酶,因为两者据有高度相似的结构和功能,通常被称为CBP/p300。CBP/p300作为关键的转录因子共激活剂,参与多种癌症信号通路的转录。由于AR-Vs保留了NTD结构,因此CBP和p300能够共同激活AR-Vs介导的核激素信号传导^[20]。抑制CBP和p300可以阻断AR反式激活活性,是治疗PCa的新兴治疗策略。CBP/p300分别由9个功能域组成,其中溴域(BRD)和组蛋白乙酰转移酶(HAT)域是研究最多的抗肿瘤治疗靶点。GNE-049是一种高选择性的CBP/p300 BRD抑制剂,GNE-049比恩杂

鲁胺更能降低激素依赖性PCa细胞中AR靶基因的表达^[21]。同时,GNE-049也会削弱激素依赖性PCa细胞中AR信号的传导,降低AR-Vs蛋白表达水平。因此,激素依赖性PCa细胞中的AR信号传导对CBP/p300的抑制更加敏感。此外,GNE-781是GNE-049的一种更安全的结构类似物,它的脑渗透性较低,解决了GNE-049对中枢神经系统的不利影响^[22]。An等^[23]证明了NEO2734在SPOP野生型(WT)和突变型PCa中可以降低AR-V蛋白的表达水平,具有一定的临床前功效。另一种CBP/p300 BRD选择性抑制剂Y08197,可以降低LNCaP细胞中AR-V7的mRNA表达^[24]。这些药物都是基于分子水平的研究,还需要进一步评估其临床应用价值。值得注意的是,CCS1477是唯一处于临床试验阶段的CBP/p300BRD抑制剂,它的研究将会用于转移性PCa的治疗。近年来,越来越多的CBP/p300抑制剂在研究之中,但大多数都是细胞实验,很难评估在人体内的疗效,这也是目前遇到的最大的问题。A-485是一种在体外和体内均能有效对抗PCa的BP/p300 HAT抑制剂。A-485在体外只能抑制AR+细胞的增殖,并能减少AR+的异体移植物在体内增殖。对AR-细胞而言,不管是体外还是体内都不起作用^[25]。因此,A-485的抗增殖作用可能是由于其具有抑制AR信号传导的能力。

2.4 双极雄激素疗法(BAT)

在过去几年中,转移性激素敏感性前列腺癌(mHSPC)的治疗从单独的ADT发展到联合多西他赛或AR靶向治疗,但随着时间的推移,不可避免会产生耐药性。在这个过程中,AR表达会适应性上调以适应体内的低睾酮微环境。在临床前模型中已经证实,超生理水平的睾酮会导致CRPC细胞死亡和肿瘤消退^[26]。这种超生理雄激素和去势水平雄激素的极端快速循环破坏CRPC的适应性调节的方法称为双极雄激素疗法(BAT)。大量研究表明,BAT作为单一药物在治疗mCRPC时效果并不理想,但BAT对恩杂鲁胺或阿比特龙有再敏化作用,尤其是对恩杂鲁胺耐药的CRPC患者,在使用BAT治疗后再次接受恩杂鲁胺治疗时,表现出较好的临床反应^[27-29]。在一项关于BAT和恩杂鲁胺治疗CRPC患者的II期研究中,用BAT或恩杂鲁胺治疗阿比特龙耐药的CRPC患者时,两组的无进展生存期(PFS)均为5.7个月。BAT治疗组前列腺特异性抗原(PSA)下降50%的患者为28.2%,而恩杂鲁胺治疗组为25.3%。两者表现出相似的PFS和PSA50反应,证实BAT的临床活性和安全性。但是,当

BAT和恩杂鲁胺联合使用时,出现了不同的临床效应。研究发现,先使用BAT后使用恩杂鲁胺治疗患者的PFS为28.2个月,总生存期(OS)为37.1个月。而使用恩杂鲁胺后再使用BAT治疗患者的PFS为19.6个月,OS为30.2个月。这表明BAT可以使抗雄激素耐药的CRPC患者重新对AR靶向激素敏感,但这种序贯治疗的差异性还需要大量的样本进一步研究证实^[28]。Markowski等^[29]在CRPC患者BAT治疗的多队列研究中,也表明了BAT对恩杂鲁胺的再敏化作用要优于阿比特龙。此外,他们还探讨了BAT在AR-V7阳性和阴性CRPC患者中的作用,发现接受BAT治疗的AR-V7阴性组和AR-V7阳性组患者的中位PFS差异无统计学意义($P>0.05$),而BAT治疗后再次接受AR靶向治疗时,AR-V7阴性组和AR-V7阳性组的中位PFS差异有统计学意义($P<0.01$)。不难看出,AR-V7阳性患者在BAT-AR靶向治疗后的中位PFS更差,具体的机制尚不清楚,可能是由BAT对AR-Vs的抑制作用导致的。关于BAT治疗AR-Vs阳性CRPC的研究并不多,目前还没有观察到有效的临床效果。BAT更多的是表现对AR靶向激素的再敏化作用,但两者联合的序贯疗法是否可以提高CRPC患者的生存率还需进一步研究。

2.5 免疫检测点抑制(ICI)

针对细胞毒性T淋巴细胞抗原4(CTLA-4)和/或程序性死亡受体1(PD-1)/PD-1配体(PD-L1)轴的免疫检查点抑制(ICI),是通过阻断CTLA-4或PD-1/PD-L1轴在T细胞上的抑制途径,增强T细胞介导抗肿瘤作用的。目前临床上较常用的是Nivolumab(抗PD-1/PD-L1)和Ipilimumab(抗CTLA-4),两者的单一疗法或联合用药已被用于多种恶性肿瘤的治疗。CRPC患者由于肿瘤浸润性T细胞含量较低,对ICI治疗的临床效果有限^[30]。有研究表明,Ipilimumab虽然可以增加CRPC患者的肿瘤浸润性T细胞,但同时会导致PD-1/PD-L1免疫抑制途径代偿性增加,造成免疫逃逸^[31]。这些研究结果为Nivolumab(抗PD-1/PD-L1)和Ipilimumab(抗CTLA-4)的联合治疗提供了理论依据。在一项对AR-Vs表达阳性的15例患者的小型研究中,Boudadi等^[32]按照每3周1次Nivolumab 3 mg/kg加Ipilimumab 1 mg/kg的组合方式给药,结果发现2名患者达到了PSA应答,PSA-PFS中位数为3.0个月,OS中位数为8.2个月,没有患者获得完全缓解;7例患者发生了3~4级不良事件(疲劳、腹泻、结肠炎、脂肪酶升高等)。由于AR-Vs阳性人群相对较少,该

研究的结论还需要扩大样本量后进一步证实,尚不能在整个CRPC领域推广。Shenderov等^[33]在一项II期非随机临床试验中,不仅扩大了样本量,还增加了恩杂鲁胺联合ICI治疗的研究。队列1接受Nivolumab和Ipilimumab联合治疗,队列2接受Nivolumab和Ipilimumab及恩杂鲁胺联合治疗,同样采用Nivolumab 3 mg/kg加Ipilimumab 1 mg/kg的给药方式。队列1中有2名患者达到了PSA反应,队列2中15名患者均没有观察到PSA反应。队列1和队列2的中位PFS分别为3.0、3.7个月。值得注意的是,队列2中有8名患者发生了16次3~4级不良事件(疲劳、腹泻、结肠炎、肾上腺功能不全等),队列1中有7个不良事件(结肠炎、肾上腺功能不全,甲状腺功能减退等)。两个队列之间没有观察到显著的不良事件差异,均没有发现与治疗相关的死亡。以上研究说明Nivolumab 3 mg/kg加Ipilimumab 1 mg/kg的联合治疗剂量安全性较好,但在AR-V7s阳性的CRPC患者中仅具有适度的活性。ICI与AR-Vs阳性患者标准治疗方案(如紫杉烷类化疗、ADT、PARP抑制剂等)的联合治疗也是未来可以探索的领域。

3 小结

CRPC几乎是所有晚期PCa患者疾病发展的最终阶段,其治疗难度之大,一直困扰着医护人员及科研研究人员。时至今日,也没有有效的治疗方案来解决这一难题。目前,针对CRPC的一线治疗药物几乎都是作用于AR靶基因激活通路,AR靶基因的激活依赖AR与雄激素的结合,而缺乏LBD的AR-Vs阳性CRPC患者对此往往表现出较低的临床活性。因此,开发靶向AR NTD及其他结构的药物是近几年的研究热点,这些药物已陆续进入到不同的研究阶段,它们所表现出的临床活性为进一步临床研究提供了重要的理论依据。此外,BAT、ICI等新型疗法在表达AR-Vs的CRPC治疗中并没有达到预期的临床效应,可能是由于样本量小等局限性因素导致的。本篇综述主要讨论的是各种AR-Vs新型靶向药物单独及联合抗雄激素(阿比特龙或恩杂鲁胺)治疗AR-Vs阳性CRPC的临床效能,除此之外,AR-Vs新型靶向药物与现阶段标准治疗药物及化疗之间的联合治疗或序贯治疗方案也有待进一步探索。

参考文献:

[1] BARSOUK A, PADALA S A, VAKITI A, et al. Epidemiology, staging and management of prostate cancer[J]. Med Sci (Basel),

2020, 8(3): 28.

- [2] CULP M B, SOERIMATARAM I, EFSTATHIOU J A, et al. Recent global patterns in prostate cancer incidence and mortality rates[J]. Eur Urol, 2020, 77(1): 38-52.
- [3] MANSINHO A, MACEDO D, FERNANDES I, et al. Castration-resistant prostate cancer: Mechanisms, targets and treatment[J]. Adv Exp Med Biol, 2018, 1096: 117-133.
- [4] DJUSBERG E, JERNBERG E, THYSELL E, et al. High levels of the AR-V7 splice variant and co-amplification of the Golgi protein coding YIPF6 in AR amplified prostate cancer bone metastases[J]. Prostate, 2017, 77(6): 625-638.
- [5] HAGGLOF C, BERGH A. The stroma-a key regulator in prostate function and malignancy [J]. Cancers (Basel), 2012, 4(2): 531-548.
- [6] XIA D, LAI D V, WU W, et al. Transition from androgenic to neurosteroidal action of 5 α -androstane-3 α , 17 β -diol through the type A γ -aminobutyric acid receptor in prostate cancer progression[J]. Steroid Biochem Mol Biol, 2018, 178: 89-98.
- [7] 衡立, 张立国, 董婧婷, 等. 氧化应激介导雄激素受体信号重激活在前列腺癌演进中的分子机制研究进展[J]. 中国全科医学, 2022, 25(5): 636-642.
- [8] WOO H K, PARK J, KU J Y, et al. Urine-based liquid biopsy: Non-invasive and sensitive AR-V7 detection in urinary EVs from patients with prostate cancer[J]. Lab Chip, 2018, 19(1): 87-97.
- [9] LI Y, YANG R, HENZLER C M, et al. Diverse AR gene rearrangements mediate resistance to androgen receptor inhibitors in metastatic prostate cancer[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(8): 1965-1976.
- [10] 张烨, 王磊, 张璐, 等. 雄激素受体剪接变异体7在去势抵抗性前列腺癌中的作用及其临床意义[J]. 中国医药导报, 2020, 17(1): 46-49.
- [11] MCCREA E, SISSUNG T M, PRICE D K, et al. Androgen receptor variation affects prostate cancer progression and drug resistance[J]. Pharmacol Res, 2016, 114: 152-162.
- [12] PARIKH M, LIU C, WU C Y, et al. Phase Ib trial of reformulated niclosamide with abiraterone/prednisone in men with castration-resistant prostate cancer[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 6377.
- [13] LIU C, ARMSTRONG C M, LOU W, et al. Niclosamide and Bicalutamide combination treatment overcomes enzalutamide- and bicalutamide-resistant prostate cancer[J]. Mol Cancer Ther, 2017, 16(8): 1521-1530.
- [14] SCHWEIZER M T, HAUGK K, MCKIERNAN J S, et al. A phase I study of niclosamide in combination with enzalutamide in men with castration-resistant prostate cancer[J]. PLoS One, 2018, 13(6): e0198389.
- [15] YANG Y C, BANUELOS C A, MAWJI N R, et al. Targeting androgen receptor activation function-1 with EPI to overcome resistance mechanisms in castration-resistant prostate

- cancer[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(17): 4466-4477.
- [16]HIRAYAMA Y, TAM T, JIAN K, et al. Combination therapy with androgenreceptor N-terminal domain antagonist EPI-7170 and enzalutamide yields synergistic activity in AR-V7-positive prostate cancer[J]. Mol Oncol, 2020, 14(10): 2455-2470.
- [17]ANTONARAKIS E S, CHANDHASIM C, OSBOURNE E, et al. Targeting the N-terminal domain of the androgen receptor: A new approach for the treatment of advanced prostate cancer[J]. Oncologist, 2016, 21(12): 1427-1435.
- [18]MAURICE-DROR C, LE MOIGNE R, VAISHAMPAYAN U, et al. A phase 1 study to assess the safety, pharmacokinetics, and anti-tumor activity of the androgen receptor N-terminal domain inhibitor epi-506 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. Invest New Drug, 2022, 40(2): 322-329.
- [19]LE MOIGNE R, PEARSON P, LAURIAULT V, et al. Preclinical and clinical pharmacology of EPI-7386, an androgen receptor N-terminal domain inhibitor for castration-resistant prostate cancer[J]. Clin Oncol, 2021, 39: 119.
- [20]YU X, YI P, HAMILTON R A, et al. Structural Insights of transcriptionally active, full-length androgen receptor coactivator complexes[J]. Mol Cell, 2020, 79(5): 812-823.
- [21]JIN L, GARCIA J, CHAN E, et al. Therapeutic targeting of the CBP/ p300 bromodomain blocks the growth of castration-resistant prostate cancer[J]. Cancer Res, 2017, 77(20): 5564-5575.
- [22]COCHRAN A G, CONERY A R, SIMS R J, et al. Bromodomains: A new target class for drug development[J]. Nat Rev Drug Discov, 2019, 18(8): 609-628.
- [23]AN Y, MA J, WANG D, et al. The novel BET-CBP/p300 dualinhibitor NEO2734 is active in SPOP mutant and wild-type prostate cancer[J]. EMBO Mol, 2019, 11(11): e10659.
- [24]ZOU L J, XIANG Q P, XUE X Q, et al. Y08197 is a novel and selective CBP/EP300 bromodomain inhibitor for the treatment of prostate cancer[J]. Acta Pharmacol, 2019, 40(11): 1436-1447.
- [25]LASKO L M, JAKOB C G, EDALJI R P, et al. Discovery of a selective catalytic p300/CBP inhibitor that targets lineage-specific tumours[J]. Nature, 2017, 550(7674): 128-132.
- [26]MOHAMMAD O S, NYQUIST M D, SCHWEIZER M T, et al. Supraphysiologic testosterone therapy in the treatment of prostate cancer: Models, mechanisms and questions[J]. Cancers (Basel), 2017, 9(12): 166.
- [27]SENA L A, WANG H, SCM S J, et al. Bipolar androgen therapy sensitizes castration-resistant prostate cancer to subsequent androgen receptor ablative therapy[J]. Eur J Cancer, 2021, 144: 302-309.
- [28]DENMEADE S R, 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]. Clin Oncol, 2021, 39(12): 1371-1382.
- [29]MARKOWSKI M C, 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 postabiraterone versus postenzalutamide cohorts[J]. Eur Urol, 2021, 79(5): 692-699.
- [30]ELIA A R, CAPUTO S, BELLONE M, et al. Immune checkpoint-mediated interactions between cancer and immune cells in prostate adenocarcinoma and melanoma[J]. Front Immunol, 2018, 9: 1786.
- [31]GAO J, WARD J F, PETTAWAY C A, 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.
- [32]BOUDADI K, SUZMAN D L, ANAGNOSTOU V, et al. Ipilimumab plus nivolumab and DNA-repair defects in AR-V7-expressing metastatic prostate cancer[J]. Oncotarget, 2018, 9(47): 28561-28571.
- [33]SHENDEROV E, BOUDADI K, FU W, et al. Nivolumab plus ipilimumab, with or without enzalutamide, in AR-V7-expressing metastatic castration-resistant prostate cancer: A phase-2 nonrandomized clinical trial[J]. Prostate, 2021, 81(6): 326-338.