

# PD-1/PD-L1抑制剂在前列腺癌免疫治疗中的研究进展

吴佳慧<sup>1</sup>, 崔洁<sup>2\*</sup>, 杨文博<sup>1</sup>, 张斌<sup>1</sup>

<sup>1</sup>西安医学院, 陕西 西安

<sup>2</sup>西安医学院第一附属医院全科医学科, 陕西 西安

收稿日期: 2023年5月28日; 录用日期: 2023年6月23日; 发布日期: 2023年6月30日

## 摘要

前列腺癌(Prostate cancer, PCa)是常见的泌尿生殖系统恶性肿瘤之一。目前主要的治疗手段是根治性前列腺切除术(Radical prostatectomy, RP)以及雄激素剥夺疗法(Androgen deprivation therapy, ADT), 但两者均有其各自的局限性。近年来基因检测技术也在指导免疫疗法迅速发展。其中细胞程序性死亡受体(PD-1)及细胞程序性死亡配体-1 (PD-L1)已成为重要的免疫检查点, 在癌症免疫治疗中具有重要价值, 通过阻断肿瘤细胞产生的免疫系统的抑制作用, 并恢复免疫系统对肿瘤细胞的有害作用。PD-1/PD-L1抑制剂已在许多肿瘤中显示出临床疗效。而随着PD-1/PD-L1在尿路上皮癌方面的研究进展及深入, 其在前列腺癌治疗中的作用机制也逐渐明了, 本文就近年来免疫疗法在PCa中治疗最新进展作一综述。

## 关键词

前列腺癌, 免疫治疗, 去势抵抗, 免疫检查点抑制剂, PD-1, PD-L1

# Research Progress of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Immunotherapy of Prostate Cancer

Jiahui Wu<sup>1</sup>, Jie Cui<sup>2\*</sup>, Wenbo Yang<sup>1</sup>, Bin Zhang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>General Medicine Department of the First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: May 28<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jun. 23<sup>rd</sup>, 2023; published: Jun. 30<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Prostate cancer is one of the common malignancies of the genitourinary system. The current main treatment method is radical prostatectomy and androgen deprivation therapy, but both have their

\*通讯作者。

文章引用: 吴佳慧, 崔洁, 杨文博, 张斌. PD-1/PD-L1 抑制剂在前列腺癌免疫治疗中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(6): 10496-10504. DOI: 10.12677/acm.2023.1361469

own limitations. In recent years, the technology of gene detection is also developing rapidly to guide immunotherapy. One cell programmed death receptor (PD-1) and programmed cell death ligand-1 (PD-L1) has become an important immune checkpoint with important value in cancer immunotherapy. They work by blocking the suppressive effect produced by tumors on the immune system and restoring the immune system's harmful effects on tumor cells. PD-1/PD-L1 Inhibitors have shown clinical efficacy in many tumors. With the development of PD-1/PD-L1 in urothelial carcinoma, the mechanism of PD-1/PD-L1 in the treatment of prostate cancer is becoming clear, this article reviews the recent progress of immunotherapy in the treatment of PCa.

## Keywords

Prostate Cancer, Immunologic Therapy, Castration Resistance, Immune Checkpoint Inhibitors, PD-1, PD-L1

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

前列腺癌是目前全球男性发病率第二高的恶性肿瘤，最近一项统计显示，PCa 的发病率在全球所有男性肿瘤中位居第二[1]，其发病高峰在 70 岁左右[2]。早期前列腺癌患者的预后较好，然而一旦进展到转移性去势抵抗性前列腺癌阶段，患者的生存率将显著降低[3]。近年来我国前列腺癌发病率呈逐年上升趋势，相较于西方国家前列腺癌早诊人群，中国前列腺癌患者初诊时中晚期病例比例更高，在初诊时 25%~30% 处于高危局部进展期。然而对于恶性程度更高、肿瘤负荷更大的极高危局部进展期前列腺癌[4]，早期前列腺癌的治疗主要是根治性前列腺切除术、放射治疗，这些都是非常有效的治疗方法。晚期前列腺癌多以内分泌治疗为主，但因遗传或药物诱导等原因，大部分患者开始治疗时对内分泌治疗敏感[5]，内分泌治疗即使在过去十年中取得了多项进展，证明了总体生存率(Overall survival rate, OSR)的改善，不幸的是，许多晚期转移性前列腺癌(Metastatic prostate cancer, MPC)患者仍会发展为转移性去势抵抗型前列腺癌(Castration-resistant prostate cancer, CRPC)。在肿瘤对雄激素剥夺疗法(Androgen deprivation therapy, ADT) [6]产生耐药性后，中位 OS 仍平均为 2 至 3 年。近年来免疫疗法迅速发展，PD-1/PD-L1 已成为重要的免疫检查点。程序性死亡蛋白 1 (PD-1)是 T 细胞表面常见的免疫抑制成员，在下调免疫系统和促进自我耐受方面起着至关重要的作用。其配体程序性细胞死亡配体 1 (PD-L1)在恶性肿瘤细胞表面过度表达，PD-L1 是一种跨膜蛋白，被认为是免疫反应的共同抑制因子。PD-1 和 PD-L1 两者共同作用，下调 PD-1 阳性细胞的增殖，抑制细胞因子的表达并刺激细胞凋亡。这些药物因其在许多癌症类型，如黑色素瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、尿路上皮癌、肾细胞癌(RCC)和头颈癌、原发性肝癌(HCC)已被广泛应用[7]且获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准，在治疗中的作用已被广泛检验。PD-1/PD-L1 近年来目前有近 5000 项针对 PD-1 及其配体 PD-L1 的抗体的临床试验，其中约 80% 研究与其他疗法的组合，因此需要更多的工作来更好地理解 PD-1 信号通路，并促进新的和改进的策略。

## 2. PD-1/PD-L1 通路在癌症中发生发展的分子机制

程序性死亡蛋白 1 (PD-1)是 T 细胞表面常见的免疫抑制成员，在下调免疫系统和提高自身耐受性方面发挥着重要作用。其配体程序性细胞死亡配体 1 (PD-L1)在恶性肿瘤细胞表面过表达，与 PD-1 结合，抑制 PD-1 阳性细胞的增殖，参与肿瘤免疫逃逸导致治疗失败[8]。PD-1 和 PD-L1 都是属于免疫球蛋白(Ig)

超家族的 I 型跨膜蛋白。PD-1 由一个 Ig-V 样细胞外结构域、一个跨膜结构域和一个含有两个基于酪氨酸的信号基序的细胞质结构域组成[9]。PD-L1 包含 Ig-V 和 Ig-C 样细胞外结构域、跨膜结构域和不包含经典信号基序的短细胞质尾部[10]。PD-L1 和 PD-1 胞外结构域之间的相互作用可以诱导 PD-1 的构象变化,从而导致细胞质免疫受体酪氨酸抑制基序和免疫受体酪氨酸开关基序被 Src 家族激酶磷酸化[11]。这些磷酸化酪氨酸基序随后募集 SHP-2 和 SHP-1 蛋白酪氨酸磷酸酶以减弱 T 细胞激活信号。虽然传统上 PD-1 的参与被认为会降低 TCR 信号本身的强度[12],最近的研究表明,共刺激受体 CD28 而不是 TCR 可能是 SHP2 磷酸酶去磷酸化的主要靶点[13]。除了与 PD-1 的相互作用外,PD-L1 还可以与 CD80 相互作用,CD80 可以向活化的 T 细胞传递抑制信号[14]。PD-L1 与 PD-1 的结合以多种方式改变 T 细胞的活性,抑制 T 细胞增殖、存活、细胞因子产生和其他效应器功能[15]。

基于 PD-1/PD-L1 的通路在肿瘤免疫治疗中具有重要价值,近年来已成为重要的免疫检查点(ICI),因此了解 PD-1/PD-L1 的作用机制对于联合免疫治疗和患者预后具有重要意义[16]。

### 3. PD-1 和 PD-L1 抑制剂用于晚期前列腺癌

免疫系统在晚期前列腺癌中的作用是在 sipuleucel-T (一种自体活性细胞免疫疗法)成功后在临床上确立的。一项使用该疗法的 III 期试验显示,无症状或症状最低的 CRPC 患者的 OS 有显著改善[17]。因此有人认为免疫系统的正确调节可以使 mCRPC 的患者受益并改善预后。ICIs 已证明其在许多不同癌症中的疗效,受益根据肿瘤类型的不同从 10%到 40% [18]不等。因此需要确定对检查点抑制剂反应的生物标志物,以确定哪些患者将从正确的治疗中受益。这在对免疫疗法的客观反应率较低的肿瘤中尤为重要。

越来越多的证据表明,PD-1/PD-L1 在 PCa 中使用检查点抑制剂是一种合理的方法。ICIs 可能对具有高 PD-L1 肿瘤表达、高肿瘤突变负荷、具有高微卫星不稳定性(MSI-H)、错配修复(MMR)的肿瘤的特定亚组患者特别有益。在晚期前列腺癌(Prostate cancer, PCa)尽管进行了手术或药物去势许多仍会发展为 CRPC,现研究的免疫治疗癌症是利用身体内在的抗肿瘤免疫反应[19]。免疫疗法作为 PCa 的治疗选择有几个优点。独特的蛋白质由 PCa 细胞表达,例如前列腺特异抗原(PSA)、前列腺酸性磷酸酶(PAP)和前列腺特异性膜抗原(PSMA)。它们可以作为可以被宿主免疫系统攻击的特定抗原靶点。CRPC 患者的外周血中已发现 PCa 的肿瘤相关抗原的特殊效应 T 细胞[20]。此外,内分泌治疗在免疫反应中的作用是双重的:它通过诱导 CD8+肿瘤浸润淋巴细胞以及 CD68+巨噬细胞浸润到 PCa 来调节免疫微环境。免疫疗法为 PCa 提供了一种治疗方法,尤其证明可以延长生存期的 mCRPC 疾病状态下[21]。考虑到 PCa 的高患病率、转移性去势抵抗性疾病发展时其不变的致死结果以及 PD-1/PD-L1 阻断在其他癌症中的成功,在 PCa 中使用检查点抑制剂是一种合理的方法[22]。

### 4. PD-1 抑制剂和 PD-L1 抑制剂及相关临床研究

PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂已在多种肿瘤中表现出良好疗效。靶向药如纳武利尤单抗(nivolumab)和帕博利珠单抗(pembrolizumab) (靶向 PD-1),以及阿替利珠单抗(Atilizumab)、阿维鲁单抗(Avilumab)和度伐利尤单抗(durvalumab) (靶向 PD-L1),在过去两年中改变了癌症治疗的格局。ICI 直接恢复由肿瘤介导的宿主抗肿瘤免疫应答,靶向 PD-1 或 PD-L1 的阻断抗体已被开发并批准用于治疗各种晚期癌症。如在非小细胞肺癌中与化疗或放疗相比,PD-1/PD-L1 阻断治疗显著提高了长期反应率,延长了长期生存期[23]。与单独化疗药相比,晚期 NSCLC 联合免疫单药治疗或免疫化疗的一线治疗可带来更大的生存利益,PD-1/PD-L1 抑制剂具有增强的生存获益和更少的不良事件[24]。

#### 4.1. PD-1 抑制剂

PD-1 通过诱导抗原特异性 T 细胞凋亡和减少调节性 T 细胞的死亡,在调节免疫系统反应中发挥着至

关重要的作用[25]。PD-1 在免疫系统的大多数细胞中表达, 包括 T 细胞、单核细胞、树突状细胞、巨噬细胞和 B 淋巴细胞, 并下调免疫反应, 这在慢性炎症状态下有利于体内平衡。

迄今为止, 有一些已完成并已发表的临床试验评估了 PD-1 或 PD-L1 抑制剂在 PCa 中的应用(表 1)。具有高体细胞突变负荷的肿瘤往往会从多种癌症类型的免疫检查点抑制剂中获得更大和更可持续的益处[26]。sipuleucel-T 是 FDA 批准用于 mCRPC 患者的新型癌症免疫治疗剂中的第一个癌症疫苗, 并已证明有效[27]。前期一项 II 期试验证实了 PD-1 阻断对 mCRPC 男性有意义的活动的第一个证据, 该试验评估了 pembrolizumab 在接受恩杂鲁胺治疗进展的未接受化疗的患者中, 在随后的 PSA 进展时加入 pembrolizumab。重要的是, 对 pembrolizumab 反应者之一的体细胞遗传分析显示肿瘤微卫星不稳定表达高, 证实了具有高突变负荷的癌症可能对 PD-1 抑制剂反应良好的基本原理[28]。数据表明, PD-1 抑制剂要么可以恢复抗雄激素治疗的敏感性, 要么在恩杂鲁胺失败的情况下仍然有效, 也许评估这两种可能性的创新研究可能是可行的, 并且与了解对 PD-1 抑制剂和恩杂鲁胺的敏感性和耐药性机制相关[29]。

**Table 1.** Completed clinical trials of PD-1 or PD-L1 inhibitors for prostate cancer

**表 1.** 已完成的前列腺癌 PD-1 或 PD-L1 抑制剂临床试验

药物	阶段	患者人数	设定	结果
nivolumab	I	17	剂量递增试验。 PSA 反应(6%) 1/17	未见放射学反应
Pembrolizumab + enzalutamide	II	20	抗 Enzalutamide PCa	PSA 应答: 20%
Pembrolizumab	Ib	23	mCRPC	ORR = 13%
Pembrolizumab	II	1	错配修复缺陷型肿瘤	ORR = 100%
Nivolumab + Ipilimumab	II	15	mCRPC AR-V7 阳性	PSA50 应答 = 13% (2/15) ORR = 25%
Nivolumab + Cabozantinib, Nivolumab + Ipilimumab + Cabozantinib	I	9	mCRPC	SD = 66% (6/9) PR = 11% (1/9)
Avilumab + Enzalutamide	I	18	mCRPC	最佳反应率: PD: 23.5% (4/17) SD: 70.5% (12/17) N/A 6%: (1/17) NA
durvalumab + Olaparib	II	19	mCRPC	PSA50 响应: 44% 6 个月 PFS: 86.7% 中位数 PFS: 未达到

PD-1 抑制剂与其他药物的组合也已在前列腺癌中进行了测试[30], 尚有正在进行的第三阶段实验(表 2)。在雄激素受体剪接变异 7 (AR-V7)阳性 mCRPC 患者中评估了在 nivolumab 中添加伊匹木单抗(ipilimumab), 这是对抗雄激素治疗耐药且预后较差的患者, 且 AR-V7 阳性前列腺癌被认为具有更多的 DNA 修复基因突变, 这可能使这些肿瘤对免疫治疗更敏感[31]。此外, DNA 修复突变可能在 AR-V7 疾病中富集, 并且 PD-1 抑制剂和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 抑制剂(CTLA-4)的组合对存在 DNA 修复异常的 mCRPC 患者具有抗肿瘤活性, 即使他们是 AR-V7 阳性。一项正在进行的试验(NCT03061539)也在评估相同的组合, 即 nivolumab 加 ipilimumab 用于具有不同免疫原性特征的前列腺癌。该试验将招募近 200 名患有 MMR 缺陷、高 CD8<sup>+</sup> T 细胞浸润的转移性去势抵抗性患者。总之, 应鼓励在临床试验中使用 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗晚期前列腺癌, 还需要确定可以从这些疗法中受益的患者亚组, 并尝试开发生物标志物组来预测这些和其他检查点抑制剂的益处和反应[32]。

**Table 2.** Ongoing phase III trials with pending results  
**表 2.** 正在进行的 III 期试验，结果待定

研究	药品	患者人数	结果/评论
NCT03686683 (ProVent)	Sipuleucel-T	450	在低风险 nmPC 患者中进行的随机、开放标签试验比较者: 作为护理标准的 AS 该研究正在进行中, 但目前尚未招募患者, 尚未公布结果。
NCT01436968 (PrTK03)	ProstAtak <sup>®</sup> (AdV-tk)	711	随机对照试验, 在接受 EBRT 自杀基因治疗的中高风险局限性 PC 患者中, 进行肿瘤内递送含有疱疹病毒胸苷激酶基因(AdV-tk)的腺病毒载体, 然后口服伐昔洛韦(抗疱疹前药)给药与患者选择的标准癌症治疗相结合, 该研究目前正在招募患者, 尚未公布结果。
NCT03879122 (PROSTRATEGY)	Ipilimumab	135	多组、多阶段(MAMS)、多中心、随机对照 II/III 期试验, 3 组在高容量转移性激素敏感 PC (mHSPC)患者中, 该研究尚未开始招募患者。
NCT04191096 (KEYNOTE-991)	Pembrolizumab	1232	在 mHSPC 参与者中进行的随机双盲试验, 该研究目前没有招募患者, 也没有公布结果。
NCT03834493 (KEYNOTE-641)	Pembrolizumab	1200	在未接受 mCRPC 化疗、未接受过阿比特龙治疗或对 AA 不耐受或进展的 mCRPC 患者中进行的随机、双盲试验, 该研究仍在招募患者, 尚未公布结果。
NCT03834506 (KEYNOTE-921)	Pembrolizumab	1000	随机、双盲、安慰剂对照研究, 对已接受 NHA 或对 NHA 不耐受的未接受过化疗的 mCRPC 男性进行了随机、双盲、安慰剂对照研究。该研究目前没有招募患者, 也尚未公布结果。
NCT03834519 (KEYLYNK-010)	Olaparib plus pembrolizumab	780	在未选择 HRRD 且对 NHA 治疗(但不是两者)和化疗均无反应的 mCRPC 患者中进行的随机、开放标签研究。该研究仍在招募患者, 尚未公布结果。
NCT03016312 (CO39385)	Atezolizumab	771	在雄激素合成抑制剂失败和紫杉烷方案失败、不合格或拒绝后, mCRPC 参与者的多中心、随机开放标签研究, 该研究是活跃的, 但不招募。
NCT04100018 (CheckMAte7DX)	Nivolumab + Docetaxel + Prednisone Placebo + Docetaxel + Prednisone	984	随机、双盲临床试验, 以评估 rPFS 和 OS 作为主要终点的。晚期 mCRPC 患者对纳武利尤单抗 + 多西他赛 + 强的松与安慰剂 + 多西他赛 + 强的松的反应, 这些患者在第二代激素操作后进展。
NCT04691804	Fuzuloparib + Abiraterone placebo + Abiraterone	804	随机、双盲临床试验, 以评估 Fuzuloparib + 醋酸阿比特龙是否优于安慰剂 + 阿比特龙。作为未选择 DNA 损伤修复缺陷或存在 DNA 损伤修复缺陷的 mCRPC 患者的一线治疗, 以 rPFS 作为主要终点, 研究活跃但尚未招募患者

## Continued

NCT02975934	Rucaparib Physician's choice of therapy	400	随机、开放标签的临床试验,以评估 rucaparib 治疗与医生选择醋酸阿比特龙或恩杂鲁胺或多西他赛治疗。mCRPC 和同源重组基因缺陷的患者的反应,将 rPFS 作为主要终点,不招募患者。
NCT04497844 (AMPLITUDE)	Niraparib + Abiraterone + Prednisone placebo + Abiraterone + Prednisone	788	随机、双盲临床试验,以评估尼拉帕尼 + 阿比特龙 + 泼尼松与安慰剂 + 阿比特龙 + 泼尼松治疗。对有害种系或体细胞同源重组修复(HRR)基因突变 mCSPC 患者的反应,将 rPFS 作为主要终点。该研究正在进行中,目前正在招募患者。
NCT04821622	Talazoparib + Enzalutamide Placebo + Enzalutamide	550	评估 talazoparib 和 enzalutamide 与安慰剂 enzalutamide 治疗 DNA 损伤修复基因突变 mCSPC 患者对 rPFS 作为主要终点的反应的随机、双盲临床试验,该研究正在进行中,目前正在招募患者。
NCT03395197 (TALAPRO-2)	Talazoparib + Enzalutamide placebo + Enzalutamide	1037	随机、双盲(第 2 部分)临床试验,以评估 talazoparib + enzalutamide 与安慰剂 + enzalutamide 在无症状/轻度症状 mCRPC 和有或没有 DNA 损伤修复缺陷的患者中的反应,将 rPFS 作为主要终点目前正在招募患者。
NCT03748641 (MAGNITUDE)	Niraparib + Abiraterone + Prednisone placebo + Abiraterone + Prednisone	1000	随机、双盲临床试验,评估有或无 DNA 修复异常(同源重组修复基因改变)的 mCRPC 患者对尼拉帕尼(标准或新制剂) + 阿比特龙 + 泼尼松与安慰剂+阿比特龙 + 安慰剂的反应,将 rPFS 视为主要终点,该研究是活跃的,目前正在招募患者。
NCT04446117 (CONTACT-02)	Cabozantinib + Atezolizumab Enzalutamide or Abiraterone + Prednisone	580	随机、开放标签临床试验,以评估对 cabozantinib + atezolizumab 与第二种新激素疗法(阿比特龙/泼尼松或恩杂鲁胺)在先前仅接受过一种新激素疗法治疗的 mCRPC 患者中的反应,将 OS 和 PFS 作为主要终点,活跃且目前正在招募患者。
NCT03732820 (PROpel)	Olaparib + Abiraterone placebo + Abiraterone	904	随机、双盲临床试验,评估 mCRPC 患者对奥拉帕尼 + 阿比特龙与安慰剂 + 阿比特龙的反应,在 mCRPC 阶段没有先前的细胞毒性化疗或新的激素药物治疗,以 rPFS 作为主要终点该研究是活跃的,但目前没有招募患者
NCT04720157 (PSMAddition)	Lu <sup>177</sup> -PSMA-617 + standard of care Standard of care alone	1126	在转移性 hsPC 患者中,评估 Lu <sup>177</sup> -PSMA-617 加护理标准与单独护理标准相比的疗效和安全性的随机、开放标签、III 期临床试验,其中护理标准定义为 ADT 加雄激素受体定向治疗,关于 rPFS 该研究实际上正在招募有待特定结果的患者。

## Continued

NCT04647526 (SPLASH)	Lu <sup>177</sup> -PNT2002 (Lu177-PSMA-I & T) Abiraterone or enzalutamide	415	评估 Lu <sup>177</sup> -PNT2002 (Lu177-PSMA-I & T)与阿比特龙或恩杂鲁胺在雄激素受体轴靶向治疗取得进展的 CRPC 患者中关于 rPFS 的疗效和安全性的随机、开放标签、III 期临床试验研究正在进行, 但目前尚未招募患者。
NCT04876651 (PROSTACT)	Lu <sup>177</sup> -DOTA-rosopitamab plus standard of care Standard of care alone	387	随机、开放标签、III 期临床试验, 评估 Lu <sup>177</sup> -DOTA-罗索单抗 + 标准护理与仅 PSMA 患者的标准护理表达以前接受过新雄激素轴药物并且已经进展的 mCRPC, 将 rPFS 视为主要终点, 该研究处于活跃状态, 但目前尚未招募患者。
NCT03511664 (VISION)	Lu <sup>177</sup> -PSMA-617 plus standard of care Standard of care alone	831	随机、多中心、开放标签、III 期临床试验, 用于评估接受 Lu <sup>177</sup> -PSMA-617 加标准护理与单独护理标准的 PSMA 阳性, mCRPC 患者的 rPFS 和 OS, 将 OS 和 rPFS 作为主要终点。该研究处于活跃状态, 但目前尚未招募患者
NCT04689828 (PSMAfore)	Lu <sup>177</sup> -PSMA-617 Change in androgen Receptor directed therapy	495	随机、多中心、开放标签、III 期临床试验, 比较 Lu <sup>177</sup> -PSMA-617 与雄激素受体定向治疗的变化, 在尚未接受紫杉烷类化疗 mCRPC 患者中, 以 rPFS 作为主要终点, 目前正在招募患者。

## 4.2. PD-L1 抑制剂

第一项在 PCa 患者中使用 PD-L1 抑制剂的临床试验包括 18 名接受 Avilumab 的 mCRPC 患者。这项 I 期试验接受了先前治疗有进展且每 2 周服用 Avilumab 10 mg/kg 的患者。雄激素受体拮抗剂进展的患者可以继续使用, 并加入 Avilumab。单独使用 Avilumab 和联合使用恩扎鲁胺均耐受良好。然而, 无论是单独使用 Avilumab 还是与恩扎鲁胺联合使用, 都没有显示出良好的反应。在接受联合治疗的 5 名患者中, 4 名(80%)病情稳定, 为最佳客观反应, 1 名病情进展。在 12 名单独接受 Avilumab 治疗的患者中, 有 11 名患者的影像学反应可评估, 但未观察到(3 PD, 8 SD) [33]。3 名患者的 PSA 倍增时间延长, 假设尽管没有 ORR, 但一些患者可以通过延长疾病进展时间而受益于该治疗。

## 5. 展望

免疫治疗在肿瘤中的迅速发展, 相信 PD-1/PD-L1 方法将成为晚期前列腺癌治疗的重要组成部分, 可能不会作为未经选择的患者的单一治疗策略, 但侧重于患者的病理或分子亚群, 或者在正确组合方法的背景下可能在更广泛的人群中。我们将更有力的数据支持在患有 MMR 前列腺癌的男性中使用 PD-1/PD-L1 抑制剂, 未来的研究应设计为预先选择从 PD-1/PD-L1 阻断中获益的患者, 例如不同亚群的 PD-1/PD-L1 上面讨论的患者。另一种可能增加 PD-1/PD-L1 阻断在 PCa 中的疗效的策略是评估这些检查点抑制剂与其他全身疗法的结合, 特别是与可能与这些抗体协同作用的其他药物。例如 PD-1/PD-L1 抑制剂与 CTLA-4 抑制剂一起使用。这种联合免疫检查点策略已经在黑色素瘤和肾细胞癌中显示出令人印象深刻的结果, 初步结果表明它可能对一些 AR-V7 阳性肿瘤有效, 尤其是那些同时具有致病性 HRD 突变的肿瘤[34]。接下来还必须阐明 PCa 中检查点抑制剂的原发性和获得性耐药机制, 了解哪些患者亚群可

能受益于 PD-1/PD-L1 阻断及哪些疗法更好地与这些检查点抑制剂结合, 这些机制将进一步有助于设计合理的组合策略来克服或逆转免疫逃逸。

## 参考文献

- [1] Gomes de Moraes, A.L., Cerdá, S. and de Miguel, M. (2022) New Checkpoint Inhibitors on the Road: Targeting TIM-3 in Solid Tumors. *Current Oncology Reports*, **24**, 651-658. <https://doi.org/10.1007/s11912-022-01218-y>
- [2] 吴畏, 等. 前列腺癌内分泌治疗现状及进展[J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志, 2015, 7(5): 316-318. [https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=3uoqIhG8C44YLtIOAiTRKibYIV5Vjs7ijP0rjOD-AVm8oHBO0FTadhZQvv4\\_Rvy\\_ty6\\_dXgiOw3LjLwPjr1oKqIzmTpiIbwR&uniplatform=NZKPT](https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=3uoqIhG8C44YLtIOAiTRKibYIV5Vjs7ijP0rjOD-AVm8oHBO0FTadhZQvv4_Rvy_ty6_dXgiOw3LjLwPjr1oKqIzmTpiIbwR&uniplatform=NZKPT)
- [3] Arnold, R.S., *et al.* (2015) Bone Metastasis in Prostate Cancer: Recurring Mitochondrial DNA Mutation Reveals Selective Pressure Exerted by the Bone Microenvironment. *Bone*, **78**, 81-86. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.04.046>
- [4] 王慕文. 前列腺癌综合治疗新进展[J]. 泌尿外科杂志(电子版), 2022, 14(4): 1-3. <https://doi.org/10.20020/j.CNKI.1674-7410.2022.04.01>
- [5] 曾浩, 等. 势抵抗性前列腺癌最新指南解读——暨中国西部专家共识[J]. 现代泌尿外科杂志, 2021, 22(2): 85-94. <https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=3uoqIhG8C44YLtIOAiTRKibYIV5Vjs7iAEhECQAQ9aTiC5BjCgn0Rlkj6s9JBOcr5c97LdPJHEpoOV7Tb0yFTjOO3pOsSy-&uniplatform=NZKPT>
- [6] Jalili-Nik, M., Soltani, A., Mashkani, B., Rafatpanah, H. and Hashemy, S.I. (2021) PD-1 and PD-L1 Inhibitors Foster the Progression of Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. *International Immunopharmacology*, **98**, Article ID: 107870. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107870>
- [7] Singh, V., *et al.* (2021) Emerging Role of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Chronic Liver Diseases. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 790963. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.790963>
- [8] Tumeh, P.C., *et al.* (2014) PD-1 Blockade Induces Responses by Inhibiting Adaptive Immune Resistance. *Nature*, **515**, 568-571. <https://doi.org/10.1038/nature13954>
- [9] Ishida, Y., Agata, Y., Shibahara, K. and Honjo, T. (1992) Induced Expression of PD-1, a Novel Member of the Immunoglobulin Gene Superfamily, upon Programmed Cell Death. *The EMBO Journal*, **11**, 3887-3895. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1992.tb05481.x>
- [10] Dong, H., Zhu, G., Tamada, K. and Chen, L. (1999) B7-H1, a Third Member of the B7 Family, Co-Stimulates T-Cell Proliferation and Interleukin-10 Secretion. *Nature Medicine*, **5**, 1365-1369. <https://doi.org/10.1038/70932>
- [11] Gauen, L.K., *et al.* (1994) Interactions of P59<sup>lyn</sup> and ZAP-70 with T-Cell Receptor Activation Motifs: Defining the Nature of a Signalling Motif. *Molecular and Cellular Biology*, **14**, 3729-3741. <https://doi.org/10.1128/MCB.14.6.3729>
- [12] Chemnitz, J.M., Parry, R.V., Nichols, K.E., June, C.H. and Riley, J.L. (2004) SHP-1 and SHP-2 Associate with Immunoreceptor Tyrosine-Based Switch Motif of Programmed Death 1 upon Primary Human T Cell Stimulation, but Only Receptor Ligation Prevents T Cell Activation. *Journal of Immunology*, **173**, 945-954. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.2.945>
- [13] Hui, E., *et al.* (2017) T Cell Costimulatory Receptor CD28 Is a Primary Target for PD-1-Mediated Inhibition. *Science*, **355**, 1428-1433. <https://doi.org/10.1126/science.aaf1292>
- [14] Butte, M.J., Keir, M.E., Phamduy, T.B., Sharpe, A.H. and Freeman, G.J. (2007) Programmed Death-1 Ligand 1 Interacts Specifically with the B7-1 Costimulatory Molecule to Inhibit T Cell Responses. *Immunity*, **27**, 111-122. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17629517/>  
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2007.05.016>
- [15] Freeman, G.J., *et al.* (2000) Engagement of the PD-1 Immunoinhibitory Receptor by a Novel B7 Family Member Leads to Negative Regulation of Lymphocyte Activation. *Journal of Experimental Medicine*, **192**, 1027-1034. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11015443/>  
<https://doi.org/10.1084/jem.192.7.1027>
- [16] Liu, J., *et al.* (2021) PD-1/PD-L1 Checkpoint Inhibitors in Tumor Immunotherapy. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 731798. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.731798>
- [17] Kantoff, P.W., *et al.* (2010) Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **363**, 411-422. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001294>
- [18] Robert, C., *et al.* (2015) Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *New England Journal of Medicine*, **372**, 320-330. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25399552/>
- [19] Vitkin, N., Nersesian, S., Siemens, D.R. and Koti, M. (2019) The Tumor Immune Contexture of Prostate Cancer.



- Frontiers in Immunology*, **10**, Article 603. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00603>
- [20] Robinson, D., *et al.* (2015) Integrative Clinical Genomics of Advanced Prostate Cancer. *Cell*, **161**, 1215-1228. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.05.001>
- [21] Moussa, M., Papatsoris, A., Stryopoulou, D., *et al.* (2021) A Pharmacoeconomic Evaluation of Pharmaceutical Treatment Options for Prostate Cancer. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **22**, 1685-1728. <https://doi.org/10.1080/14656566.2021.1925647>
- [22] Heo, E.J., Cho, Y.J., Cho, W.C., *et al.* (2017) Patient-Derived Xenograft Models of Epithelial Ovarian Cancer for Preclinical Studies. *Cancer Research & Treatment*, **49**, 915-926. <https://doi.org/10.4143/crt.2016.322>
- [23] Xia, L., Liu, Y. and Wang, Y. (2019) PD-1/PD-L1 Blockade Therapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Current Status and Future Directions. *The Oncologist*, **24**, S31-S41. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-IO-S1-s05>
- [24] Li, Z.-Q., *et al.* (2020) Comparative Efficacy and Safety of PD-1/PD-L1 Inhibitors versus Platinum-Based Chemotherapy for the First-Line Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pharmacological Research*, **160**, Article ID: 105194. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105194>
- [25] Han, Y., Liu, D. and Li, L. (2020) PD-1/PD-L1 Pathway: Current Researches in Cancer. *American Journal of Cancer Research*, **10**, 727-742.
- [26] Gubin, M.M. and Schreiber, R.D. (2015) The Odds of Immunotherapy Success. *Science*, **350**, 158-159. <https://doi.org/10.1126/science.aad4140>
- [27] Pfister, D.G., Ang, K.K., Brizel, D.M., *et al.* (2013) Head and Neck Cancers, Version 2.2013. Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network, JNCCN*, **11**, 917-923.
- [28] Aparicio, T. (2015) PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency: Le DT (2015) *N Engl J Med* May 30. *Côlon & Rectum*, **9**, 182-184. <https://doi.org/10.1007/s11725-015-0588-4>
- [29] Graff, J.N., Alumkal, J.J., Drake, C.G., *et al.* (2016) First Evidence of Significant Clinical Activity of PD-1 Inhibitors in Metastatic, Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). *Annals of Oncology*, **27**, Article No. VI244. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw372.03>
- [30] Boudadi, K., *et al.* (2017) Phase 2 Biomarker-Driven Study of Ipilimumab plus Nivolumab (Ipi/Nivo) for ARV7-Positive Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (MCRPC). *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 5035-5035. [https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15\\_suppl.5035](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5035)
- [31] Antonarakis, E.S., Lu, C., Wang, H., *et al.* (2014) AR-V7 and Resistance to Enzalutamide and Abiraterone in Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*, **371**, 1028-1038. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1315815>
- [32] Slovin, S.F., Higano, C.S., Hamid, O., *et al.* (2013) Ipilimumab Alone or in Combination with Radiotherapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Results from an Open-Label, Multicenter Phase I/II Study. *Annals of Oncology*, **24**, 1813-1821. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt107>
- [33] Fakhrejahani, F., *et al.* (2017) Avelumab in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC). *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 5037-5037. [https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15\\_suppl.5037](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5037)
- [34] Velho, P.I. and Antonarakis, E.S. (2018) PD-1/PD-L1 Pathway Inhibitors in Advanced Prostate Cancer. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, **11**, 475-486. <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1464388>