

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.01.008
文章编号: 1005-8982 (2023) 01-0045-06

综述

前列腺癌免疫检查点阻断治疗的研究进展*

孟庭钰¹, 红华²

(1. 内蒙古医科大学内蒙古临床医学院, 内蒙古 呼和浩特 010107; 2. 内蒙古自治区人民医院 超声医学科, 内蒙古 呼和浩特 010017)

摘要: 前列腺癌是男性泌尿生殖系统最常见的癌症之一, 严重威胁男性的生命健康。理想的免疫检查点阻断疗法具有对肿瘤细胞的高选择性和杀伤性及对自身组织的无害性, 因此成为近年来肿瘤免疫治疗领域的热门研究项目。免疫检查点阻断疗法是通过针对性地应用免疫检查点抑制剂阻断抑制免疫系统发挥抗肿瘤免疫活性的关键分子, 从而达到治疗目的。尽管免疫检查点抑制剂在其他实体肿瘤的治疗过程中显示出较好的疗效, 但就目前所掌握的实验数据表明, 前列腺癌总体上对免疫检查点抑制剂没有太高的敏感性。通过采用多种免疫检查点抑制剂联合治疗、结合其他治疗手段、识别敏感度高的患者、继续寻找新的免疫检查点等方式将有助于更好地发挥免疫检查点抑制剂在前列腺癌中的效力。笔者就免疫检查点阻断疗法在前列腺癌中的研究进展作一综述。

关键词: 前列腺癌; 免疫检查点; 免疫检查点阻断; 免疫检查点抑制剂

中图分类号: R737.25

文献标识码: A

Research progress of immune checkpoint blockade therapy for prostate cancer*

Meng Ting-yu¹, Hong Hua²

(1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010107, China; 2. Department of Ultrasound Medicine, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia 010017, China)

Abstract: Prostate cancer is one of the most common cancers among men, and it represents a serious threat to men's health and lives. It has become a hot subject in recent years in the field of tumor immunotherapy since the blockage of the immune checkpoint is highly selective and lethal for tumor cells. By using immune checkpoint blockers, the immune system is prevented from exercising its anti-tumour immunity by blocking molecules which inhibit this activity. There is evidence that immune checkpoint inhibitors can be highly sensitive in treating other solid tumors, but in general they are not well tolerated by prostate cancer. A combining therapy with multiple immune checkpoint inhibitors, screening of highly sensitive patients, and a constant search for new immune checkpoint inhibitors will maximize the effectiveness of immune checkpoint inhibitors in prostate cancer. The author reviews advances in immunological blockade therapy in prostate cancer.

Keywords: prostatic neoplasms; immune checkpoint; immune checkpoint blocking; immune checkpoint inhibitors

前列腺癌是起源于前列腺上皮细胞的恶性肿瘤, 其发病率在所有男性恶性肿瘤中排第2位^[1],

收稿日期: 2022-07-16

* 基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金(No: 2021MS08107, No: 2020MS08206); 内蒙古自治区关键技术攻关计划项目(No: 2019GG101, 2019GG096)

[通信作者] 红华, E-mail: 6622306hong@163.com; Tel: 18047190738

特别是对于进展到终末期的转移性去势抵抗性前列腺癌 (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC), 目前临床尚缺乏对其有效的处理措施, 因此, 迫切需要探索前列腺癌新的治疗方法来改善 mCRPC 患者的不良预后。近几年肿瘤免疫治疗发展迅速, 已接连取得了许多可喜的成果。例如, 美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 分别在 2010 年和 2011 年批准了 Sipuleucel-T 和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen4, CTLA-4) 的抑制剂伊匹单抗 (Ipilimumab) 这两种药物在早期 mCRPC 和转移性黑色素瘤治疗中的应用^[2-3]。随着研究者们对前列腺癌免疫微环境研究的不断深入, 免疫检查点阻断疗法在前列腺癌治疗中的临床价值逐渐成为研究热点。

1 前列腺癌的治疗现状

据流行病学调查显示, 前列腺癌是男性中仅次于肺癌的第 2 大常见癌症, 占全球男性新诊断癌症的 7% (发达地区为 15%), 每年的前列腺癌新增确诊病例超过 120 万例, 全球与前列腺癌相关的死亡人数超过 35 万人, 致使其成为男性癌症相关死亡的主要原因之一^[4]。在中国, 前列腺癌的发病率和病死率也一直呈上升态势^[4], 这可能与我国老年人口比例的不断上升、百姓生活方式的转变及前列腺特异性抗原 (prostate specific antigen, PSA) 筛查的普及有关。

对早期局限性前列腺癌, 目前多采用根治性前列腺切除术联合放疗、化疗及内分泌治疗的方式, 这一治疗方案可使患者预期寿命超过 10 年的概率高达 99%^[5]。对于中晚期前列腺癌, 雄激素剥夺疗法是其主要的治疗手段。然而, 多数患者在经过 14 ~ 30 个月的平均缓解期后, 依旧会出现复发并进展为预后很差的去势抵抗性前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer, CRPC) 甚至更为严重的 mCRPC 阶段。此时, 已出现远处转移症状的晚期前列腺癌患者的 5 年生存率仅为 30%^[5]。王雅丽等^[6]指出, 多数前列腺癌患者在确诊时就已经处于中晚期, 其中约有 90% 已经发生骨转移。目前, 针对 mCRPC 的治疗主要有以下方式可供选择: 雄激素合成抑制剂、雄激素受体抑制剂、化学药物

治疗、放射性核素治疗、免疫治疗等。美国泌尿外科学会 (American Urological Association, AUA) 推荐对于先前接受过化疗 (如多西他赛) 的无症状或有轻微症状以及身体状况良好的 CRPC 患者, 可使用以醋酸阿比特龙为代表的雄激素合成抑制剂^[7]。有研究^[8]表明, 在 mCRPC 患者中阿比特龙联合雄激素剥夺疗法 (androgen deprivation therapy, ADT) 能明显延长患者的总生存期 (overall survival, OS) 及影像学无进展生存期 (ray progression-free survival, rPFS), 但此类药物在应用过程中会出现耐药性。对于身体状况良好且无论有无接受过化疗的 mCRPC 患者均可使用雄激素受体抑制剂, 如恩杂鲁胺和以多西他赛为代表的化学药物进行治疗。研究^[8-10]显示, 对于 mCRPC 患者, 恩杂鲁胺能明显改善 OS 和 PSA 的应答率, 还可以降低病死率和影像学进展的风险, 但恩杂鲁胺在应用过程中会产生腹泻、腹痛、肌痛、骨骼痛、头痛等不良反应; 而对于身体状况差、出现骨转移的患者可以使用镭-223 放射性核素治疗, 使患者的生存质量得到改善^[7]。

由于上诉方法缺乏一定的特异性且容易产生耐药性和不良反应等局限性, 因此研究者们正在努力寻找疗效持久、特异性高、副作用小的治疗方法以作为前列腺癌复发和转移的后续治疗。其中对于免疫疗法和靶向用药方案这两方面的研究最为深入, 它们将成为未来晚期前列腺癌治疗体系中的主要成员。目前针对 mCRPC 的免疫治疗方法根据其作用方式的不同分为以免疫检查点阻断疗法为代表的被动免疫和以肿瘤特异性抗原疫苗接种为代表的主动免疫。对于前列腺癌, 较低的肿瘤突变负荷和漫长的疾病进展过程等特性都会影响肿瘤的局部免疫反应, 使免疫治疗效果不尽如人意。免疫检查点阻断疗法为治疗前列腺癌提出了新的希望和挑战。

2 免疫检查点阻断疗法的作用原理

免疫系统参与了肿瘤发生、发展的各个阶段。因此, 免疫系统的功能失常是导致肿瘤发生的一个重要原因。当免疫系统与肿瘤微环境发生作用后, 抗肿瘤免疫反应的相关 T 细胞活化, 在其细胞表面上调表达多种抑制性受体并与肿瘤细胞表面

高表达的相应配体结合, 致使免疫反应被抑制即抗肿瘤免疫反应强度被减弱, 最终使肿瘤细胞实现免疫逃逸。因此, 理论上, 通过阻断这些受体与配体的结合就可以恢复 T 细胞功能并且更好地发挥其对癌细胞的有效杀伤和清除功能。免疫检查点阻断疗法就是基于这一原理的基础上所产生的, 其通过使用免疫检查点抑制剂与该类受体靶向结合, 从而阻断抑制抗肿瘤免疫反应的信号通路, 增强机体免疫系统对癌细胞的有效识别, 从而实现系统性地增强全身抗肿瘤的效力。

现阶段许多具有重大临床前景的免疫检查点被不断地发掘和暴露在大众面前。主要有 CTLA-4、程序性死亡因子 1/程序性死亡因子配体 1 (programmed death1/programmed death ligand1, PD-1/PD-L1)、淋巴细胞活化基因-3 (Lymphocyte activation gene 3, LAG-3) 等^[11], 其中能够用以治疗 mCRPC 的主流免疫检查点是 CTLA-4 和 PD-1/PD-L1。已投入临床使用的免疫检查点抑制剂有伊匹单抗 (Ipilimumab)、曲美母单抗 (Tremelimumab)、纳武单抗 (Nivolumab)、派姆单抗 (Pembrolizumab) 等。

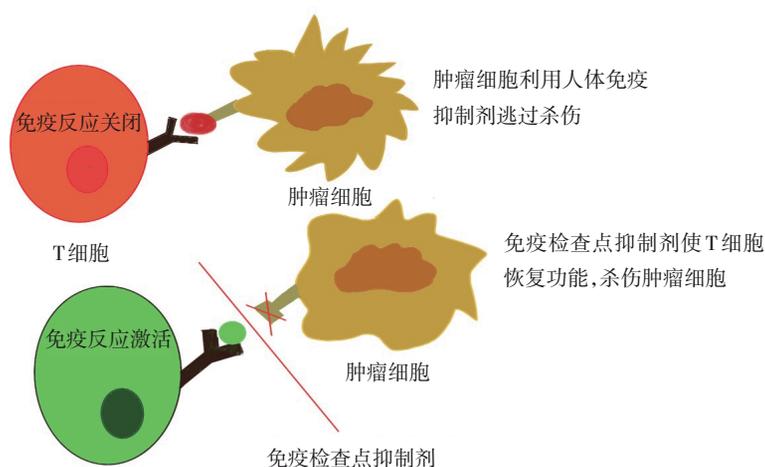


图 1 免疫检查点阻断疗法的作用原理

3 免疫检查点抑制剂在前列腺癌中的应用

3.1 PD-1/PD-L1 抑制剂的应用

PD-1/PD-L1 信号通路是调节 T 细胞活性的主要途径。PD-1 表达于活化的 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞、B 淋巴细胞、自然杀伤细胞、单核细胞和肿瘤浸润淋巴细胞, 是重要的共抑制分子。PD-L1 是 PD-1 的主要配体, 在正常细胞和肿瘤细胞上均可表达。PD-1 与 PD-L1 的相互作用是 CD8⁺T 细胞活性被抑制的重要原因。所以通过使用 PD-1/PD-L1 抑制剂阻断 PD-1 与 PD-L1 的相互作用, 减弱免疫抑制的肿瘤微环境, 从而恢复 T 细胞的抗肿瘤活性, 达到限制肿瘤生长的目的^[12-14]。目前在临床工作中应用较广的抑制剂有以纳武单抗和派姆单抗为代表的 PD-1 抑制剂以及阿特唑单抗 (Atezolizumab)、阿维鲁单抗 (Avelumab) 和德瓦鲁单抗 (Durvalumab) 为主的抗 PD-L1 抑制剂^[15]。

虽然 PD-1/PD-L1 抑制剂在几种实体肿瘤中都

显示出了不错的治疗效果, 但现有实验数据却表明前列腺癌总体上对其并不敏感^[16]。应用纳武单抗治疗后并没有观察到客观效果^[16]。Keynote-199 的试验同样证明派姆单抗治疗前列腺癌效果较差^[17]。此外, 对 35 例 mCRPC 患者给予阿特唑单抗进行 I 期实验, 结果显示 PSA 缓解率仅为 8.6%, 只有 1 例患者出现部分缓解, OS 为 14.7 个月^[18]。造成这一差异的原因可能与 PD-L1 在不同实体肿瘤中表达水平的高低有关。PD-L1 在前列腺癌中的相对低表达可能是 PD-1/PD-L1 抑制剂作为单一疗法效果差的一个重要原因。然而有研究^[19-20]发现, 具有基因错配修复缺陷 (mismatch repair deficiency, dMMR) 或微卫星不稳定高 (microsatellite instability-high, MSI-H) 的肿瘤却对 PD-1 抑制剂敏感。ABIDA 等^[21]通过对 1 033 例前列腺癌患者筛查发现, 32 例 (3.1%) 患有 dMMR, 其中 11 例患者接受抗 PD-1/PD-L1 治疗, 结果显示有 6 例 PSA 反应 > 50%, 4 例有放射学反

应, 6 例应答者中有 5 例疾病得到长期控制。此外, 研究者发现对恩杂鲁胺耐药的 mCRPC 患者 PD-L1 水平上调, 这提示 PD-L1 可能是一个动态指标, 不仅参与肿瘤的免疫逃逸还可能与恩杂鲁胺耐药有关^[22]。因此, 恩杂鲁胺联合 PD-L1 抑制剂可能更有助于 mCRPC 患者的治疗。基于这一思路, 对 28 例进展为恩杂鲁胺耐药的 mCRPC 患者给予恩杂鲁胺联合派姆单抗治疗后的实验结果发现, 5 例 PSA 有效率 >50%, 部分缓解 3 例, OS 为 21.9 个月^[23]。

综上结果提示, PD-1/PD-L1 抑制剂作为单一疗法的效果并不明显, 但对 dMMR/MSI-H 的患者疗效可观。因此, 探寻新的预测性生物标志物, 筛选高敏感性患者可为将来前列腺癌免疫治疗提供良好的思路。目前, 多种 PD-1/PD-L1 抑制剂联合应用、PD-1/PD-L1 抑制剂结合化疗、放疗等多种治疗手段的临床试验正在有序进行, 试验结果值得期待。

3.2 CTLA-4 抑制剂的应用

CTLA-4 表达于 T 淋巴细胞, 可与其配体 CD80 和 CD86 结合起到抑制免疫反应的功能。因此, 通过人为地抑制 CTLA-4 通路可以更好地逆转肿瘤细胞产生的免疫抑制环境, 从而增强 T 细胞的活化和增殖以及记忆 T 细胞的产生。以伊匹单抗 (Ipilimumab) 和曲美母单抗 (Tremelimumab) 为代表。

伊匹单抗是一种针对 CTLA-4 的单克隆 IgG1 抗体, 其可增强 T 淋巴细胞的抗肿瘤活性。目前, 已有多个 I、II、III 期临床试验对伊匹单抗治疗前列腺癌的有效性及其安全性进行了广泛研究, 包括单一疗法和联合疗法。一项招募有 400 例从来没有使用过化疗药物的 mCRPC 患者的 III 期临床试验^[24], 通过比较伊匹单抗组和安慰剂组的疗效差异, 得出的结果表明, 两组中位 OS 无明显差异, 但实验组无进展生存期 (progression free survival, PFS) 优于对照组, 且 PSA 降低幅度更大。在 mCRPC 的 I/II 期临床试验中发现, 伊匹单抗与放射治疗有协同作用。在接受 10 mg/kg 伊匹单抗和放射治疗的 50 例患者中, 8 例患者的 PSA 显著下降 ($\geq 50\%$), 1 例患者完全缓解, 6 例患者病情稳定^[25]。对 799 例接受多西他赛化疗后病情依旧持续进展即出现骨转移的 mCRPC 患者进行了一项 III 期的随机临床实验^[26], 通过比较骨定向放射治疗后使用伊匹单抗和

安慰剂的疗效差异, 结果显示, 伊匹单抗组与安慰剂组的 OS 无显著差异 (11.2 个月 VS 10 个月; $\hat{HR} = 0.85, P = 0.053$), 仅 PFS 略有改善 (4.0 个月 VS 3.1 个月, $P = 0.000, \hat{HR} = 0.70$), 故该项实验并没有显示伊匹单抗有统计学上的生存益处。尽管这些研究表明应用伊匹单抗治疗可能使 mCRPC 患者的 PFS 受益, 但迄今为止, 没有足够的证据证明其在常规临床实践中的疗效。

3.3 免疫检查点的新成员

B7-H3 (CD276) 已成为肿瘤免疫治疗的新靶点。B7-H3 是一种免疫检查点分子, 其不仅能够降低免疫系统的抗肿瘤免疫效应, 而且还参与肿瘤的增殖、侵袭、转移等过程^[27-29]。AMORI 等^[30]研究者们通过对 135 例转移性前列腺癌患者和 113 例局限性前列腺癌患者的活检标本中肿瘤 B7-H3 的表达情况进行比较分析发现, B7-H3 在活检标本中的高表达与转移性肿瘤患者的不良临床结局相关, 与局限性肿瘤患者的不良临床结局无关。因此, 前列腺癌细胞 B7-H3 的表达水平可能是识别高侵袭性转移性前列腺癌的有用生物标志物, 这提示了抗 B7-H3 免疫治疗在前列腺癌中的潜在作用。

淋巴细胞激活基因 3 (lymphocyte activation gene-3, LAG-3) 是体内重要的免疫检查点, 在人体免疫系统中起调节平衡的作用。目前, LAG-3 被认为是新一代的免疫治疗靶点。通常 LAG-3 表达于被激活的 T 细胞和 NK 细胞表面以维持免疫反应的稳态, 防止自身免疫性疾病的发生。近年来有研究^[31]发现, LAG-3 在各种类型的肿瘤浸润性淋巴细胞中高表达, 并参与肿瘤的免疫逃逸机制, 提示 LAG-3 可作为判断肿瘤预后的指标和肿瘤治疗的靶点。此外, WANG 等^[32]发现纤维蛋白原样蛋白 1 (recombinant fibrinogen like protein 1, FGL1) 是 LAG-3 的另一主要功能配体, 去除表达 FGL1 基因的结肠癌小鼠的肿瘤生长迟缓; 而且在使用单克隆抗体阻断 FGL1 与 LAG-3 的结合后, 在多种肿瘤的小鼠模型中观测到小鼠抗肿瘤免疫能力增强。这一新发现为肿瘤免疫检查点阻断疗法提供了新思路。

4 免疫检查点抑制剂的副反应

尽管免疫检查点抑制剂可以很好地起到破坏肿瘤细胞所创建的免疫抑制微环境, 增强机体免

疫系统的抗肿瘤能力, 但与此同时过度激活的免疫系统也会引起诸多与免疫相关的不良反应事件的发生, 如肺炎、垂体炎、脑炎等^[33]。其中的细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)和免疫相关不良事件(infusion-related adverse event, irAE)在这些相关不良反应中最为明显。轻度 CRS 表现为体温上升、血压降低、皮肤特异反应及异常的免疫学指标; 重度表现为主要生命系统损害, 甚至可危及生命。这是由于人体免疫细胞发生活化后产生了大量炎症因子, 致使 CRS 的发生。CRS 治疗的管理较为复杂, 因此在临床工作中预防是关键, 要做到谨慎用药、严格控制用药剂量。很大一部分患者在接受免疫检查点抑制剂治疗后会 出现 irAE。应用 CTLA-4 抑制剂产生的不良反应主要表现为器官损害, 其中结肠炎和腹泻等胃肠道反应主要见于伊匹单抗单药治疗。而应用 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗引发的 irAE 则以肺炎的发生最为多见, 消化道反应却很少。其发生机制可能是肿瘤抗原与机体正常组织发生交叉反应所致, 也可能是免疫检查点抑制剂与其他非相关免疫检查点分子直接结合, 致使补体异常激活, 以及自身抗体的产生和炎症诱发因子增加等多种原因^[34]。目前, 针对 irAE 的处理措施多采用类固醇类药物逆转, 但使用过程中必须及时、足量。需要注意的是, PD-1/PD-L1 抑制剂的使用时间越长激发产生新的免疫通路的可能性就越大, 致使新的肿瘤逃逸机制被建立^[35], 为肿瘤免疫治疗带来新的难题。

5 总结与展望

免疫检查点阻断疗法是肿瘤免疫治疗领域中最具潜力的治疗策略之一。但现有数据表明, 其在前列腺癌总体治疗过程中疗效有限。需注意的是, 前列腺癌患者的某些亚群可能会从此法长期获益, 例如具有 dMMR/MSI-H 生物标志物的前列腺癌患者。因此需要继续努力探索新的预测性生物标志物, 识别高敏感患者, 以确定哪些患者对免疫检查点抑制剂更敏感。尽管仍有许多障碍需要克服, 但前列腺癌免疫检查点阻断疗法的前景仍令人鼓舞。目前在免疫检查点抑制剂联合其他治疗、预测生物标志物的识别和新的免疫检查点靶点的确定方面的进展表明, 免疫检查点阻断疗法

将是未来前列腺癌治疗的一种有前途的方法。

参 考 文 献 :

- [1] 中国抗癌协会泌尿男生殖系肿瘤专业委员会微创学组. 中国前列腺癌外科治疗专家共识[J]. 中华外科杂志, 2017, 55(10): 721-724.
- [2] 吴尚融, 刘冉录. 转移性去势抵抗性前列腺癌免疫治疗的现状和研究进展[J]. 中华泌尿外科杂志, 2020, 41(8): 637-640.
- [3] YU I S, WEE K, WILLIAMSON L, et al. Exceptional response to combination ipilimumab and nivolumab in metastatic uveal melanoma: Insights from genomic analysis[J]. Melanoma Res, 2022, 32(4): 278-285.
- [4] REBELLO R J, OING C, KNUDSEN K E, et al. Prostate cancer[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 9.
- [5] 刘慧, 红华, 梁丹艳, 等. 超声造影参数在血清总前列腺特异性抗原 4 ~ 10 μg/L 前列腺疾病良恶性鉴别诊断中的价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(7): 722-725.
- [6] 王雅丽, 红华, 梁丹艳, 等. 前列腺癌超声微钙化特征及超声造影参数与骨转移的相关性[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(9): 921-924.
- [7] 李乾坤, 姜永光. 去势抵抗前列腺癌治疗现状及研究进展[J]. 国际泌尿系统杂志, 2020, 40(3): 553-557.
- [8] 黄健, 刘皓. 转移性前列腺癌新型内分泌治疗现状及进展[J]. 中华泌尿外科杂志, 2021, 42(Z1): 1-5.
- [9] CHONG J T, OH W K, LIAW B C. Profile of apalutamide in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: evidence to date[J]. Onco Targets Ther, 2018, 11: 2141-2147.
- [10] SMITH M R, SAAD F, CHOWDHURY S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 378(15): 1408-1418.
- [11] 林泽鑫, 林欣. 免疫检测点抑制剂及其生物标志物在晚期实体肿瘤中的研究进展[J]. 中国实用医药, 2019, 14(2): 190-193.
- [12] ISAACSSON VELHO P, ANTONARAKIS E S. PD-1/PD-L1 pathway inhibitors in advanced prostate cancer[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2018, 11(5): 475-486.
- [13] ALSAAB H O, SAU S, ALZHRANI R, et al. PD-1 and PD-L1 checkpoint signaling inhibition for cancer immunotherapy: mechanism, combinations, and clinical outcome[J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 561.
- [14] DOTTI G. Blocking PD-1 in cancer immunotherapy[J]. Blood, 2009, 114(8): 1457-1458.
- [15] RUIZ de PORRAS V, PARDO J C, NOTARIO L, et al. Immune checkpoint inhibitors: a promising treatment option for metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(9): 4712.
- [16] TOPALIAN S L, HODI F S, BRAHMER J R, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer[J]. N Engl J Med, 2012, 366(26): 2443-2454.
- [17] ANTONARAKIS E S, PIULATS J M, 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.
- [18] PETRYLAK D P, LORIOT Y, SHAFFER D R, et al. Safety and clinical activity of atezolizumab in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a phase I study[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(12): 3360-3369.
- [19] LE D T, DURHAM J N, SMITH K N, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade[J]. *Science*, 2017, 357(6349): 409-413.
- [20] ANTONARAKIS E S, SHAUKAT F, ISAACSSON VELHO P, et al. Clinical features and therapeutic outcomes in men with advanced prostate cancer and DNA mismatch repair gene mutations[J]. *Eur Urol*, 2019, 75(3): 378-382.
- [21] ABIDA W, CHENG M L, 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.
- [22] BISHOP J L, SIO A, ANGELES A, et al. PD-L1 is highly expressed in Enzalutamide resistant prostate cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(1): 234-242.
- [23] GRAFF J N, BEER T M, ALUMKAL J J, et al. A phase II single-arm study of pembrolizumab with enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing on enzalutamide alone[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e000642.
- [24] BEER T M, KWON E D, DRAKE C G, et al. Randomized, double-blind, phase III trial of ipilimumab versus placebo in asymptomatic or minimally symptomatic patients with metastatic chemotherapy-naïve castration-resistant prostate cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(1): 40-47.
- [25] SLOVIN S F, HIGANO C S, HAMID O, et al. Ipilimumab alone or in combination with radiotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: results from an open-label, multicenter phase I/II study[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(7): 1813-1821.
- [26] de GUILLEBON E, TARTOUR E. 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]. *Oncologie*, 2014, 16(11/12): 607-608.
- [27] FLEM-KARLSEN K, FODSTAD Ø, NUNES-XAVIER C E. B7-H3 immune checkpoint protein in human cancer[J]. *Curr Med Chem*, 2020, 27(24): 4062-4086.
- [28] FLEM-KARLSEN K, FODSTAD Ø, TAN M, et al. B7-H3 in cancer – beyond immune regulation[J]. *Trends Cancer*, 2018, 4(6): 401-404.
- [29] CASTELLANOS J R, PURVIS I J, LABAK C M, et al. B7-H3 role in the immune landscape of cancer[J]. *Am J Clin Exp Immunol*, 2017, 6(4): 66-75.
- [30] AMORI G, SUGAWARA E, SHIGEMATSU Y, et al. Tumor B7-H3 expression in diagnostic biopsy specimens and survival in patients with metastatic prostate cancer[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2021, 24(3): 767-774.
- [31] BURUGU S, GAO D, LEUNG S, et al. LAG-3⁺ tumor infiltrating lymphocytes in breast cancer: clinical correlates and association with PD-1/PD-L1⁺ tumors[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(12): 2977-2984.
- [32] WANG J, SANMAMED M F, DATAR I, et al. Fibrinogen-like protein 1 is a major immune inhibitory ligand of LAG-3[J]. *Cell*, 2019, 176(1/2): 334-347.e12.
- [33] 赵琪, 邱晓华, 陈露露, 等. 恶性肿瘤经免疫检查点抑制剂治疗后并发免疫相关性肺炎临床分析[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2020, 34(7): 683-685.
- [34] 董爽, 胡胜, 蔡茜. 免疫检查点致死性副作用的机制和个体化处理[J]. *中国肿瘤*, 2019, 28(6): 440-444.
- [35] CHAMPIAT S, DERCLE L, AMMARI S, et al. Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(8): 1920-1928.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 孟庭钰, 红华. 前列腺癌免疫检查点阻断治疗的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(1): 45-50.

Cite this article as: MENG T Y, HONG H. Research progress of immune checkpoint blockade therapy for prostate cancer[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(1): 45-50.