

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.04.017

❖ 临床研究 ❖

AR-V7 水平改变与转移性前列腺癌患者应用地塞米松联合阿比特龙治疗的敏感性及其与预后的关系

王超¹, 张峰波², 杨立军¹, 李海立¹, 齐善明¹, 吴嵩¹

(1. 首都医科大学附属北京友谊医院平谷医院泌尿外科, 北京 101200; 2. 首都医科大学附属北京友谊医院泌尿外科, 北京 100050)

【摘要】目的: 探讨雄激素受体剪接变异体 7 (AR-V7) 表达改变与转移性前列腺癌 (mPC) 患者应用阿比特龙联合地塞米松 (AA + D) 治疗的敏感性及其与预后的关系。**方法:** 选取 80 例 mPC 患者为研究对象, 依照免疫组织化学检测结果分为 AR-V7 阳性组 ($n = 29$) 与 AR-V7 阴性组 ($n = 51$), 两组患者均予以 AA + D 治疗。比较两组患者临床病理特征及预后, 分析影响预后的相关因素。**结果:** AR-V7 阳性组病程长于 AR-V7 阴性组 ($P < 0.05$); 舒张压水平、浸润深度、mGPS 评分高于 AR-V7 阴性组 ($P < 0.05$); 肿瘤最大径 ≥ 2 cm、有吸烟史、淋巴结转移患者比例高于 AR-V7 阴性组 ($P < 0.05$)。随访 1 ~ 5 年, AR-V7 阳性组 PFS 及 OS 短于 AR-V7 阴性组 ($P < 0.05$)。多因素 Cox 回归分析显示, T 分期和 AR-V7 阳性是影响 mPC 患者总生存期的独立因素 ($P < 0.05$)。**结论:** AR-V7 表达情况与 mPC 患者的病情严重程度紧密相关, 同时影响地塞米松联合阿比特龙的治疗效果, 可作为衡量 mPC 预后的敏感标志物之一。

【关键词】 转移性前列腺癌; 雄激素受体剪接变异体 7; 无进展生存期; 总生存时间; 预后

【中图分类号】 R697.3 **【文献标志码】** A

Relationship between changes of AR-V7 level and the sensitivity of dexamethasone combined with abiraterone and the prognosis in patients with metastatic prostate cancer

WANG Chao¹, ZHANG Feng-bo², YANG Li-jun¹, LI Hai-li¹, QI Shan-ming¹, WU Song¹

(Department of Urology Surgery, 1. Pinggu Hospital, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 101200; 2. Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

【Abstract】Objective: To investigate the relationship between the expression of androgen receptor splice variant 7 (AR-V7) and the sensitivity of abiraterone combined with dexamethasone (AA + D) and the prognosis in patients with metastatic prostate cancer (mPC). **Methods:** 80 patients with mPC underwent biopsy and were divided into AR-V7 positive group ($n = 29$) and AR-V7 negative group ($n = 51$) according to the results of immunohistochemical method, both groups were treated with AA + D. The clinicopathological features and prognosis of the two groups were compared, and the related factors affecting the prognosis were analyzed. **Results:** The course of disease, greatest tumor diameter ≥ 2 cm, smoking history, diastolic blood pressure level, lymph node metastasis rate, depth of invasion and MGPS score in AR-V7 positive group were higher than those in AR-V7 negative group ($P < 0.05$). After 1-5 years follow-up, PFS and OS in AR-V7 positive group were significantly shorter than those in AR-V7 negative group ($P < 0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that T stage and AR-V7 positive were independent factors affecting the overall survival of mPC patients ($P < 0.05$). **Conclusion:** The expression of AR-V7 is closely related to the severity of mPC patients, and affects the therapeutic effect of dexamethasone combined with abiraterone. It can be used as one of the sensitive markers to measure the prognosis of mPC.

【Key words】 Metastatic prostate cancer; Androgen receptor splice variant 7; Progression free survival; Total survival time; Prognosis

前列腺癌是雄激素依赖性病症, 患者可终身无显著症状, 由于我国对前列腺癌筛查尚未全面普及, 部分患者首次诊断时已成为转移性前列腺癌 (meta-

static prostate cancer, mPC)^[1]。mPC 标准治疗方法是雄激素剥夺疗法 (androgen deprivation therapy, ADT), 能有效降低肿瘤负荷, 改善患者生活质量。

该疗法起初疗效明显,控制效果 12 ~ 24 个月,此后大部分患者会产生 ADT 抵抗,继而进展成致使患者死亡的转移性去势抵抗性前列腺癌 (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)^[2-3]。阿比特龙 (Abiraterone, AA) 可抑制合成雄激素关键性 P450C17 酶,可联用地塞米松 (dexamethasone, D) 治疗 mPC 患者,且疗效显著,能有效减少患者死亡风险^[4-5]。但部分患者仍出现阿比特龙联合地塞米松 (AA + D) 治疗的敏感欠佳,相关机制还未明确。雄激素受体剪接变异体 7 (androgen receptor splice variant 7, AR-V7) 是雄激素受体 (androgen receptor, AR) 中的一类剪接变异体,为持续的活化性转录因子,能不依赖雄激素,激活机体靶基因的转录功能,促进 mPC 患者肿瘤细胞的成长,是有显著特异性的肿瘤标志物^[6-8]。研究^[9]表明,AR-V7 与 AA + D 治疗的抵抗紧密关联,mPC 患者 AR-V7 阳性时治疗较差。本研究旨在探讨 mPC 患者实施 AA + D 治疗的敏感性和 AR-V7 水平改变与 mPC 预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 12 月至 2020 年 12 月首都医科大学附属北京友谊医院平谷医院收治的 80 例 mPC 患者为研究对象,依据免疫组织化学检测分为 AR-V7 阳性组 ($n = 29$) 与 AR-V7 阴性组 ($n = 51$)。其中患者年龄 60 ~ 80 岁;病程 1 ~ 10 年;前列腺特异抗原 (prostate specific antigen, PSA) 为 0.05 ~ 61.84 $\mu\text{g}/(\text{L} \cdot \text{cm}^3)$,游离 PSA (free PSA, fPSA) 为 0.14 ~ 642.18 $\mu\text{g}/\text{L}$,总 PSA (total PSA, tPSA) 为 2.81 ~ 4005.42 $\mu\text{g}/\text{L}$;Gleason 评分 < 7 分 6 例,7 分 28 例,≥ 8 分 46 例;N0 期 25 例,N1 期 32 例,Nx 期 23 例;T3 期 21 例,T4 期 39 例,TX 期 10 例;M0 期 52 例,M1 期 26 例,Mx 期 2 例。纳入标准:(1) 所有患者皆符合 mPC 诊断标准^[10],血睾酮 < 1.7 nmol/L,连续 3 次且每隔 1 周实施前列腺特异性抗原 (Prostate specific antigen, PSA) 检测皆提高,前列腺穿刺的活组织相关病理检查以确诊;(2) 骨骼或软组织等病变呈现进展性;(3) 均予以 AA + D 治疗,治疗期间未改用或加用化疗、放射、免疫及阿帕鲁胺等其他治疗方法;(4) 治疗相关药物无过敏现象且临床资料齐全;(5) 研究由本院伦理委员会审核通过,患者皆签署知情同意书。排除标准:(1) 预算患者生存期低于两年;(2) 既往存在病毒性的肝炎史;(3) 重大心脑血管等脏器病症;(4) 慢性肝脏类病症等;(5) 临床相关资料不齐全。

1.2 方法

1.2.1 AR-V7 检测 穿刺活组织病理检查中所得

的标本进行常规的甲醛固定,然后脱水并包埋,处理完成制作出 4 μm 的切片,采用免疫组织化学染色仪 (型号: BOND-Ma; 厂家: 德国/leica) 检测; EDTA 抗凝剂 (货号: CDCT-E13110800; 厂家: 德国 Dr) 缓冲液维持于 100 $^{\circ}\text{C}$ 修复 20 min, 3% 过氧化氢溶液孵化 25 min, 10% 羊血清于室温进行 1 h 孵育。AR-V7 抗体一抗购于 Cell Signaling Technology, AR-V7 抗体二抗购于上海恒斐生物科技有限公司。所有操作均严格依据试剂盒的说明书进行。

1.2.2 AR-V7 阳性判断 观察光镜下细胞胞质与细胞核产生棕黄色的染色则呈阳性,选取 AR-V7 水平高表达区域加以评估。AR-V7 阳性判断标准: 400 \times 显微镜下放置载体玻片进行观察,每个玻片均随机选择不同的 5 个视野对阳性的细胞率加以计数,并取 5 个值的平均值。阳性的细胞率统计如下^[11]: 阳性细胞数 > 50% 记 4 分, 26% ~ 50% 记 3 分, 11% ~ 25% 记 2 分, 1% ~ 10% 记 1 分; 染色强度统计: 黑色记 3 分, 棕色记 2 分, 淡蓝色记 1 分, 未着色记 0 分; 以上两样评分相加, 无论其染色强度, 判断阳性的细胞数 < 1% 记 (-), 6 ~ 7 分记 (++) , 4 ~ 5 分记 (+ +), 1 ~ 3 分记 (+)。

1.2.3 临床资料收集 (1) 自患者病历资料里提出其基础病史、年龄、体重指数 (BMI)、病程、饮酒史、吸烟史及去势方式等; (2) MRI 对肿瘤分期、肿瘤最大径 ≥ 2 cm、淋巴结转移及浸润深度进行检查; (3) 在 B 超下进行穿刺活检, 病理科的医师依照 Gleason 评分^[11]对活检标本进行评分; (4) 实验室相关数据: 患者进行穿刺前空腹清晨抽其静脉血 5 mL 并离心, 全自动生化分析仪全自动生化分析仪 (型号: Altair 240; 厂家: EKF Diagnostics) 检测 PSA 水平; 选择酶联免疫分析仪 (型号: Feyond-A500; 厂家: 杭州奥盛仪器有限公司) 检测 C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、白蛋白 (albumin, ALB)、血红蛋白 (Hemoglobin; HGB); 动态血压监测仪 (型号: RBP-9000c; 厂家: 瑞光康泰) 检测血压; (5) 行改良格拉斯哥预后评分 (modified Glasgow prog-nostic score, mGPS)^[12]评分标准: CRP ≤ 10 mg/L 记 0 分; CRP > 10 mg/L 而 ALB ≥ 35 g/dL 记 1 分; CRP > 10 mg/L 而 ALB < 35 g/dL 记 2 分。

1.2.4 预后评估 随访 1 ~ 5 年, (1 320.24 \pm 320.34) d, 内容包括 AR-V7 阳性和阴性患者无进展生存期 (Progression free survival, PFS) 及总生存时间 (overall survival, OS)。PFS 指患者首次采取 AA + D 治疗后到病症恶化的时间; OS 指患者首次采取 AA + D 治疗后到无论何因素导致死亡的时间。

1.3 观察指标

(1) mPC 患者 AR-V7 阳性表达情况; (2) 临床

及病理特征;(3)随访预后情况;(4)影响 mPC 患者治疗预后的相关因素。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 24.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,采用 χ^2 检验;相关因素及预测价值采用 Cox 回归模型分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 mPC 患者 AR-V7 阳性表达情况

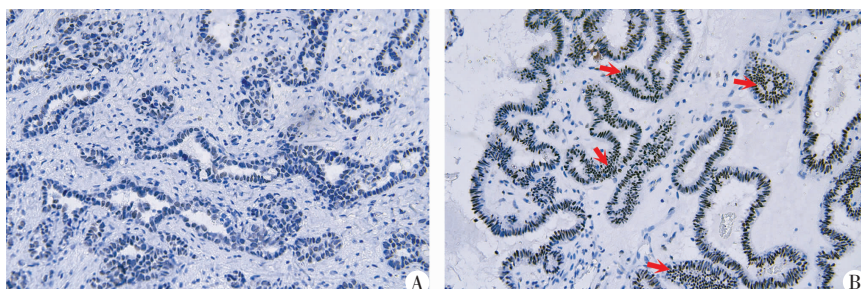


图1 AR-V7 阳性与阴性的免疫组织化学实验结果(400 \times)

A. AR-V7 阴性组织染色图;B. AR-V7 阳性组织染色图 (被染成棕黄色或深棕色的为阳性细胞,红色箭头为典型阳性表达)。

本组 80 例患者中,检出 AR-V7 阳性 29 例(36.25%),AR 阴性 51 例(63.75%)。见图 1。

2.2 两组患者临床及病理特征比较

两组患者年龄、BMI、初次就诊 Gleason 评分最高值、治疗前 PSA 的最高值、饮酒史、去势方式、肿瘤分期、ALB 及 HGB 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。AR-V7 阳性组病程、肿瘤最大径 ≥ 2 cm、吸烟史、舒张压水平、淋巴结转移率、浸润深度、mGPS 评分比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者临床及病理特征比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

| 项目 | AR-V7 阳性组($n=29$) | AR-V7 阴性组($n=51$) | χ^2/t 值 | P 值 |
|--------------------------|---------------------|---------------------|--------------|--------|
| 年龄(岁) | 67.93 \pm 8.95 | 68.24 \pm 8.54 | 0.153 | 0.439 |
| BMI(kg/m ²) | 23.41 \pm 2.58 | 23.58 \pm 2.32 | 0.302 | 0.382 |
| 病程(年) | 6.31 \pm 2.58 | 5.42 \pm 1.83 | 1.797 | 0.038 |
| 初次就诊 Gleason 评分最高值(分) | 8.01 \pm 1.02 | 8.23 \pm 1.05 | 0.910 | 0.183 |
| 治疗前 PSA 的最高值(μ g/L) | 25.83 \pm 8.51 | 25.92 \pm 3.39 | 0.067 | 0.473 |
| 饮酒史(例) | 21(72.41) | 39(76.47) | 0.162 | 0.687 |
| 吸烟史(例) | 24(82.76) | 31(60.78) | 4.155 | 0.042 |
| 舒张压(mmHg) | 88.49 \pm 5.92 | 81.32 \pm 9.35 | 3.722 | <0.001 |
| 有淋巴转移 | 25(86.21) | 32(62.75) | 4.968 | 0.026 |
| 去势方式 | | | 0.501 | 0.479 |
| 手术 | 21(72.41) | 33(64.71) | | |
| 药物 | 8(27.59) | 18(35.29) | | |
| 肿瘤最大径(cm) | | | 3.903 | 0.048 |
| <2 | 16(55.17) | 39(76.47) | | |
| ≥ 2 | 13(44.82) | 12(23.53) | | |
| 肿瘤分期(例) | | | 0.014 | 0.907 |
| III | 6(20.69) | 10(19.61) | | |
| IV | 23(79.31) | 41(80.39) | | |
| 浸润深度(例) | | | 4.287 | 0.038 |
| T1 ~ T2 | 4(13.79) | 18(35.29) | | |
| T3 ~ T4 | 25(86.21) | 33(64.71) | | |
| mGPS 评分(分) | | | 4.506 | 0.032 |
| 0 | 20(68.97) | 45(88.24) | | |
| 1 ~ 2 | 9(31.03) | 6(11.76) | | |
| ALB(g/L) | | | 0.021 | 0.884 |
| ≥ 40 | 16(55.17) | 29(56.86) | | |
| <40 | 13(44.83) | 22(43.14) | | |
| HGB(g/L) | | | 0.104 | 0.747 |
| ≥ 120 | 17(58.62) | 28(54.90) | | |
| <120 | 12(41.38) | 23(45.10) | | |

2.3 两组患者随访预后比较

随访(1 320.24 ± 320.34) d, AR-V7 阳性患者 PFS 及 OS [PFS: (321.84 ± 65.42) d; OS: (620.52 ± 134.31) d] 低于 AR-V7 阴性患者 [PFS: (762.34 ± 83.81) d; OS: (1 260.24 ± 213.12) d], 差异有统计学意义 (PFS: HR = 2.019, 95% CI = 0.568 ~ 7.178, $t = 24.373, P < 0.001$; OS: HR = 1.97, 95% CI = 0.564 ~ 6.885, $t = 14.580, P < 0.001$)。见图 2。

2.4 影响 mPC 患者治疗预后的相关因素

回归分析显示, 检测确诊时的 Gleason 评分、T 分期、tPSA、PSA、AR-V7 可对 mPC 患者治疗预后产

生预测价值; 并用以上因素进行多因素分析, 结果提示, T 分期及 AR-V7 阳性均为不良预后的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 2。

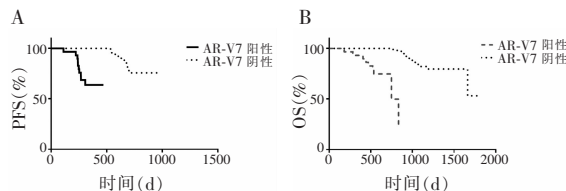


图 2 AR-V7 阳性和 AR-V7 阴性患者 PFS 及 OS
A. 两组患者 PFS 生存曲线比较; B. 两组患者 OS 生存曲线。

表 2 影响 mPC 患者治疗预后的相关因素

| 相关因素 | 单因素分析 | | | 多因素分析 | | |
|---|-------|---------------|-------|-------|---------------|-------|
| | HR 值 | 95% CI | P 值 | HR 值 | 95% CI | P 值 |
| 确诊 Gleason 评分 (≥8 分 / <8 分) | 1.658 | 1.024 ~ 2.678 | 0.043 | 1.228 | 0.598 ~ 2.486 | 0.581 |
| 年龄 (>70 岁或 ≤70 岁) | 0.671 | 0.432 ~ 1.048 | 0.082 | - | - | - |
| N 分期 (N1/N0) | 1.083 | 0.642 ~ 1.784 | 0.768 | - | - | - |
| T 分期 (T4/N3) | 1.841 | 1.104 ~ 3.069 | 0.020 | 2.628 | 1.363 ~ 4.984 | 0.001 |
| M 分期 (M1/M0) | 1.732 | 0.974 ~ 3.123 | 0.064 | - | - | - |
| fPSA (≥14.62 / <14.62 μg/L) | 1.833 | 0.984 ~ 3.391 | 0.056 | - | - | - |
| tPSA (≥110 / <110 μg/L) | 1.621 | 1.031 ~ 2.554 | 0.038 | 0.635 | 0.184 ~ 2.238 | 0.471 |
| fPSA/tPSA (≥12.93 / <12.93 μg/L) | 1.293 | 0.695 ~ 2.361 | 0.425 | - | - | - |
| PSA [≥1.15 / <1.15 μg/(L · cm ³)] | 1.746 | 1.023 ~ 2.998 | 0.041 | 2.728 | 0.763 ~ 9.794 | 0.134 |
| AR-V7 (阳/阴性) | 1.284 | 0.983 ~ 3.452 | 0.001 | 2.859 | 0.842 ~ 5.849 | 0.001 |

3 讨论

前列腺癌是在恶性肿瘤中较高发的一类肿瘤, 患者多为老年男性, 且进展缓慢, 我国前列腺癌患者里约 2/3 患者会发生全身转移, 无法予以放疗或根治性手术治疗。阿比特龙可对睾丸、肾上腺与前列腺相关组织里合成的雄激素进行阻断, 继而有效减少 mPC 患者血液与骨髓内睾酮水平, 在临床常联用中效的糖皮质激素药物强的松治疗化疗前以及化疗失败后 mPC 患者, 疗效较佳^[13-14]。地塞米松与强的松均是肾上腺皮质醇类激素, 皆具有显著抗过敏及抗炎等功效, 但相比强的松而言, 地塞米松半衰期更久、实施等效的剂量所需更少等优势, 患者生存获益的同时改善生活质量^[15-16]。有研究^[17]证实, 治疗 mPC 失败的关键机制可能与 AR-V7 水平处于持续性激活状态有关, 而 AR-V7 水平表达在 mPC 进展期间明显上调。

AR-V7 是由隐蔽性的外显子 3 (cryptic exon 3, CE3) 与连续性 AR 外显子 3、2、1 编码所构成, 其中 CE3 为表达序列相关标签所映射至 AR 的内含子 3 并进行生物信息学相关检测所发现, CE3 含有核定位的序列, 能显著提高配体非依赖相关转录的活性, 当机体雄激素缺乏状况时, AR-V7 能组成同型的异

二聚体及二聚体, 继而激活生化病症进展有关的基因^[18-19]。本研究显示, 80 例患者里 AR-V7 阳性率是 36.25%。说明不是所有 mPC 相关组织皆存在 AR-V7 表达, 且 AR-V7 仅于细胞核内表达, 原因可能是腺癌患者自首次治疗直至进展成 mPC 期间, AR-V7 表达皆有不同程度的提升。前列腺癌发展到 mPC 的机制里发挥最大作用的是雄激素和 AR, 机体正常时雄激素应于细胞质中和 AR 相结合, 从而激活 AR, 接着进到细胞核中产生生物活性; 而 AR-V7 存在 N 端的转录激活区, 能使下游基因生成持续活化及激活, 此时机体维持低量雄激素状况, 但依旧可促使肿瘤发生进展, 且 AR-V7 为前列腺癌相关组织里唯一能通过特异抗体检测出的蛋白表达剪切体, 表达相对最为敏感^[7,20]。虽 AR-V7 在 mPC 患者的治疗方案选择时具有重大价值, 但 AR-V7 对进行 AA + D 治疗的 mPC 患者预测其生存时间是否存在价值, 在临床还未大量证实。本研究中随访 (1 320.24 ± 320.34) d, AR-V7 阳性者 PFS 及 OS 皆显著短于阴性者。说明 AR-V7 和实施治疗的 mPC 患者 PFS 与 OS 存在显著关联, 与黄强等^[21]研究结果具一致。AR-V7 具有结构差异, 缺失 LBD 区域, 故能维持较长时间的活化状态, 并且能通过一定的条件构成二聚体, 然后对 AR 信号相关通路加以激

活,继而支持其下游基因转录;又由于 AR-V7 能对 AR 信号的通路进行直接激活,且对下游的基因表达加以激活,若缺少雄激素,AR-V7 依就能对 AR 信号的通路加以激活,继而在分离癌细胞时起到调节功效,进而对前列腺癌病情进程构成影响。本研究显示,检测确诊时的 Gleason 评分、T 分期、tPSA、PSA、AR-V7 可作 mPC 患者治疗预后所产生的预测价值;多因素分析显示,T 分期与 AR-V7 阳性皆能作 mPC 患者应用 AA + D 治疗敏感性预测因子。其中单因素里 M 分期对患者预后未产生影响,可能和患者 M1 期时的比例过低相关。提示 AR-V7 阳性和 mPC 患者 AA + D 治疗的疗效存在显著关联,且 AR-V7 检测能当成 mPC 患者是否选取 AA + D 治疗关键依据。依照所得检测结果对不同患者进行个性化治疗,能有效避免临床医用资源的浪费,同时使患者获得较佳疗效。

综上,AR-V7 呈阳性表达时患者疗效与预后明显较差,AR-V7 能作 mPC 患者应用 AA + D 治疗敏感性预测因子。本研究相关样本量较低,还需增多样本量的同时随访患者 5 ~ 10 年的总生存率再加以证实。

参考文献

- [1] 张建坤,张航,钱亚娜,等. 前列腺癌患者 Hedgehog 信号通路相关蛋白的表达及其临床意义[J]. 中南医学科学杂志,2021,49(6):691-694.
- [2] Brady L, Kriner M, Coleman I, et al. Inter- and intra-tumor heterogeneity of metastatic prostate cancer determined by digital spatial gene expression profiling[J]. Nat Commun,2021,12(1):1425-1426.
- [3] 彭旭辉,罗红梅,汪翼,等. 前列腺癌分子靶向治疗的研究进展[J]. 中南医学科学杂志,2021,49(2):235-238.
- [4] 马宏,张耀光,吴鹏杰,等. DP 方案治疗 >75 岁转移性去势抵抗性前列腺癌患者的疗效及安全性研究[J]. 中华泌尿外科杂志,2021,42(1):6-11.
- [5] 李鑫钊,刘大闯,梁清,等. 醋酸阿比特龙,多西他赛分别联合泼尼松治疗转移性去势抵抗性前列腺癌疗效比较[J]. 山东医药,2021,61(20):79-81.
- [6] Alhawas L, Amin KS, Salla B, et al. T-LAK cell-originated protein kinase (TOPK) enhances androgen receptor splice variant (ARv7) and drives androgen-independent growth in prostate cancer[J]. Carcinogenesis,2021,42(3):423-435.
- [7] Kiliccioglu I, Bilen CY, Sozen S, et al. Upregulation of potential regulatory signaling molecules correlate with androgen receptor splice variants AR-V7 and AR-V567es in prostate cancer metastasis[J]. Gene,2021,772(10):145377.
- [8] 艾孜麦提·阿不都热合曼,马东升,安恒庆. AR-V7 对前列腺癌细胞增长及 Akt/mTOR 信号通路的影响[J]. 新疆医科大学学报,2021,44(7):765-770.
- [9] 曾浩,倪钰超,赵劲歌. 激素转换在阿比特龙治疗转移性去势抵抗性前列腺癌中的临床探索[J]. 中华泌尿外科杂志,2021,42(1):10-16.
- [10] 中华医学会病理学分会泌尿与男性生殖系统疾病病理学组. 前列腺癌规范化标本取材及病理诊断共识(2021 版)[J]. 中华病理学杂志,2021,50(9):994-1001.
- [11] Hollemans E, Verhoef EI, Bangma CH, et al. Cribriform architecture in radical prostatectomies predicts oncological outcome in Gleason score 8 prostate cancer patients[J]. Mod Pathol,2021,34(1):184-193.
- [12] 宋益挺,杜永辉,赵刚刚. 中性粒细胞与淋巴细胞比和前列腺特异性抗原对前列腺癌发生去势抵抗的预测价值[J]. 癌症进展,2020,18(20):2126-2129.
- [13] 谢喜. 前列腺癌骨转移患者血清 ALP, ICTP, TGF, VEGF, IL-6 检测及其诊断分析[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2020,17(6):89-92.
- [14] Posadas EM, Chi KN, Wit RD, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Antitumor Effect of Apalutamide with Abiraterone Acetate plus Prednisone in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Phase Ib Study[J]. Clin Cancer Res,2020,26(14):3517-3524.
- [15] Dohogne B, Arif-Tiwari H, Bracamonte E, et al. Exceptional response to cyclophosphamide and dexamethasone in a patient with metastatic castrate-resistant prostate cancer and RB1 mutation[J]. Anticancer Drugs,2021,32(3):337-343.
- [16] Ailawadhi S, Sexton R, Lentzsch S, et al. Low-dose versus High-dose Carfilzomib with Dexamethasone (S1304) in Patients with Relapsed-Refractory Multiple Myeloma [J]. Clin Cancer Res,2020,26(15):3969-3978.
- [17] Jem A, Vsb C, Hao G, et al. The splicing modulator sulfonamide indisulam reduces AR-V7 in prostate cancer cells[J]. Bioorg Med Chem,2020,28(20):115712.
- [18] Roggero CM, Jin L, Cao S, et al. A detailed characterization of step-wise activation of the androgen receptor variant 7 in prostate cancer cells[J]. Oncogene,2021,40(6):1-12.
- [19] Goel S, Bhatia V, Kundu S, et al. Transcriptional network involving ERG and AR orchestrates Distal-less homeobox-1 mediated prostate cancer progression[J]. Nat Commun,2021,12(1):5325.
- [20] Francolini G, Loi M, Detti B, et al. Preliminary results of a prospective assessment of Androgen receptor splice variants in mCRPC patients undergoing Androgen Receptor Targeted Agents[J]. J Clin Oncol,2020,38(6):245-246.
- [21] 黄强,冯振华,彭业平,等. 雄激素受体剪接变体 7 与雄激素受体比值预测前列腺癌预后的意义分析[J]. 中国医师进修杂志,2021,44(1):63-67.

(收稿日期:2021-12-07)

修回日期:2022-01-14)