



· 指南与共识 ·

中国前列腺癌患者基因检测专家共识 (2018年版)

中国抗癌协会泌尿男生殖系肿瘤专业委员会前列腺癌学组

[摘要] 随着第二代测序技术(next generation sequencing, NGS)在前列腺癌诊疗中愈加广泛地应用,前列腺癌精准治疗策略已使越来越多的患者受益。目前的研究已表明,对于同源重组修复缺陷的转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)患者,可从奥拉帕利和铂类化疗药物中获益;针对免疫检查点抑制剂PD-1/PD-L1抗体,未经筛选的前列腺癌患者受益有限,然而错配修复缺陷及高度微卫星不稳定型前列腺癌患者则可接受PD-1抑制剂帕博利珠单抗(pembrolizumab)治疗。除提示药物敏感性外,NGS基因检测对于驱动基因突变患者发病风险的预估也起着重要作用。如何利用NGS精准定位可使前列腺癌患者获益的同时避免过度检测,以及针对突变基因进行解读提供后续诊疗建议,从而为中国前列腺癌患者制定个体化的治疗方案是我们每位临床医师面临的重要问题。为此,中国抗癌协会泌尿男生殖系肿瘤专业委员会前列腺癌学组组织专家撰写了本共识,以规范并促进NGS基因检测在前列腺癌诊疗中的应用。

[关键词] 前列腺癌; 第二代测序技术; 基因检测

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2018.08.011

中图分类号: R737.25 文献标识码: A 文章编号: 1007-3639(2018)08-0627-07

Expert consensus on genetic testing in Chinese prostate cancer patients (2018 edition) Prostate Cancer Working Group of China Anti-Cancer Association Genitourinary Cancer Committee

Correspondence to: YE Dingwei E-mail: dwyeli@163.com

[Abstract] With the application of next generation sequencing (NGS) in prostate cancer more widely, more and more patients with prostate cancer have benefited from the precision treatment. Previous studies have revealed that metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients with homologous recombination repair defects can benefit from PARP inhibitor olaparib and platinum-based chemotherapy. As for PD-1/PD-L1, the outcome of unselected cases is limited whereas patients with mismatch repair defects have a positive response to pembrolizumab. In addition, the application of NGS plays an important role in predicting the cancer risk in people with gene mutations. And it is important for every clinician to consider how to precisely locate the patients likely benefitting from NGS, avoiding over-detection and provide advices based on gene mutations. In order to regulate and promote the application of NGS in prostate cancer, China Anti-Cancer Association Genitourinary Cancer Committee composed this expert consensus.

[Key words] Prostate cancer; Next generation sequencing; Genetic testing

随着第二代测序技术(next generation sequencing, NGS)在包括前列腺癌等肿瘤临床诊疗中得到愈发广泛的应用,对NGS在前列腺癌临床应用过程中的检测内容、检测技术、生物信息学分析、数据处理及解读等环节的质量管理提出了更高的要求。国外已出台了诸如《基因检测对遗传性前列腺癌风险评估作用:2017费城前列腺癌会议共识》^[1](以下简称为费城共识)等

共识以规范该技术在前列腺癌诊疗及筛查中的应用,但我国尚无相关共识或指南指导NGS在前列腺癌诊疗实践中的规范应用。结合我国近期出版的《二代测序技术在肿瘤精准医学诊疗中的应用专家共识》^[2]、《基于下一代测序技术的BRCA基因检测流程中国专家共识》^[3],以及国际上前列腺癌的发表数据,本共识将对在前列腺癌患者的诊疗临床实践过程中的NGS检测内容、检测

通信作者: 叶定伟 E-mail: dwyeli@163.com

技术、数据处理及解读给出规范和建议。本共识仅就应用NGS进行已确诊为前列腺癌患者的基因检测作以规范和建议，未涉及包括循环肿瘤细胞（circulating tumor cell, CTC）捕获、雄激素受体剪接变异体7（androgen receptor splicing variant 7, AR-V7）等应用其他技术的前列腺癌相关检测以及未确诊前列腺癌患者的早期筛查性检测。需注意由于目前尚缺乏对我国前列腺癌患者基因突变谱分析的文章和数据发表，未来需进一步结合我国前列腺癌患者的基因突变谱更新共识；同时呼吁建立医院、基因检测实验室（公司）共同

参与的协作数据共享平台或数据库，最终明确中国前列腺癌患者的驱动基因突变谱以及与转移、复发、疗效评估和药物不良反应相关的基因突变信息。

1 适宜进行基因检测的对象

局限型、转移型及转移性去势抵抗性前列腺癌（metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC）患者的基因突变图谱及发生率可能不同^[4]，结合前列腺癌临床实践流程及药物研发现状，符合表1的前列腺癌（特别是mCRPC）患者应考虑进行NGS基因突变检测。

表 1 适宜进行基因检测的前列腺癌患者

有无家族史	患者情况	推荐指南共识
-	经确诊的mCRPC患者	费城共识及《NCCN临床实践指南：前列腺癌》（2018.V3）
-	经确诊的转移性前列腺癌患者	《NCCN临床实践指南：遗传家族高风险评估-乳腺癌和卵巢癌（2019.V2）》
有	对于任意发病年龄的前列腺癌患者（Gleason \geq 7分），有1位任意发病年龄的卵巢癌、胰腺癌或转移性前列腺癌，或发病年龄小于50岁的乳腺癌直系亲属，或有2位任意发病年龄的乳腺癌或前列腺癌（任意级别）直系亲属	《NCCN临床实践指南：遗传家族高风险评估-乳腺癌和卵巢癌（2019.V2）》
有	2位及以上同系亲属具有疑似遗传性卵巢癌-乳腺癌综合征、遗传性前列腺癌综合征及林奇综合征家族史的前列腺癌患者	费城共识
-	有胰腺癌病史；患者肿瘤组织检测发现肿瘤发病风险相关基因变异而缺乏胚系验证	《NCCN临床实践指南：遗传家族高风险评估-乳腺癌和卵巢癌（2019.V2）》

NCCN: 美国国立综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network）

2 检测内容

虽然通过NGS发现约90%的mCRPC患者存在具有临床价值的突变^[5]，但是受限于药物研发及药物在前列腺癌患者临床研究中的证据，针对前列腺癌患者的NGS基因检测应在增加受检者获益及避免过度检测中寻找平衡。《二代测序技术在肿瘤精准医学诊疗中的应用专家共识》建议检测应包含国际、国内指南中明确指定、美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）/中国国家药品监督管理局（China National Drug Administration, CNDA）批准的适应证相关的临床分型基因突变，还应纳入正在开展的任何期别（I~III期）临床实验中的药物相关靶点、已完成或即将开展的临床试验的入组标准中包括的药物靶点及其他肿瘤指南中推荐的药物靶点。有限基

因数量的Panel则可能导致治疗、遗传相关基因突变信息遗漏并增加受试者后续检测费用及样本损耗。因此本共识建议针对不同遗传背景及检测目的的受检者，应根据实际需要进行检测Panel的筛选，检测Panel和检测流程应在临床应用前进行充分的性能分析评估。其中，国际指南、共识及大型临床研究均发现，同源重组修复（homologous recombination repair, HRR）缺陷的前列腺癌患者可能对多聚（ADP-核糖）聚合酶 [poly（ADP-ribose）polymerase, PARP] 抑制剂如奥拉帕利（olaparib）和铂类化疗药物敏感；而同源重组修复功能正常的前列腺癌患者对奥拉帕利的响应有限。再者，对于目前受到广泛关注的免疫检查点抑制剂PD-1/PD-L1抗体，临床试验报道，未经筛选的前列腺癌患者受益有限；NCCN指南建议通过

检测错配修复及微卫星不稳定性筛选出的错配修复缺陷 (mismatch repair deficiency, dMMR) 及高度微卫星不稳定性 (microsatellite instability-high, MSI-H) 型前列腺癌患者再考虑帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 治疗 (表2)。基因检测的必要性等级说明见表3。

2.1 BRCA2、BRCA1及ATM基因

一项在2 019例受试者中进行的研究发现, 携带胚系BRCA1/2基因突变与更具侵袭性、更高概率的淋巴结、远端转移发生及更短的生存时间相关^[6]。除与预后关系明确外, 携带同源重组修复基因突变可能提示对铂类及PARP抑制剂敏感。在去势抵抗性前列腺癌患者中进行的PARP抑制剂奥拉帕利疗效评价的II期临床研究中, 总人群的反应率为33%; 而在其中16例携带DNA修复基因突

变的患者中, 有14例 (88%) 患者经奥拉帕利治疗后缓解^[7]。《NCCN前列腺癌临床实践指南》(2018.V4) 指出, 通过检测BRCA1、BRCA2、ATM、PALB2及FANCA等DNA同源重组修复基因的胚系与体细胞基因突变, 可以指导早期的铂类化疗药物使用以及参与包括PARP抑制剂等临床试验。来自其他国家的研究^[8]报道, 携带BRCA2胚系突变的mCRPC患者比例为5%~9%, 携带ATM胚系突变的患者比例约为2%, 携带BRCA1胚系突变的患者数量约为1%; 但中国前列腺癌患者携带BRCA2、ATM及BRCA1胚系突变的数量分析研究较为匮乏, 在22例中国转移性前列腺癌受试者中发现4例 (18.8%) 携带BRCA1/2及ATM基因胚系突变^[9]。但由于入组人数较少, 该数据可能与真实比例存在差异 (表4)。

表2 推荐前列腺癌患者进行的基因变异检测内容

基因	患者情况	家族史	胚系/体系 [#]	等级判定
BRCA2 BRCA1	前列腺癌	有明确BRCA1/2基因相关肿瘤家族史 [*] ; 已知家族携带BRCA1/2基因致病突变; 肿瘤细胞检测发现BRCA1/2基因致病突变未进行胚系验证	胚系	A
MMR基因 (MLH1、MSH2、PMS2、MSH6 及EPCAM)	前列腺癌	符合阿姆斯特丹标准或中国人林奇综合征家系标准 [△] ; 已知家族携带MMR基因致病突变; 肿瘤细胞检测发现MMR基因致病突变未进行胚系验证	胚系	A
BRCA2、BRCA1、ATM、PALB2及FANCA	mCRPC	-	体系+胚系	A
MMR基因 (MLH1、MSH2、PMS2、MSH6 及EPCAM)	mCRPC	-	体系+胚系	A
HOXB13	前列腺癌	家族遗传性前列腺癌	胚系	B
其他DNA错配修复通路基因 (CHEK2、 CDK12、RAD51D、ATR、NBN、GEN1、 MRE11A、BRIP1及FAM175A)	mCRPC	-	体系+胚系	C
与已上市药物敏感性相关基因 (AR、 ETS、BRAF、PTEN、RB1、CDKN1B、 CDKN2A、CDKN2B、CCND1、PIK3CA、 PIK3CB、PIK3R1、AKT1、AKT3及RAF1)	mCRPC	-	体系	C
其他与靶向药物无直接或间接关联的基因	mCRPC	-	体系	D

[#]: 胚系是指利用血液或唾液等进行的基因突变检测, 不包含体细胞基因突变; 体系是指利用肿瘤组织 (优先) 或血液循环肿瘤DNA进行的基因检测。^{*}: BRCA1/2基因相关肿瘤包括乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌及胰腺癌; [△]: 阿姆斯特丹标准或中国人林奇综合征家系标准详见《遗传性结直肠癌临床诊治和家系管理中国专家共识》

表3 前列腺癌基因检测的必要性等级说明

等级	检测必要性等级说明
A	该基因突变作为FDA/CFDA批准于前列腺癌治疗方法的敏感或耐药的生物标志物。 经前列腺癌专业指南、共识（如NCCN指南、费城共识）判定，该基因突变是特定治疗方法在前列腺癌中的敏感或耐药的生物标志物，具有明确检测意义，且该基因突变或扩增在前列腺癌中具有一定的发生率。 经前列腺癌专业指南、共识（如NCCN指南、费城共识）判定在特定癌种中的预后生物标志物。
B	经高质量临床研究证实且有该领域专家认可，检测该基因突变是治疗方法在前列腺癌中的敏感或耐药的生物标志物。 经过专业指南（如NCCN指南、费城共识）判定，该基因突变是治疗方法在前列腺癌中的敏感或耐药的生物标志物，具有明确检测意义，但该基因突变在前列腺癌患者中发生率较低。 经高质量临床研究证实该突变是治疗方法在前列腺癌中的预后生物标志物。
C	该基因突变作为FDA/CFDA批准治疗方法或专业协会判定该基因是特定治疗方法其他癌种（非前列腺癌）中的敏感或耐药的生物标志物； 基因突变是临床试验的纳入或排除标准的生物标志物； 有与该基因相关的靶向药物在前列腺癌中开展临床试验（不论期别）； 较高质量的临床研究发现的具有临床意义的基因突变，但与特定治疗方法的相关性有待进一步证实。
D	基于患者报道、临床前研究、生物学功能及少量样本的研究，该基因突变显示对潜在治疗方法敏感或耐药，或对前列腺癌患者预后产生影响； 该基因暂无潜在靶向治疗方法或暂无与该基因相关的靶向治疗在前列腺癌中开展的临床试验（不论期别）。

注：前列腺癌基因检测的必要性等级判断结合了对临床实践指导性以及基因突变的发生率

表4 PARP抑制剂及铂类药物对前列腺癌患者的疗效评估

患者情况	相关受试者例数	疗效评价
HRR突变型mCRPC	16	接受奥拉帕利治疗，14例患者响应该治疗，响应率为88%，其中包括4例携带 <i>BRC A2</i> 基因体细胞突变，3例携带 <i>BRC A2</i> 基因胚系突变，2例 <i>ATM</i> 基因胚系与2例体细胞基因突变患者 ^[7] 。
HRR突变型mCRPC	21	研究纳入的HRR突变型mCRPC患者中11例接受奥拉帕利联合阿比特龙治疗，10例接受阿比特龙治疗，两组经影像学检查PFS分别为13.8和8.2个月（HR=0.65，95%CI：0.44~0.97）。
<i>BRC A1/2</i> 基因胚系突变型mPC	8	8例患者中7例为 <i>BRC A2</i> 基因胚系突变，1例为 <i>BRC A1</i> 基因胚系突变，接受奥拉帕利治疗，客观缓解率为50%（95%CI：15.7~84.3） ^[11] 。
<i>BRC A2</i> 基因突变型mCRPC	8	接受卡铂为基础的治疗，其中8例携带 <i>BRC A2</i> 基因突变的患者中有6例（75%）在12周内经历了前列腺特异性抗原下降>50%，而非携带患者中仅17%（23/133）在12周内出现前列腺特异性抗原下降>50%（ <i>P</i> <0.01） ^[12] 。

2.2 其他同源重组修复基因

除*BRC A1/2*及*ATM*基因外，在转移性前列腺癌患者中还检出*CHEK2*、*RAD51D*、*ATR*、*NBN*、*GEN1*、*MRE11A*、*BRIP1*及*FAM175A*等DNA修复基因胚系突变。在转移性、局部高风险及中低风险前列腺癌中携带DNA修复基因胚系突变的比例为11.8%、6.0%和2.0%^[8]。导致DNA修复缺陷的相关基因的胚系突变和体细胞基因突变，均可能增加对铂类药物和PARP抑制剂的敏感性^[7]，但由于入组人数有限，上述基因具体突变与疗效的相关性有待进一步临床验证。

2.3 错配修复基因

既往数据报道，免疫检查点抑制剂在前列腺癌或CRPC患者中疗效不佳^[13-14]。PD-1抗体帕博利珠单抗已于2017年5月获得美国FDA批准用于不可切除或转移性dMMR或MSI-H实体瘤。多项研究中纳入的有限数量的dMMR或MSI-H型前列腺癌患者均显示对帕博利珠单抗有较好的敏感性（表5）。

国际数据报道前列腺癌患者中dMMR及MSI-H患者比例为2%~5%^[5,16]，另有研究报道约3%的前列腺癌患者携带*MSH2*（2%）、*MLH1*

(1%)、*MSH6* (1%) 及 *PMS2* (<1%) 体细胞基因突变, 携带上述基因突变的患者往往具有最高的总体基因突变数量^[4]。NCCN指南推荐mCRPC进行MSI及MMR检测, 如确诊为MSI-H或dMMR, mCRPC患者可以在后线考虑采用帕博利珠单抗治疗(2B类), 同时需要进行遗传咨询及考虑林奇综合征的相关基因检测, 进一步的

胚系MMR基因胚系突变检测可以明确遗传性。考虑到先行免疫组织化学或MSI再根据结果决定行胚系突变检测的时间比较久, 对于符合阿姆斯特丹标准或中国人林奇综合征家系标准(详见《遗传性结直肠癌临床诊治和家系管理中国专家共识》)、且有意愿将胚系突变检测前置的前列腺癌患者可以考虑直接进行胚系突变检测^[18]。

表5 PD-1抗体对前列腺癌患者的药效研究

患者情况	相关受试者例数	疗效评价
dMMR或MSI-H型mCRPC	2	1例患者部分缓解, 1例患者疾病稳定超过9个月 ^[15] 。
dMMR型mCRPC	1	完全缓解 ^[16] 。
无内脏转移性CRPC	10	10例患者中有3例前列腺特异性抗原缓解, 其中有2例为部分缓解; 4例为疾病稳定, 剩余3例患者无临床获益。2例部分患者中有1例为MSI-H ^[17] 。

2.4 其他基因

除同源重组修复基因及DNA错配修复通路相关基因, 研究发现前列腺癌患者中还会出现包括*AR*、*PTEN*、*TP53*、*PI3K*信号通路(*PIK3CA*、*PIK3R1*、*AKT1*及*AKT3*)、*WNT*信号通路(*APC*、*CTNNB1*及*RNF43*)、细胞周期通路(*RB1*、*CCND1*、*CDKN2A/B*、*CDKN1B*及*CDK4*)、*MAPK*信号通路(*BRAF*、*HRAS*及*K-ras*)以及染色体重塑信号通路(*KMT2A*、*KMT2C*、*KMT2D*及*KDM6A*)等基因突变, 但是由于药物研发及相关靶向药物在前列腺癌临床应用中的证据有限, 对上述基因突变检测的重要性有待进一步临床验证。

其中, *AR*基因突变和扩增值得关注。*AR*基因在局限性、转移性非去势抵抗及mCRPC患者中的突变/扩增率分别为2%、4%和52%^[4], 提示其可能是形成CRPC的关键机制之一^[19]。相较于正常*AR*基因拷贝数的患者, *AR*基因扩增患者可能对阿比特龙和恩杂鲁胺不敏感, 而位于配体结合域(ligand-binding domain, LBD)的多种突变均显示了对包括阿比特龙等不同雄激素阻断治疗(androgen deprivation therapy, ADT)药物的耐药性^[20-21]。*AR*基因突变或扩增能否独立或结合AR-V7检测判断对内分泌治疗药物敏感性和指导临床治疗实践尚有待进一步临床确认。

多项研究报道在家族性遗传前列腺癌患者中发现*HOXB13*基因(主要是热点G84E)突变^[22-23]; 但是基于中国前列腺癌遗传学联合会中前列腺癌患者的研究数据, 在671例受检者中仅有3例携带*HOXB13*基因突变($P<0.05$), 且突变为G135E而非高加索人中的G84E热点。费城共识提出需要对与遗传性前列腺癌相关的*HOXB13*基因进行检测(支持率为95%), 但结合其在中国患者中的发生率及靶向治疗相关性, 本共识建议在综合受检者前列腺癌家族史后考虑*HOXB13*基因突变检测的意义。

3 NGS检测流程的规范

NGS检测的全部流程包括从符合送检要求的样本中提取DNA、其后基于杂交捕获或扩增子建库方法进行文库构建, 将构建好的文库在NGS平台上进行测序, 数据量需达到符合要求的测序深度; 对于不同类型突变(包括单碱基变异、插入或缺失、拷贝数变异和大片段重排)采用特定生物信息学分析方法进行分析和注释, 最后对检测发现的基因突变信息进行解读和出具临床报告。送检样本及全部检测和分析报告流程应符合《临床分子病理实验室二代基因检测专家共识》、《二代测序技术在肿瘤精准医学诊疗中的应用专家共识》及《基于下一代测序技术的*BRCA*基因检测流程中国专家共识》等共识基本要求并应配

备完善的标准操作流程及独立的质量控制程序。

参与本共识讨论和审定的专家 (按姓氏笔画排序):

王晓民 哈尔滨医科大学附属第四医院
 邓耀良 广西医科大学附属第一医院
 叶定伟 复旦大学附属肿瘤医院
 史本康 山东大学齐鲁医院
 邢金春 厦门大学附属第一医院
 朱刚 北京和睦家医院
 朱绍兴 浙江省肿瘤医院
 朱耀 复旦大学附属肿瘤医院
 齐隽 上海交通大学医学院附属新华医院
 孙兆林 贵州省人民医院
 李传洪 西藏自治区人民医院
 李军 甘肃省肿瘤医院
 何朝宏 郑州大学附属肿瘤医院
 邹青 江苏省肿瘤医院
 陈捷 南昌大学第一附属医院
 郑祥义 浙江大学医学院附属第一医院
 居正华 福建省肿瘤医院
 胡志全 华中科技大学同济医学院附属协和医院
 袁建林 空军军医大学西京医院
 徐勇 天津医科大学第二附属医院
 高平生 宁夏回族自治区人民医院
 靳风烁 陆军军医大学大坪医院
 廖洪 四川省肿瘤医院
 潘铁军 广州军区武汉总医院
 魏少忠 湖北省肿瘤医院

执笔专家:

朱耀

[参 考 文 献]

- [1] GIRI V N, KNUDSEN K E, KELLY W K, et al. Role of genetic testing for inherited prostate cancer risk: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2017 [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(4): 414-424.
- [2] 中国临床肿瘤学会肿瘤标志物专家委员会, 中国肿瘤驱动基因分析联盟. 二代测序技术在肿瘤精准医学诊疗中的应用专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2018, 98(26): 2057-2065.
- [3] 《基于下一代测序技术的BRCA基因检测流程中国专家共识》编写组. 基于下一代测序技术的BRCA基因检测流程中国专家共识 [J]. 中华病理学杂志, 2018, 47(6): 401-406.
- [4] ABIDA W, ARMENIA J, GOPALAN A, et al. Prospective genomic profiling of prostate cancer across disease states reveals germline and somatic alterations that may affect clinical decision making [J]. JCO Precis Oncol, 2017, 1(1): 1-16.
- [5] ROBINSON D, VAN ALLEN E M, WU Y M, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer [J]. Cell, 2015, 162(2): 454-454.
- [6] CASTRO E, GOH C, OLMOS D, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(14): 1748-1757.
- [7] MATEO J, CARREIRA S, SANDHU S, et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer [J]. N Engl J Med, 2015, 373(18): 1697-1708.
- [8] PRITCHARD C C, MATEO J, WALSH M F, et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer [J]. N Engl J Med, 2016, 375(5): 443-453.
- [9] NA R, ZHENG SL, HAN M, et al. Germline mutations in ATM and BRCA1/2 distinguish risk for lethal and indolent prostate cancer and are associated with early age at death [J]. Eur Urol, 2017, 71(5): 740-747.
- [10] CLARKE N, WIECHNO P, ALEKSEEV B, et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2018, 19(7): 975-986.
- [11] KAUFMAN B, SHAPIRA-FROMMER R, SCHMUTZLER R K, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(3): 244-244.
- [12] POMERANTZ M M, SPISAK S, JIA L, et al. The association between germline BRCA2 variants and sensitivity to platinum-based chemotherapy among men with metastatic prostate cancer [J]. Cancer, 2017, 123(18): 3532-3539.
- [13] 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.
- [14] KWON E D, DRAKE C G, SCHER H I, et al. 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]. Lancet Oncol, 2014, 15(7): 700-712.
- [15] HANSEN A R, MASSARD C, OTT P A, et al. Pembrolizumab for advanced prostate adenocarcinoma: findings of the KEYNOTE-028 study [J]. Ann Oncol, 2018, 29(8): 1807-1813.
- [16] 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.
- [17] GRAFF J N, ALUMKAL J J, DRAKE C G, et al. Early evidence of anti-PD-1 activity in enzalutamide-resistant prostate cancer [J]. Oncotarget, 2016, 7(33): 52810-52810.
- [18] 中国抗癌协会大肠癌专业委员会遗传学组. 遗传性结直肠癌

- 癌临床诊治和家系管理中国专家共识 [J]. 实用肿瘤杂志, 2018, 33(1): 3-16.
- [19] SPRATT D E, ZUMSTEG Z S, FENG F Y, et al. Translational and clinical implications of the genetic landscape of prostate cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(10): 597.
- [20] ANNALA M, VANDEKERKHOVE G, KHALAF D, et al. Circulating tumor DNA genomics correlate with resistance to abiraterone and enzalutamide in prostate cancer [J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(4): 444-457.
- [21] WYATT A W, AZAD A A, VOLIK S V, et al. Genomic alterations in cell-free DNA and enzalutamide resistance in castration-resistant prostate cancer [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(12): 1598-1606.
- [22] EWING C M, RAY A M, LANGE E M, et al. Germline mutations in *HOXB13* and prostate-cancer risk [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(2): 141-149.
- [23] KARLSSON R, ALY M, CLEMENTS M, et al. A population-based assessment of germline *HOXB13* G84E mutation and prostate cancer risk [J]. *Eur Urol*, 2014, 65(1): 169-176.
- [24] LIN X, QU L, CHEN Z, et al. A novel germline mutation in *HOXB13* is associated with prostate cancer risk in Chinese men [J]. *Prostate*, 2013, 73(2): 169-175.
- (收稿日期: 2018-07-01 修回日期: 2018-07-30)