

CDK12 突变型前列腺癌的单中心临床病理特征分析

樊俊杰, 蒋 凡, 贺大林, 李 磊, 谢宏俊, 田 鸽, 吴开杰

基金项目: 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金项目(编号:320.6750.2020-14-11)

作者单位: 710061 陕西, 西安交通大学第一附属医院泌尿外科(樊俊杰, 蒋 凡, 贺大林, 李 磊, 谢宏俊, 田 鸽, 吴开杰); 721300 陕西, 宝鸡市中心医院泌尿外科(樊俊杰)

作者简介: 樊俊杰(1994-), 男, 医学硕士, 住院医师, 研究方向: 泌尿系肿瘤临床诊治。E-mail: 799042085@qq.com

通讯作者: 吴开杰(1982-), 男, 医学博士, 副主任医师, 研究员, 博士研究生导师, 研究方向: 泌尿系肿瘤临床诊治及基础研究。E-mail: kaijie_wu@163.com



吴开杰, 医学博士, 西安交通大学第一附属医院泌尿外科副主任医师, 研究员, 博士研究生导师, 美国德州大学西南医学中心访问学者。现任欧洲泌尿外科协会会员, 美国癌症协会会员, 美国基础泌尿外科研究学会会员, 国家自然科学基金一审专家, 中华医学会泌尿外科分会青年委员, 中国研究型医院学会泌尿外科专委会青年委员, 陕西省性学会青年专家委员会副主任委员等。擅长膀胱癌、前列腺癌等下尿路肿瘤的机器人、腹腔镜或内窥镜微创手术, 对其早期诊断、根治性手术、淋巴结清扫及多学科综合治疗等积累了丰富的诊治经验。担任核心期刊《中华肿瘤防治杂志》《现代肿瘤医学》《中国医学伦理学》《国际泌尿系统杂志》编

委兼审稿专家,《现代泌尿外科杂志》主编助理兼审稿专家。主持国家自然科学基金、国家重点研发计划等各级科研项目 8 项, 以第一作者或通讯作者先后在 *Clinical Cancer Research*、*Oncogene* 等杂志发表 SCI 收录论文 38 篇, 编写英文专著 2 部, 获国家专利 7 项。

【摘要】 目的 探讨细胞周期依赖性蛋白 12(CDK12)突变型前列腺癌的临床病理特征、突变类型及治疗方式。**方法** 报告 10 例 CDK12 突变型前列腺癌患者的临床病理特征、基因检测结果和随访资料, 复习相关文献并进行讨论。**结果** 10 例患者平均确诊年龄为 (66.60 ± 6.80) 岁, 平均血清前列腺特异性抗原为 652.19 ng/ml , 并且穿刺 Gleason 评分均 ≥ 8 分, 8 例患者确诊时已出现远处转移。此外, 6 例患者的 CDK12 突变发生在去势抵抗阶段。**结论** CDK12 突变型前列腺癌恶性程度较高且易进展至去势抵抗, 该部分患者可能会从铂类化疗、聚 ADP 核糖聚合酶(PARP)抑制剂或免疫治疗中获益。

【关键词】 前列腺癌; 细胞周期依赖性蛋白 12 突变; 临床病理特征; 治疗; 预后
【中图分类号】 R 737.25 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2021)07-0663-05
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.07.06

Analysis of the clinicopathological characteristics of CDK12-mutant prostate cancer in a single center FAN Jun-jie, JIANG Fan, HE Da-lin, et al. Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Shanxi 710061, China

【Abstract】 Objective To investigate the clinicopathological characteristics, types of mutation and treatment methods of cell cycle-dependent kinase 12(CDK12)-mutant prostate cancer(PCa). **Methods** The clinicopathological characteristics, gene mutation results and follow-up data of 10 patients with CDK12-mutant PCa were reported, and the related literature was reviewed and discussed. **Results** The mean age of the 10 patients with a definite diagnosis was (66.60 ± 6.80) years, and their mean serum prostate-specific antigen was 652.19 ng/ml , and their Gleason scores of puncture were more than or equal to 8 points. Of the 10 patients, eight had distant metastasis at the time of diagnosis. In addition, CDK 12 mutation occurred in castration-resistant stage in 6 patients. **Conclusion** Patients with CDK12-mutant PCa, which has a high degree of malignancy and is prone to castration-resistant stage, may benefit from platinum-based chemotherapy, poly ADP-ribose polymerase(PARP) inhibitors or immunotherapy.

【Key words】 Prostate cancer(PCa); Cell cycle-dependent kinase 12(CDK12) mutation; Clinicopathological characteristics; Treatment; Prognosis

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是男性泌尿生殖系统中最常见的恶性肿瘤之一,具有高度异质性。血清前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA)、肿瘤分期及 Gleason 评分是既往评估疾病恶性程度及预测进展风险最常用的指标之一,但其并不能识别疾病深层次的分子改变,进而无法实现个体精准化治疗,因此,需要探索预测 PCa 恶性程度的分子标志物以便于更好地指导临床决策。细胞周期依赖性蛋白 12(cell cycle-dependent kinase 12, CDK12)是一种主要参与细胞周期调控、前体 mRNA 剪接及 DNA 损伤同源重组修复等过程的重要转录因子,其突变与肿瘤的发生、发展密切相关。既往研究指出 CDK12 缺失突变的高级别浆液性卵巢癌患者对铂类药物和聚 ADP 核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)抑制剂治疗敏感^[1-3]。同时也有研究指出在原发性乳腺癌当中,CDK12 的过表达与疾病的恶性程度呈正相关,故而 CDK12 可能是乳腺癌的一种致癌因子和预后生物标志物^[4-5]。此外,近年来也有多项研究报道指出 CDK12 在 PCa 的发生、发展中扮演着重要的角色,但目前国内关于该方面的报道匮乏,笔者拟通过回顾性分析本科既往接受二代基因组测序(next-generation sequencing, NGS)并提示存在 CDK12 突变 PCa 患者的临床病理资料并复习相关文献,以提高泌尿外科医师对 CDK12 突变 PCa 的认识和治疗水平。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性收集西安交通大学第一附属医院泌尿外科 2018 年 1 月至 2020 年 12 月期间就诊的所有 PCa 患者临床病理资料。纳入标准:(1)经前列腺穿刺活检确诊为 PCa;(2)接受 NGS 并检测且结果提示存在 CDK12 突变。排除标准:临床病理资料不完整。根据纳入及排除标准,最终本研究共纳入 10 例 PCa 患者。

1.2 治疗方法 10 例患者中 8 例患者在确诊时已发生远处转移。4 例患者初始接受内分泌治疗[醋酸戈舍瑞林(阿斯利康制药有限公司,国药准字 J20160052)3.6 mg 皮下注射 1 次/月,比卡鲁胺片(阿斯利康制药有限公司,国药准字 J20150050)50 mg 口服 1 次/d]联合 6 周期多西他赛[赛诺菲(杭州)制药有限公司,国药准字 H20140944]化疗(75 mg/m²,静脉输液,1 次/3 周)。3 例患者初始行单一内分泌治疗(醋酸戈舍瑞林 3.6 mg 皮下注射 1 次/月,比卡鲁胺片 50 mg 口服 1 次/d)。1 例患者初始行盆腔放疗(70 Gy/35 次)联合内分泌治疗(醋酸戈舍瑞林 3.6 mg 皮下注射 1 次/月,比卡鲁胺片 50 mg 口服 1 次/d)。2 例确诊时未出现转移的患者中,1 例接受新辅助内分泌治疗(醋酸戈舍瑞林 3.6 mg 皮下注射 1 次/月,比卡鲁胺片 50 mg 口服 1 次/d)联合 4 周期多西他赛化疗(75 mg/m²,静脉输液,1 次/3 周)后行前列腺癌根治术;另 1 例患者仅行内分泌治疗(醋酸戈舍瑞林 3.6 mg 皮下注射 1 次/月,比卡鲁胺片 50 mg 口服 1 次/d)。

1.3 基因检测方法 10 例患者均接受上海仁东医学检验所提供的 PCa 精准诊疗 66 基因检测。其中 3 例患者采用穿刺或根治术后病理切片进行基因检测,7 例患者采用血浆标本进行基因检测。主要用目标区域捕获联合 NGS 对 CDK12 的全部外显子及其部分内含子区域进行捕获测序,在 DNA 水平上分析相关基因的点突变、插入缺失、重排、拷贝数等突变形式。

2 结果

2.1 10 例患者确诊时临床特征及初始治疗方式 10 例患者平均确诊年龄为(66.60 ± 6.80)岁,平均血清 PSA 为 652.19 ng/ml,并且穿刺 Gleason 评分均 ≥ 8 分,8 例患者确诊时已出现远处转移。10 例患者确诊时临床特征及初始治疗方式见表 1。

表 1 10 例患者确诊时临床特征及初始治疗方式

病例序号	确诊时年龄(岁)	确诊时 PSA (ng/ml)	确诊时临床分期	MRI 检查结果	穿刺 Gleason 评分(分)	初始治疗方式
1	64	236.8	T _{3b} N ₁ M _{1b}	前列腺癌侵犯双侧精囊腺并盆腔多发肿大淋巴结	4+5	内分泌治疗联合多西他赛
2	74	37.51	T _{2c} N ₀ M _{1b}	前列腺癌,盆腔未见肿大淋巴结	4+4	内分泌治疗
3	69	1392.00	T _{3b} N ₀ M _{1b}	前列腺癌侵犯双侧精囊腺	5+5	内分泌治疗联合多西他赛
4	72	10.45	T _{3b} N ₀ M ₀	前列腺癌侵犯双侧精囊腺	4+5	新辅助内分泌化疗+前列腺癌根治术
5	60	3780.00	T _{3b} N ₀ M _{1b}	前列腺癌侵犯右侧精囊腺,骨盆多发骨转移灶	4+5	内分泌治疗
6	67	36.22	T _{3b} N ₀ M ₀	前列腺癌侵犯双侧精囊腺	4+4	内分泌治疗

续表 1

病例 序号	确诊时年龄 (岁)	确诊时 PSA (ng/ml)	确诊时 临床分期	MRI 检查结果	穿刺 Gleason 评分 (分)	初始治疗方式
7	68	300.00	T ₄ N ₁ M _{1b}	前列腺癌侵犯膀胱颈部并向膀胱内生长可能,突破前列腺包膜侵犯直肠周围筋膜,盆腔可见多发肿大淋巴结	4+4	放疗+内分泌治疗
8	70	25.48	T _{3b} N ₀ M _{1b}	前列腺癌侵犯双侧精囊腺	5+4	内分泌治疗
9	71	695.40	T ₄ N ₁ M _{1b}	前列腺癌侵犯双侧精囊腺及膀胱颈部,盆腔淋巴结多发转移	5+4	内分泌治疗联合多西他赛
10	51	8.10	T _{2c} N ₁ M ₁	前列腺癌,盆腔多发淋巴结转移	4+4	内分泌治疗联合阿比特龙

2.2 10 例患者 CDK12 基因突变情况分析结果

6 例患者发现 CDK12 突变时为转移性去势抵抗型前列腺癌 (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC), 4 例患者为激素敏感型前列腺癌 (hormone-sensitive prostate cancer, HSPC), 并且其中 1 例为胚系突变。10 例患者共存在 17 次 CDK12 突变, 主要以错义突变为主, 发生比例为 41.18% (7/17), 其次为移码突变, 发生比例为 29.41% (5/17)。另外, 有 4 例患者同时存在 FOXA1 突变, 2 例患者出现 FANCA 失活, 1 例患者存在 TP53 突变, 但无患者同时存在 TMPRSS2-ERG 融合。基因突变特征见表 2。

表 2 10 例患者 CDK12 基因突变特征

病例 序号	突变 类型	碱基 突变	氨基酸 突变	突变 丰度	基因检测时 疾病状态
1	体系突变	c.1952C>A	-	26.50%	mCRPC
2	体系突变	c.1097C>G; c.711delC	p.S238fs*100 p.S366*	12.30% 12.20%	mCRPC
3	体系突变	-	p.C924W p.S949R	杂合	mHSPC
4	胚系突变	c.1756C>T	p.P586S	杂合	HSPC
5	体系突变	c.G403T; c.922_923insGACGGTC	p.E135X p.R308fs	36.20% 39.00%	mCRPC
6	体系突变	c.1294dupA; c.1648_1652del	p.E431fs p.P550fs	36.30% 21.50%	mCRPC
7	体系突变	c.2821G>T; c.997dupA	p.E941* p.S333fs*18	33.80% 30.00%	mCRPC
8	体系突变	c.1931+1G>T; c.2858G>A	p.G953D	26.30% 22.80%	mCRPC
9	体系突变	c.24202A>G; c.2760delG	p.W920*	33.20% 28.50%	mHSPC
10	体系突变	c.629dupA; c.2720T>G	p.Y210* p.L907R	30.20% 59.20%	mHSPC

注:mHSPC:转移性激素敏感型前列腺癌 (metastatic hormone-sensitive prostate cancer)

3 讨论

CDK12 是一种转录相关的细胞周期依赖性蛋白激酶, 可使 RNA 聚合酶 II 碳端氨基酸磷酸化, 而对 DNA 损伤修复、mRNA 剪接及细胞增殖分化产生影响。4%~11% PCa 患者中存在 CDK12 基因突变, 并且其突变率在 mCRPC 患者中比例更高。此外,

CDK12 突变型 PCa 被认为是一种独特的 PCa 分子亚型, 其具有新抗原融合比例高、免疫浸润及 PD-1/PD-L1 抑制剂应答率高等特点。

3.1 基因结构及调控机制 CDK12 位于 17 号染色体长臂 1 区 2 带, 由 14 个外显子组成, 其富含脯氨酸和丝氨酸, 主要结合于细胞周期蛋白 L1 和 L2^[6]。2012 年 Cheng 等^[7]通过对果蝇 CDK12 克隆实验发现, 细胞周期蛋白 K (cyclin K) 是 CDK12 结合的主要细胞周期蛋白, 并且 cyclin K/CDK12 复合体具有磷酸化 RNA 聚合酶 II 碳端氨基酸的能力。该复合体分子结构的排列方式类似于 CDK9/cyclin T 等转录相关激酶, 而不同于细胞周期相关激酶^[8]。与此同时, Bösken 等^[8]通过哺乳动物细胞中 cyclin K 和 CDK12 的免疫沉淀反应和质谱分析后进一步发现, cyclin K/CDK12 复合体与 BRCA1、ATR、FANCI 和 FANCD2 等维持细胞基因稳定性和参与 DNA 损伤修复的关键基因表达有关。此外, 也有研究指出 CDK12 不仅作用于 RNA 聚合酶 II 碳端氨基酸, 也作用于转录因子或剪接因子。因此, CDK12 主要参与细胞转录调控、RNA 剪接、DNA 损伤修复及维持基因组结构稳定等过程。

3.2 病因学和流行病学 CDK12 突变会引起细胞异型性增加, 促进肿瘤的发生发展。PCa 中 CDK12 基因突变为截短突变, 其次为错义突变、重排和深度缺失。此外, 研究报道指出 CDK12 双等位基因失活突变的患者中位于染色体 11q13.3 的 CCND1、FGF19、FGF4 及 FGF3 的拷贝数量均会受到影响, 并且 CCND1、MCL1 及 MYC 扩增频率升高, FANCA 失活率及 FOXA1 突变率较高, 但 TP53 突变率及 TMPRSS2-ERG 融合基因发生率较低^[9]。另外, 该研究通过通路富集后进一步发现, CDK12 突变型 PCa 中细胞周期通路相关基因突变率较高, 但 P53、PIK-3/AKT 及 Wnt/β-catenin 通路相关基因突变率则较低。汪浩^[10]通过免疫组化分析 PCa 及前列腺增生组织中 CDK12 表达程度后发现, CDK12 主要表达于前列腺组织细胞核中, 并

在 PCa 组织和前列腺增生组织中都有阳性表达,但 PCa 组织中 CDK12 表达阳性率显著高于前列腺增生组织(86.7% vs 55.0%, $P=0.023$)。此外,近期也有研究报道指出原发性 PCa 中 CDK12 突变率仅为 1.2%^[11],而在 mCRPC 阶段 CDK12 突变率却高达 3%~7%^[11-13]。因此,CDK12 可能在 PCa 的发生、mCRPC 转化过程中发挥着重要的作用。

3.3 临床特征 CDK12 突变型 PCa 是一种新型的分子亚型,其具有独特的临床特征。研究报道指出患者的年龄、PSA 水平与 PCa 组织中 CDK12 蛋白表达量并不相关,然而 Gleason 评分、肿瘤 T 分期却与 CDK12 蛋白表达量呈正相关($\gamma=0.406$, $P=0.026$; $\gamma=0.496$, $P=0.005$)^[10]。此外,2020 年 Nguyen 等^[9]通过分析 1 465 例 PCa 患者临床病理资料后指出,相较于 CDK12 野生型,存在 CDK12 突变的患者中初发转移性比例(40% vs 26%)、确诊时 PSA 水平(14.8 ng/ml vs 9.0 ng/ml)及 Gleason 评分 >8 分的人数占比(80% vs 57%)较高的情况。近期 Gong 等^[14]通过分析 129 例 mCRPC 患者基因变异情况后发现,仅骨转移的 mCRPC 患者中 CDK12 突变率为 14.6%,而内脏转移的 mCRPC 患者中 CDK12 突变率高达 21.2%。因此,CDK12 可能与 PCa 恶性程度密切相关,有望成为 PCa 的新型分子标志物并指导泌尿外科医师进行临床决策制定。

3.4 治疗方式 CDK12 突变与 PCa 患者的不良预后相关,2020 年 Lv 等^[15]通过 NGS 和实时定量 PCR 分析 46 例中国人 PCa 组织后指出,CDK12 突变的患者无病生存期较短。此外,也有研究指出在平均 30.2 个月的随访期内,CDK12 突变型 PCa 患者的总生存期显著短于 CDK12 野生型 PCa(64.4 个月 vs 74.9 个月)^[9]。另外,该研究同时指出 CDK12 突变型患者进展至去势抵抗型前列腺癌(castration-resistant prostate cancer, CRPC)时间较 CDK12 野生型显著缩短(10.8 个月 vs 13.1 个月, aHR: 1.49, 95% CI: 1.09 ~ 2.03, $P=0.017$),但两组患者 CRPC 阶段服用阿比特龙或恩杂鲁胺时间相似(9.7 个月 vs 8.7 个月, aHR: 1.08, 95% CI: 0.57 ~ 1.51, $P=0.80$)。与此同时,Reimers 等^[16]回顾性分析 317 例 PCa 患者临床预后资料后也指出,CDK12 突变型 PCa 患者进展至 CRPC 时间及无转移生存期分别为 34.9 个月和 32.7 个月,均显著低于存在 TP53 突变和存在同源重组缺陷的 PCa 患者。该研究也发现存在 CDK12 突变的 mCRPC 患者接受阿比特龙或恩杂鲁胺等新型内分泌制剂效果不佳,其无 PSA 进展期仅为 3.6 个月,远远低于

存在 TP53 突变患者。因此,笔者认为存在 CDK12 突变型 PCa 患者易进展至 CRPC,且新型内分泌制剂对该类患者治疗效果不佳。CDK12 主要参与 DNA 损伤同源重组修复,但关于 CDK12 突变的 PCa 患者是否可从铂类化疗、PARP 抑制剂中产生获益目前仍不明确。2020 年 Barata 等^[17]报道 1 例 64 岁存在 CDK12 突变的 PCa 患者对铂类化疗产生持续应答,并且在疾病进展后再次应用铂类为基础的全身化疗后仍会产生影像学应答。然而,近期 Fan 等^[18]通过分析 55 例 mCRPC 患者的临床病理及 NGS 结果后指出,存在 CDK12 突变的患者接受铂类化疗的有效率仅为 22.2%(2/9),并且其无 PSA 进展期远低于存在 BRCA1/2 或 ATM 的患者($P=0.038$)。2018 年 TRITON2 临床研究的预结果指出,对于存在 CDK12 或 ATM 突变的患者,PARP 抑制剂 rucaparib 尽管可以使 50% 的患者病情达到平稳状态,但其客观应答率却远远低于存在 BRCA1/2 突变的患者(0% vs 44%)。近期 Abida 等^[19]进一步分析 TRITON2 研究结果后发现,CDK12 突变型 mCRPC 接受 rucaparib 的影像学应答率为 0%,PSA 应答率为 6.7%。随后 Sokolova 等^[20]也指出 CDK12 突变对 PARP 抑制剂治疗并不敏感。本研究中共有 1 例患者随后接受了 PARP 抑制剂奥拉帕利治疗,但其 PSA 水平并未发生明显下降。由于该患者随访时间较短且目前暂无相关大型临床研究证据,因此,结合既往文献报道,我们认为 CDK12 突变 PCa 患者可能对 PARP 抑制剂治疗并不敏感,但后续仍需进一步研究来证实这一结论。由于 PCa 肿瘤负荷较低,因此,往往对免疫治疗效果不佳,但 CDK12 突变会导致基因融合、新抗原负荷和 T 细胞浸润增加。理论上 CDK12 突变 PCa 患者可能会从免疫治疗中获益。2018 年 Wu 等^[11]报道在 4 例 CDK12 突变的 PCa 患者中,2 例患者在接受 pembrolizumab 治疗后出现 PSA 下降,其中 1 例患者表现出影像学应答。既往有研究显示在 789 例 CRPC 组织标本中平均肿瘤突变负荷为 4.6 Muts^[21]。本研究 3 例接受肿瘤负荷检测的患者中,其肿瘤突变负荷平均为 6.18 Muts,最高为 8.43 Muts。因此,CDK12 基因失活可能预示着 PCa 患者会从免疫疗法中获益。

CDK12 突变型 PCa 是一种新型的分子亚型,其恶性程度较高,易进展至 CRPC 并且对新型内分泌制剂敏感性较差。然而,该部分患者可能会从铂类化疗、PARP 抑制剂或免疫治疗中获益,但未来仍需要进一步的研究证实这一结论。

参考文献

- [1] Joshi PM, Sutor SL, Huntoon CJ, et al. Ovarian cancer-associated mutations disable catalytic activity of CDK12, a kinase that promotes homologous recombination repair and resistance to cisplatin and poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors[J]. J Biol Chem, 2014,289 (13):9247–9253.
- [2] Ekumi KM, Paculova H, Lenasi T, et al. Ovarian carcinoma CDK12 mutations misregulate expression of DNA repair genes via deficient formation and function of the Cdk12/CycK complex[J]. Nucleic Acids Res, 2015,43(5):2575–2589.
- [3] Bajrami I, Frankum JR, Konde A, et al. Genome-wide profiling of genetic synthetic lethality identifies CDK12 as a novel determinant of PARP1/2 inhibitor sensitivity[J]. Cancer Res, 2014,74(1):287–297.
- [4] Capra M, Nuciforo PG, Confalonieri S, et al. Frequent alterations in the expression of serine/threonine kinases in human cancers[J]. Cancer Res, 2006,66(16):8147–8154.
- [5] Tien JF, Mazloomian A, Cheng SG, et al. CDK12 regulates alternative last exon mRNA splicing and promotes breast cancer cell invasion[J]. Nucleic Acids Res, 2017,45(11):6698–6716.
- [6] Dixon-Clarke SE, Elkins JM, Cheng SW, et al. Structures of the CDK12/CycK complex with AMP-PNP reveal a flexible C-terminal kinase extension important for ATP binding[J]. Sci Rep, 2015,5:17122.
- [7] Cheng SW, Kuzyk MA, Moradian A, et al. Interaction of cyclin-dependent kinase 12/CrkRS with cyclin K1 is required for the phosphorylation of the C-terminal domain of RNA polymerase II[J]. Mol Cell Biol, 2012,32(22):4691–4704.
- [8] Böskén CA, Farnung L, Hintermair C, et al. The structure and substrate specificity of human Cdk12/Cyclin K[J]. Nat Commun, 2014, 5:3505.
- [9] Nguyen B, Mota JM, Nandakumar S, et al. Pan-cancer analysis of CDK12 alterations identifies a subset of prostate cancers with distinct genomic and clinical characteristics[J]. Eur Urol, 2020,78(5): 671–679.
- [10] 汪 浩. CDK12 在前列腺癌中的表达及意义[D]. 天津:天津医科大学,2019.
- [11] Wu YM, Cieślak M, Lonigro RJ, et al. Inactivation of CDK12 delineates a distinct immunogenic class of advanced prostate cancer[J]. Cell, 2018, 173(7):1770–1782. e14.
- [12] Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer[J]. Cell, 2015,161(5):1215–1228.
- [13] Quigley DA, Dang HX, Zhao SG, et al. Genomic hallmarks and structural variation in metastatic prostate cancer[J]. Cell, 2018, 175(3):889.
- [14] Gong Y, Fan L, Fei X, et al. Targeted next-generation sequencing reveals heterogeneous genomic features in viscera metastatic prostate cancer[J]. J Urol, 2021,206(2):279–288.
- [15] Lv SD, Wang HY, Yu XP, et al. Integrative molecular characterization of Chinese prostate cancer specimens[J]. Asian J Androl, 2020,22(2):162–168.
- [16] Reimers MA, Yip SM, Zhang L, et al. Clinical outcomes in cyclin-dependent kinase 12 mutant advanced prostate cancer[J]. Eur Urol, 2020,77(3):333–341.
- [17] Barata P, Ledet E, Manogue C, et al. Long-term disease control using taxane/platinum-based chemotherapy in CDK12-mutated advanced prostate cancer[J]. Oncologist, 2020,25(9):e1421–e1422.
- [18] Fan L, Fei X, Zhu Y, et al. Distinct response to platinum-based chemotherapy among patients with metastatic castration-resistant prostate cancer harboring alterations in genes involved in homologous recombination[J]. J Urol, 2021. [Epub ahead of print]
- [19] Abida W, Campbell D, Patnaik A, et al. Non-BRCA DNA damage repair gene alterations and response to the PARP inhibitor rucaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer: analysis from the phase II TRITON2 study[J]. Clin Cancer Res, 2020,26(11): 2487–2496.
- [20] Sokolova AO, Yu EY, Cheng HH. Honing in on PARPi response in prostate cancer: from HR pathway to gene-by-gene granularity[J]. Clin Cancer Res, 2020,26(11):2439–2440.
- [21] Bartkowiak B, Greenleaf AL. Expression, purification, and identification of associated proteins of the full-length hCDK12/CyclinK complex[J]. J Biol Chem, 2015,290(3):1786–1795.
- [收稿日期 2021-05-26][本文编辑 吕文娟 余 军]

本文引用格式

樊俊杰, 蒋 凡, 贺大林, 等. CDK12 突变型前列腺癌的单一中心临床病理特征分析[J]. 中国临床新医学, 2021, 14(7): 663–667.