

シンポジウム 2: 去勢抵抗性前立腺癌 game changers

Upfront 治療時代の去勢抵抗性前立腺癌治療

九州大学大学院医学研究院泌尿器科学分野

塩田 真己*・江藤 正俊

(受付日: 2021 年 2 月 24 日)

抄録:

Huggins の報告以来, 長らく目立った治療成績の改善が見られなかった転移性前立腺癌の一次治療であるが, 近年, 転移性ホルモン感受性前立腺癌 (hormone-sensitive prostate cancer, HSPC) に対するドセタキセルや新規ホルモン剤 (アビラテロン, エンザルタミド, アパルタミド) による大幅な生存期間の延長が示された。ホルモン感受性前立腺癌における治療体系の変化は, 交差耐性の観点からもその後に続く去勢抵抗性前立腺癌 (castration-resistant prostate cancer, CRPC) の治療体系にも大きな変化をもたらすことになる。実際, upfront ドセタキセル治療後の CRPC に対するドセタキセル治療の再導入の有効性は限定的である。また, upfront 新規ホルモン剤治療後に別の新規ホルモン剤を用いることも交差耐性により治療効果が限定的であると予想される。そのため, upfront 治療後の CRPC 治療では, ホルモン感受性前立腺癌治療で用いた治療と異なる作用機序の治療を用いることが原則と考えられる。一方, ラジウム-223 に加え, 新しい作用機序のコンパニオン診断に基づく治療薬の開発が行われており, 治療選択肢が増えると期待される。将来的にはこれらの薬剤の使用可能性も検討しながら, CRPC に対する治療を行っていきと予想される。このように, 従来の CRPC の治療体系から一歩進化した新たな CRPC の治療体系を構築していくことが求められている。

(西日泌尿. 83: 123-126, 2021)

キーワード: ホルモン感受性前立腺癌, 去勢抵抗性前立腺癌, 新規ホルモン剤, 化学療法, ラジウム-223

緒 言

2015 年に転移性ホルモン感受性前立腺癌 (hormone-sensitive prostate cancer, HSPC) へのドセタキセルが生存期間の延長に寄与することが発表され, 長らく大きな進歩がなかった転移性 HSPC 治療にブレイクスルーをもたらした¹⁾²⁾。その後, 2017 年には CYP17 阻害剤 (アビラテロン) 併用が, 2019 年には第二世代抗アンドロゲン剤 (エンザルタミド, アパルタミド) 併用が, 転移性 HSPC の生存期間を延長することが示され, 本邦でも, アビラテロンが“内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌”に対して, エンザルタミドおよびアパルタミドが, “遠隔転移を有する前立腺癌”に対して保険承認された^{3~7)}。このような転移性 HSPC における治療体系の変化は, 当然, その後に続く

去勢抵抗性前立腺癌 (castration-resistant prostate cancer, CRPC) の治療体系にも大きな変化をもたらすことになる。

そこで, 本稿では, upfront 治療時代の CRPC 治療の展望について概説する。

1. Upfront ドセタキセル治療後の CRPC 治療

Upfront ドセタキセル治療後の CRPC 治療の治療成績について, いくつかの報告がある。Upfront ドセタキセル治療の有用性を検討した GETUG-AFU15 試験において, CRPC 後の治療成績の報告がなされている。ADT 単独治療後の CRPC に対してドセタキセル治療を行った際の 50% 以上の PSA 低下が 45% の症例にみられたのに対し, upfront ドセタキセル治療後の CRPC に対してドセタキセルの再投与を行った際には 50% 以上の PSA 低下は 14% の症例にとどまった。一方, upfront ドセタキセル治療後の CRPC に対しても, 新規ホルモン剤は, 60% の症例で 50% 以上の PSA 低下を示しており,

* 〒 812-8582 福岡県福岡市東区馬出 3-1-1
TEL 092-642-5603, FAX 092-642-5618
E-mail: shiota@uro.med.kyushu-u.ac.jp

upfront ドセタキセル治療後も有効であることが示唆されている⁸⁾。

また、後方視的検討ではあるが、海外から upfront ドセタキセル治療後の CRPC に対する治療成績についての報告がある。Francini ら⁹⁾は、米国、カナダ、オーストラリアの3施設において、upfront ドセタキセル治療後の CRPC に対する新規ホルモン剤の治療効果は ADT 単独治療後と差を認めなかったと報告している。また、Tsaur ら¹⁰⁾は、ヨーロッパの多施設共同研究において、upfront ドセタキセル治療症例での CRPC に対する治療として、新規ホルモン剤治療の予後は、タキサンや放射線医薬品による治療の予後よりも良好であったと報告している。

これらのことから、upfront ドセタキセル治療後の CRPC 治療としては、タキサン系抗癌剤以外の新規ホルモン剤などの治療が妥当と考えられる。

2. Upfront 新規ホルモン剤治療後の CRPC 治療

一方、upfront 新規ホルモン剤治療の有効性が示されてから日が浅いため、upfront 新規ホルモン剤治療後の CRPC に対する治療成績についての報告はほとんどみられない。そこで、upfront 新規ホルモン剤治療後の CRPC 治療を考える上では、従来のホルモン療法後の CRPC に対して、新規ホルモン剤治療後の次治療における治療成績から推定するしかない。

これまで、数多くの後方視的検討において、2 剤の新規ホルモン剤（アビラテロン、エンザルタミド）の交替

療法の有用性が検討されているが、その有効性は限定的である¹¹⁾。Khalaf ら¹²⁾が行った新規ホルモン剤のクロスオーバー試験（第2相試験）においても、同様に新規ホルモン剤の交替療法の効果は限定的であった。また、CRPC に対するエンザルタミド治療後のエンザルタミド・アビラテロン併用治療とアビラテロン治療を比較した PLATO 試験においても、2 次治療における 50% 以上の PSA 低下率は 1~2% と効果は限定的であった¹³⁾。

一方、CRPC に対する新規ホルモン剤後のドセタキセル治療については、いくつかの後方視的検討が報告されている。Matsubara ら¹⁴⁾は、CRPC に対する新規ホルモン剤治療後、新規ホルモン剤交替療法の症例とドセタキセル治療に変更した症例の予後を報告しており、非進展生存率はドセタキセルに変更した症例の方が良好であった。また、Oh ら¹⁵⁾は、新規ホルモン剤治療を行った 245 例の後方視的検討において、貧血（Hemoglobin < 11 g/dL）のある症例や血清アルブミン値（Albumin < 正常下限値）が低値の症例では、次治療として新規ホルモン剤交替療法ではなく、タキサン治療を行った症例の方が調整死亡リスクの低いことを報告している。同様に、無作為化比較試験においても、ドセタキセルおよび新規ホルモン剤治療後のカバジタキセル治療の有効性を検討した CARD 試験（第3相試験）において、カバジタキセル治療は新規ホルモン剤の交替療法よりも非進展生存率、全生存率が良好であった¹⁶⁾。

これらのことから、upfront 新規ホルモン剤治療後の CRPC 治療としては、新規ホルモン剤以外の抗癌剤など

Upfront時代のCRPC治療において考慮すべき因子

- 前治療と異なる作用機序の治療が望ましい
- コンパニオン診断
- 臨床因子（1次治療奏効期間、症状、転移部位、全身状態）
- 患者希望

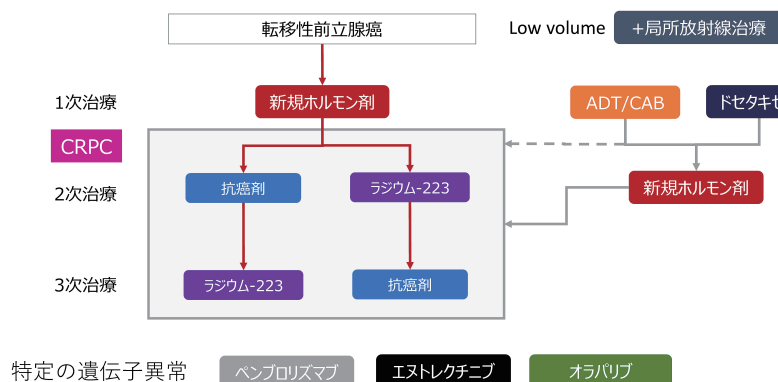


図1 転移性前立腺癌の新規治療アルゴリズム

の治療が妥当と考えられる。

3. ゲノム異常に基づく治療選択

近年、遺伝子異常をコンパニオン診断とする治療薬が登場してきている。臓器横断的適応を有する治療薬が登場しており、前立腺癌でもこのような遺伝子異常を認める場合には、保険適応での治療が可能である。そのようなものとして、高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する固形癌に対するペンプロリズマブや NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対するエヌトレクチニブがある¹⁷⁾¹⁸⁾。

2020 年、初の前立腺癌に対するコンパニオン治療として、PARP 阻害剤オラパリブが登場した。オラパリブは、PROfound 試験 (第 3 相) において新規ホルモン剤治療後の相同組み換え修復遺伝子異常を有する症例に高い有効性を示し、BRCA 変異陽性の転移性 CRPC に対して保険承認されている¹⁹⁾。また、免疫組織染色で PTEN 発現欠損をみとめる転移性 CRPC に対する IPATential150 試験 (第 3 相) において AKT 阻害剤の ipatasertib の有効性も示されてきており、転移性 CRPC に対する治療の選択肢になると期待されている²⁰⁾。

そのため、これからの前立腺癌薬物療法においては、遺伝子パネル検査などのゲノム検査を活用して、個々の患者にあった治療を探索することも重要である。

結 語

これまでの知見から、upfront 時代の CRPC 治療においても、交叉耐性の観点から異なる作用機序の治療を選択することが望ましいと考えられる。また、特定のゲノム異常を有する症例に適応を有する新規治療が登場しており、前立腺癌領域においても癌ゲノム医療が始まっており、これからの CRPC 治療においてはゲノム情報をいかに活用するかが重要である。このように、今後やってくる新時代の CRPC 治療において、従来の CRPC の治療体系から一歩進化した新たな CRPC の治療体系を構築していくことが求められている。

文 献

- 1) Sweeney, C. J. et al.: Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* **373**: 737-746, 2015.
- 2) James, N. D. et al.: Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multi-

- 3) Fizazi, K. et al.: Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* **377**: 352-360, 2017.
- 4) James, N. D. et al.: Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N. Engl. J. Med.* **377**: 338-351, 2017.
- 5) Armstrong, A. J. et al.: ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* **37**: 2974-2986, 2019.
- 6) Davis, I. D. et al.: Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* **381**: 121-131, 2019.
- 7) Chi, K. N. et al.: Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* **381**: 13-24, 2019.
- 8) Lavaud, P. et al.: Anticancer activity and tolerance of treatments received beyond progression in men treated upfront with androgen deprivation therapy with or without docetaxel for metastatic castration-naïve prostate cancer in the GETUG-AFU 15 phase 3 trial. *Eur. Urol.* **73**: 696-703, 2018.
- 9) Francini, E. et al.: Clinical outcomes of first-line abiraterone acetate or enzalutamide for metastatic castration-resistant prostate cancer after androgen deprivation therapy + docetaxel or ADT alone for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Clin. Genitourin. Cancer.* **16**: 130-134, 2018.
- 10) Tsaur, I. et al.: Treatment of metastasized prostate cancer beyond progression after upfront docetaxel—a real-world data assessment. *Eur. Urol. Focus.* [Epub ahead of print].
- 11) Mori, K. et al.: Sequential therapy of abiraterone and enzalutamide in castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* **23**: 539-548, 2020.
- 12) Khalaf, D. J. et al.: Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. *Lancet Oncol.* **20**:

- 1730-1739, 2019.
- 13) Attard, G. et al.: Abiraterone alone or in combination with enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer with rising prostate-specific antigen during enzalutamide treatment. *J. Clin. Oncol.* **36**: 2639-2646, 2018.
 - 14) Matsubara, N. et al.: Comparison of sequential treatment with androgen receptor-targeted agent followed by another androgen receptor-targeted agent versus androgen receptor-targeted agent followed by docetaxel in chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin. Genitourin. Cancer.* **15**: e1073-e1080, 2017.
 - 15) Oh, W. K. et al.: Real-world characteristics and outcomes of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving chemotherapy versus androgen receptor-targeted therapy after failure of first-line androgen receptor-targeted therapy in the community setting. *Clin. Genitourin. Cancer.* **16**: 50-57, 2018.
 - 16) de Wit, R. et al.: Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* **381**: 2506-2518, 2019.
 - 17) 塩田真己・江藤正俊：前立腺癌におけるゲノム医療. 腎臓内科・泌尿器科. **10**: 528-534, 2019.
 - 18) 塩田真己・江藤正俊：前立腺がんにおけるゲノム診断と新規治療法の展望. 西日本泌尿器科. **82**: 37-42, 2020.
 - 19) Hussain, M. et al.: Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* **383**: 2345-2357, 2020.
 - 20) de Bono, J. et al.: IPATential150: Phase III study of ipatasertib (ipat) plus abiraterone (abi) vs placebo (pbo) plus abi in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). ESMO 2020. abstr LBA4.

TREATMENT FOR CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER IN THE ERA OF UPFRONT THERAPY

MASAKI SHIOTA AND ETO MASATOSHI

Department of Urology, Graduate School of Medical Sciences, Kyusyu University, Fukuoka

Abstract :

The primary treatment for metastatic prostate cancer had not shown any significant improvement in outcome for many years since the Huggins' report on hormone therapy. However, in recent years, a significant survival benefit has been demonstrated with the addition of docetaxel or novel androgen receptor (AR)-targeting agents (abiraterone, enzalutamide, apalutamide) to castration for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. This change in treatment regimen for hormone-sensitive prostate cancer will also lead to a change in the treatment landscape for castration-resistant prostate cancer (CRPC) in terms of cross-resistance. Actually, re-challenge of docetaxel therapy for CRPC after upfront docetaxel therapy has been reported to have limited efficacy. Also, the use of alternative therapy with AR-targeting agent after upfront novel AR-targeting agent is also thought to have limited therapeutic efficacy due to cross-resistance. Therefore, CRPC treatment after upfront therapy should utilize therapies which have a distinct mode-of-action. On the other hand, in addition to radium-223, novel therapeutic agents based on companion diagnostics have been developed in recent years and are expected to lead to an increase in therapeutic options. Thus, in the coming new era of CRPC treatment, we need to construct a novel treatment strategy for CRPC.

(Nishinohon J. Urol. **83**: 123-126, 2021)

key words : hormone-sensitive prostate cancer, castration-resistant prostate cancer, novel AR-targeting agent, chemotherapy, radium-223