

シンポジウム1: 前立腺癌におけるそもそもとまっとう

〇〇の一つ覚えみたいに、そもそも去勢ってずっと必要なの？

愛媛大学大学院 医学系研究科泌尿器科学分野

三浦徳宣*・雑賀隆史

(受付日: 2022年1月12日)

抄録:

1941年にDr. Hugginsが前立腺癌に対する去勢の有効性を発見して以降、去勢治療は前立腺癌治療の中心を担ってきた。その後、多くの新規薬剤が登場したが、いずれの治療でも、Androgen deprivation therapy (ADT)は併用されている。しかしながら、その根拠は、4つの後方視的臨床試験の結果が基になっており、高いエビデンスがあるわけではない。

近年、ADT併用の有効性を評価した前向きランダム試験が報告された。1つは、去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)症例において、ドセタキセル+ADT 96例とドセタキセル単剤 102例を比較したもので、OSに有意差はなかった。2つ目は、ホルモン感受性前立腺癌症例において、①アビラテロン+ADT、②アパルタミド単剤、③アビラテロン+アパルタミドの3群を比較したPhase 2試験が報告され、ADTがなくても、多くの症例でPSA < 0.2 ng/mlまで到達していた。さらに、CRPCに一時的なアンドロゲン補充(Bipolar androgen therapy (BAT)療法)を行うことでPSAが低下し、さらにその後新規アンドロゲン標的薬が再奏効するという、興味深い報告も出てきた。

このように、ADT併用が治療効果に影響しないことを示唆する結果が報告されてきており、ADT併用のまっとう(患者に対して真の有益)について、再考が必要かもしれない。(西日泌尿, 84: 326-330, 2022)

キーワード: 前立腺癌, 去勢, Androgen deprivation therapy (ADT), Bipolar androgen therapy (BAT)

はじめに

1941年にDr. Hugginsが前立腺癌に対する去勢とエストロゲンの有効性を発見して以降¹⁾、半世紀を超えて、去勢治療は前立腺癌治療の中心を担ってきた。欧米のガイドライン^{2,3)}、本邦のガイドライン⁴⁾において、転移性前立腺癌に対する去勢治療は標準治療に位置づけられており、さらに、去勢抵抗性になってからも、様々な新規抗アンドロゲンレセプター薬(ARAT)や抗癌剤治療とともに、ADTの継続が推奨されている。

筆者自身、前立腺癌に対するADTは「そもそも(当たり前)」と思っており、それを疑うことなく行ってきた。今回、ADT治療の「まっとう(患者に対して真の有益)」について考える機会をいただき、「全ての患者に本当に去勢療法の継続が必要なのか」という問いを自分自身に

ぶつけたところ、答えられないことに気づいた。実際、去勢抵抗性前立腺癌に一次的なアンドロゲン補充(BAT療法)を行うことで、その後の治療奏効率が上昇するという、一見パラドックスを感じる大変興味深い報告も出てきている^{5,6)}。本稿では、先入観を持たず、基礎的データ、臨床試験データ、リアルワールドデータなどの文献情報を基に、「まっとうな去勢」とは何かを考えていきたい。

前立腺癌治療におけるADT継続の根拠

近年の転移性前立腺癌に対する治療は、毎年大きく変化してきている。エンザルタミド、アパルタミド、ダロルタミド、アビラテロンといったARATや、ドセタキセル、カバジタキセルといったタキサン系抗癌剤、BRCA1/2陽性症例に使用可能なオラパリブが保険承認され、多くの薬剤が前立腺癌に対し使用可能となってきた。さらにエンザルタミド⁷⁾、アパルタミド⁸⁾、アビラテロン⁹⁾、ドセタキセル¹⁰⁾をホルモン感受性の状態か

* 〒791-0295 愛媛県東温市志津川
TEL 089-960-5356, FAX 089-960-5358

ら使用することで、Overall survival (OS) の延長を認めており、より早期により強い治療を行うことが求められるようになってきている。

このように、劇的に治療が変化してきている中で、ずっと変わらないもの、それは、去勢感受性前立腺癌 (HSPC)、去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) にかかわらず、ADT 併用を継続することである。この、ADT 併用の根拠は、4つの後方視的な Clinical trial から得られた 341 例のデータが基になっており、CRPC 後も ADT を継続したほうが、わずかに生存期間が長かったと報告されている¹¹⁾。一方で、SWOG の 5 つの Phase 2 試験を基に、除手術群 172 例と ADT 中断群 33 例を比較したところ、化学療法に ADT 併用を継続することの OS に与える効果は証明されなかった¹²⁾が、以後の CRPC の臨床試験はいずれも ADT を継続するレジメンで行われてきた。このように、明確なランダム比較試験が行われることなく、ADT 併用療法が標準治療として行われてきた。

ドセタキセルと ADT 併用の意義

先ほど、ADT 併用に関するランダム比較試験がないまま現在に至っていると述べたが、2021 年 10 月に、ついに CRPC においてドセタキセルに ADT を併用するかどうか、RCT の報告がされた。それによると、ドセタキセル+ ADT 96 例とドセタキセル単剤 102 例を比較し、OS に有意差はなく、ADT 中止後にテストステロンが去勢域から回復している症例においても、予後に影響していないことが示された¹³⁾。残念ながら、予定登録数が未達であり、パワー不足であることがリミテーションにはなるが、ADT を併用しなくても、ドセタキセルの効果が影響しない可能性を示した初めての RCT として興味深い結果が示された。後方視的データでも、ドセタキセル+ ADT 46 例とドセタキセル単剤 30 例の OS を比較したところ、有意差は認めなかった¹⁴⁾。これらの結果から、化学療法時、ADT 併用は不要である可能性が示唆された。

ARAT と ADT の併用の意義

Up-front ARAT の治療効果を示した、ENZAMET (7) TITAN (8) LATITUDE (9) 試験では、いずれの試験においても ADT 併用が前提とされている。Up-front における ARAT に ADT 併用は必要なのか？残念ながら、この質問の答えとなるような、OS を比較した比較試験はまだ報告されていないが、参考となるような小規模の報告がされている。Maluf ら¹⁵⁾は、①アビラテロン+ ADT、②アパルタミド単剤、③アビラテロン+アパルタ

ミドの 3 群を比較した Phase2 ランダム試験を報告している。Primary endpoint は PSA ≤ 0.2 ng/ml と規定し、それぞれ 75.6%, 60.0%, 79.5% で Endpoint を達成し、ADT の併用がなくても多くの症例で PSA が十分低下することが示された。本試験ではさらに治療前後でのテストステロンを測定しており、アビラテロンを使用することで、ADT 併用と同等にテストステロンが低下することが示された。現在、Up-front 治療の有効性を示す臨床試験のほとんどは ADT 併用が前提で進行しているが、本結果からは、ADT なしでも治療効果が期待できる可能性を示唆しており、今後の報告が待たれる。

Bipolar androgen therapy (BAT)

BAT とは、転移を有する無症候性の CRPC に対して ARAT1 剤を使用し、PSA 進行をきたした症例に対して、アンドロゲン補充療法 (テストステロン 400 mg を 4 週間ごとに筋肉注射) を行い、PSA 進行がみられた場合 ARAT を再投与する治療法である。アンドロゲン除去を中心に行われていた前立腺癌に対して、アンドロゲンを補充するという、一見矛盾するような治療を行うことになる。Zhou ら¹⁶⁾は、基礎研究において、ARCap (進行前立腺癌患者の腹水から採取された細胞から確立された細胞株で AR 低発現状態の細胞) では、去勢により腫瘍増殖が促進する一方で、アンドロゲンの投与で細胞増殖が抑制されていたとし、BAT 治療の病態を示す 1 つの基礎データとされている。BAT の治療効果を評価した臨床試験では、アンドロゲン補充療法により 50% 以上の PSA 低下 (PSA50) が 30% にみられ、その後 PSA 再上昇時にエンザルタミドを投与したところ、PSA50 が 52% と半数以上に効果がみられたことが報告されている⁵⁾。さらに、BAT、リチャレンジ ARAT による PSA50 の割合を、アビラテロン、エンザルタミドで比較したところ、BAT では両剤で有意差はなかったが、リチャレンジ ARAT による PSA50 は、有意にエンザルタミドで高頻度であった⁶⁾。その他にも、いくつか報告が出てきており、一定の効果を示している (Table 1)^{5,6,17)~19)}。現在 Phase 2 試験までの結果であるが、今後 CRPC の 1 つの有力な治療法として期待できる内容である。

結 語

現在、前立腺癌薬物療法の各臨床試験では、歴史的に ADT 併用が前提として行われてきた。しかしながら、今回調べた限り、併用の有用性を示すエビデンスレベルは決して高くない。近年、ADT 併用の有無が、治療効

Table 1 Results of a series evaluating the outcomes of bipolar androgen therapy

BAT: bipolar androgen therapy, TPP: Time to PSA progression, rPFS: radiographic progression-free survival, crPFS: clinical-radiographic progression-free survival, NR: not reported, mCRPC: metastatic castration-resistant prostate cancer

Author (Year)	Schweizer ¹⁷ (2015)	Teplý ⁵ (2018)	Markowski ⁶ (2021)	Denmeade ¹⁸ (2021)	Moses ¹⁹ (2020)
Number of patients	16	30	29	94	33
Study type	Pilot	Prospective	Prospective	Prospective	Retrospective
Type of patients	Asymptomatic mCRPC	Asymptomatic/minimally symptomatic mCRPC	Asymptomatic mCRPC	Asymptomatic mCRPC	Asymptomatic mCRPC
Dose of T	400 mg/4wk	400 mg/4wk	400 mg/4wk	400 mg/4wk	400 mg/2-4wk
Previous therapy n (%)					
Bicalutamide	11 (68.8)	0	0	0	0
Abiraterone	1 (6.3)	30 (100)	9 (31.0)	0	13 (39.4)
Enzalutamide	3 (18.8)	13 (43.3)	29 (100)	94 (100)	22 (66.7)
Post-BAT therapy n (%)					
Bicalutamide	1 (6.3)	0	0	0	0
Abiraterone	4 (25.0)	0	19 (65.5)	0	2 (6.1)
Enzalutamide	4 (25.0)	21 (70.0)	0	36 (38.3)	18 (54.5)
BAT					
TPP, median (95% CI), mo	7.4 (3.2-15.1)	3.3 (2.7-5.5)	NR	2.8 (1.8-4.5)	2.8 (2.1-3.4)
rPFS, median (95% CI), mo	NR	NR	5.0 (3.3-9.3)	5.8 (5.6-8.4)	NR
Post-BAT					
TPP, median (95% CI), mo	NR	5.5 (4.6-not reached)	NR	10.8	NR
rPFS, median (95% CI), mo	NR	NR	NR	NR	NR
crPFS, median (95% CI), mo	NR	6.0 (4.0-7.5)	4.0 (3.0-4.0)	NR	NR

果に影響しないことを示唆する論文が報告されてきている。前立腺癌に対する様々な薬剤が出てきた今日、ADTの在り方を再検討する時期にきているのではないかと思われた。

文 献

- Huggins, C. and Hodges, C. V.: Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Research* **1**: 293-297, 1941.
- NCCN Guidelines Prostate Cancer 2022 v2, National Comprehensive Cancer Network, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
- Cornford, P. et al.: EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II-2020 update: treatment of relapsing and metastatic prostate cancer. *Eur. Urol.* **79**: 263-282, 2021.
- 前立腺癌診療ガイドライン 2016年版 日本泌尿器科学会編, メディカルビュー社 2016. https://jua.members-web.com/topics1/uploads/attach/topics_20160401403139_180914115354.pdf
- Teplý, B. A. et al.: Bipolar androgen therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer after progression on enzalutamide: an open-label, phase 2, multicohort study. *Lancet Oncol.* **19**: 76-86, 2018.
- Markowski, M. C. et al.: A multicohort open-label phase II trial of bipolar androgen therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (RESTORE): a comparison of post-abiraterone versus post-enzalutamide cohorts. *Eur. Urol.* **79**: 692-699, 2021.
- Davis, I. D. et al.: Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *Engl. J. Med.* **381**: 121-131, 2019.
- Chi, K. N. et al.: Apalutamide in patients With metastatic castration-sensitive prostate cancer: final survival analysis of the randomized, double-blind, phase III TITAN study. *J. Clin. Oncol.* **39**:

- 2294-2303, 2021.
- 9) Fizazi, K. et al.: Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **20**: 686-700, 2019.
 - 10) Kyriakopoulos, C. E. et al.: Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial. *J. Clin. Oncol.* **36**: 1080-1087, 2018.
 - 11) Taylor, C. D. et al.: Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* **11**: 2167-2172, 1993.
 - 12) Hussain, M. et al.: Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *J. Clin. Oncol.* **12**: 1868-1875, 1994.
 - 13) Bianchi, S. et al.: Maintenance versus discontinuation of androgen deprivation therapy during continuous or intermittent docetaxel administration in castration-resistant prostate cancer patients: a multicentre, randomised Phase III study by the Piemonte Oncology Network. *Eur. J. Cancer.* **155**: 127-135, 2021.
 - 14) Min, K. et al.: Efficacy of androgen deprivation therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving docetaxel-based chemotherapy. *World J. Mens Health* **38**: 226-235, 2020.
 - 15) Maluf, F. C. et al.: A phase 2 randomized clinical trial of abiraterone plus ADT, apalutamide, or abiraterone and apalutamide in patients with advanced prostate cancer with non-castrate testosterone levels (LACOG 0415). *Eur. J. Cancer.* **13**: 158: 63-71, 2021.
 - 16) Zhau, H. Y. et al.: Androgen-repressed phenotype in human prostate cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* Vol. **93**: 15152-15157, 1996.
 - 17) Schweizer, M. T. et al.: Effect of bipolar androgen therapy for asymptomatic men with castration-resistant prostate cancer: results from a pilot clinical study. *Sci. Transl. Med.* **7**: 269ra2, 2015.
 - 18) Denmeade, S. R. et al.: TRANSFORMER: a randomized phase II study comparing bipolar androgen therapy versus enzalutamide in asymptomatic men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* **39**: 1371-1382, 2021.
 - 19) Moses, M. et al.: Evaluation of the genomic alterations in the androgen receptor gene during treatment with high-dose testosterone for metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Oncotarget.* **11**: 15-21, 2020.

IS IT NECESSARY TO CONTINUE USING ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY FOR METASTATIC PROSTATE CANCER ?

NORIYOSHI MIURA AND TAKASHI SAIKA

Department of Urology, Ehime university Graduate School of Medicine, Toon, Japan

Abstract :

In 1941, Dr. Huggins discovered the effectiveness of castration for prostate cancer, and this then became the main treatment for the management of prostate cancer. Although many new drugs have since been developed, they need to be used in combination with androgen deprivation therapy (ADT).

In recent years, prospective randomized trials have evaluated the effectiveness of ADT combination. A comparison of 96 cases of castration-resistant prostate cancer treated with docetaxel + ADT and 102 cases treated with docetaxel alone, showed no significant difference in overall survival. Another phase II randomized trial of hormone-sensitive prostate cancer compared three treatment groups: (I) abiraterone

(AAP) + ADT, (2) apalutamide (APA) alone, and (3) AAP + APA. Most patients treated with APA plus AAP (97.4%) and APA (90.0%) had a PSA decline of 80%, similar to the 100% treated with ADT plus AAP. Moreover, several studies have confirmed the clinical benefit of bipolar androgen therapy (BAT), in which the serum testosterone levels are rapidly driven to a supraphysiologic range followed by a return to near-castrate levels over a 28-day cycle.

These reports suggest that continuous use of ADT may not be necessary in certain situations. Further research regarding the continuous use of ADT is warranted in the future since this therapy may not be necessary in certain situations. (Nishinoh J. Urol. **84** : 326-330, 2022)

key words : Prostate cancer, Castration, Androgen deprivation therapy (ADT), Bipolar androgen therapy (BAT)
