

シンポジウム 1: 前立腺癌: Next 10 years ~どうなる, どうする, 前立腺癌~

mCSPC に対する初期治療は今後 10 年でどのように変化するか - 遺伝子診断を行い治療方針を決定する

九州大学大学院医学研究院泌尿器科学分野

柏木英志*

(受付日: 2023 年 1 月 14 日)

抄録:

前立腺癌治療においてオラパリブが「BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌 (mCRPC)」に適応拡大されたことにより, 本邦においてもがんゲノム医療時代の幕開けを迎えることとなった。しかし現状では遺伝子診断を行っても治療に結び付く可能性は 1 割程度であり遺伝子診断を行う必要性に疑問を感じることもあるだろう。だが現在進行中の臨床試験を見てみると特定の遺伝子異常に対する新規薬剤の試験が進行中であり, 10 年後には治療方針が大きく変わっている可能性がある。遺伝子診断治療に関する今日までの知見と今後の展望について検討したい。(西日泌尿, 85: 116-118, 2023)

キーワード: 転移性ホルモン感受性前立腺癌, 初期治療, 遺伝子診断

はじめに

腫瘍のゲノムを調べることにより治療の方針を決定する医療を, 一般的に「がんゲノム医療」というが, 2020 年 12 月にオラパリブ (商品名: リムパーザ) が「BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌 (mCRPC)」に適応拡大されたことにより, 前立腺癌治療においてもがんゲノム医療時代の幕開けを迎えることとなった。日本泌尿器科学会も「1 剤目の ARAT 後に進行を認めた mCRPC」が BRCA 遺伝子検査 (コンパニオン診断) の対象として推奨されており, 適応拡大後 1 年以上経過した現状では, 遺伝子検査の提出からはじまり実際の投与まで経験された医師も増えてきたころと思われる。

現在のハイリスク前立腺癌に対する治療法としては, 腫瘍量に応じて化学療法を治療ラインの早い段階に持つてくるといった個別化医療はすでに行われてきたが, 効果予測因子に応じて治療方針を決めることができるのは非常に画期的である。今後もそのような効果予測因子が出てくることを期待しているが, 現状ではまずは

mCRPC に対してのみ適応となるのではないかと考えられる。

しかし, 治療効果が期待できるのであれば, 無駄な治療を避けるためにも遺伝子診断を治療開始前に行い, それに見合った治療を開始するほうが合理的であろう。アンドロゲン受容体軸標的薬 (ARAT) も当初は mCRPC でしか使用できなかったが一部の薬剤に関しては upfront で有効性が証明されたことにより転移性去勢感受性前立腺癌 (mCSPC) でも使用できるようになったのはご存じの通りである。となれば, オラパリブのような特定の遺伝子異常を持つ患者に対する分子標的薬が upfront で使用されるようになるのも時間の問題と思われるが, mCRPC にて BRCA1/2 の異常がみつきりオラパリブの適応となるのが 1 割程度であり¹⁾, 治療早期に遺伝子検査をする意義に関して疑問を持たれる方もおられるであろう。そこでまず, 早期に遺伝子診断を行う意義を検討し, また mCSPC に対して行われている現状の臨床試験から今後の遺伝子治療方針の予測をしてみたい。

遺伝子異常を治療開始時に調べるメリット

・予後予測因子である

日本人の転移性または去勢抵抗性前立腺癌患者 549 人を集めた解析において, BRCA1, BRCA2, PALB2,

* 〒 812-8582 福岡市東区馬出 3 丁目 1-1
TEL 092-642-5603, FAX 092-642-5618

ATM の変異を有する患者は有さない患者と比べて有意に去勢抵抗性になるまでの期間が短く (ハザード比 [HR] 1.99, 95 % 信頼区間 [CI] 1.15-3.44), 全生存期間が短縮 (HR 2.36, 95 % CI 1.23-4.51) することが示された²⁾。また, mOCSPC を対象とした研究では, 腫瘍抑制遺伝子である TP53, PTEN, RB1 に変異があると event free survival (EFS) (中央値 2.6 年, HR 1.95, 95 % CI 1.22-3.13) および CRPC までの期間 (中央値 9.5 カ月, HR 3.36, 95 % CI 1.01-11.16) の短縮を認め, 遺伝子変異の累積は, 遺伝子変異なしと比較して再発リスクの増加につながり (EFS:1 遺伝子の変異, HR 1.69, 95 % CI 0.99-2.87; 2 ~ 3 遺伝子の変異, HR 2.70, 95 % CI 1.43-5.08), 特定の遺伝子異常があると予後不良になることが示された³⁾。

・治療効果が期待できる

2020 年欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) プレシジョンワーキンググループから, 前立腺癌は卵巣癌, 胆管癌, 非小細胞肺癌などとともに転移性の場合には一般臨床で遺伝子検査が推奨されており, 治療効果が期待できる遺伝子異常が複数報告されている⁴⁾。現在では保険上化学療法を含めた標準治療が終了見込みまたは終了後の患者にしかがんゲノムプロファイリング検査はできないのだが, mCSPC において早い段階で検査すれば予後予測因子となりうるし, また治療効果が期待できる薬剤が見つかる可能性があるため, 早期の検査ができるようになることを期待したい。

今後 10 年でどのように変化するのか

早期に遺伝子検査ができたとしても, 現状では治療に結び付く可能性は残念ながら低い。BRCA1/2 遺伝子の異常を認めるのは冒頭で述べたように 10% 程度であり, がん腫横断的に使用可能なペンプロリズマブが使用できる MSI-high が検出される頻度は 3 % 程度であり⁵⁾, 2 つあわせても 1 ~ 2 割程度しか検出されない。しかし現在さまざまな遺伝子異常に対応する薬剤の臨床試験が行われており, Ku ら⁶⁾ の review によると mCRPC の状態では DNA repair に関わる遺伝子の異常が 20%, AR の異常が 50 ~ 70%, PTEN-PI3K pathway の異常が 50%, cell cycle の異常が 25 % 出現すると報告されている。PTEN-PI3K pathway の異常に対しては AKT inhibitor が, cell cycle の異常に関しては CDK4/CDK6 inhibitor の臨床試験が現在進行中であり, これらの薬剤の有効性が証明されたらまずは mCRPC で臨床応用され, その後 mCSPC における遺伝子異常の内容や頻度が明らかになれば, mCSPC でも使用可能になる日が来

るのではないかとと思われる。

具体的な臨床試験を見ていくと, BRCA 遺伝子異常などを有する mCSPC に対する PARP 阻害剤の有効性を検討する試験が進行中であり, Talapro 3 試験では PARP 阻害剤であるタラゾパリブにエンザルタミドを併用する第三相試験 (タラゾパリブ + エンザルタミド vs プラセボ + エンザルタミド) や, AMPLITUDE 試験においては PARP 阻害剤であるニラパリブにアビラテロンを併用する第三相試験 (ニラパリブ + アビラテロン vs プラセボ + アビラテロン) が進行中である。また, PTEN 欠損 mCSPC に対する AKT 阻害剤の効果をみる CAPItello-281 試験も進行中であり, 免疫染色により PTEN 欠損を確認し, AKT 阻害剤であるカピバセルティブにアビラテロンを併用する試験 (カピバセルティブ + アビラテロン vs プラセボ + アビラテロン) が進行中である。PTEN の欠損は, 研究集団にもよるが, 原発性前立腺癌の約 20%, 去勢抵抗性前立腺腫瘍の 40% に見られるとの報告もあり⁷⁾, AKT 阻害剤が mCSPC で使用可能となった暁には, 使用頻度が高くなることが予想される。

ま と め

現状では早期に遺伝子診断するメリットとしては, 予後予測因子を観察することに重きが置かれ, 1 ~ 2 割程度の確率で治療選択肢が増える程度である。しかし, 現在進行中の臨床試験の結果次第では, mCSPC の加療においては ADT+ARAT をベースとして, 遺伝子異常に見合った新規薬剤の併用療法の主体になってくると考えられる。

文 献

- 1) Momozawa, Y. et al.: Germline pathogenic variants in 7636 Japanese patients with prostate cancer and 12 366 controls. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 112: 369-376, 2020.
- 2) Kimura, H. et al.: Prognostic significance of pathogenic variants in BRCA1, BRCA2, ATM and PALB2 genes in men undergoing hormonal therapy for advanced prostate cancer. Br. J. Cancer. 1-11, 2022.
- 3) Hamid, A. A. et al.: Compound genomic alterations of TP53, PTEN, and RB1 tumor suppressors in localized and metastatic prostate cancer. Eur. Urol. 76: 89-97, 2019.
- 4) Mosele, F. J et al.: Recommendations for the

- use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann. Oncol.* **31**: 1491–1505, 2020.
- 5) Abida, W. et al.: Analysis of the prevalence of microsatellite instability in prostate cancer and response to immune checkpoint blockade. *JAMA Oncology*. **5**: 471–478, 2019.
- 6) Ku, S-Y. et al.: Towards precision oncology in advanced prostate cancer. *Nature Reviews Urology*. **16**: 645–654, 2019.
- 7) Jamaspishvili, T. et al.: Clinical implications of PTEN loss in prostate cancer. *Nature Reviews Urology*. **15**: 222–234, 2018.

WAYS IN WHICH THE INITIAL TREATMENT FOR mCSPC WILL CHANGE OVER THE NEXT 10 YEARS – GENETIC DIAGNOSIS IS THE KEY TO DETERMINING A TREATMENT STRATEGY

EIJI KASHIWAGI

Department of Urology, Kyushu University, Fukuoka, Japan

Abstract :

The indication of olaparib for castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with BRCA mutation-positive distant metastasis has been expanded, opening the era of cancer genome medicine in Japan. However, at present, genetic diagnosis leads to treatment in only about 10% of cases, and some have questioned the necessity for genetic diagnosis. However, clinical trials of new drugs for specific genetic abnormalities are currently underway, and the treatment plan may change significantly within the next 10 years. I herein discuss this point.

(Nishinohon J. Urol. **85**: 116–118, 2023)

key words : mCSPC, initial treatment, genetic diagnosis
