

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

mCSPC に対する初回治療は今後 10 年でどのように変化するか; まずは AR 経路阻害治療を行う

産業医科大学泌尿器科学

富 崎 一 向*・藤 本 直 浩

(受付日 : 2022 年 12 月 26 日)

抄録 :

近年, 転移性去勢感受性前立腺癌 (metastatic castration-sensitive prostate cancer : mCSPC) に対しては, アンドロゲン除去療法に加えて, 抗癌剤やアンドロゲン受容体経路阻害薬 (androgen receptor axis-targeted agent ; ARAT) を用いた併用療法が行われるようになり, その治療成績は向上している。mCSPC における AR 経路阻害治療は, ほとんどの症例で効果を示し, 長期間その効果が持続する症例も稀ではない。また治療は低侵襲に施行が可能であり, このような優れた治療法を有する癌種は稀である。一方で近年の遺伝子医療の進歩により, 前立腺癌においてもオラパリブに代表される遺伝子異常をターゲットとした薬剤の登場のみならず, 今後は遺伝子情報を用いた個別化医療が広がるものと予想される。しかし, 遺伝子検査が治療に結びつく頻度と検査に必要なコスト, 人的資源, 設備面等を鑑みると, 初回治療の選択のために全ての mCSPC 症例に遺伝子検査を行うのは過剰であり, 遺伝子検査は少なくとも AR 経路阻害治療に不応となった症例, または家族歴を有する, 若年発症など遺伝子異常を疑わせる症例に絞って行う方が効率的であると考え。ゆえに 10 年後も mCSPC に対しては, 現在と同様に AR 経路阻害治療をまず行うであろうと予想する。

(西日泌尿. 85 : 119-123, 2023)

キーワード : AR 経路阻害治療, mCSPC, ARAT, 遺伝子検査

緒 言

本邦において mCSPC に対する治療は, 長らく LHRH アナログによるアンドロゲン遮断療法 (androgen deprivation therapy : ADT) および, ビカルタミドを主とする第一世代抗アンドロゲン薬を併用した複合アンドロゲン遮断 (combined androgen blockade : CAB) 療法が行われてきた。しかし近年, ADT と抗癌剤¹⁾ や ARAT による併用療法²⁻⁵⁾ の ADT 単独や CAB に対する優越性が相次いで報告され, mCSPC の初回治療における選択肢の一つとして広く用いられている。一方で, 近年の遺伝子医療の進歩は目覚ましく, 2019 年には本邦でも, がん遺伝子パネル検査の施行が可能となった。前立腺癌においては, BRCA1/2 変異を有する転移性去

勢抵抗性前立腺癌 (metastatic castration-resistant prostate cancer : mCRPC) に対するオラパリブの有効性が報告され⁶⁾, 日常臨床で使用されている。そうした現状を踏まえ, 10 年後の mCSPC に対する初回治療は, 現状と同様まずは AR 経路阻害治療を行うのか, はたまた遺伝子情報に基づき個別化医療が提供される時代になっているのかについて, 本稿では前者の立場から意見を述べたいと考える。

mCSPC に対する AR 経路阻害治療の 効果と有害事象

前立腺癌における薬物療法の最大の特徴として, ほとんどの症例が AR 経路阻害治療に反応を示す点が挙げられる。LATITUDE 試験において, ADT + アビラテロンによる治療を受けた high risk (Gleason score ≥ 8 , 骨転移 3 カ所以上, 内臓転移ありのうち 2 項目を満たす) mCSPC 患者の 91% に 50% 以上の PSA 低下を認めたこ

* 〒 807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1
TEL 093-691-7446, FAX 093-603-8724

とが報告されている⁵⁾。また、本邦の前向き観察研究である J-ROCK 試験の中間解析においても ADT + アビラテロンを主とする併用療法を受けた mCSPC 患者において、87% の症例に 50% 以上の PSA 低下が認められている⁷⁾。

効果の持続期間については患者個々で差があるものの、ENZAMET 試験⁴⁾（観察期間の中央値 34 カ月）および TITAN 試験⁸⁾（観察期間の中央値 44 カ月）において、ADT + エンザルタミドおよびアパルタミド群における無 PSA 進行率はいずれも中央値に達しなかったことが報告されており、AR 経路阻害治療が長期間効果を維持する mCSPC 症例が決して珍しくないことが分かる。

有害事象に目を向けると、TITAN 試験では ADT + アパルタミド群の QOL は ADT + プラセボ群と比較し差を認めなかったこと⁸⁾、LATITUDE 試験においては、ADT + アビラテロン群は ADT + プラセボ群に比較し QOL がむしろ良好であったことが報告されている⁹⁾。日常的にこうした AR 経路阻害治療を外来で行うことが出来ていることから、AR 経路阻害治療の忍容性の高さは実感するところである。

mCSPC 全例に初回治療として AR 経路阻害治療を行う場合のデメリット

AR 経路阻害治療は、前述のように大多数の mCSPC 症例に一定の効果を示すものの、primary resistance を示す症例が一定数存在するのも事実である。AR 経路阻害治療を全ての mCSPC 症例に初回治療として施行する場合、それら primary resistance を示す症例において、初回治療期間のタイムロスが致命的になる可能性がある。しかし、mCSPC に対して併用療法が施行され早期に再燃を認めるも、二次薬物治療を行うことが出来ないような症例はまず経験しない。つまり、初回の AR 経路阻害治療に対する反応が不良であったとしても、その時点で次治療を施行することが出来ないほど病状が悪化する例は稀であり、初回の AR 経路阻害治療への反応に応じて次治療を考慮することは十分許容できると考える。

また、そうした AR 経路阻害治療における予後不良症例は、ある程度予測が可能である。LATITUDE 試験の post hoc analysis では転移臓器別の子後が解析されており、肺転移を有する症例においては ADT + アビラテロン群は ADT + プラセボ群に比較し無画像進行生存の延長を認めたものの、肝転移を有する症例においてはその benefit が認められなかったことが報告されている¹⁰⁾。また、本邦においても Shiota ら¹¹⁾、Akamatsu ら¹²⁾ が mCSPC に対する AR 経路阻害治療における予後不良因

子およびリスク分類を報告している。さらに近年、mCSPC において、AR 経路阻害治療による PSA 値の最大低下率¹³⁾ や治療開始一定期間経過時点での nadir PSA 値⁷⁾ などの PSA kinetics と予後の関連が報告されている。

以上から、特に AR 経路阻害治療の効果不良が懸念されるような患者に対しては、PSA や画像、臨床進行まで待たずとも、PSA response が不良と判明した時点で早期に治療変更を行うといった戦略が考えられる。そうすることにより、AR 経路阻害治療に対する効果が乏しくとも、次治療導入までの時間をさらに短縮することが可能であると考えられる。

AR 経路阻害治療のさらなる成績向上の可能性

AR 経路阻害治療は新規 ARAT の登場、さらには upfront 時代を迎え、その治療性成績は向上しているが、まださらなる成績向上の可能性が残されていると考える。その一つに Triplet 療法が存在する。近年 ADT + ドセタキセルに新規 ARAT を加えた Triplet 療法の ADT + ドセタキセルに対する優越性が報告された^{14,15)}。ADT + 新規 ARAT に比して Triplet 療法が優れているか否かについてはいまだ明らかではないものの、現状使用できる薬剤を組み合わせることにより、さらなる成績向上の可能性を示すものであると考える。

また、PROpel 試験においては mCRPC 患者を対象に、ADT に加えアビラテロンとオラパリブを併用した群がアビラテロン + プラセボ群に比較し画像上の無増悪生存期間の延長を認めたことが報告されている¹⁶⁾。またこのオラパリブ併用の benefit は相同組み換え修復関連遺伝子変異の有無にかかわらず認められており、AR 経路阻害治療にその効果を増強させる薬剤を加えることにより、さらなる治療効果の向上の可能性が存在することが示唆される。

また、全くコンセプトの異なる治療として bipolar androgen therapy (BAT) が存在する。BAT は ADT を継続しながら間欠的なテストステロン (400 mg, 28 日サイクル) の投与を行うことにより、高濃度と低濃度のテストステロン状態を交互に発生させることで、ADT に対する感受性を回復させることを目的とする。Teply ら¹⁷⁾ の報告では、エンザルタミド投与後に PSA 進行を認めた mCRPC 患者 30 名に対して中央値 6 サイクルの BAT を施行したところ、9 名 (30%) の患者に 50% 以上の PSA 低下が認められた。また、BAT 後にエンザルタミドの再投与を受けた 21 名のうち 15 名に 50% 以上の PSA 低下を認めたことが報告されている。

これらの報告は、AR 経路阻害治療の効果が既に天井に達しているのではなく、工夫によりさらなる成績向上が可能であることを指し示すものであると考える。

前立腺癌における遺伝子検査の対象、タイミング

現在前立腺癌において使用可能な治療薬と対応する遺伝子異常として、BRCA1/2 変異に対するオラパリブ、腫瘍遺伝子変異量高スコア (tumor mutation burden-high : TMB-High) および高頻度マイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability-high : MSI-High) に対するペムブロリズマブ、NTRK 融合遺伝子陽性に対するエヌトレクチニブ、ラロトレクチニブが存在する。しかし前立腺癌患者において、それらの遺伝子異常を有する頻度については BRCA1/2 変異が 10 % 前後^{18,19)}、TMB-High および MSI-High が 2-3 %²⁰⁾、NTRK 融合遺伝子陽性については 0.22 %²¹⁾ と、いずれも頻度がそれほど高いものではない。

一方で本邦における新規前立腺癌罹患患者数は増加の一途をたどっており、2019 年は 94,748 名と報告されている²²⁾。また、2015 年に診断された前立腺癌における UTUC IV 期は 14.7 % であったことから²³⁾、およそ 14,000 名の mCSPC 患者が毎年診断されると推測される。それらすべての初回治療の選択に遺伝子検査を用いるとなると、それに要する経済的、人的負担が多くなることは想像に難くない。

皆に一律に遺伝子検査を行わずとも、遺伝子異常を有する前立腺癌患者は臨床情報からある程度推測が可能であると思われる。その一つとして年齢、家族歴がある。Kimura ら¹⁹⁾ は遺伝性乳癌卵巣癌 (hereditary breast cancer and ovarian cancer : HBOC) 関連遺伝子変異を有する前立腺癌患者はそうでないものに比較し、発症年齢が若年で乳癌や卵巣癌、膵癌などの家族歴を有する頻度が高いことを報告している。また二つ目に、AR 経路阻害治療への反応性が挙げられる。HBOC 関連遺伝子変異を有する前立腺癌患者は AR 経路阻害治療の奏功期間が短く予後不良であったことが報告されている¹⁹⁾。

また、前立腺癌における遺伝子変異は一定ではなく、遠隔転移のないもの、mCSPC、mCRPC と病勢が進行するほど、その変異の頻度が多く認められることが報告されている²⁴⁾。また、さらには AR 経路阻害治療、化学療法などの治療を受けるごとにその遺伝子変異のプロファイルが変化することが報告されている²⁵⁾。

これらのことから、施行可能回数の限られた遺伝子検査を行うタイミングとしては、最初に行うよりも、ある

程度治療を行い病状が進行した症例に行う方が治療ターゲットとなる遺伝子異常を認める可能性が高いと考える。また初回に行うとすれば、全員に行うのではなく、家族歴を有する、若年発症などの遺伝子変異を有する可能性が高い患者に対象を絞って遺伝子検査を行う方が、検査効率が良いのではないかと考える。

結 語

前立腺癌に対する AR 経路阻害治療は非常に優れた治療であり、さらにその効果を向上させる可能性を秘めている。遺伝子情報を用いた個別化医療は理想的であるが、限られた遺伝子検査回数とその検査が直接的な benefit に繋がる頻度が少ない現状を鑑みると、遺伝子検査による benefit を最大限に活かすには、少なくともまずは AR 経路阻害治療を行い、その反応性に家族歴や年齢などの要因を組み合わせ検査対象を絞るべきであると考ええる。遺伝子検査が簡便、安価に何度でも施行可能となり、初回を含め治療変更の度に検査を行うのが理想であるが、それには少なくともまだ 10 年以上の時間を有すると予想する。ゆえに 10 年後も現在同様、mCSPC に対しては、まず AR 経路阻害治療を行うであろう。

文 献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Chi, K. N. et al.: Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* **381**: 13-24, 2019.
- 4) Davis, I. D. et al.: Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* **381**: 121-131, 2019.
- 5) Fizazi, K. et al.: Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* **377**: 352-360, 2017.
- 6) de Bono, J. et al.: Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* **382**: 2091-2102, 2020.

- 7) Uemura, H. et al.: Treatment strategies and outcomes in a long-term registry study of patients with high-risk metastatic hormone-naïve prostate cancer in Japan: An interim analysis of the J-ROCK study. *Int. J. Urol.* **29**: 1061–1070, 2022.
- 8) 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) Chi, K. N. et al.: Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naïve prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **19**: 194–206, 2018.
- 10) Baciarello, G. et al.: Impact of abiraterone acetate plus prednisone in patients with castration-sensitive prostate cancer and visceral metastases over four years of follow-up: A post-hoc exploratory analysis of the LATITUDE study. *Eur. J. Cancer.* **162**: 56–64, 2022.
- 11) Shiota, M. et al.: Novel metastatic burden-stratified risk model in de novo metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Cancer Sci.* **112**: 3616–3626, 2021.
- 12) Akamatsu, S. et al.: Development and validation of a novel prognostic model for predicting overall survival in treatment-naïve castration-sensitive metastatic prostate cancer. *Eur. Urol. Oncol.* **2**: 320–328, 2019.
- 13) Matsubara, N. et al.: Correlation of prostate-specific antigen kinetics with overall survival and radiological progression-free survival in metastatic castration-sensitive prostate cancer treated with abiraterone acetate plus prednisone or placebos added to androgen deprivation therapy: post hoc analysis of phase 3 LATITUDE Study. *Eur. Urol.* **77**: 494–500, 2020.
- 14) Fizazi, K. et al.: Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *Lancet.* **399**: 1695–1707, 2022.
- 15) Smith, M. R. et al.: Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* **386**: 1132–1142, 2022.
- 16) Clarke, N. W. et al.: Abiraterone and olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *NEJM Evid.* **1**, 2022.
- 17) Teply, 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.
- 18) Ikeda, S. et al.: Next-generation sequencing of prostate cancer: genomic and pathway alterations, potential actionability patterns, and relative rate of use of clinical-grade testing. *Cancer Biol. Ther.* **20**: 219–226, 2019.
- 19) 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.* **127**: 1680–1690, 2022.
- 20) Abida, W. et al.: Analysis of the prevalence of microsatellite instability in prostate cancer and response to immune checkpoint blockade. *JAMA Oncol.* **5**: 471–478, 2019.
- 21) Westphalen, C. B. et al.: Genomic context of NTRK1/2/3 fusion-positive tumours from a large real-world population. *NPJ Precis Oncol.* **5**: 69, 2021.
- 22) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」 https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/20_prostate.html
- 23) がんの統計編集委員会：がんの統計 2022. P29, がん研究振興財団，東京，2022.
- 24) Abida, W. et al.: Prospective genomic profiling of prostate cancer across disease states reveals germline and somatic alterations. *JCO Precis Oncol.* 2017: PO.17.00029, 2017.
- 25) Herberts, C. et al.: Deep whole-genome ctDNA chronology of treatment-resistant prostate cancer. *Nature.* **608**: 199–208, 2022.

FIRST-LINE TREATMENT FOR mCSPC IN THE NEXT 10 YEARS: ANDROGEN RECEPTOR AXIS-TARGETED AGENTS WILL STILL BE THE BEST CHOICE

IKKO TOMISAKI AND NAOHIRO FUJIMOTO

Department of Urology, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan

Abstract :

First-line combination therapy with androgen deprivation therapy (ADT) and new generation androgen receptor axis-targeted agent (ARAT) or docetaxel became the standard treatment for metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC), because of its efficacy and tolerability. Recently, personalized treatment based on genetic alterations has been introduced in the treatment for various types of cancers including prostate cancer.

In the future, further development of precision medicine is anticipated for the management of prostate cancer. However, alterations in the therapeutic target genes are uncommon in patients with prostate cancer. Because prostate cancer is one of the most common malignancies in men, large costs may be incurred if all patients with mCSPC receive genetic testing prior to treatment decision. Therefore, genomic testing should be limited to those patients having a family history and/or cancer characteristics suggestive of pathogenic gene alterations. We believe that 10 years from now, androgen receptor axis-targeted therapy will be still the treatment of first choice in patients with mCSPC.

(Nishinoh J. Urol. 85: 119-123, 2023)

key words: androgen receptor-targeted therapy, mCSPC, ARAT, genomic testing
