

シンポジウム 8 : マルチモダリティ治療の坂と雲〜進行前立腺癌・進行腎癌〜

マルチモダリティ治療の坂と雲「総力戦で制御する」 mCRPC

産業医科大学泌尿器科

富 崎 一 向*・藤 本 直 浩

抄録：

転移性去勢抵抗性前立腺癌（metastatic castration-resistant prostate cancer : mCRPC）の治療成績は新規治療薬の登場により改善傾向にあるが、それら薬剤の使用についてはアンドロゲン受容体シグナル阻害薬（androgen receptor signaling inhibitor : ARSI）同士の交差耐性や、遺伝子検査の結果を考慮した治療戦略の構築が望まれる。また今後は相乗効果を狙った薬剤の併用や、免疫療法、放射線療法（PSMA 標的治療、転移巣照射）などの新規治療の導入、さらには遺伝子情報を用いた個別化シークエンスの確立により、さらなる治療成績の向上が期待される。

(西日泌尿. 86 : 202-203, 2024)

キーワード：交差耐性，個別化治療，マルチモダリティ，ARSI，mCRPC

緒 言

mCRPC に対する薬物治療は新規 ARSI，タキサン系抗癌剤などの出現によりその予後は改善されつつある。また、近年はオラパリブに代表される遺伝子情報に基づいた個別化治療も可能となっているが、依然として mCRPC の予後は厳しい。本稿では、まず mCRPC に対する最新の治療戦略を整理する。続いて mCRPC 治療における最高到達点である治癒や長期生存（坂の頂上）を目指した近未来のマルチモダリティ治療戦略、そしてさらに坂のさらに向こうにある夢（坂の上の雲）について考察する。

mCRPC 治療の現状と戦略

mCRPC の病態は多岐に渡るが、新規 ARSI 等を用いた upfront 治療後の mCRPC におけるエビデンスは乏しく、蓄積されてきた conventional ADT 後のエビデンスを参考に戦略を構築するしかない。重要な知見として、交差耐性の存在から ARSI の連続使用は推奨されないこと、ARSI とドセタキセルの治療歴がある mCRPC 患者に対しては ARSI よりもカバジタキセルが推奨されることが挙げられる。また PROfound 試験¹⁾ および PROpel 試験²⁾ の結果から、本邦では BRCA 変異を有する mCRPC 患者において、未治療の場合はオラパリブとアピラテロンの併用療法、ARSI の治療歴を有する場合は

オラパリブが使用可能となった。それらを踏まえた現状の治療ストラテジーを Fig. 1 に示す。

mCRPC 治療の坂の上を目指して

新規治療の出現により mCRPC の予後は改善したが、一方で新たに見えてきた課題も存在する。まずは AR 経路標的治療を柱とした薬物療法の限界、次に最適な治療シークエンスが未確立であることが挙げられる。前者を乗り越える方法の一つとして、ARSI に PARP 阻害薬や AKT 阻害薬などの薬剤を併用することにより、相乗効果を得ることが考えられる。またアテゾリズマブとカボザンチニブの併用療法等³⁾、近年 mCRPC 患者を対象とした免疫療法の有効性が臨床試験により検証中であり、今後免疫療法が新たに治療選択肢に加わる可能性がある。他のモダリティとしては放射線療法が存在し、PSMA 標的治療や oligo 転移に対する metastasis-directed therapy の有用性も報告されている⁴⁾⁵⁾。また治療シークエンスについては、遺伝子情報を用い個別化することが最適であると思われる。しかし遺伝子変異の頻度は進行するほど増加し、そのプロファイルは治療により変化することが知られている。よって患者個々に応じた最適な逐次療法を行うには、治療開始および治療変更の度に検査を行う必要がある。そのためには今後遺伝子検査を安価で簡便、且つ迅速に行う方法の確立および普及が待たれるところである。

新たな mCRPC 治療における課題に対して、薬剤の併用による相乗効果、新規治療（マルチモダリティ）の導入、そして個別化した薬物療法シークエンスを用い

* 〒 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

受付日：2023 年 11 月 28 日

受理日：2023 年 12 月 11 日

で乗り越えることにより、QOL を維持した長期生存や一部では根治を得ることが出来る、いわば mCRPC 治療における坂の頂上に達することが出来るであろう。

mCRPC 治療の坂の上の雲

今後、さらにゲノム医療は発展を遂げることが予想される。それにより PSA より優れたスクリーニング法の開発や、前立腺癌の発症の予測が可能となれば、前立腺癌をより早期に発見し根治できる症例が増加すると考えられる。また遺伝子治療が可能となれば、薬物療法への抵抗性獲得を阻害できるかもしれない。そうすると前立腺癌治療において、mCRPC に至る症例が無くなる、すなわち mCRPC の根絶も可能ではないかと考える。

文 献

- 1) de Bono J, et al.: Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* **382**: 2091-2102, 2020.
- 2) Saad F, et al.: Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet oncol.* **24**: 1094-1108, 2023.
- 3) Agarwal N, et al.: A phase III, randomized, open-label study (CONTACT-02) of cabozantinib plus atezolizumab versus second novel hormone therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Future oncol.* **18**: 1185-1198, 2022.
- 4) Sartor O, et al.: Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* **385**: 1091-1103, 2021.
- 5) Deek MP, et al.: Metastasis-directed therapy prolongs efficacy of systemic therapy and improves clinical outcomes in oligoprogressive castration-resistant prostate cancer. *Eur urol oncol.* **4**: 447-455, 2021.

FURTHER IMPROVEMENT OF ONCOLOGICAL OUTCOMES USING MULTIMODAL TREATMENT FOR METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER

TOMISAKI IKKO AND FUJIMOTO NAOHIRO

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

Abstract

Although novel treatment agents demonstrated the survival benefits in patients with mCRPC, cross-resistance between ARSIs and the results of genetic test should be considered for appropriate treatment strategy. Further improvement of oncological outcomes is expected by combination of drugs, immunotherapy, PSMA target therapy, and personalized treatment sequences based on genetic information.

(Nishinohon J. Urol. **86**: 202-203, 2024)

key words: cross-resistance, personalized medicine, multimodality, ARSI, mCRPC