

## 臨床トピックス

# 転移性前立腺癌 治療の変遷と未来展望

赤松 秀輔\*

### はじめに

本邦における前立腺癌の罹患者数は検診の普及や食生活の変化に伴い増加しており、2019年の統計では、前立腺癌は男性で最も罹患者数の多い癌種であった ([https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/summary.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html))。前立腺癌は一般的に予後が良好な癌と認識されているが、本邦では現在でも約10%は初診時に転移がある状態で見つかり、それらの症例の5年生存率は50%程度と予後不良である。実際、前立腺癌は日本人男性の癌死の原因の第6位となっており、特に転移性前立腺癌の治療成績の向上が求められている。進行前立腺癌の治療においてはこの10年間で大きなパラダイムシフトが起こっており、また、多くの新規薬剤に関する治験が進行中である。本稿では転移性前立腺癌における治療の変遷について概説し、さらに今後の展望についても述べる。

### I. 転移性前立腺癌の標準治療の変遷

前立腺癌はアンドロゲンに依存して増殖し、90%以上の患者において、癌は外科的もしくは内科的去勢で精巣由来のアンドロゲンを遮断することで縮小する。しかし、癌細胞はやがて低アンドロゲン環境に適応して再増殖し、去勢抵抗性前立

腺癌 (castration-resistant prostate cancer : CRPC) となる。CRPCは予後不良で長年、CRPCの予後改善が前立腺癌治療で最も重視されてきた。2000年代に入ると、基礎研究によりCRPCの多くはアンドロゲン受容体 (androgen receptor : AR) の遺伝子増幅や変異、リガンド非依存的に活性化されるARスプライスバリエントの発現、さらに副腎や癌細胞自身が合成する非精巢性のアンドロゲンの活用などにより、低アンドロゲン環境下にあっても依然、AR経路に依存して増殖することがわかった<sup>1,2)</sup>。そしてこれにより、従来の抗アンドロゲン剤よりも強力にAR経路を阻害するARシグナル阻害剤 (androgen receptor signaling inhibitor : ARSI) が複数開発された<sup>3)</sup>。

アビラテロンはARSIの一つであり、コレステロールからテストステロンを産生する合成経路で必須のCYP17A1を阻害する。これにより、非精巢性のアンドロゲンの産生が抑制され、去勢治療単独よりも強いホルモン治療が可能となる。転移性CRPCでは、タキサン系抗癌剤投与の前後に関わらずアビラテロンが生命予後を延長することが示されている<sup>4,5)</sup>。

一方、エンザルタミドやアパルタミドはARの強力な拮抗薬であり、アンドロゲンのARへの結合を強く阻害しARの核内移行を抑制する。アビラテロン同様、エンザルタミドもタキサン系抗癌剤投与の有無に関わらず、転移性CRPCの生命予後を延長する<sup>6,7)</sup>。CRPCには、診断時から転移があるような転移性のCRPC (mCRPC) と、限局性癌に対する治療後に再発し、転移を伴わずに

— Key words —  
prostate cancer, metastasis, treatment

\* Shusuke Akamatsu : 名古屋大学大学院 医学系研究科  
泌尿器科学 教授

CRPC となる非転移性の CRPC (M0CRPC) という二つの病態があるが、M0CRPC においても腫瘍マーカーである PSA の増加速度が早い症例では、エンザルタミドやアパルタミド、さらに別の抗アンドロゲン受容体拮抗薬であるダロルタミドが生命予後を延長することが示され標準治療となっており<sup>8-10</sup>、CRPC に対する ARSI の役割は確立されている。

一方で、CRPC に対する薬剤をより早期に去勢抵抗性となる前に投与することで、予後改善を図る試みもなされている。2015 年にはそれまで前立腺癌で唯一、化学療法剤として第Ⅲ相試験で CRPC に対して有効性が報告されていたドセタキセルを、去勢治療と併用する chemo-hormonal 治療の結果が報告された。この CHAARTED 試験では、特に転移量が多い症例で初期治療として去勢治療にドセタキセルを 6 コース併用するだけで全生存期間の中央値が 1 年以上延長することが示され、新たな標準治療となった<sup>11</sup>。初期治療における薬物併用の流れはさらに続き、2017 年には転移量や内臓転移、そして細胞分化度により高リスクと判断されたホルモン感受性転移性前立腺癌 (metastatic hormone sensitive prostate cancer : mHSPC) に対して初期治療としてアピラテロンを併用することで、生命予後が改善することが LATITUDE 試験で示された<sup>12</sup>。さらにその後、エンザルタミドやアパルタミドはリスクや腫瘍量に関係なく、全ての mHSPC 患者を対象とした試験で全生存期間を延長することが示され<sup>13,14</sup>、現在では各国のガイドラインにおいて、mHSPC の標準治療は ARSI もしくはドセタキセルと去勢治療の併用と明記されている。

一方、去勢療法と ARSI の併用が標準治療となったものの、ARSI を併用しても予後改善の乏しい症例群がいることも明らかになっている。ARSI を併用した場合、腫瘍マーカーである前立腺特異抗原 (prostate-specific antigen : PSA) が測定感度以下 (0.2 ng/ml 以下) まで低下した症例では、予後が良いことがわかっているが、約 1/3 の症例では ARSI を併用しても PSA は測定感度以下まで到達せず、これらの症例の生命予後は去勢

療法単独の場合とほぼ同じである<sup>15,16</sup>。ARSI が AR 経路を阻害するのに対し、ドセタキセルは殺細胞性薬剤として主に AR 経路非依存性に効果を発揮するため、これらの薬剤をさらに併用することで難治性の症例の予後を改善できないか注目されている。第Ⅲ相試験 ARASENS では、去勢治療とドセタキセルを組み合わせた治療に対してダロルタミドの併用効果があるかどうか検証された。その結果、腫瘍量やリスクに関わらずダロルタミドも組み合わせた、いわゆるトリプレット治療が mHSPC の生命予後を延長することが示された<sup>17</sup>。同様の結果が、別の臨床試験、PEACE-1 でアピラテロンに関する報告されている<sup>18</sup>。

しかし、問題はこれらの試験では現在最も標準的な治療とされている去勢治療と ARSI の組み合わせに対して、ドセタキセルの上乗せ効果があるか不明であることである。また、化学療法として様々な副作用が生じうるドセタキセルが本当に全ての症例で必要なのか、対象を絞るとすればどのような症例で最も恩恵が大きいのかなど、解決すべき問題は依然多く、今後のリアルワールドでの治療成績の蓄積が望まれる。

近年、がん遺伝子パネル検査が臨床に導入され、本邦でも各癌種でがんゲノム医療が活性化している。乳癌や卵巣癌では、従来から *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM* といった相同組み換え修復 (homologous recombination repair : HRR) 関連遺伝子の異常が発癌に関連することが遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (hereditary breast and ovarian cancer : HBOC) として知られていたが、前立腺癌においても、一部の症例でこれらの遺伝子異常が発癌のドライバーとなっていること、すなわち、前立腺癌も HBOC 関連癌であることがわかった。特に、前立腺癌ではこれらの遺伝子が発癌の契機となっている症例は予後が悪く、HRR 関連遺伝子異常の頻度は限局癌、転移癌、CRPC と進行するにつれて上昇する<sup>19</sup>。

さらに重要なことに、前立腺癌は生殖細胞系列での HRR 関連遺伝子異常だけでなく、これらの変異が体細胞レベルで起こっても発癌する。実際に、前立腺癌における HRR 関連遺伝子異常の

半数は体細胞異常である。*BRCA1*, *BRCA2* 異常のある癌では、癌種に関わらず poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) 阻害剤が有効である。HRR 関連遺伝子異常がある前立腺癌に対する代表的な試験である PROFound 試験では、HRR 関連遺伝子異常がある CRPC のうち、特に *BRCA1*, *BRCA2* 異常がある症例においてオラパリブが生命予後を延長することが示され、本邦においても保険承認されている。同様の結果は本邦では販売承認されていないものの、ルカパリブにおいても示されている<sup>20)</sup>。

HRR 関連遺伝子以外では、高頻度マイクロサテライト不安定性のある前立腺癌において免疫チェックポイント阻害剤の有効性が示されている。また、PI3K-AKT 経路に異常のある症例に対して、ATK 阻害剤の効果が期待され試験が進行中である。しかし、現時点で前立腺癌においては、他にコンパニオン診断を伴う薬剤はなく、プレシジョン医療をさらに推進するためには、新たな治療標的に対する薬剤開発が必要な状況である。

## II. 転移性前立腺癌治療の未来展望

前立腺癌では、発癌、進展、治療抵抗性獲得などあらゆる側面において、AR が鍵となるドライバーである。AR は転写因子であり、その下流で様々な遺伝子発現が制御されているが、その中には前立腺特異的に発現する分子もある。例えば、検診などに用いられる血清 PSA は前立腺特異的で、全癌種のなかで最も鋭敏な腫瘍マーカーである。AR に制御される分子の一つに prostate-specific membrane antigen (PSMA) がある。PSMA は、膜貫通型の糖蛋白質でほぼ前立腺特異的に発現する。膜蛋白質であるため <sup>68</sup>Ga や <sup>18</sup>F などの放射線同位元素でラベリングした抗体や小分子化合物で標識が可能であり、PET 検査でその発現を調べることができる。PSMA-PET は従来の CT や骨シンチと比較して感度、特異度共に圧倒的に高く、局所治療後の再発の早期診断や、転移癌における転移巣の正確な把握が可能である<sup>21, 22)</sup>。また、核種を  $\beta$  線や  $\alpha$  線などの飛程の短い放射線を放出する <sup>177</sup>Lu や <sup>225</sup>Ac

に置換すると、PSMA を発現する細胞に対して特異性の高い内照射治療ができる。すなわち、診断 (diagnosis) したところを直接治療 (therapy) する theranostics (therapy+diagnostics の造語) が可能となる。既に Lu-177-PSMA は第 III 相試験で CRPC の予後を延長することが示され<sup>23)</sup>、北米や欧州、豪州などでは標準治療となっている。

残念ながら、本邦では放射線同位元素に関する規制が非常に厳しいため試験が遅れており、現在は治療を受けるためには自費で海外渡航する必要がある。今後、早期に drug lag が解決されることが切望される。PSMA は、他にも CAR-T や BiTE 抗体 (二重特性 T 細胞誘導抗体) など、次世代の免疫治療の標的としても注目されており、薬剤開発が進められている。このように、前立腺癌の治療は全ての患者においてホルモン治療のみを行っていた One fits all アプローチの時代から、ゲノムや次世代画像検査、その他の臨床的因子などに基づき薬剤やその投与シーケンスを個別化する時代へと変化しており、今後 10 年でその流れはさらに加速すると予測される。

## 利益相反

本論文に関して、筆者に開示すべき利益相反はない。

## 文献

- 1) Chen CD, et al : Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med.* 2004 ; 10(1) : 33-9.
- 2) Kobayashi T, et al : Experimental evidence of persistent androgen-receptor-dependency in castration-resistant prostate cancer. *Int J Mol Sci.* 2013 ; 14(8) : 15615-35.
- 3) Tran C, et al : Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science.* 2009 ; 324(5928) : 787-90.
- 4) de Bono JS, et al : Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011 ; 364(21) : 1995-2005.
- 5) Ryan CJ, et al : Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013 ; 368(2) : 138-48.
- 6) Scher HI, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012 ; 367(13) : 1187-97.

- 7) Beer TM, et al : Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014 ; 371(5) : 424-33.
- 8) Hussain M, et al : Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2018 ; 378(26) : 2465-74.
- 9) Small EJ, et al. Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol.* 2019 ; 30(11) : 1813-20.
- 10) Fizazi K, et al : Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamide. *N Engl J Med.* 2020 ; 383(11) : 1040-9.
- 11) Sweeney CJ, et al : Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2015 ; 373(8) : 737-46.
- 12) Fizazi K, et al : Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2017 ; 377(4) : 352-60.
- 13) Chi KN, et al : Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019 ; 381(1) : 13-24.
- 14) Armstrong AJ, et al : Improved survival with enzalutamide in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2022 ; 40(15) : 1616-22.
- 15) Chowdhury S, et al : Deep, rapid, and durable prostate-specific antigen decline with apalutamide plus androgen deprivation therapy is associated with longer survival and improved clinical outcomes in TITAN patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer. *Ann Oncol.* 2023 ; 34(5) : 477-85.
- 16) Gebrael G, et al : Survival outcomes of real world patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer who do not achieve optimal PSA response with intensified androgen deprivation therapy with docetaxel or androgen receptor pathway inhibitors. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2023.
- 17) Hussain M, et al : Darolutamide plus androgen-deprivation therapy and docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer by disease volume and risk subgroups in the phase III ARASENS trial. *J Clin Oncol.* 2023 ; 41(20) : 3595-607.
- 18) 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.* 2022 ; 399(10336) : 1695-707.
- 19) Mateo J, et al : DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2015 ; 373(18) : 1697-708.
- 20) Fizazi K, et al : Rucaparib or physician's choice in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2023 ; 388(8) : 719-32.
- 21) Fendler WP, et al : Assessment of 68Ga-PSMA-11 PET accuracy in localizing recurrent prostate cancer : A prospective single-arm clinical trial. *JAMA Oncol.* 2019 ; 5(6) : 856-63.
- 22) Hofman MS, et al : Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA) : a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet.* 2020 ; 395(10231) : 1208-16.
- 23) Sartor O, et al : Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2021 ; 385(12) : 1091-103.