

★シリーズ 最新のがん

## 最新の転移性前立腺癌治療戦略

藤田 和利<sup>1</sup> 藤本 西蔵<sup>1</sup> 南 高文<sup>1</sup> 山本 豊<sup>2</sup>

<sup>1</sup>近畿大学医学部 泌尿器科 <sup>2</sup>近畿大学奈良病院 泌尿器科

Current strategy for metastatic prostate cancer

Kazutoshi Fujita<sup>1</sup>, Saizo Fujimoto<sup>1</sup>, Takafumi Minami<sup>1</sup>, Yutaka Yamamoto<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Urology, Kindai University Faculty of Medicine Osaka, Japan

<sup>2</sup>Department of Urology, Kindai University Nara Hospital

### 抄 録

近年、日本において前立腺がんの罹患率が急激に増加しており、男性のがん罹患数で最も多い癌である。一方、死亡率は比較的 low、10年以上の自然経過を辿る場合が多いため、多くの患者が長期生存可能である。男性ホルモンが前立腺がんの増殖に関与しており、治療法としてはホルモン療法 (ADT) が主流である。従来の治療法に加え、新規ホルモン剤やドセタキセルが転移性前立腺がんに対して有効であり、治療の主流となっている。また、BRCA1/2 変異患者を対象とした PARP 阻害剤や放射線内用療法などの新しい治療法が発展してきた。今後、治療困難な転移性去勢抵抗性前立腺がんへの治療法の確立が求められている。

**Key words** : 転移性前立腺癌, 内分泌療法

### はじめに

近年、PSA 検診の普及や食生活の欧米化、高齢化に伴い、日本においても前立腺がんの発症率が急激に増加している。2016年度の新たな罹患数は89,000人で、男性のがんとしては胃がんに次ぐ2番目に多いものとなり、2020年の統計では年間87,756人が罹患し男性で最も多い癌である。一方で、前立腺がんによる死亡者数は約13,000人で、男性のがん死亡原因としては6番目に多い。

前立腺がんは、発症から転移性の去勢抵抗性前立腺がんに至るまで、10年以上の自然経過をたどると考えられており、多くの患者が長期生存可能となっている。前立腺がんの予後は悪性度に依存しており、低悪性度の前立腺がんでは10年生存率が90%以上であるが、転移性前立腺癌では10年生存率が約

20%である。

前立腺癌の増殖進展には男性ホルモンが深く関わっている<sup>1</sup>。1941年に米国の Charles B. Huggins 博士らが進行性前立腺癌症例21例に両側精巣摘除術を施行し、15例に症状の改善が見られたことを発表し、1966年「前立腺癌に対するホルモン療法」でノーベル生理学・医学賞を受賞している。男性ホルモンは視床下部から LHRH が分泌され、下垂体から LH が分泌される。LH は精巣の Leydig 細胞に作用し、テストステロンが産生される。また下垂体から産生された ACTH は副腎皮質に作用し、コレステロールからプレグネノロンを経て CYP17A1, CYP11A1 により dehydroepiandrosterone (DHEA), androstendione が産生される。また前立腺癌細胞自体もコレステロールより DHEA, androstendione を微量であるが産生する。前立腺癌細胞ではこれら

の弱い男性ホルモンを5 $\alpha$ 還元酵素により強いテストステロンやdihydrotestosterone (DHT)に変換し、アンドロゲン受容体(AR)と結合する。男性ホルモンはARのligand binding domainに結合して2量体を形成し、核内に移行しDNAと結合し、PSAなどの様々な遺伝子発現を起こし、前立腺癌細胞が増殖する。

## 1. ホルモン感受性前立腺に対する治療

### 1). 内分泌療法 (androgen -deprivation therapy (ADT))

ADTとして両側精巣摘除術である外科的去勢、内科的去勢(LHRH agonistまたはLHRH antagonist)がある。LHRH agonistは現在リュープロレリンとゴセレリンの2種類があり、LHRH受容体に結合し、最初はLHおよびFSHの分泌を引き起こしテストステロン値は上昇するが、その後受容体がダウンレギュレーションを起こし、LH分泌が低下し、精巣からのテストステロンが去勢域(0.5ng/ml以下)に低下する。一方LHRH antagonistのデガレリクスはLH、FSHの一過性の上昇を引き起こさず、LHおよびFSHの分泌を低下させ、テストステロン値を去勢域まで低下させる。それぞれ1カ月製剤、3カ月製剤があり、皮下注射を行うが、リュープロレリンは6カ月製剤がある。ADTだけでは副腎由来の男性ホルモンを抑制することができないため、抗アンドロゲン剤のビカルタミドを併用するCAB療法(combined-androgen blockade)も国内では多く実施されていた。しかし転移性ホルモン感受性前立腺癌に対して、ADT単独治療とCAB療法では予後に関して同等であるが、CAB療法の方が副作用が多くなるため、海外のガイドラインではCAB療法は推奨されていない。国内においては欧米人よりも日本人ではホルモン療法の効果が高いというデータがあり、CAB療法が以前より多く使用されている。

ADT治療により男性更年期様症状(発汗、hot flashなど)が合併症として生じる。またADT治療を長期に行うことにより、男性ホルモン低下に伴う心血管系合併症、骨粗鬆症などの合併症が生じるため、対策が必要である<sup>2)</sup>。

### 2). 新規ホルモン剤 (androgen receptor signaling inhibitor (ARSI))

従来のビカルタミドよりも強力なアンドロゲン受容体アンタゴニストであるエンザルタミドおよびアパルタミドは従来去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)に対して使用されていた。またCYP17A阻害剤である

アピラテロンも同様にCPRCに対して使用されていたが、ホルモン療法未治療の転移性ホルモン感受性前立腺癌に対してADT療法と併用することにより、生存率を改善することが示され、現在は治療の主流となっている<sup>3)</sup>。ハイリスク症例((1) Gleasonスコアが8以上、(2)骨スキャンで3カ所以上の骨病変あり、(3)内臓転移あり(リンパ節転移を除く))のうち、2つ以上を有する)に対してはアピラテロンが使用可能であり、エンザルタミド、アパルタミドは全ての転移性ホルモン感受性前立腺癌に対して使用可能である。ドセタキセルは海外では以前より転移性ホルモン感受性前立腺癌に対して使用することにより予後を改善することが示され、以前より可能であったが、近年国内でも保険適用となった。しかしドセタキセルと新規ホルモン剤のダロルタミドをADT療法と併用する治療がADT単独療法よりも転移性ホルモン感受性前立腺癌の予後が改善することが示され、ドセタキセル単独では使用されなくなってきた。現在では腫瘍量の多い転移性ホルモン感受性前立腺癌に対してドセタキセル+ダロルタミド+ADTの併用療法が使用されている。

## 2. 去勢抵抗性前立腺癌

ホルモン療法を行い、血清テストステロン値が去勢領域にあるにもかかわらず、PSAが上昇するものを去勢抵抗性前立腺癌と呼ぶ。しかし、去勢抵抗性前立腺癌になってもアンドロゲン受容体が前立腺癌の増殖には重要な役割を果たしている。

### 1). 非転移性去勢抵抗性前立腺癌

非転移性去勢抵抗性前立腺癌に対しては新規ホルモン剤としてアパルタミド、エンザルタミド、ダロルタミド、アピラテロンが投与可能である。これらは去勢抵抗性前立腺癌館の転移の出現を延長させ、予後の改善に寄与する。非転移性去勢抵抗性前立腺癌の定義として、CTや骨シンチグラフィなどの従来の画像診断法により遠隔転移を認めない前立腺癌であり、局所リンパ節転移(N+)は非転移性去勢抵抗性前立腺癌に含まれる。PSA倍化時間が10カ月以下の非転移性去勢抵抗性前立腺癌は予後不良であり、治療が望ましい。

### 2). 転移性去勢抵抗性前立腺癌

転移性去勢抵抗性前立腺癌に対してはARSIであるエンザルタミド、アピラテロンもしくはドセタキセルが使用可能である。ARSI間の交叉耐性が存在しているが、一部の症例ではエンザルタミド使用後アピラテロン投与、またはアピラテロン投与後エン

ザルタミド投与でも効果を認める。しかし一般的には異なるメカニズムの治療が推奨されており、ARSI 抵抗性の CRPC に対してはドセタキセル投与の方がより効果が認められる。一方、ホルモン感受性前立腺癌に対して ARSI を使用し、早期に（2 年以内に）CRPC に進行した患者に対して異なる ARSI を使用した群とドセタキセルを投与した群を調べると、2 群間で予後に有意差を認めなかった<sup>4</sup>。ホルモン感受性前立腺癌に対して強力な治療を行っている現在は、CRPC に対する異なる作用機序の治療法が必要であると考えられる。

ARSI およびドセタキセルに抵抗性となった転移性 CRPC に対してはカバジタキセルの効果があり、予後を有意に延長する。

去勢抵抗性前立腺癌患者の約 15–20% 程度に相同組換え修復遺伝子である *BRC1* または *BRC2* 変異の変異を認める。これらの遺伝子変異を持つ前立腺癌は ARSI に対しても抵抗性になりやすい。標準治療終了後の転移性去勢抵抗性前立腺癌患者に対しては癌ゲノム検査の Foundation One 検査や Foundation One liquid 検査や生殖細胞系列の検査である BRCAAnalysis にて *BRC1* または *BRC2* 変異を認める症例に対しては PARP 阻害剤であるオラパリブが有効である<sup>5</sup>。また ARSI 未治療の転移性去勢抵抗性前立腺癌患者に対して BRCAAnalysis により *BRC1* または *BRC2* 変異を認めた場合、1st line 治療としてアビラテロンとオラパリブの併用療法により予後が改善する<sup>6</sup>。また転移性去勢抵抗性前立腺癌に対してコンパニオン診断として Foundation-One 検査を行い *BRC1* または *BRC2* 変異を認める症例に対しては PARP 阻害剤であるタラゾパリブとエンザルタミドの併用療法が可能であり、エンザルタミド単独よりも予後を改善する<sup>7</sup>。タラゾパリブとエンザルタミドの併用療法はホルモン感受性前立腺癌に対してアビラテロンを使用している投与可能である。

内臓転移を認めない骨転移を有する CRPC 症例に対してはラジウム 223 の放射線内用療法により全生存率が改善される<sup>8</sup>。ラジウム 223 は  $\alpha$  線を放出し、骨転移の癌細胞を殺す。最近、内臓転移を認めない骨転移を有する CRPC 症例に対する 1st line の治療としてエンザルタミドとラジウム 223 の併用療法をエンザルタミド単独と比較したところ、前者が有意に予後を改善した報告がなされている。

海外では前立腺癌の表面に発現している prostate-specific membrane antigen (PSMA) を標的とした Lu-177 PSMA 治療が実施されており、CRPC に有効である。放射性物質のルテシウムより高線量

の  $\beta$  線が直接前立腺癌細胞に照射される。CRPC 患者においてドセタキセル治療後および未治療の患者に対して Lu-177 PSMA 治療の有用性が報告されている<sup>9</sup>。今後、日本国内でも導入が予定されている。

## 結 語

現在、前立腺癌に対する様々な治療法が可能となり、ホルモン感受性前立腺癌の段階で使用される流れになっている。しかし、一部の前立腺癌では早期に CRPC に進行し、予後不良である。早期に進行する患者に対する治療法の確立が必要である。

## 参 考 文 献

1. Fujita K, Nonomura N (2019) Role of Androgen Receptor in Prostate Cancer: A Review. *World J Mens Health*. 37(3): 288-295
2. Thomsen FB, et al. (2017) Gonadotropin-releasing Hormone Agonists, Orchiectomy, and Risk of Cardiovascular Disease: Semi-ecologic, Nationwide, Population-based Study. *Eur Urol*. 72(6): 920-928
3. Matsumura N, et al. (2023) Current status and future perspectives of the managements of metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *World J Urol*. 41(8) : 2063-2068
4. Yamamoto Y, et al. (2024) Real-world outcomes in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer beyond progression after upfront androgen receptor signaling inhibitor. *Int J Clin Oncol*. 29(12): 1946-1958
5. Hussain M, et al. (2020) PROfound Trial Investigators. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 383(24): 2345-2357
6. Saad F, et al. (2023) 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(10): 1094-1108. doi: 10.1016/S1470-2045(23) 00382-0. Epub 2023 Sep 12. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2024 May; 25(5): e180
7. Fizazi K, et al. (2024) First-line talazoparib with enzalutamide in HRR-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer: the phase 3 TALAPRO-2 trial. *Nat Med*. 30(1): 257-264. doi: 10.1038/s41591-023-02704-x. Epub 2023 Dec 4. Erratum in: *Nat Med*. 2024 May; 30(5): 1505
8. Sartor O, et al. (2014) Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol*. 15(7): 738-746
9. Morris MJ, et al. (2024) PSMAfore Investigators. 177Lu-PSMA-617 versus a change of androgen receptor pathway inhibitor therapy for taxane-naive patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (PSMAfore) : a phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet*. 404(10459): 1227-1239