

転移を有するハイリスク去勢感受性前立腺癌(mHSPC)に対する治療 ～アビラテロンによる upfront 治療(King Kong study)～

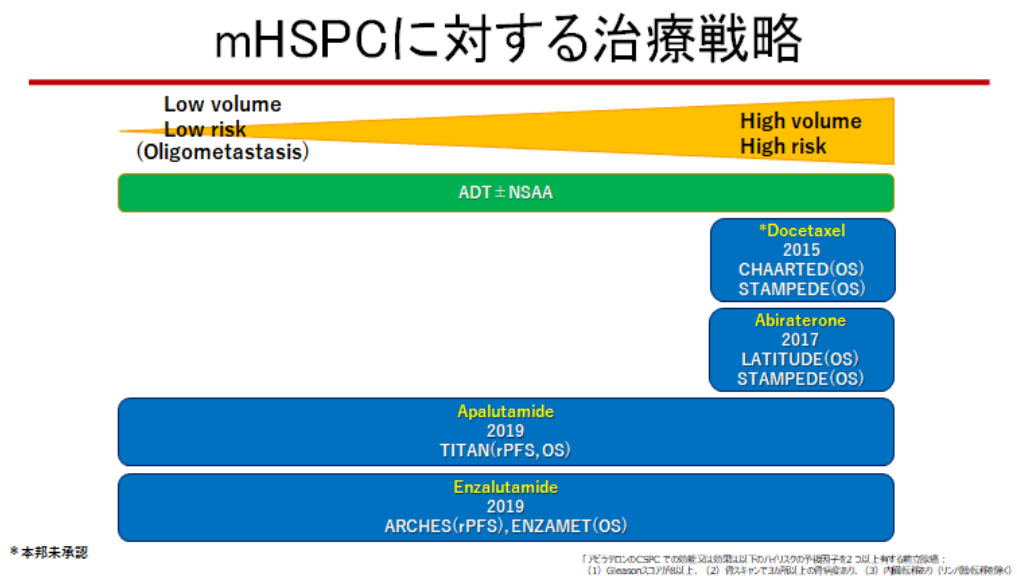
京都府立医科大学 泌尿器科学教室 学内講師 上田崇

【はじめに】

従来転移を有する去勢感受性前立腺癌 (metastatic hormone sensitive prostate cancer: mHSPC) に対する初期治療は、外科的去勢手術や GnRH アゴニストもしくは GnRH アンタゴニストによる去勢療法 (androgen deprivation therapy: ADT) が主体であった。

しかし 2015 年に CHAARTED 試験⁽¹⁾、STAMPEDE 試験⁽²⁾の結果 mHSPC の初期治療として ADT にドセタキセルを併用することで予後が改善することが報告された(図 1)。

図 1



さらに 2017 年以後 LATITUDE 試験⁽³⁾、ARCHES 試験⁽⁴⁾、TITAN 試験⁽⁵⁾の結果 mHSPC に対するアビラテロン、エンザルタミド、アパルタミドなどの第二世代アンドロゲン製剤 upfront での使用の有効性が示された。LATITUDE 試験ではハイリスク予後因子(①Gleason スコア 8 以上、②骨スキャンで 3 か所以上の骨病変、③リンパ節転移を除く内臓転移のうち 2 つ以上の因子を有する)を有する mHSPC の治療においてプラセボ群と比較してアビラテロン群で生存率の延長が認められ、2018 年 2 月にわが国でもハイリスク予後因子を有する mHSPC に対するアビラテロンの使用が適応となった。我が国では GnRH アナ

ログ製剤とビカルタミドを初めとした第一世代抗アンドロゲン剤を併用する Complete Androgen Blockade (CAB)療法が転移を有する前立腺癌に対する標準的初期治療となっているが、LATITUDE 試験では対照群が CAB 療法ではなくプラセボとなっている。その背景として mHSPC に対する初期治療として European Association of Urology(EAU)や National Comprehensive Cancer Network (NCCN)のガイドラインでは CAB 療法が推奨されていないことが挙げられると考えられる⁽⁶⁾。

Key words: 前立腺癌 去勢感受性前立腺癌 アビラテロン ビカルタミド

【LATITUDE ハイリスク予後因子を有する mHSPC 症例におけるアビラテロンとビカルタミドの効果の比較】

我々はまず京都府立医大およびその関連施設で治療を行った LATITUDE ハイリスク予後因子を有する mHSPC 症例におけるアビラテロンとビカルタミドの効果の比較を行った⁽⁷⁾。50 例の患者に対してアビラテロンおよびプレドニゾロンが投与されており、99 例の患者に対してビカルタミドが投与されていた (Table 1)。傾向スコアマッチング法を用いて患者背景の調整を行った 28 例ずつにおいて PSA 無増悪生存期間(PSA-PFS)および全生存期間(OS)を観察した (図 2,3)。その結果、アビラテロン群において PSA-PFS および OS の有意な延長を認めた。以上より LATITUDE ハイリスク mHSPC の治療におけるビカルタミドに対するアビラテロンの優越性が示唆された。

Table 1 患者背景(京都府立医大症例)

抗アンドロゲン剤	A: アビラテロン群 (n=50)	B: ビカルタミド群 (n=99)	A vs B, p-value
診断時年齢中央値	73.5 (53–85)	77 (57–91)	<0.001
治療開始前 PSA 中央値 (ng/mL)	663.68 (2.72–24,201)	357.23 (4.177–32,548)	0.554
治療開始前 ALP 中央値(IU/L)	711 (124–12,122)	519 (126–7060)	0.0411
病理学的悪性度	Gleason score 1 7	2	0.0439
	Gleason score 8 8	26	
	Gleason score 9 31	62	
	Gleason score 10 9	9	

EOD スコア	EOD0	3	3	0.0402
	EOD1	5	23	
	EOD2	13	32	
	EOD3	17	23	
	EOD4	11	14	
観察期間中央値 (月)		10.5 (3-23)	23 (3-88)	<0.001

Ueda T et al.: *Sci Rep.* 2021; 11: 10094.

図 2 PSA-PFS

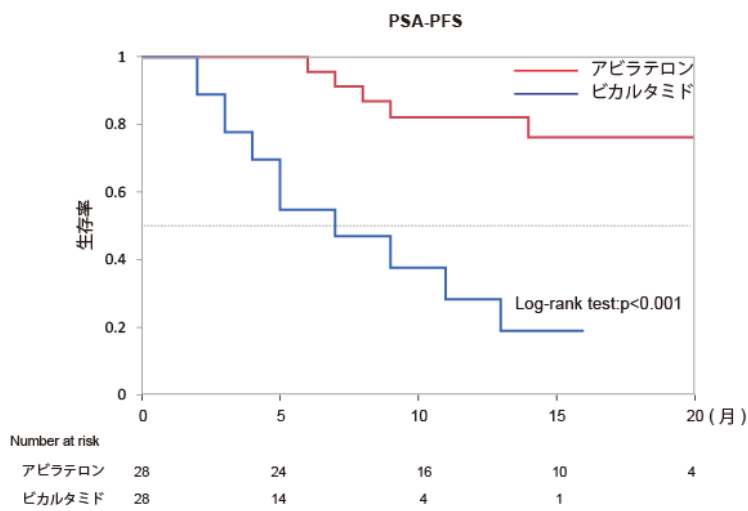
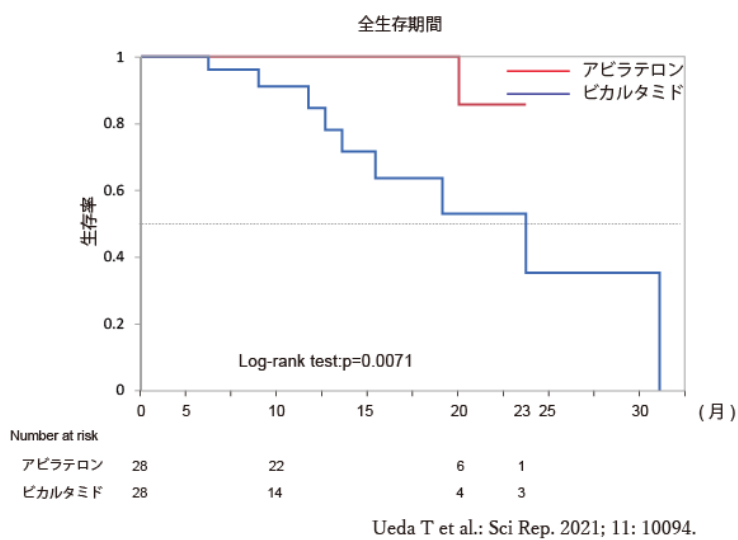


図 3 全生存期間



【アビラテロン効果予測因子の探索】

以後本邦の様々な施設から LATITUDE ハイリスク mHSPC 症例におけるアビラテロンとビカルタミドの効果の比較の報告がなされた⁽⁸⁾⁽⁹⁾。近畿大学 Matsumura らは傾向スコアマッチング法を用いて患者背景の調整を行った 126 例の LATITUDE ハイリスク mHSPC 症例におけるアビラテロンとビカルタミドの効果の比較を行い、我々の報告と同様にビカルタミド群と比較してアビラテロン群において PSA-PFS および OS の延長を認めたと報告している⁽⁸⁾。一方、Yanagisawa らは LATITUDE ハイリスク mHSPC アビラテロン治療 100 症例とビカルタミド症例 212 症例を比較し、2 年間 OS に有意な差を認めなかったと報告した⁽⁹⁾。このように報告間でアビラテロンの効果にばらつきが認められることから、LATITUDE ハイリスク mHSPC 症例におけるアビラテロン治療効果の予測因子の同定が重要であると考えられた。そこで我々は京都府立医大と近畿大学、およびその関連施設における LATITUDE ハイリスク mHSPC アビラテロン治療 200 症例およびビカルタミド治療 300 症例(Table 2)を用いてアビラテロン治療効果の予測因子の探索を行った⁽¹⁰⁾ (Kindai Oncology Study Group and Kyoto Prefectural University of Medicine Oncology Study Group (KingKong study group))。本研究では OS に関する単変量解析および多変量解析の結果、Gleason score が OS の予後因子として同定された。LATITUDE 試験では Gleason score によるサブグループ解析がされているが、Gleason pattern5 (GS5)の有無によるサブグループ解析はされていない(Gleason score8-10 が同一グループとされている)。そこで次に GS5 の存在がアビラテロン効果の予測因子である可能性を検討する目的で GS5 の有無でサブグループ解析を行った。その結果 GS5 なしのグループにおいては、アビラテロン治療がビカルタミド治療と比較して OS を有意に延長させたが、GS5 ありのグループにおいては両者に差を認めなかった(図 4,5)。

【おわりに】

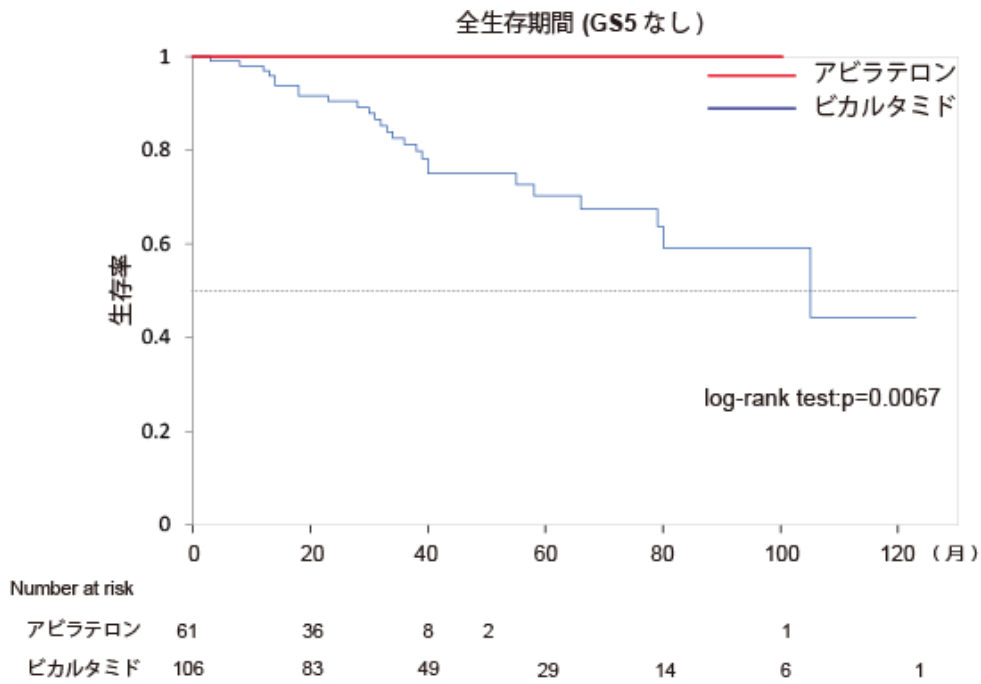
以上より原発巣における GS5 の存在の有無が LATITUDE ハイリスク mHSPC 症例におけるアビラテロン治療効果の予測因子である可能性が示唆された。これまでのアビラテロン治療効果の報告間での違いは GS5 の存在の割合の違いによるものである可能性が考えられた。アビラテロンレセプターのバリエントである Androgen receptor variant 7(AR-V7)の発現がアビラテロン治療効果の予測因子であるという報告もあり⁽¹¹⁾⁽¹²⁾、GS5 の存在の有無と AR-V7 の発現の相関についての検討が今後の課題であると考えられる。

Table 2 患者背景(King Kong study)

抗アンドロゲン剤		A: アピラテロン群 (n=200)	B: ビカルタミド群 (n=300)	A vs B p-value
診断時年齢中央値		74 (53–95)	76 (52–94)	0.001
パフォーマンスステータス (ECOG)	0	139	219	0.0049
	1	56	54	
	2	3	16	
	3	2	10	
	4	0	1	
治療開始前 PSA 中央値 (ng/mL)		466.815 (2.324– 24201)	283.105 (8.8– 32548)	0.9407
治療開始前 ALP 中央値 (IU/L)		404 (55–10154)	422 (70–24280)	0.1902
病理学的悪性度	Gleason score 7	3	4	0.0004
	Gleason score 8	60	102	
	Gleason score 9	97	174	
	Gleason score 10	38	20	
	Not applicable	2	0	
骨転移の有無	Yes	186	284	0.1997
	No	14	16	
内臓転移の有無	Yes	60	69	0.0811
	No	140	231	
リンパ節転移の有無	Yes	153	198	0.0273
	No	47	102	
観察期間中央値 (月)		22(3-100)	35(3-137)	<0.0001

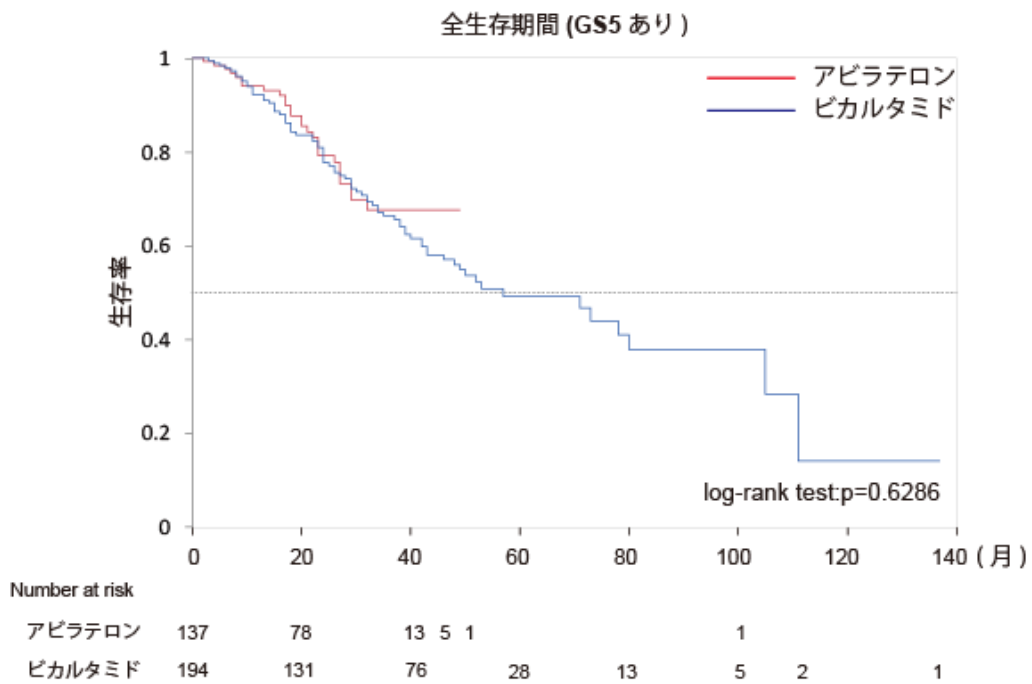
Ueda T et al.: *World J Urol.* 2022; 40: 2939.

図4 全生存期間(GS5なし)



Ueda T et al.: *World J Urol.* 2022; 40: 2939.

図5 全生存期間(GS5あり)



Ueda T et al.: *World J Urol.* 2022; 40: 2939.

【参考文献】

- [1] Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018; **36**: 1080-7.
- [2] Clarke NW, Ali A, Ingleby FC et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol*. 2019; **30**: 1992-2003.
- [3] Fizazi K, Tran N, Fein L et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019; **20**: 686-700.
- [4] Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2019; **37**: 2974-86.
- [5] Chi KN, Agarwal N, Bjartell A et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2019; **381**: 13-24.
- [6] Hinotsu S, Akaza H, Usami M et al. Current status of endocrine therapy for prostate cancer in Japan analysis of primary androgen deprivation therapy on the basis of data collected by J-CaP. *Japanese journal of clinical oncology*. 2007; **37**: 775-81.
- [7] Ueda T, Shiraishi T, Ito S et al. Abiraterone acetate versus bicalutamide in combination with gonadotropin releasing hormone antagonist therapy for high risk metastatic hormone sensitive prostate cancer. *Sci Rep*. 2021; **11**: 10094.
- [8] Matsumura N, Fujita K, Nishimoto M et al. Comparison of Abiraterone and Combined Androgen Blockade Therapy for High-Risk Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A Propensity Score-Matched Analysis. *Front Oncol*. 2021; **11**: 769068.
- [9] Yanagisawa T, Kimura T, Mori K et al. Abiraterone acetate versus nonsteroidal antiandrogen with androgen deprivation therapy for high-risk metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Prostate*. 2022; **82**: 3-12.
- [10] Ueda T, Fujita K, Nishimoto M et al. Predictive factors for the efficacy of abiraterone acetate therapy in high-risk metastatic hormone-sensitive prostate cancer patients. *World J Urol*. 2022; **40**: 2939-46.
- [11] Vellky JE, Bauman TM, Ricke EA, Huang W, Ricke WA. Incidence of androgen receptor and androgen receptor variant 7 coexpression in prostate cancer. *Prostate*. 2019; **79**: 1811-22.

[12] Gan J, Zeng X, Wang X et al. Effective Diagnosis of Prostate Cancer Based on mRNAs From Urinary Exosomes. *Front Med (Lausanne)*. 2022; **9**: 736110.