

去勢抵抗性前立腺がん 個別化治療に向けて 最新のトピックス ～ASCO-GU 2016 ほか～



上村 博司 先生

横浜市立大学附属市民総合医療センター 泌尿器・腎移植科

去勢抵抗性前立腺がんにおける 統合的臨床ゲノム研究

Integrative Clinical Genomics in Castration-Resistant Prostate Cancer

Tomasz M. Beer (Oregon Health & Science University Knight Cancer Institute, Portland, Oregon, USA)

去勢抵抗性前立腺がん (CRPC) におけるゲノム研究を臨床医療と統合させる最近の試みについて、Oregon Health & Science University、Knight Cancer InstituteのTomasz M. Beer氏が考察した。

まず転移性去勢抵抗性前立腺がん (mCRPC) における分子構造変化を特定する試みとして、Dan Robinson氏らの研究が挙げられる¹⁾。治療中のmCRPC症例を対象に臨床ゲノム研究を実施した初の大規模研究で、原発巣と転移巣の生検サンプルからトランスクリプトームとエクソームを解析し、WNTやPI3K、AR経路や、DNA修復、細胞サイクル制御などの主要シグナル経路の異常を特定したものである。これにより主にARとTP53、PTEN、ETS遺伝子融合などでの異常を見つけるとともに、mCRPCにおける遺伝子変異の全体像を示すことができた。これらの発見はまだ実臨床で活用できる段階ではないが、特定の臨床試験に患者を振り分ける基準として利用することが可能だ。

血中の循環腫瘍細胞のアンドロゲン受容体スプライスバリエーション7のメッセンジャーRNA (AR-V7) と、アンドロゲン受容体シグナル経路を標的とした新規治療薬 (以下、AR標的薬) と化学療法への抵抗性の関連について検討したEmmanuel S. Antonarakis氏らの研究では、AR-V7陽性の症例はエンザルタミドおよびアピラテロンのどちらの治療でもPSA奏効率が陰性例より低く、PSA無増悪生存と、臨床的または画像上の無増悪生存期間が有意に短いことが分かった²⁾。一方、タキサン系抗がん剤による化学療法ではAR-V7の発現状態によってPSA奏効や転帰に差はなかったことから、AR-V7陽性の症例ではAR標的薬よりも化学療法に治療ベネフィットがある可能性が示唆された。今後同様の結果が確認されれば、AR-V7は

セカンドライン治療でAR標的薬に抵抗性を示す患者を予測する、有用な分子マーカーになり得る。

またDNA修復が欠損しているmCRPC症例は、PARP標的薬olaparibが奏効することを示したJoaquin Mateo氏らの研究も特筆に値する³⁾。

今後もゲノム研究の新たな知見が期待されるが、統合的ゲノム解析を実臨床で活用するには、その分析力や臨床的有用性について標準化と検証が必要である。バイオマーカーにより特性の異なる患者群を正確に識別し、観察結果は独立した検証データセットで再現されなければならない。またバイオマーカーを利用することによるリスクが、ベネフィットを上回らないことも立証する必要がある。

最後にBeer氏は、米国西海岸の学術医療組織6施設から構成され、同氏も参加するWest Coast Prostate Cancer Dream Teamの活動を紹介した。mCRPC症例の転移巣生検を行い、アンドロゲン除去療法だけでなくアピラテロンやエンザルタミドに抵抗性を示す腫瘍の生物学的特性を検討している。初期の解析から、IAC (Intermediate Atypical Carcinoma) と呼ばれる新規の組織学的特徴が見つかり、IACを有する症例は典型的な腺がんの症例と比べ、有意に全生存期間が短いことが明らかになっている (IAC例11.1カ月 vs. 腺がん例25.8カ月、 $p=0.0156$)。IACと腺がん、小細胞がんの分子的な違いも判明しており、さらに詳しい解析も継続中であるという。

参考文献

- 1) Robinson D, et al. *Cell*. 2015; 161(5): 1215-28.
- 2) Antonarakis ES, et al. *N Engl J Med*. 2014; 371(11): 1028-38.
- 3) Mateo J, et al. *N Engl J Med*. 2015; 373(18): 1697-708.

単一血中循環腫瘍細胞の特性化により、mCRPC患者の表現型およびゲノムの不均一性を特定し、アンドロゲン受容体シグナル標的治療への抵抗性メカニズムを検討

Single CTC characterization identifies phenotypic and genomic heterogeneity as a mechanism of resistance to AR signaling directed therapies (AR Tx) in mCRPC patients.

Howard I. Scher (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Weill Cornell Medical College, New York, NY, USA)

血中循環腫瘍細胞 (CTC) における表現型不均一性が高いと、アビラテロンまたはエンザルタミドの治療における死亡リスクが上昇する可能性が、単一細胞レベルでCTCの表現型と遺伝型を特性化した研究から明らかになった。不均一性の高いCTCでは、アンドロゲン受容体シグナル経路を標的とした新規治療薬 (以下、AR標的薬) よりタキサン系抗がん剤による化学療法の方が良好な転帰が得られていた。またCTCの不均一性が高いと、重複遺伝子クローンを有する可能性が約40倍にのぼることも分かった。

アビラテロンやエンザルタミドなどAR標的薬やタキサン系抗がん剤は、去勢抵抗性前立腺がん (CRPC) への延命効果があるが、各患者に対して生存期間を最も長期化させる最適な治療シーケンスは不明である。患者個々に合わせた治療選択を導く上で、薬剤感受性を各患者で評価できる予測バイオマーカーが必要とされる。そこで研究グループは、CTCを用い単一細胞レベルで腫瘍の不均一性を解析し、薬剤への感受性を予測するバイオマーカーの特定を試みた。

1次、2次または3次治療でアビラテロンかエンザルタミド、または化学療法の選択時にあるmCRPC患者179例から221の血液サンプルを採取し (AR標的薬150、タキサン系抗がん剤71)、9225個のCTCから15種類の表現型サブタイプを特定、分類した。

その後シャノン指数を用いて細胞多様度を解析するとともに、各患

者のサンプルを治療ラインごとにランク付けし、表現型の不均一性が高いグループ (25%) と低いグループ (75%) に分類した。

各々の症例について画像評価による無増悪生存期間 (rPFS) と全生存期間 (OS) を追跡し、CTCの表現型不均一性と照らし合わせた結果、不均一性が高いグループは低いグループと比べ、AR標的薬におけるrPFSとOSが有意に短いことが分かった (rPFS: ハザード比2.2、95%CI: 1.2 - 4.1、 $p=0.00182$ 、OS: ハザード比5.5、95%CI: 2.4 - 12.8、 $p<0.0001$ 、どちらも未調整)。しかしタキサン系抗がん剤では、両者ともこのような有意差は見られなかった。

多変量解析の結果、不均一性の高いグループではAR標的薬よりタキサン系抗がん剤の方が、有意に良好な転帰が得られることも分かった (ハザード比0.323、95%CI: 0.122 - 0.857、 $p=0.0232$)。

また31例から採取した741個のCTCについて、コピー数多型 (CNV) 解析で表現型の不均一性について検討した結果、不均一性が高いグループは低いグループと比べ、重複遺伝子クローン (2個以上のクローン) を有する可能性が有意に高くなることも示された (オッズ比40、 $p<0.0001$)。さらに、AR標的薬とタキサン系抗がん剤の双方に抵抗性を示すCTCサブタイプと、ゲノム不安定性の増加を示すCTCサブタイプが発見された。

アビラテロンを投与したmCRPC患者における早期PSA奏効: 全生存を予測する新規予後因子

Very early PSA response to Abiraterone in mCRPC patients: a novel prognostic factor predicting overall survival.

Carla Cavaliere (Division of Medical Oncology, Department of Uro-Gynaecological Oncology, Istituto Nazionale Tumori "Fondazione G. Pascale" - IRCCS, Naples, Italy)

アビラテロンを投与したイタリアの転移性去勢抵抗性前立腺がん (mCRPC) 患者を後ろ向きに評価した結果、投与後15日目の早期のPSA奏効は、1年後の無増悪生存 (PFS) と全生存 (OS) の向上に有意に関連していた。

アビラテロン投与後15日目と90日目、その後1カ月毎に血清PSA値を測定した87例が対象。患者背景は年齢中央値72.2歳、PSA中央値332.2 ng/dL、内臓転移9.1%、アビラテロンの治療期間が7カ月超は25.3%だった。

15日目の測定で相関解析が可能だった75例のうち、78.6% (59例) においてPSA値が低下していた。早期にPSA奏効 (15日目にベースラインから50%以上低下) を示した症例は56% (42例) で、このうち29例は90

日目の測定でもベースラインから低下していた。

多変量解析の結果、早期のPSA奏効は1年後のPFSおよびOSの向上に有意に関連しており (PFS: ハザード比0.28、95%CI: 0.12 - 0.65、 $p=0.003$ 、OS: ハザード比0.21、95%CI: 0.06 - 0.72、 $p=0.01$)、90日目のPSA奏効もこれらの向上に有意な関連性を示した。

早期にPSA奏効を示した症例では、アビラテロンの治療期間、化学療法の前治療、ドセタキセルの累積使用量、転移後に行ったホルモン療法の前治療期間などの因子が、OSの向上に有意な相関を示していた。

以上より、早期のPSA奏効は臨床的意義がある情報を示す可能性があり、PFSとOSの延長を示唆する代替マーカーになり得ると考察された。

去勢抵抗性前立腺がんの個別化治療に向けて —バイオマーカー、治療シークエンス、併用療法の研究動向

2004年にドセタキセルによるOSの延長が報告されてから、去勢抵抗性前立腺がん(CRPC)に対する新薬は続々と登場してきた。本邦でも、現在までにドセタキセル、エンザルタミド、アピラテロン、カバジタキセルが承認されている。昨今、これらの薬剤のベネフィットを最大限にいかすため、個別化治療を意図したバイオマーカー、最適な治療シークエンス、併用療法を探索する研究がおこなわれている。

なかでも予後や治療効果を予測するバイオマーカーの研究は、本稿でも取り上げたとおり、2016年のASCO-GUで話題を集めた。そのひとつに、すでに臨床での検査、利用が普及しているPSAをCRPCの薬物療法の指標にしようとする研究がある。現在のところ、PSAは限局性前立腺がんに対する手術・放射線治療のバイオマーカーとして確立されているが、ホルモン療法、化学療法を用いたCRPC治療の信頼できるバイオマーカーとして応用できるのか、現在研究が進行中である。ほかにも、CRPCの予後予測、効果予測マーカーとして、アンドロゲン受容体スプライスバリエーション7のメッセンジャーRNA(AR-V7)分析や血中循環腫瘍細胞(CTC)数が注目されている。AR-V7は去勢抵抗性前立腺がん患者の約3分の1で発現がみとめられ、アピラテロン、エンザルタミドに対するプライマリーレジスタンス(PSA低下、画像診断による奏効、臨床的有用性などがみられず、治療開始後、早期(通常3カ月以内)に臨床的進行がみとめられた場合などと定義されている)との関連性が報告されている¹⁾。一方、CTC数はOSとの関連性が報告されており、COU-AA-301試験とIMMC38試験の追加解析では、

治療後のCTC数30%以上減少とOS延長との間に相関性がみとめられた²⁾。CTC数は、ほかのがん種では既にバイオマーカーとして利用されているため、前立腺がん領域でのさらなる研究が望まれる。

また治療シークエンスについては、アンドロゲン除去療法(ADT)後のAR標的薬2剤の使用について、プライマリーレジスタンスや獲得耐性を考慮した治療シークエンスの検討³⁾や、これら2剤の最適投与順序を探る研究が進められている。ほかにも併用療法の研究として、これまでADT後の治療薬として使われてきたタキサン系抗がん剤やAR標的薬を、ホルモン感受性のある時期にADTと併用する方法が検討されている。すでにドセタキセルでは、CHAARTED試験⁴⁾、STAMPEDE試験⁵⁾が施行され、ホルモン療法未治療患者に対するADTとの併用療法の良好な結果が報告されている。AR標的薬については、現在、大規模試験が進行中であり結果が注目されている。

現在、新規薬剤として塩化ラジウム-223が承認前で、今後CRPCの薬物療法はますます選択の幅を広げていくであろう。以上のような研究が進展していけば、CRPCの個別化治療は前進するものと期待される。

参考文献

- 1) Antonarakis ES, et al. *N Engl J Med*. 2014; 371(11): 1028-38.
- 2) Lorente D, et al. *J Clin Oncol*. 2015; 33: suppl; abstr 5014.
- 3) Gillissen S, et al. *Ann Oncol*. 2015; 26(8): 1589-604.
- 4) Sweeney CJ, et al. *N Engl J Med*. 2015; 373(8): 737-46.
- 5) James ND, et al. *Lancet*. 2015. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5. [Epub ahead of print]

ホルモン療法未治療の転移性前立腺がんにおける治療の展望

Change in the Treatment of Hormone-Naïve Metastatic Prostate Cancer
Maha Hussain (Medicine & Urology, University of Michigan, Michigan, USA)

ホルモン療法未治療の転移性前立腺がん(mHNPc)の治療における今後の展開について、米国University of MichiganのMaha Hussain氏が、抗腫瘍効果の最大化と個別化治療、サバイバーシップ向上への取り組みの視点から議論した。

抗腫瘍効果は、血管新生やアンドロゲンシグナリング、アポトーシス、細胞サイクル、DNA修復、骨、免疫調節などの経路を標的とすることにより、最大限の効果を導く試みが進んでいる。新規薬剤が続々と開発中であり、現在AR標的薬の抗腫瘍効果を最大限に引き出す4つの第Ⅲ相試験が進行している(アンドロゲン除去療法(ADT)+TAK700 vs. ADT+ピカルタミド、ADT+アピラテロン+ブレドニゾン vs. ADT、ADT+エンザルタミド vs. ADT、ADT+ARN-509 vs. ADT)。これらはホルモン未治療の段階の、より早期の疾患フェーズでの介入を可能にする期待される。

個別化治療は近年議論的であるが、ゲノムの全体像が解明されるにつれ、非常に多数の標的経路や分子異常が存在すること

が判明し、その複雑さや困難さが際立つ格好になった。そのなかで腫瘍が去勢抵抗性を来す前のホルモン未治療の段階で、個別化治療を導入することでmHNPcを致命的な疾患から慢性疾患へと移行できると期待される。例えば、細胞サイクルとアンドロゲンシグナリングの両方を標的とする、CDK4/6阻害薬パルボシクリブの第Ⅱ相無作為化試験は、転移組織生検でRB陽性のmHNPc症例だけを登録し、ADT群かADT+パルボシクリブ群に無作為化する。現在のところ40例が生検を受け、そのうち30例が無作為化されている。

また患者の予後延長により、治療に伴う身体的、精神的、社会的負担も長期化している。身体的な機能障害だけでなく、再発への恐怖や役割喪失、自尊心喪失などの精神的負担、離職、収入の低下などの金銭的あるいは社会的負担などについても、注意喚起が必要といえる。

mCRPC患者におけるエンザルタミドとアビラテロンの最適な治療シークエンス

Optimal Sequencing of Enzalutamide and Abiraterone in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC)

Benjamin Louis Maughan (Johns Hopkins Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, Maryland, USA)

アビラテロン後にエンザルタミドを投与する治療シークエンスは、逆の順序の治療シークエンスと比べ無増悪生存(PFS)と全生存(OS)を延長させる可能性が、アビラテロンとエンザルタミドの治療シークエンスを受けたmCRPC患者を後ろ向きに解析した結果から明らかになった。

両剤は、ともにプラセボとの比較でmCRPC患者のOS延長を示すが、臨床転帰や生存を最大限にする最適な治療シークエンスは不明である。そこで研究グループは、アビラテロンの後にエンザルタミドの治療を受けた症例(Abi - Enza:57例)とエンザルタミドの後にアビラテロンを投与された症例(Enza - Abi:13例)のPFSとOSを比較し、多変量解析でこれらの評価項目に関連する臨床的重要因子を求めた。

総PFSは最初に導入した治療薬でのPFS(PFS1)と後続治療

薬でのPFS(PFS2)を組み合わせたものとした。

その結果、Abi - Enza例はEnza - Abi例と比べPFSおよびOSがともに延長する傾向がみられた(PFS: ハザード比0.5、95%CI: 0.24 - 1.17、p=0.04、OS: ハザード比0.5、95%CI: 0.18 - 1.46、p=0.097)。どちらの順序でもPFS1はPFS2より長い傾向も示された。

またドセタキセルの前治療と、アビラテロンとエンザルタミドの治療シークエンスがPFSおよびOSと関連する因子だった。内臓転移や診断時PSAなどは関連がみとめられなかった。

同結果はサンプル数が少ないことやベースライン特性の不均衡などの影響を受けている可能性があり、現在確認するための前向き研究が進んでいる。

症候性骨転移を有する去勢抵抗性前立腺がん(CRPC)の日本人患者における塩化ラジウム-223第II相試験

Phase II Clinical Study of Radium-223 dichloride (BAY 88-8223) in Japanese patients with symptomatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) with bone metastases.

上村 博司 (横浜市立大学附属市民総合医療センター 泌尿器・腎移植科)

症候性の骨転移を有する去勢抵抗性前立腺がん(CRPC)の日本人症例を対象に、塩化ラジウム-223 (Ra-223)の安全性および有効性を評価した多施設非盲検第II相試験の結果、12週目のアルカリホスファターゼ(ALP)値はベースラインから低下し、先のプラセボ対照海外第III相試験ALSYMPCAの結果と概ね一致することが分かった。またRa-223は全体的に忍容性が高いことも示された。

骨転移病変が2カ所以上あり、内臓転移がない症候性のCRPC患者を対象に、最善の標準的治療下でRa-223 (50kBq/kg)を最大6サイクル投与した。17施設から登録した67例のうち、安全性および有効性の解析対象となったのは49例だった。

投与回数の中央値は6回で、全6回を完遂した割合は57.1%。投与の間隔日数の中央値は29日だった。また骨標的薬を併用したのは63.3%だった。

治療の結果、ベースラインから12週目のALPの平均変化率(主要評価項目)は-19.3%であった(95%CI: -28.0% - -10.7%)。95%信頼区間の上限が0を下回ったことから、本試験で得られたALPの低下はALSYMPCA試験の結果と一致するとみなされた。ベースラインから治療終了時(最終投与時から4週間後と定義)の平均変化率は-1.9%だった(表1)。

ALP奏効率は、30%以上低下した割合が12週目で36.7%、治療終了時が34.7%、50%以上の低下はそれぞれ10.2%、14.3%だった。ALPの1年無増悪率は59%で、増悪ま

での期間中央値はまだ到達していない(図1)。

PSAの平均変化率は、12週目が97.4%(95%CI: 50.1% - 144.8%)、治療終了時が280.5%(95%CI: 136.7% - 424.4%)で、30%以上低下した割合は12週目で6.1%、治療終了時が8.2%だった。

OS期間中央値は381日、1年生存率は78%だった。また1年目に症候性骨関連事象が発現しなかった割合は89%に上った。転移の広がり示すEODは大部分の症例で安定しており、ベースラインと同じステージを維持したのは、12週目が92.3%、治療終了時は86.7%だった。

試験治療下で発現した有害事象(TEAE)でグレード3以上を呈したのは、貧血(14.3%)、リンパ球数減少(14.3%)、食欲低下(10.2%)、骨疼痛(10.2%)だった。重篤な薬剤関連有害事象と判断されたのは、貧血、汎血球減少症、骨疼痛で各1例ずつだった。

表1 ベースラインから12週、治療終了時のALP変化率

	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95% Lower CI	95% Upper CI
Change from baseline at 12 weeks (%)	49	-19.3	30.1	-75	-23.5	110	-28.0	-10.7
Change from baseline at EOT (%)	49	-1.9	61.9	-65	-13.8	262	-19.7	15.8

EOT: End of Treatment

図1 総ALPの無増悪期間

