

主論文の要旨

**Clinical utility of intraductal carcinoma of the prostate
in treatment selection for metastatic hormone-sensitive
prostate cancer**

〔 転移性ホルモン感受性前立腺癌の治療選択における
intraductal carcinoma of the prostateの有用性 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態外科学講座 泌尿器科学分野
(指導：赤松 秀輔 教授)
内藤 祐志

【緒言】

従来、転移性ホルモン感受性前立腺癌(mHSPC : metastatic hormone-sensitive prostate cancer)に対しては、外科的あるいは内科的去勢によるアンドロゲン除去療法(ADT : androgen deprivation therapy)や、ADT に旧世代抗アンドロゲン剤を加えた CAB 療法(CAB : combined androgen blockade)が標準的な一次治療として用いられてきた。近年、アビラテロン、エンザルタミド、アパルタミドなどの、ARATs(androgen receptor axis-targeted agents)と呼ばれるアンドロゲン受容体経路を標的とした新規薬剤が登場し、mHSPC 患者に対する一次治療として ADT と ARATs を併用することの有用性が示されている。しかし、どのような患者が真に ARATs を必要とするのかは不明である。

一方、前立腺癌組織診断における intraductal carcinoma of the prostate (IDC-P)は、ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色のみで評価可能な形態学的概念である。IDC-P の存在は前立腺癌の各病期において不良な予後因子であることが知られているが、mHSPC 患者の治療選択における意義は十分に検討されていない。本研究の目的は、mHSPC 患者における IDC-P の存在と、各治療の効果との関連を明らかにすることである。

【方法】

2014 年から 2021 年のあいだに、名古屋大学および関連施設で、根治治療歴のない mHSPC に対して一次薬物治療が行われた患者 318 名のデータを後ろ向きに収集した。全患者の診断時生検検体を用い、IDC-P の有無を評価した。対象患者のうち、一次治療として ADT+ARATs 療法を受けた患者を ARAT 群(n=100)、ADT 単独あるいは CAB 療法を受けた患者を conventional 群(n=218)と定義した。

IDC-P の有無別に両群の全生存(OS : overall survival)と二次治療までの無増悪生存(PFS2 : second progression free survival)を比較することで、IDC-P の存在が各治療の効果に影響するのかを検証した。両群間の選択バイアスと交絡を最小化する目的で、1 対 1 の最近隣法による傾向スコアマッチング後に生存解析を行った。

【結果】

IDC-P は、ARAT 群(79%)と conventional 群(71%)の多くで陽性であった。傾向スコアマッチングによって各群から 98 名ずつが抽出され、両群の患者背景は均質化されていた。マッチングコホートの IDC-P 陽性患者では、ARAT 群の OS と PFS2 が conventional 群に比し有意に良好であった(OS: ハザード比 [HR], 0.36; p=0.047; PFS2: HR, 0.30; p<0.001)。対照的にマッチングコホートの IDC-P 陰性患者では、両群の OS と PFS2 に統計学的有意差を認めなかった(OS: HR, 1.09; p=0.920; PFS2: HR, 0.40; p=0.264)。

【考察】

本研究では、mHSPC 患者の IDC-P 陽性群においては ARATs 併用によって生存期間が延長する一方、IDC-P 陰性群においては従来治療でも ARATs 併用と同等の生存期間

が得られることが示された。

mHSPC に対する一次治療としての ADT+ARATs 併用療法は、ADT 単独などの従来治療と比較して生存利益に優れることがこれまでの臨床試験で示されてきた。しかし ADT+ARATs 併用療法には特有の有害事象の懸念があり、加えて従来治療に比しきわめて高額であるため、全ての患者に適応することに対して根強い疑問がある。また、日本人前立腺癌患者は欧米人に比し ADT への反応が良好であることが知られており、mHSPC に対して従来治療で十分な利益を得られる患者集団が一定数存在すると考えられる。したがって、特に本邦での mHSPC 患者に対する一次治療選択時の指標を明らかにすることが求められている。

前立腺癌の予後因子として様々な臨床因子(年齢、血清 PSA 値、Gleason score、転移腫瘍量など)が提唱され日常診療でも広く応用されているが、治療薬選択における予測因子としての有用性は明確ではない。近年、特定の遺伝子異常を始めとする分子学的バイオマーカーが治療薬選択の指標として注目されているが、前立腺癌領域においてはその陽性率が低いため、実際に有望な治療薬に結び付く患者が少ない点が問題である。また、前立腺癌診療において徐々に拡がりを見せている包括的ゲノムプロファイリング検査は、労力・費用の観点から日常診療で全ての患者に適応することは未だ困難である。一方、IDC-P はmHSPC 患者における陽性率が高く、その診断も HE 染色による形態学的評価のみで可能とされており、日常診療で簡便に実用できる臨床的バイオマーカーとして期待される。

IDC-P は生来 ADT などの従来治療に抵抗性を有することが複数の研究で報告されている。その背景として、IDC-P キャリアではノンキャリアと比べ腫瘍抑制遺伝子 (*PTEN*、*TP53*、*RBI* など)や、相同組み換え修復遺伝子 (*BRCA2* など)の異常が有意に多いことが挙げられる。これらの異常は前立腺癌において不良な予後や従来治療への抵抗性と関連していることが知られており、IDC-P の治療抵抗性と関連している可能性が示唆される。

以上の知見は本研究の結果と一貫しており、また本研究の有用性を裏付けるものである。

【結論】

本研究の結果から、mHSPC 患者の IDC-P 陽性率が高いことが明らかとなった。また IDC-P 陽性患者は ARATs 併用による強度の高い一次治療を必要とし、対照的に IDC-P 陰性患者は従来治療で十分な生存利益が得られる可能性が示された。