

Theme●新世代の分子標的治療

新世代の分子標的治療 泌尿器科がん・婦人科がん

New molecular targeted therapy in urological and gynecological cancer

高橋 俊二

Shunji Takahashi

公益財団法人がん研究会有明病院総合腫瘍科部長

KEY WORDS

◆分子標的治療

molecular targeted therapy

◆泌尿器科がん

urological cancer

◆婦人科がん

gynecological cancer

◆PARP 阻害薬

PARP inhibitor

◆免疫チェックポイント阻害薬

immune checkpoint inhibitor

SUMMARY

泌尿器科がん、婦人科がんの領域では、分子標的治療の開発が腎細胞がん以外は遅れていたが、最近急速に進んできた。

泌尿器科がん領域においては、腎細胞がんにおける新たな血管新生阻害薬や、免疫チェックポイント阻害薬と血管新生阻害薬の併用の効果が報告されている。前立腺がんは患者数も多く、種々の分子標的薬の探索が行われてきたがあまり進んでいない。しかし最近、PARP 阻害薬、AKT 阻害薬などが期待されており、また対象を限れば免疫チェックポイント阻害薬も有効な可能性がある。そして、尿路上

皮がんでは線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)阻害薬、免疫チェックポイント阻害薬などが期待される。

婦人科がん領域においては、卵巣がんにおける PARP 阻害薬、新たな血管新生阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬のエビデンスが報告されている。一方、子宮頸がんにおいては血管新生阻害薬と免疫チェックポイント阻害薬、そして子宮体がんにおいては血管新生阻害薬、PI3K/AKT/mTOR 阻害薬、対象を限定して免疫チェックポイント阻害薬が期待される。

In the field of urological and gynecological cancer, the development of molecular targeted therapies has been slow with the exception of development for renal cell carcinoma (RCC). However, recently, progress has been seen.

In the field of urological cancer, for RCC, efficacy with new angiogenesis inhibitors, and combinations of immune checkpoint inhibitors and angiogenesis inhibitors have been reported. There are numerous patients suffering from prostate cancer and several molecular targeted therapies for prostate cancer have been developed, yet not much progress has been made. However, recently, favorable results have been reported for PARP inhibitors and AKT inhibitors, and immune checkpoint inhibitors may be effective in certain groups of patients. For urothelial cancer, FGFR inhibitors and immune checkpoint inhibitors have shown promising results.

In the field of gynecological cancer, for ovarian cancer, evidence of efficacy has been reported for PARP inhibitors, new angiogenesis inhibitors, and immune checkpoint inhibitors. For cervical cancer, angiogenesis inhibitors and immune checkpoint inhibitors have shown promising results and, for endometrial cancer, angiogenesis inhibitors, PI3K/AKT/mTOR inhibitors, and immune checkpoint inhibitors in certain groups of patients show promise.

はじめに

泌尿器科がん、婦人科がんは比較的希少がんが多く、分子標的治療の開発は腎細胞がん以外は遅れていた。しかし最近、次世代シーケンサー(next generation sequencer:NGS)による標的分子の検索も相まって、この領域での分子標的治療の開発は免疫チェックポイント阻害薬も含めて目覚ましい。最近の開発状況について概括する。

泌尿器科領域の新規分子標的薬

1. 腎細胞がん

腎細胞がんは泌尿器科領域さらに婦人科領域も含め、最も分子標的薬の開発が進んだ領域であり、すでに血管新生阻害薬(マルチチロシンキナーゼ阻害薬(multi-TKI)) 4 剤、mTOR 阻害薬 2 剤、さらに免疫チェックポイント阻害薬 1 剤が承認され実地治療で用いられているが、さらに開発が進んでいる。

1) 血管新生阻害薬/c-met 阻害薬

レンパチニブ(E7080)は経口の multi-TKI で、血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)-1~3、線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)1~4、RET、c-kit、血小板由来増殖因子受容体(PDGFR) α などを阻害する。特に VEGFR 阻害活性が高く FGFR も阻害することから、強い血管新生阻害活性と VEGFR 阻害薬耐性例への効果が期待された。

まず、甲状腺がんにおいて血管新生が著明かつ RET の発現が高いことから開発が進み、2015年に承認さ