

**特集：泌尿器疾患の最新治療と腎疾患・がんの栄養管理****腎癌・前立腺癌に対する最新の薬物療法**

高橋正幸, 金山博臣

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部泌尿器科

(平成25年10月8日受付) (平成25年10月8日受理)

進行性腎癌は、抗癌剤に抵抗性を示し、従来、免疫療法が主体であった。近年分子標的薬として VEGF 阻害剤と mTOR 阻害剤が導入され、薬物療法が大きく変化した。VEGF 阻害剤は、腫瘍縮小効果が高く、高血圧、手足症候群、甲状腺機能低下症などの有害事象が特徴的である。mTOR 阻害剤は、腫瘍縮小効果は弱く、主な有害事象は、口内炎、高血糖、高脂血症、間質性肺炎である。分子標的薬の導入により、生命予後が改善している。

進行性前立腺癌の治療は、内分泌療法が主体である。除睾術/LH-RH アナログは、精巣のアンドロゲン産生を低下させ、前立腺癌細胞の増殖を抑える。抗アンドロゲン剤の併用投与は、より高い効果が示されている。去勢抵抗性前立腺癌には、ドセタキセルが投与され、生存期間の延長が得られている。新たな薬剤として、LH-RH アンタゴニスト、CYP17阻害剤、新しい抗アンドロゲン剤が開発されている。

**はじめに**

泌尿器科では、悪性疾患として、主に前立腺癌、膀胱癌、腎細胞癌、腎盂尿管癌、精巣癌の診断、治療に携わっている。近年、これらの泌尿器癌、特に前立腺癌、腎細胞癌に対する治療は、大きく変化してきている。腎細胞癌においては、腹腔鏡下手術による低侵襲手術が導入され、多くの腎細胞癌は腹腔鏡下に摘除が可能となっている。また小さな腎細胞癌に対しては、腎機能を温存し、術後の chronic kidney disease (CKD) を予防することで、全生存期間の延長が期待されることから、積極的に腎部分切除術が行われるようになってきた。腎細胞癌に対する薬物療法では、以前はインターフェロン (IFN) やインターロイキン-2 (IL-2) などの免疫療法が主流であったが、癌細胞が増殖するのに必要な分子を抑制する

分子標的薬が次々と開発され、大規模な臨床試験で有効性が確認されたことで、分子標的治療は進行性腎細胞癌における主要な治療となっている。

前立腺癌においては、以前は手術療法として開腹による前立腺全摘除術が主流であったが、出血が少なく、数か所の小さな創部で手術を行う腹腔鏡下前立腺全摘除術が導入され、さらに繊細な手術操作を可能とするロボット手術が導入され、有意な出血はほとんどなくなり、緻密な膀胱尿道吻合術が行えるようになり、術後尿失禁の改善が見られている。薬物治療は、内分泌療法が主体であるが、去勢抵抗性前立腺癌に対し、ドセタキセルが生存期間を有意に延長する初めての抗癌剤として認可され、現在標準的な抗癌剤となっている。また前立腺癌に対する新薬が開発され、臨床試験により有効性が示されている。

ここでは、進行性の腎細胞癌や前立腺癌に対する新しい薬物療法について概説する。

**有転移腎癌に対する治療**

腎癌は、他臓器に発生する癌と異なり、通常、抗癌剤や放射線治療に抵抗性を示す。しかし、腎癌に対する放射線治療は、骨転移に対しては痛みを抑える緩和作用が期待でき、脳転移に対しては、転移巣が小さければ、定位脳照射が有効である。また、腎癌転移巣に対する転移巣切除術は、有効な治療選択肢であり、特に転移巣の数が少なく、完全切除が可能な場合には、転移巣切除術により予後の延長が認められている<sup>1)</sup>。しかし、有転移腎癌に対する治療の主体は薬物療法であり、従来免疫療法がおもに行われてきたが、最近では分子標的薬が治療の中心となっている。

## 1) 免疫療法

従来、インターフェロン (IFN) やインターロイキン-2 (IL-2) などの免疫療法が行われてきた。これらの薬剤はリンパ球などに作用し、リンパ球を活性化し癌細胞を攻撃することにより効果を発揮するものであるが、これまでの報告から奏効率は10~15%である<sup>2)</sup>。肺転移のみであれば、免疫療法の有効性は高いことが示されており<sup>3)</sup>、現在も肺転移のみの場合には、一次治療として免疫療法が治療選択肢として考慮される。

## 2) 分子標的療法

腎癌の中で、淡明細胞型腎細胞癌が最も多く約80%を占めており、この淡明細胞型腎細胞癌では、von Hippel-Lindau (VHL) 遺伝子異常が約70%の高頻度に見られる。VHL 遺伝子変異により VHL 蛋白が不活化するため、hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  (HIF1- $\alpha$ ) が分解されず蓄積する。この蓄積された HIF-1 $\alpha$  により、vascular endothelial growth factor (VEGF) や platelet derived growth factor (PDGF) が過剰に産生され、血管新生や腫瘍細胞の増殖がおこる。淡明細胞型腎細胞癌において、この重要な経路である VEGF レセプターをブロックする分子標的薬が開発され、本邦においても2008年1月から一般臨床で投与可能になっている。また、腎細胞癌において、phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/Akt/mammalian target of rapamycin (mTOR) の経路も重要であり、mTOR 阻害薬は、mTOR を阻害し、蛋白合成、細胞増殖、血管新生などを抑制することにより腫瘍増殖を抑制する。

上記のように、腎癌に対する分子標的薬は主に VEGF 阻害剤と mTOR 阻害剤に分類される。現在日本で認可されている VEGF 阻害剤は、ソラフェニブ (ネクサバル<sup>®</sup>)、スニチニブ (スーテント<sup>®</sup>)、アキシチニブ (インライタ<sup>®</sup>) があり、mTOR 阻害剤にはエベロリムス (アフィニトール<sup>®</sup>)、テムシロリムス (トーリセル<sup>®</sup>) がある。VEGF 阻害剤は、薬剤による差はあるが、腫瘍縮小効果が高く、共通する主な有害事象として、高血圧、手足症候群、甲状腺機能低下症、下痢、食欲低下、倦怠感などが見られる。ソラフェニブは、腎癌に対し最も早く導入された分子標的薬であるが、VEGF receptor (VEGFR), PDGF receptor (PDGFR) だけでなく、Raf キナーゼ, stem cell factor receptor (KIT), Fms-like tyrosine kinase-3 (FLT3), the glial cell-line derived neurotrophic factor receptor (RET) も阻害するマルチキナーゼ阻害剤である。ソラフェニブは、免疫療法後の二

次治療薬としてプラセボとの比較試験において、有意に progression-free survival (PFS) を延長する (ソラフェニブ: 5.5ヵ月 vs. プラセボ: 2.8ヵ月) ことが示された<sup>4)</sup>。スニチニブもソラフェニブと同様に VEGFR, PDGFR だけでなく、KIT, FLT3, colony-stimulating factor receptor type1 (CSF-1R), RET を阻害するマルチキナーゼで、腫瘍縮小効果が非常に高い。有転移腎癌に対する初回治療で、スニチニブと IFN- $\alpha$  の比較試験において、PFS はスニチニブ: 11ヵ月、IFN- $\alpha$ : 5ヵ月と有意にスニチニブで延長したことが証明されている。全生存期間はスニチニブ: 26.4ヵ月、IFN- $\alpha$ : 21.8ヵ月と有意差は認めなかったものの、スニチニブ治療群で全生存期間の延長が得られた<sup>5)</sup>ことから、現在有転移腎癌に対する初回治療薬として重要な役割を果たしている。アキシチニブは、VEGFR の選択的阻害剤で、スニチニブと同様に腫瘍縮小効果が高く、本邦で2012年6月に承認された最も新しい分子標的薬である。アキシチニブは、インターフェロン後あるいはスニチニブなどの分子標的治療後の二次治療として、ソラフェニブとの比較試験が行われている。アキシチニブはソラフェニブと比較して、有意に PFS が延長した (アキシチニブ: 6.7ヵ月 vs. ソラフェニブ: 4.7ヵ月) ことが示され<sup>6)</sup>、インターフェロン後、あるいはスニチニブなどの VEGF 阻害薬後の二次治療として使用されている。

一方、mTOR 阻害剤は、腫瘍縮小効果は弱く、腫瘍サイズの安定が得られることが多い。mTOR 阻害剤の特徴的な有害事象として、口内炎、感染症、間質性肺炎、高血糖、高脂血症が見られる。エベロリムスは、ソラフェニブやスニチニブなどの VEGF 阻害薬後の二次あるいは三次治療として、プラセボとの比較試験 (RECORD-1試験) が行われ、エベロリムスはプラセボと比較して有意に PFS が延長したことが証明され (エベロリムス4.0ヵ月 vs. プラセボ1.9ヵ月)<sup>7)</sup>、VEGF 阻害剤後に投与されている。テムシロリムスは、おもに予後の悪い poor risk の有転移腎癌に対し、初回治療として、IFN 単独群、テムシロリムス+IFN 群と比較する臨床試験が行われた<sup>8)</sup>。この試験において、テムシロリムス単独群で、IFN と比較して有意に全生存期間が延長したことが示されたため、現在予後の悪い poor risk の患者に投与されている。また、非淡明細胞型腎細胞癌においても有効性が示されたため、乳頭状腎細胞癌などの非淡明細胞型腎細胞癌に対し、テムシロリムスの投与が考慮されている。

### 3) 分子標的薬の有害事象と効果

VEGF 阻害剤の主な有害事象として、高血圧，手足症候群，甲状腺機能低下症，下痢，食欲低下，倦怠感，蛋白尿などが見られる。この中で管理の難しい有害事象として手足症候群があり，これは手掌，足底など主に圧力のかかる部位に紅斑を主徴とし，過角化，水泡，びらんなどを生じ，痛みが強いため，VEGF 阻害剤の休薬を余儀なくされる可能性のある有害事象である。対応として予防が最も大事で，手足症候群発症前から保湿剤の塗布，刺激を避けるため熱い風呂に入らないこと，靴底の柔らかい靴を履くことなどの指導が重要である。

VEGF 阻害剤であるスニチニブに関して，薬物濃度（AUC）が高い方が，より奏効率が高いことが示されている。薬物濃度が高ければ，薬剤に関連する有害事象がより発症しやすいと考えられ，実際，VEGF 阻害剤により生じる高血圧<sup>9)</sup>，血小板減少，白血球減少，甲状腺機能低下症，手足症候群が出現した方が，より生存期間が長いことが報告されている。アキシチニブ，ソラフェニブにおいても，高血圧が出現した方が，より全生存期間が長かったことが報告されている<sup>10)</sup>。以上から，VEGF 阻害剤を投与する際には，有害事象を十分に管理しながら，適切な投与量，長い投与期間を確保することが，最適の効果をを得るために重要である。

mTOR 阻害剤の特徴的な有害事象は，口内炎，感染症，間質性肺炎，高血糖，高脂血症である。この中で，口内炎は生命に関わる可能性は低いですが，強い痛みを伴い，食事摂取量が減少するため，患者にとっては非常に苦痛な有害事象である。口内炎も一旦高度なものが生じれば，休薬せざるを得ないため，予防が重要である。mTOR 阻害剤投与前からうがいや歯磨きなど口腔内の清潔な環境を保ち，刺激物や熱い食事や飲み物を避けるように指導する。エベロリムスとプラセボを比較した RECORD-1 試験では，8%に肺炎が起こっている<sup>7)</sup>が，そのうち日本人のデータでは，27%に間質性肺炎が起こっている<sup>11)</sup>。この mTOR 阻害剤でおこる間質性肺炎は，他の抗癌剤で起こるものより軽度のことが多く，症状のない grade 1 の間質性肺炎であれば，注意しながら mTOR 阻害剤を投与継続できると考えられている。間質性肺炎が生じた方がより mTOR 阻害剤の効果が高いとの報告もあるが，VEGF 阻害剤のように特定の有害事象が生じた方が明らかに効果が高いことを示した報告は，mTOR 阻害剤においてはほとんどない。

### 進行性前立腺癌に対する治療

前立腺癌は，主に病期に応じて治療が異なる。前立腺癌と診断されても，前立腺生検結果から腫瘍量が小さいと予想され，病理組織での Gleason score も低ければ，active surveillance という待機療法も選択肢となりうる。それ以外の限局性前立腺癌に対しては，前立腺全摘除術，小線源療法や強度変調放射線治療（Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT）などの放射線療法が根治を目指せる治療として選択される。前立腺全摘除術には，開腹手術，腹腔鏡下手術，ロボット支援腹腔鏡下手術（RARP）があり，最近導入された RARP は出血量が少なく，膀胱尿道吻合術を含めた緻密な手術が可能であるため，術後の尿失禁率も低い。

#### 1) 内分泌療法

病期が進行しリンパ節転移や遠隔転移が見られる場合，高齢や合併症により手術や放射線治療のリスクが高い場合には，薬物療法として内分泌療法が施行される。前立腺癌細胞はアンドロゲンに依存していることから，アンドロゲンを遮断することで，前立腺癌細胞の増殖が抑制される。これは1941年に Huggins 博士が前立腺癌にアンドロゲン遮断療法が有効であると報告したことにさかのぼり，1966年にはノーベル賞を受賞している。男性ホルモンは，視床下部で産生される黄体形成ホルモン放出ホルモン（LH releasing hormone: LH-RH）が下垂体での黄体ホルモン（LH）の産生を刺激し，LH が精巣に作用することで産生される。体内のアンドロゲンのうち 90-95%は精巣から産生される。

両側精巣摘除術（去勢術）により，ほとんどのアンドロゲンが除去されるため，両側精巣摘除術が基本的な内分泌療法である。これと同等の効果を示す薬物療法として，LH-RH アゴニスト製剤（リュープロレリン酢酸塩：リュープリン<sup>®</sup>，ゴセレリン酢酸塩：ゾラデックス<sup>®</sup>）が開発された。これは下垂体の LH を過剰に刺激することで，受容体の down-regulation を引き起こし，LH 産生が抑制され，去勢と同等のアンドロゲン低下をもたらす。しかし，これは投与直後に LH 産生を高めるため，アンドロゲンが一過性に上昇し，前立腺癌による排尿障害や骨痛の一時的な増悪をもたらす可能性がある。これに対し，2012年に LH-RH アンタゴニストが本邦で承認されたが，LH-RH アンタゴニストは，直接 LH を抑制するため，一過性のアンドロゲン上昇がなく，すみやか

にアンドロゲンを低下させる。

アンドロゲンは、副腎からも約5%産生されているため、副腎からのアンドロゲンは去勢術やLH-RHアゴニスト/アンタゴニストにより抑制されない。そのため、前立腺癌細胞でアンドロゲンをブロックする抗アンドロゲン剤が併用されることが多い。本邦では3種類の抗アンドロゲン剤（ビカルタミド：カソデックス<sup>®</sup>、フルタミド：オダイン<sup>®</sup>、酢酸クロルマジノン：プロスター<sup>®</sup>）が使用可能である。

日本において、転移のない前立腺癌（T1b-3N0M0）患者を対象とした内分泌療法の治療成績の報告では、中央値で約10年間経過観察され、前立腺癌患者の全生存率は期待生存率曲線と同様であったことから、内分泌療法の高い有効性が証明されている<sup>12)</sup>。

## 2) 内分泌療法の副作用と治療の継続

前立腺癌に対する内分泌療法は、抗癌剤で見られる白血球減少、悪心・食欲低下・嘔吐などの消化器症状、疲労、感染症、脱毛などの副作用はほとんど認めないが、アンドロゲンが去勢レベルに低下するため、さまざまな副作用や合併症が生じうる。最も頻度が高く、患者にとって厄介な副作用として、ほてり（hot flash）がある。その他にも男性機能低下、女性化乳房、肥満、貧血、心血管系疾患、骨粗鬆症、筋力低下などが認められる。

これらの副作用は重篤なものが少なく、治療継続には問題のないことが多いが、まれに hot flash により治療中止を希望される患者もいる。前立腺癌に対する内分泌療法は、中止により多くの場合再燃するため、治療継続されるべきであるが、前立腺癌の病期や悪性度が低く、内分泌療法に対し治療効果が良好であれば、間欠的内分泌療法が適応されることがある。

## 3) 化学療法

前立腺癌に対する初回内分泌療法の有効性は高いが、しばしばホルモン不応性癌へと変化していくことが知られている<sup>13)</sup>。ホルモン不応性癌に対する治療は難渋し、特に進行癌において再燃後の予後は不良である。LH-RHアナログ単独またはLH-RHアナログと抗アンドロゲン剤併用療法（maximum androgen blockade:MAB）後の再燃の場合、一般的に抗アンドロゲン剤の追加あるいは変更<sup>14-16)</sup>が行われている。

これらの二次内分泌療法の有効率や有効期間は十分でなく、比較的短期間に再燃をきたしてくる。その後の治

療は、化学療法が行われる。化学療法剤として、経口剤のエストラムスチン（エストラサイト<sup>®</sup>）、テガフル・ウラシル配合剤（UFT<sup>®</sup>）、点滴用抗癌剤としてシスプラチン、イホスファミドが投与されてきたが、これらの効果も十分なものではなかった。進行性前立腺癌に対し初めて生存期間の延長が証明された薬剤がドセタキセル（タキソテール<sup>®</sup>）である。海外臨床試験において、進行性前立腺癌に対しそれまで標準的な抗癌剤で、QOLを改善する効果が認められていたミトキサントロン（3週間毎投与）とプレドニゾロンの併用療法に対し、ドセタキセル（3週間毎投与）とプレドニゾロン併用療法は、PSA値の50%以上低下率が有意に高く（45%vs.32%）、疼痛やQOLの有意な改善が見られ（35%vs.22%、22%vs.13%）、生存期間の中央値を有意に延長した（18.9ヵ月vs.16.5ヵ月）<sup>17)</sup>。またドセタキセルとエストラムスチンの併用療法もミトキサントロンとプレドニゾロンの併用療法と比較され、PSA50%以上低下率は有意に高く（50%vs.27%）、進行までの期間が有意に延長し（6.3ヵ月vs.3.2ヵ月）、生存期間の中央値も有意に延長した（17.5ヵ月vs.15.6ヵ月）<sup>18)</sup>。これらの海外臨床試験を受けて、本邦でも臨床第II相試験が行われ、PSAの50%以上低下率が44.4%、奏効率が44.2%、効果持続期間の中央値が19.3週<sup>19)</sup>と高い有効性が示され、現在、本邦でも去勢抵抗性前立腺癌に対する標準的な抗癌剤として使用されている。

ドセタキセルは、高度の好中球減少症（ $\geq$ NCI-CTC grade 3）が高頻度に見られ、本邦での第II相臨床試験では93.0%であった。また他の抗癌剤よりも頻度の高い有害事象として間質性肺炎があり、空咳、発熱、呼吸困難などの症状が出現した場合には注意が必要である。また長期投与によりしびれや浮腫が出現してくる。

## 4) 新規治療薬

副腎でCYP17を選択的に阻害し、副腎でのアンドロゲン合成を抑制するアピラテロンやTAK700は、海外での臨床試験によりその有効性が示され、特にアピラテロンはドセタキセル前においてもドセタキセル後においても有効性が示され、FDAに承認された。またMDV3100は、より強力な抗アンドロゲン剤で、テストステロンのアンドロゲン受容体への結合を阻害するだけでなく、アンドロゲン受容体の核内移行やDNAへの作用を阻害する。海外の臨床試験で、化学療法前においても化学療法後においても高いPSA奏効率が示され、有害事象も

少ないことから期待されている薬剤の1つである。

## 文 献

- 1) Meimarakis, G., Angele, M., Staehler, M., Clevert, D. A., *et al.*: Evaluation of a new prognostic score (Munich score) to predict long-term survival after resection of pulmonary renal cell carcinoma metastases. *Am. J. Surg.*, 202 : 158-67, 2011
- 2) Bukowski, R. M.: Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma: the role of interleukin-2. *Cancer*, 80 : 1198-220, 1997
- 3) Akaza, H., Kawai, K., Tsukamoto, T., Fujioka, T., *et al.*: Successful outcomes using combination therapy of interleukin-2 and interferon-alpha for renal cell carcinoma patients with lung metastasis. *Jpn J. Clin. Oncol.*, 40 : 684-9, 2010
- 4) Escudier, B., Eisen, T., Stadler, W. M., Szczylik, C., *et al.*: Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 356 : 125-34, 2007
- 5) Motzer, R. J., Hutson, T. E., Tomczak, P., Michaelson, M. D., *et al.*: Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 356 : 115-24, 2007
- 6) Rini, B. I., Escudier, B., Tomczak, P., Kaprin, A., *et al.*: Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*, 378 : 1931-9, 2011
- 7) Motzer, R. J., Escudier, B., Oudard, S., Hutson, T. E., *et al.*: Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*, 372 : 449-56, 2008
- 8) Hudes, G., Carducci, M., Tomczak, P., Dutcher, J., *et al.*: Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 356 : 2271-81, 2007
- 9) Rini, B. I., Cohen, D. P., Lu, D. R., Chen, I., *et al.*: Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J. Natl. Cancer Inst.*, 103 : 763-73, 2011
- 10) Motzer, R. J., Escudier, B., Tomczak, P., Hutson, T. E., *et al.*: Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 14 : 552-62, 2013
- 11) Tsukamoto, T., Shinohara, N., Tsuchiya, N., Hamamoto, Y., *et al.*: Phase III trial of everolimus in metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis of Japanese patients from RECORD-1. *Jpn J. Clin. Oncol.*, 41 : 17-24, 2011
- 12) Akaza, H., Homma, Y., Usami, M., Hirao, Y., *et al.*: Efficacy of primary hormone therapy for localized or locally advanced prostate cancer: results of a 10-year follow-up. *BJU Int.*, 98 : 573-9, 2006
- 13) Scher, H. I., Steineck, G., Kelly, W. K.: Hormone-refractory (D3) prostate cancer: refining the concept. *Urology*, 46 : 142-8, 1995
- 14) Kojima, S., Suzuki, H., Akakura, K., Shimbo, M., *et al.*: Alternative antiandrogens to treat prostate cancer relapse after initial hormone therapy. *J. Urol.*, 171 : 679-83, 2004
- 15) Okihara, K., Ukimura, O., Kanemitsu, N., Mizutani, Y., *et al.*: Clinical efficacy of alternative antiandrogen therapy in Japanese men with relapsed prostate cancer after first-line hormonal therapy. *Int. J. Urol.*, 14 : 128-32, 2007
- 16) Suzuki, H., Okihara, K., Miyake, H., Fujisawa, M., *et al.*: Alternative nonsteroidal antiandrogen therapy for advanced prostate cancer that relapsed after initial maximum androgen blockade. *J. Urol.*, 180 : 921-7, 2008
- 17) Tannock, I. F., de Wit, R., Berry, W. R., Horti, J., *et al.*: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*, 351 : 1502-12, 2004
- 18) Petrylak, D. P., Tangen, C. M., Hussain, M. H., Lara, P. N., Jr., *et al.*: Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*, 351 : 1513-20, 2004
- 19) Naito, S., Tsukamoto, T., Koga, H., Harabayashi, T., *et al.*: Docetaxel plus prednisolone for the treatment of metastatic hormone-refractory prostate cancer: a multicenter Phase II trial in Japan. *Jpn J. Clin. Oncol.*, 38 : 365-72, 2008

## *Updated systemic therapy for advanced/metastatic renal cell carcinoma and prostate cancer*

*Masayuki Takahashi and Hiro-omi Kanayama*

*Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

As advanced renal cell carcinoma (RCC) shows resistance to anti-cancer drugs, immunotherapy had been the mainstay of systemic therapy. Recently, molecular targeted agents including VEGF and mTOR inhibitors have been introduced, and so systemic therapy for advanced RCC has been significantly altered. VEGF inhibitors show marked efficacy in regard to tumor size reduction, and the representative adverse events include hypertension, hand-foot syndrome, and hypothyroidism. mTOR inhibitors have modest effects for tumor size reduction, and the specific adverse events include stomatitis, hyperglycemia, hyperlipidemia, and interstitial pneumonia. The introduction of molecular targeted agents has improved survival in advanced RCC patients.

Hormonal therapy is at the center of systemic therapy for advanced prostate cancer patients. Castration or LH-RH analogues suppress the proliferation of prostate cancer cells by decreasing androgen production in the testes. Anti-androgens inhibit the binding of testosterone to androgen receptors, and combination therapy of castration or LH-RH analogues and anti-androgens, called maximum androgen blockade, shows enhanced efficacy for advanced prostate cancer. Docetaxel is administered for castration-resistant prostate cancer, and prolongs survival compared to previously used anti-cancer drugs. Regarding new drugs for prostate cancer, an LH-RH antagonist, a CYP17 inhibitor of androgen production in the adrenal glands, and new anti-androgens with a higher affinity for androgen receptors have been developed for clinical use.

Key words : renal cell carcinoma, prostate cancer, molecular targeted therapy, hormonal therapy, docetaxel