

局所進行子宮頸癌に対する主治療前化学療法の効果予測

大阪市立大学大学院医学研究科 女性病態医学

山内 真

1. 諸言

局所進行子宮頸癌に対する主治療前化学療法 (neoadjuvant chemotherapy : NAC) が奏効すれば子宮全摘術が可能となる¹⁾。しかし、NAC が奏効しなければ主治療を放射線療法に変更せねばならず、治療開始の遅れにも繋がる²⁻⁴⁾。そのため、NAC の効果予測を行うことが重要である⁴⁻⁸⁾。今回、局所進行子宮頸癌における Protein arginine methyltransferase 1 (PRMT1) の発現を評価することにより、PRMT1 の NAC の効果予測因子としての有効性を検討した。

2. 方法

1995 年～2010 年に当院で NAC を行った 70 歳未満の子宮頸癌 III B 期症例の 53 例を対象とした。対象の 53 例を、NAC が有効で手術 (operation : OP) を施行し術後放射線治療 (radiation : R) を行った群 28 例 (NAC+OP+R 群) と、NAC が無効で放射線治療を行った群 25 例 (NAC+R 群) の 2 群に分類した。パラフィン包埋切片を用い、それぞれの PRMT1 の発現について Weighted-score を用いて免疫組織化学的に検討した。また子宮頸癌細胞株において、PRMT1 に対する siRNA を導入することによるシスプラチンへの感受性の変化についても検討した。

3. 結果

NAC+OP+R 群と NAC+R 群の平均年齢は、それぞれ 48.5 ± 13.4 歳 (24～69 歳)、 52.3 ± 11.5 歳 (36～68 歳) で両群間に有意差を認めなかった ($P=0.269$)。組織型はそれぞれ扁平上皮癌が 24 例、21 例、腺癌が 4 例、3 例、腺扁平上皮癌が 0 例、1 例で両群間に有意差を認めなかった ($P=0.555$)。全生存期間に関しては NAC+OP+R 群で有意に予後良好であった ($P<0.001$)。PRMT1 の発現はそれぞれ Weighted-score の平均が 5.14 点、6.52 点と有意に NAC+R 群で高値だった ($P=0.030$)。PRMT1 が低発現の群 23 例 (Weighted-score ≤ 4) と高発現の群 30 例 (Weighted-score ≥ 6) に分けると、NAC が有効である症例の割合は、低発現の群で 69.6%、高発現の群で 40%と低発現の群で有意に高かった ($P=0.033$)。また子宮

頸癌細胞株において、siRNAによりPRMT1の発現を抑制するとシスプラチンの感受性が有意に上昇した ($P<0.05$)。

4. 考察

PRMT1低発現の症例は、NACが有効であり、NAC後に手術を受ける割合が高かった。PRMT1低発現群は、PRMT1高発現群に比べて全生存期間が長かった。また、PRMT1の発現を低下させると、子宮頸癌細胞株のシスプラチン感受性が上昇することが確認され、PRMT1がシスプラチン耐性因子であることが示された。われわれの知る限り、局所進行子宮頸癌におけるPRMT1の発現とNACの有効性との関係を明確に報告したのは本研究が初めてである。

5. 結語

PRMT1の発現は局所進行子宮頸癌において主治療前化学療法の効果予測因子となりうる可能性が示唆された。

6. 文献

- 1) Ishiko O, Sumi T, Yasui T, Matsumoto Y, Kawamura N, Ogita S et al. Balloon-occluded arterial infusion chemotherapy, simple total hysterectomy and radiotherapy as a useful combination-therapy for advanced cancer of the uterine cervix. *Oncol Rep.* 2002; 7(1): 141-144.
- 2) Souhami L, Gil RA, Allan SE, Canary PC, Araújo CM, Pinto LH et al. A randomized trial of chemotherapy followed by pelvic radiation therapy in stage IIIB carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol.* 1991; 9(6): 970-977.
- 3) Tattersall MH, Lorvidhaya V, Vootiprux V, Cheirsilpa A, Wong F, Azhar T et al. Randomized trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiation in locally advanced cervical cancer. Cervical cancer study group of the asian oceanian clinical oncology association. *J Clin Oncol.* 1995; 13(2): 444-451.
- 4) Ishiko O, Sumi T, Yasui T, Matsumoto Y, Ogita S, Kaminou T et al. Tumor marker and MR imaging criteria for evaluating the efficacy of cyclic balloon-occluded arterial infusion for advanced cancer of the uterine cervix. *Oncol Rep.* 2000; 7(4): 827-830.
- 5) Ishiko O, Sumi T, Yoshida H, Ogita S and Yamada R. Expression of apoptosis regulatory proteins in advanced cancer of the uterine cervix after cyclic balloon-occluded arterial infusion chemotherapy. *Int J Oncol.* 2001; 18(6): 1151-1155.
- 6) Okamoto E, Sumi T, Misugi F, Nobeyama H, Hattori K, Yoshida H et al. Expression of apoptosis-related proteins in advanced uterine cervical cancer after balloon-occluded arterial infusion chemotherapy as an indicator of the efficiency of this therapy. *Int J Mol Med.* 2005; 15(1):

41-47.

7) Nobeyama H, Sumi T, Misugi F, Okamoto E, Hattori K, Matsumoto Y et al. Association of HPV infection with prognosis after neoadjuvant chemotherapy in advanced uterine cervical cancer. *Int J Mol Med*. 2004; 14(1): 101-105.

8) Benedetti Panici P, Bellati F, Mancini N, Pernice M, Plotti F, Di Donato V et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in patients affected by FIGO stage IVA cervical cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007; 14(9): 2643-2648.

7. 成果発表

雑誌論文

- Shimomura M, Fukuda T, Matsubara H, Yamauchi M, Yasui T, Sumi T et al. PRMT1 expression predicts response to neoadjuvant chemotherapy for locally advanced uterine cervical cancer. *Oncol Lett*. 2021; 21(2): 150.

学会発表

- 下村 将央. PRMT1 の発現による局所進行子宮頸癌に対する主治療前化学療法の効果予測. 第 61 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会. 新潟. 2019.
- 下村 将央. Expression of PRMT1 predicts the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for locally advanced uterine cervical cancer. 第 71 回日本産科婦人科学会学術講演会. 愛知. 2020.
- 下村 将央. PRMT1 の発現による局所進行子宮頸癌に対する主治療前化学療法の効果予測. 第 62 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会. Web 開催.