

## High sulfite oxidase expression could predict postoperative biochemical recurrence in patients with prostate cancer

Sulfite Oxidase(SUOX)は前立腺癌の術後生化学的再発予測 biomarker として有用である

### 【背景・目的】

増殖するがん細胞ではミトコンドリアで酸化的リン酸化を行うために十分な酸素が存在していても、解糖系を利用して ATP を産生している (Warburg 効果)。その一方で、正常組織の細胞と同等もしくはそれ以上のミトコンドリアでの好気呼吸(酸化的リン酸化)を行っているという報告が近年散見されるものの前立腺癌における酸化的リン酸化の意義に関しては一定の見解が得られていない。Sulfite oxidase(SUOX)はミトコンドリアに存在する金属酵素であり、ミトコンドリアでの酸化的リン酸化による ATP 合成に使用され、癌種によりその発現の程度が予後不良因子となるとの報告がなされている。今回我々は前立腺癌における SUOX の術後生化学的再発の予測因子としての有用性に関して検討した。

### 【方法】

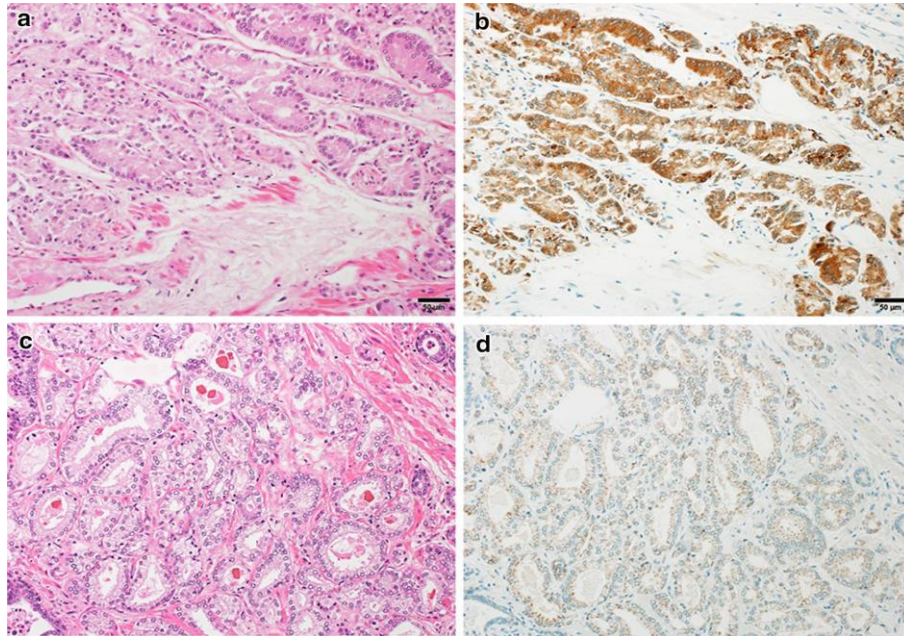
対象は 2007 年から 2011 年にかけて当院にて前立腺全摘除術を施行した症例のうち 97 症例。TMA 標本を用い、SUOX の発現に関して Intensity を 0~2 点、Population を 0~5 点の 7 点満点で評価し、病理医 2 名に別々に評価を行い、その合計点を 0~14 点の 15 段階で評価した。ROC 曲線を用いて SUOX 発現を高発現群(score:11 $\geq$ )と低発現群(score:10 $\leq$ )の二群に分類し、他の病理学的因子と共に生化学的再発との関連性について検討を行った。

### 【結果】

2 名の病理医間での免疫染色評価は統計上、非常に高い信頼性・再現性が認められた。SUOX 高発現群は 35 例(36.1%)、低発現群は 62 例(63.9%)であり、SUOX 高発現群は診断時の PSA 値 ( $p=0.017$ )、リンパ管侵襲の有無( $p=0.012$ )、生化学的再発( $p<0.0001$ )と強い相関を認めたがその一方で Gleason Score との相関は認めなかった( $p=0.782$ )。log-rank test では SUOX 高発現群において早期の生化学的再発を認めた( $p=0.0008$ )。多変量解析においても SUOX の高発現は生化学的再発の独立した予後予測因子であり(HR=2.33, 95% CI=1.32-4.15,  $p=0.0037$ )、Gleason Score や pT stage、切除断端陽性といった既知の生化学的再発の予測因子と比較しても有用な予後予測因子であることが示唆された。また SUOX の高発現は Ki-67 とも強い相関を認め( $p=0.0058$ )、高い増殖能を持つ腫瘍細胞に発現していることが示唆された。

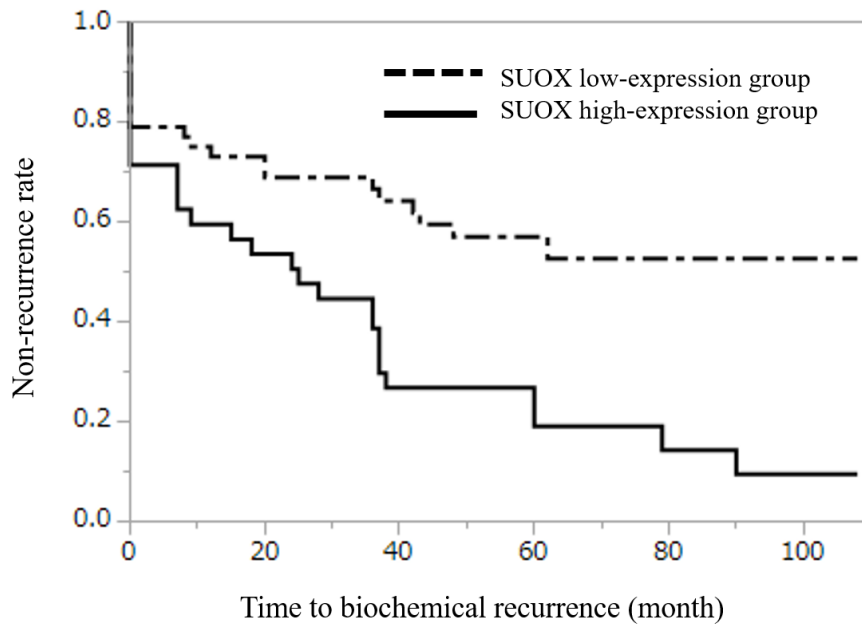
### 【結論】

SUOX の免疫染色は前立腺全摘除症例において既知の病理学的因子よりも生化学的再発の予測因子として有用であり、前立腺癌では低酸素下でもミトコンドリアでの酸化的リン酸化が一定以上行われており、腫瘍増殖に寄与していることが示唆された。単一の免疫染色で評価でき、評価の再現性も高く、既知の予後因子と併用することで術後の follow up 期間の設定や救済治療の必要性の予測等で臨床応用が期待できると考えられた。



**SUOX expression of prostatic cancer.**

Photomicrographs of prostatic carcinoma cells stained with hematoxylin–eosin (**a, c**), or immunostained with SUOX (**b, d**). SUOX expressions are observed in the cytoplasm. Representative cases of SUOX high- and low-expression groups are shown in **b** and **d**, respectively.



**Relationship between SUOX expression and time to biological recurrence.**

Time to biochemical recurrence was significantly shorter in patients with high SUOX expression than in those with low SUOX expression ( $p = 0.0008$ )

**Table 2 : Correlation between SUOX expression and clinicopathological characteristics**

Parameter	Low expression of SUOX, no (%)	High expression of SUOX, no (%)	p value
Patients, no	62 (63.9%)	35 (36.1%)	
Age at diagnosis[year], median (range)	68 (55-75)	66 (53-77)	0.079
PSA level at diagnosis[ng/ml]			
Total, median (range)	6.25 (2.13-62.34)	6.91 (4.29-45.29)	<b>0.017</b>
<10	46 (74.2%)	23 (65.7%)	0.379
>10	16 (25.8%)	12 (34.3%)	—
Gleason score			0.782
6 $\geq$	11 (17.7%)	4 (11.4%)	—
3+4=7	23 (37.1%)	12 (34.3%)	—
4+3=7	20 (32.2%)	13 (37.1%)	—
8 $\leq$	8 (12.9%)	6 (17.1%)	—
Pathological T stage			0.18
T2	48 (77.4%)	21 (60.0%)	—
T3a	10 (16.1%)	11 (31.4%)	—
T3b	4 (6.5%)	3 (8.6%)	—
Presence of lymphatic invasion	0 (0.0%)	3 (8.6%)	<b>0.012</b>
Presence of peripheral nerve invasion	28 (45.2%)	20 (57.1%)	0.256
Resection margin positive	29 (46.8%)	18 (51.4%)	0.659
Biochemical recurrence			<b>&lt;0.0001</b>
Presence	24 (38.7%)	<b>29 (82.9%)</b>	—
None	38 (61.3%)	<b>6 (17.1%)</b>	—

no, number

**Table 3 :Univariate and multivariate analysis for time to biochemical recurrence**

Parameter	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	p value	HR (95% CI)	p value
Age at diagnosis, > 67 [year]	1.22 (0.70-2.15)	0.476		
PSA level at diagnosis, > 10 [ng/ml]	1.72 (0.97-2.97)	0.065		
Gleason score				
6 $\geq$	1	<b>0.0103</b>	1	0.0947
3+4=7	2.93 (1.00-12.4)		2.61 (0.88-11.2)	
4+3=7	3.33 (1.13-14.2)		2.64 (0.85-11.6)	
8 $\leq$	7.02 (2.15-31.4)		4.78 (1.39-22.1)	
Pathological T stage				
T2	1	<b>0.015</b>	1	0.367
T3a	1.90 (1.01-.344)		1.05 (0.52-2.20)	
T3b	3.44 (1.27-7.84)		1.97 (0.68-5.08)	
Presence of lymphatic invasion	2.27 (0.55-6.23)	0.222		
Presence of peripheral nerve invasion	1.67 (0.97-2.94)	0.062		
Resection margin positive	2.60 (1.49-4.67)	<b>0.0007</b>	2.02 (1.08-3.97)	<b>0.0283</b>
Ki-67 positive index (%)				
1>	1	0.376		
1-5	1.09 (0.57-2.34)			
5<	1.87 (0.71-4.16)			
High expression of SUOX	2.32 (1.35-4.04)	<b>0.0023</b>	2.33 (1.32-4.15)	<b>0.0037</b>

HR, hazard ratio ; CI, confidence interval

作成：黒瀬 浩文

参考論文 : Hirofumi Kurose, Yoshiki Naito, Jun Akiba, Kosuke Ueda, Reiichiro Kondo, Sachiko Ogasawara, Hironori Kusano, Sakiko Sanada, Tsukasa Igawa, and Hirohisa Yano: High sulfite oxidase expression could predict postoperative biochemical recurrence in patients with prostate cancer, **Medical Molecular Morphology**, 2019 Jan 10. doi: 10.1007/s00795-018-00214-1.