

## Low-molecular-weight Protein Tyrosine Phosphatase Is a Possible Biomarker for Predicting Postoperative Biochemical Recurrence in Prostate Cancer With Negative Surgical Margins

(Low Molecular Weight Protein Tyrosine Phosphatase (LMW-PTP) は切除断端陰性前立腺癌において術後生化学的再発の予測 biomarker として有用である)

### 【背景・目的】

細胞内リン酸化を調節するリン酸化酵素 (protein tyrosine kinase: PTK) と脱リン酸化酵素 (protein tyrosine phosphatase: PTP) は細胞の増殖、癌化などに深く関与している。前立腺癌においては PTK に比較すると PTP の前立腺癌に対する報告は非常に少なく、機序の詳細は未だに不明な点が多い。LMW-PTP は分子量 18kDa の PTP であり、いくつかの癌種においてその高発現が予後不良に関連するとの報告がなされている。前立腺癌において外科的断端陽性は術後生化学的再発の最も重要な予測因子であると報告されているが、断端陰性症例においても 20% 程度の割合で生化学的再発を認め、放射線治療・内分泌治療などの救済療法を必要とする場合があるが、それを予測する有用な biomarker の報告は少ない。今回我々は切除断端陰性前立腺癌における LMW-PTP 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、切除断端陰性であった 119 症例。TMA 標本を用い、1 症例につき 2 標本に免疫染色を行い、LMW-PTP の発現を病理医 2 名により 3 点満点で評価し (0:negative、1:weak、2:moderate、3:strong)、1 症例の合計点を 0~12 点の 13 段階で評価した。ROC 曲線を用いて LMW-PTP 発現を高発現群 (score:5 $\geq$ ) と低発現群 (score:4 $\leq$ ) 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。

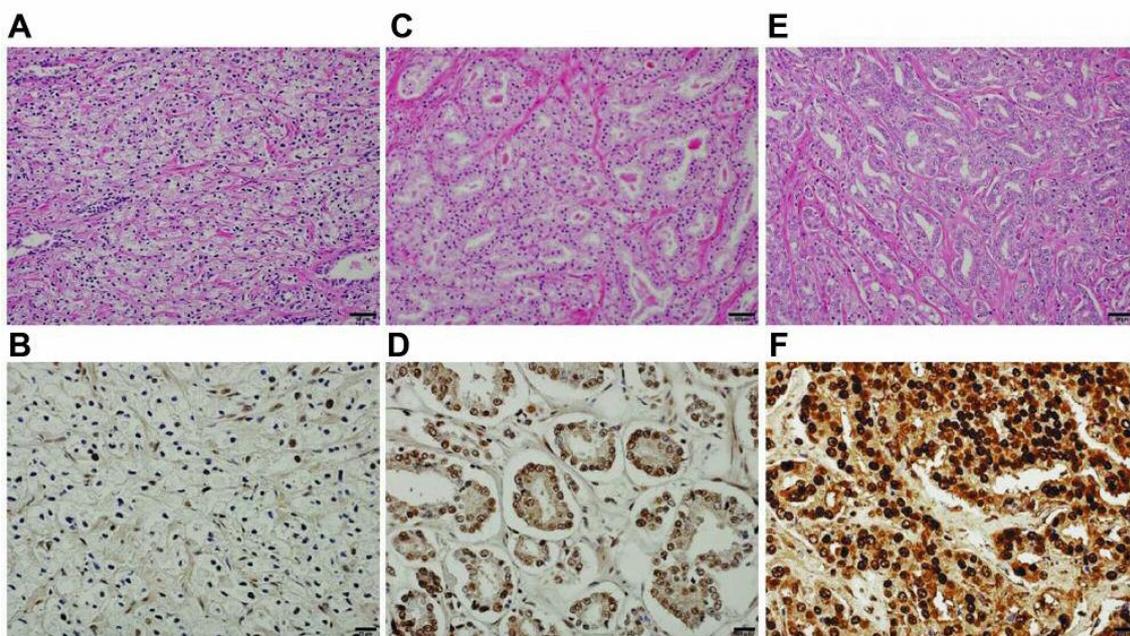
### 【結果】

2 名の病理医間での免疫染色評価は 2 つの異なる測定値の ICC がそれぞれ 0.77 と 0.98 と非常に高い信頼性が認められた。LMW-PTP 高発現群は 73 例 (61.3%)、低発現群は 46 例 (38.7%) であった。LMW-PTP の高発現は病理学的病期 ( $p=0.004$ )、リンパ管侵襲の有無 ( $p=0.0456$ )、Ki-67 陽性率 ( $p=0.0002$ )、生化学的再発 ( $p<0.0001$ ) と強い相関を認めた。log-rank test では LMW-PTP 高発現群において早期の生化学的再発を認めた ( $p=0.0001$ )。多変量解析においても LMW-PTP の高発現は生化学的再発の独立した予後予測因子であった (HR=3.14, 95% CI=1.37-8.07,  $p=0.0057$ )。

### 【結論】

今回の検討において LMW-PTP の免疫染色は切除断端陰性前立腺癌症例において生化学的再発の有用な予後予測因子であり、既知の因子と併用することで前立腺癌診断・治療の一助となり得ると考えられた。前立腺癌における LMW-PTP の機能が徐々に明らかになってきてお

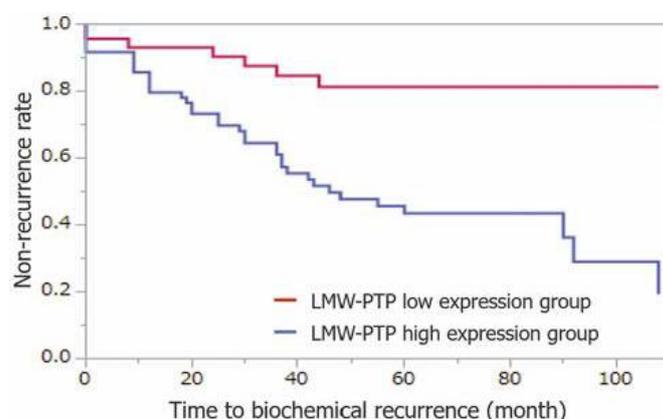
り、LMW-PTP への選択性の高い阻害剤の開発が進んでおり、今後 LMW-PTP が新規の分子標的薬の target となることが期待される。



*Histological findings. Hematoxylin and eosin staining (upper panels; a, c, e: x200), LMW-PTP immunohistochemistry (middle panels; b,d, f: x200). We only considered cytoplasmic expression of LMW-PTP as positive. Since most epithelial cells were positive for the staining, we focused on LMW-PTP intensity. Expression was classified as 1 when intensity was just above background level (b), 2 when clearly visible at low magnification (d) and 3 when striking at low magnification (f).*

| Parameter                                  | Overall           | Low expression of LMW-PTP, no (%) | High expression of LMW-PTP, no (%) | p value   |
|--|-------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------|
| Patients, no                               | 119               | 46 (38.7%)                        | 73 (61.3%)                         |           |
| Follow up time [months], median (quartile) | 72 (39-84)        |                                   |                                    |           |
| Age at diagnosis [years], median (range)   | 67 (53-77)        | 68 (55-75)                        | 66 (53-77)                         | 0.2357    |
| PSA level at diagnosis [ng/ml]             |                   |                                   |                                    |           |
| Total, median (range)                      | 6.44 (2.13-62.34) | 6.25 (2.13-62.34)                 | 6.91 (4.29-45.29)                  | 0.7797    |
| <10  | 95 (79.8%)        | 36 (78.3%)                        | 59 (80.8%)                         | 0.7354    |
| >10  | 24 (20.2%)        | 10 (21.7%)                        | 14 (19.2%)                         | —         |
| Gleason score                              |                   |                                   |                                    | 0.3334    |
| ≤6   | 20 (16.8%)        | 10 (21.7%)                        | 10 (13.7%)                         | 0.2583    |
| 3+4=7                                      | 49 (41.2%)        | 16 (34.8%)                        | 33 (45.2%)                         | —         |
| 4+3=7                                      | 38 (31.9%)        | 17 (37.0%)                        | 21 (28.8%)                         | —         |
| ≥8   | 12 (10.1%)        | 3 (6.5%)                          | 9 (12.3%)                          | —         |
| Pathological T stage                       |                   |                                   |                                    | 0.004**   |
| T2a,b                                      | 22 (18.6%)        | 13 (28.3%)                        | 9 (12.5%)                          | —         |
| T2c  | 77 (65.3%)        | 32 (69.6%)                        | 45 (62.5%)                         | —         |
| T3   | 19 (16.1%)        | 1 (2.1%)                          | 18 (25.0%)                         | —         |
| Presence of lymphatic invasion             | 4 (3.4%)          | 0 (0.0%)                          | 4 (5.5%)                           | 0.0456**  |
| Presence of peripheral nerve invasion      | 41 (34.5%)        | 15 (32.6%)                        | 26 (35.6%)                         | 0.7363    |
| Ki-67 positive index (%)                   |                   |                                   |                                    | 0.0002**  |
| <1   | 89 (74.8%)        | 43 (93.5%)                        | 46 (63.0%)                         | —         |
| 1-5  | 22 (18.5%)        | 3 (6.5%)                          | 20 (27.4%)                         | —         |
| >5   | 8 (6.7%)          | 0 (0.0%)                          | 7 (9.6%)                           | —         |
| Biochemical recurrence                     |                   |                                   |                                    | <0.0001** |
| Presence                                   | 44 (37.0%)        | 7 (15.2%)                         | 37 (51.4%)                         | —         |
| None                                       | 75 (63.0%)        | 39 (84.8%)                        | 35 (48.6%)                         | —         |

no, number



Kaplan-Meier curves for time to biochemical recurrence stratified by LMW-PTP expression with negative surgical margins. Time to biochemical recurrence was significantly shorter for patients with high LMW-PTP expression compared to patients with low LMW-PTP expression ( $p=0.0001$ , Kaplan-Meier analysis).

Table 2: 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 [years]        | 1.76 (0.97-3.25) | 0.062               |                  |                |
| PSA level at diagnosis, > 10 [ng/ml]  | 1.58 (0.76-3.04) | 0.206               |                  |                |
| Gleason score                         |                  | 0.263               |                  |                |
| ≤6                                    | 1                | —                   |                  |                |
| 3+4=7                                 | 1.05 (0.44-2.91) | —                   |                  |                |
| 4+3=7                                 | 1.15 (0.46-3.25) | —                   |                  |                |
| ≥8                                    | 2.66 (0.88-8.31) | —                   |                  |                |
| Pathological T stage                  |                  | <b>0.0002*</b>      |                  | <b>0.021*</b>  |
| T2a, b                                | 1                | —                   | 1                | —              |
| T2c                                   | 1.23 (0.54-3.14) | —                   | 1.02 (0.43-2.75) | —              |
| T3                                    | 5.40 (2.15-14.9) | —                   | 2.87 (1.05-8.54) | —              |
| Presence of lymphatic invasion        | 1.48 (0.24-4.85) | 0.557               |                  |                |
| Presence of peripheral nerve invasion | 1.10 (0.59-2.19) | 0.766               |                  |                |
| Ki-67 positive index (%)              |                  | <b>0.0388*</b>      |                  | 0.359          |
| <1                                    | 1                | —                   | 1                | —              |
| 1-5                                   | 1.06 (0.43-2.28) | —                   | 1.14 (0.51-2.91) | —              |
| >5                                    | 3.77 (1.41-8.56) | —                   | 1.94 (0.70-4.56) | —              |
| High expression of LMW-PTP            | 4.20 (1.98-10.3) | <b>&lt; 0.0001*</b> | 3.14 (1.37-8.07) | <b>0.0057*</b> |

HR, hazard ratio ; CI, confidence interval

記載: 黒瀬 浩文

参考論文 : Hirofumi Kurose, Kosuke Ueda, Reiichiro Kondo, Sachiko Ogasawara, Hironori Kusano, Sakiko Sanada, Yoshiki Naito, Jun Akiba, Tsukasa Igawa, Hirohisa Yano: Low-molecular-weight protein tyrosine phosphatase is a possible biomarker for predicting postoperative biochemical recurrence in prostate cancer with negative surgical margins, **Anticancer Research**. 2019 Feb;39(2):957-964.