

ERG – et protein til bedre vurdering af prognosen for prostatakraftpatienter



Af Kasper Drimer Berg, reservelæge, ph.d. Copenhagen Prostate Cancer Center, Urologisk Klinik, Rigshospitalet og Urologisk Afdeling, Roskilde Sygehus

Proteinet ERG kan medvirke til at adskille prostatakraftpatienter med et godartet sygdomsforløb fra patienter med et mere aggressivt forløb, viser et nyligt ph.d.-studie af lav-risiko patienter fra Copenhagen Prostate Cancer Center, Urologisk Klinik og Patologiafdelingen på Rigshospitalet. Hvis studiets lovende resultater kan eftervises, åbner den nye viden op for, at der kan udvikles en mere optimal vurdering af den enkelte patients prognose. Dermed vil fremtidige patienter potentielt kunne modtage en mere individualiseret behandling.

Prostatakraftens prognose

Patienters forløb med prostatakraft er meget forskelligartede:

hos nogle udvikler sygdommen sig langsomt og giver få eller slet ingen symptomer, selv hvis

kræften ikke behandles. Hos andre er forløbet derimod mere aggressivt og potentielt dødeligt. Derfor tilstræbes det at skræddersy behandlingen til den enkelte patient ud fra en vurdering af sygdommens aggressivitet og prognose.

Kræftens aggressivitet og prognose vurderes ud fra forskellige undersøgelser: 1) der måles et PSA-tal i en blodprøve, 2) lægen mærker på prostata for at bestemme kræftens udbredelse, og 3) vævsprøver mikroskoperes for at vurdere kræftvævs aggressivitet ved hjælp af en såkaldt Gleason-score[1]. Generelt er prognosen bedst blandt mænd med lave PSA-niveauer, små kræftknuder og lav Gleason-score, mens patienter med høje PSA-niveauer, større tumorudbredelse og høj Gleason-score generelt har en dårligere prognose. Dog kan disse undersøgelser ikke altid vurdere sygdomsprognosen med sikkerhed hos den enkelte patient, og det er derfor ønskeligt

at finde nye og mere præcise metoder til at vurdere sygdomsforløbet og dermed sikre den mest optimale behandling[2].

Brug af nye biomarkører

Biomarkører er meget små biologiske molekyler, herunder proteiner og DNA-fragmenter, der kan findes i f.eks. blod, urin eller tumorvæv. De anvendes almindeligvis som tegn på sygdom, men nogle biomarkører kan desuden benyttes til at vurdere sygdommens prognose[3]. Biomarkører bruges allerede til diagnosticering og opfølgning af patienter med prostatakræft, og den mest benyttede er PSA.

En anden biomarkør, som har været undersøgt det sidste årti, er ERG[4]. ERG-proteinet er normalt ikke til stede i hverken godartede eller ondartede prostataceller, men hvis der sker bestemte ændringer i nogle af kræftcellens gener, kan cellen danne ERG. Fra flere undersøgelser ved vi, at cirka halvdelen af mænd med prostatakræft danner ERG-proteinet[4].

I flere cellestudier er det blevet vist, at kræftceller, der danner ERG, bl.a. har en tendens til at vokse hurtigere end kræftceller, der ikke danner ERG[5]. Ph.d.-studiet har derfor undersøgt, om ERG kan bruges til at bestemme sygdomsforløbet blandt mænd med prostatakræft.

ERG kan bidrage til at vurdere sygdommens prognose

Ph.d.-studiet har undersøgt den prognostiske værdi af ERG blandt mænd, der er blevet fulgt i overvågningsprogrammet active

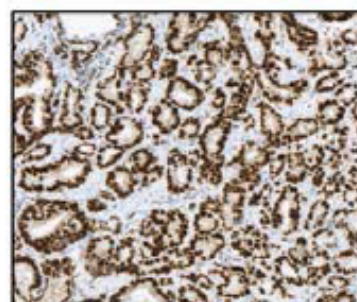
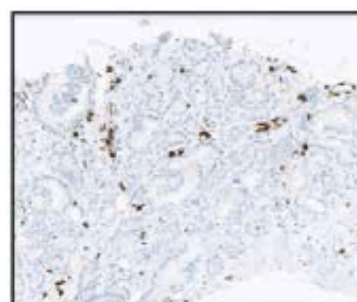
surveillance[6]. Active surveillance er en observerende behandlingsstrategi til patienter med lav-risiko prostatakræft. Strategien betyder, at kræften i første omgang blot observeres tæt, men hvis sygdommen senere udvikler sig i en aggressiv retning, vil patienten blive tilbudt operation eller strålebehandling.

Formålet med studiet var at undersøge, om risikoen for, at kræften udviklede sig i en aggressiv retning, der ville nødvendiggøre operation eller strålebehandling, hang sammen med tilstedeværelsen af ERG i kræftcellerne. Der indgik 265 patienter i undersøgelsen, og deres vævsprøver blev undersøgt for tilstedeværelsen af ERG (figur 1). I alt havde 46% af patienterne ERG i deres kræftceller. Den benyttede metode er aktuelt kun tilgængelige til forskningsbrug, da den endnu ikke er at betragte som en standardundersøgelse.

Analyserne viser, at mænd med ERG har en signifikant højere risiko for, at sygdommen udvikler sig i en aggressiv retning sammenlignet med mænd uden ERG. Således blev 6 ud af 10 mænd med ERG rådet til at blive behandlet i løbet af de første 2 år, mens kun 2 ud af 10 mænd uden ERG blev tilrådet behandling. Det svarer til, at risikoen for, at sygdommen udvikler sig i en aggressiv retning, er 2,5 til 3 gange højere hos mænd, der danner ERG sammenlignet med mænd uden ERG.

Vore resultater tyder altså på, at man med en simpel proteinundersøgelse for ERG blandt mænd med lav-risiko prostatakræft bedre kan adskille mænd med et

mere aggressivt forløb fra mænd med et godartet sygdomsforløb. Således synes patienter uden ERG at være de bedst egnede til active surveillance, mens mænd med ERG muligvis vil være bedre tjent med operation eller strålebehandling. Hvis resultaterne kan eftervises i andre patientgrupper, vil man således i fremtiden bedre kunne vurdere den enkelte mands prognose og dermed opnå en mere individualiseret behandling og opfølgning til gavn for den enkelte patient.



To vævsprøver med prostatakræft undersøgt for tilstedeværelsen af ERG-proteinet ved hjælp af immunhistokemi. I den øverste biopsi ses et eksempel på kræftceller uden ERG, og cellekernerne er således blåfarvede. I den nederste biopsi ses et eksempel på kræftceller, der danner ERG, hvor kernerne farves brune.

Referencer:

- [1] Mohler JL, Kantoff PW, Armstrong AJ, Bahnson RR, Cohen M, D'Amico AV, et al. Prostate cancer, version 2.2014. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12:686-718.
- [2] Frazer M, Berlin A, Bristow RG, van der Kwast T. Genomic, pathological, and clinical heterogeneity as drivers of personalized medicine in prostate cancer. *Urol Oncol* 2015;33:85-94.
- [3] Schaiken J, Dijkstra S, Baskin-Bey E, van Oort I. Potential utility of cancer-specific biomarkers for assessing response to hormonal treatments in metastatic prostate cancer. *Ther Adv Urol* 2014;6:245-52.
- [4] Tomlins SA, Bjartell A, Chinnaiyan AM, Jenster G, Nam RK, Rubin MA, et al. ETS gene fusions in prostate cancer: from discovery to daily clinical practice. *Eur Urol* 2009;56:275-86.
- [5] Kiezovitch O, Rizk M, Coleman I, Lucas JM, Null M, True LD, et al. A causal role for ERG in neoplastic transformation of prostate epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:2105-10.
- [6] Berg KD, Vainer B, Thomsen FB, Roder MA, Garås TA, Toft BG, et al. ERG Protein Expression in Diagnostic Specimens Is Associated with Increased Risk of Progression During Active Surveillance for Prostate Cancer. *Eur Urol* 2014;66:851-60.