

Die TMPRSS2-ERG-Genfusion im Prostatakarzinom

Tumormarker der nächsten Generation?

Kirsten D. Mertz^a, Mark A. Rubin^b, Gieri Cathomas^a


^a Kantonales Institut für Pathologie, Liestal

^b Weill Cornell Medical College of Cornell University, New York, USA

SGPath/SSPath
Société Suisse de Pathologie
Schweizerische Gesellschaft für Pathologie
Swiss Society of Pathology

Am Prostatakarzinom erkranken in der Schweiz jährlich rund 5600 Männer, aber mehr als drei Viertel dieser Patienten sterben mit, nicht an dem Prostatakarzinom. Die Suche nach zuverlässigen prognostischen Markern und Behandlungsstrategien ist deshalb von grösster klinischer Relevanz. Die molekulare Heterogenität des Prostatakarzinoms stellt allerdings eine grosse Herausforderung für die Entwicklung adäquater diagnostischer, prognostischer und therapeutischer Ansätze dar. Die derzeit verfügbaren diagnostischen Parameter (Prostata-spezifisches Antigen-Screening, Gleason-Grade, Tumolvolumen aus Biopsiematerial) reichen für eine individuelle prognostische und therapeutische Einschätzung nicht aus.

Die Charakterisierung chromosomaler Veränderungen trägt wesentlich zur individuellen Risikoabschätzung sowie zur Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze bei Krebserkrankungen bei. Bisher ging man davon aus, dass chromosomale Veränderungen in Form von Translokationen nahezu ausschliesslich bei Leukämien, Lymphomen und Sarkomen vorkommen. Das bekannteste Beispiel ist die Translokation der Chromosomen 9 und 22 (sogenanntes «Philadelphia-Chromosom») mit der entsprechenden Fusion des BCR- und ABL1-Gens bei der chronisch myeloischen Leukämie (CML). Die Entdeckung des Philadelphia-Chromosoms revolutionierte die Therapie der CML durch die Entwicklung von Imatinib, einem spezifischen Inhibitor des BCR-ABL1-Genfusionsproduktes. Erkrankungsspezifische Translokationen in Karzinomen galten lange Zeit als selten, und die Entdeckung von Genfusionen im Prostatakarzinom im Jahr 2005 veränderte das Verständnis der Biologie epithelialer Tumoren dramatisch [1].

Die häufigste Translokation beim Prostatakarzinom ist eine Fusion des androgen-regulierten Gens TMPRSS2 mit einem Gen aus der Familie der ETS-Transkriptionsfaktoren [1]. Von allen ETS-Transkriptionsfaktoren ist das ERG-Gen der häufigste Fusionspartner von TMPRSS2. Diese Fusion lässt sich am zuverlässigsten mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) nachweisen (Abb. 1 ) [2]. Trotz der Identifizierung von immer neuen Genfusionspartnern aus der ETS-Familie wird die TMPRSS2-ERG-Genfusion als repräsentativer Marker für ETS-Genfusionen im Prostatakarzinom betrachtet [3]. Aufgrund der weltweit hohen Prävalenz des Prostatakarzinoms ist die TMPRSS2-ERG-Genfusion mittlerweile die häufigste Translokation in malignen Tumoren überhaupt. Die Fusion von TMPRSS2 und ERG kann in ungefähr der Hälfte aller Prostatakarzinome nachgewiesen werden.

Damit Prostatakarzinompatienten von der Entdeckung dieser Genfusionen tatsächlich profitieren, muss es im nächsten Schritt zur klinisch-praktischen Anwendung dieses Wissens kommen. Mittlerweile konnte das TMPRSS2-ERG-Fusionstranskript im Urin von Patienten mit Prostatakarzinom nachgewiesen werden [4]. Anders als PSA, welches zwar spezifisch für Prostatagewebe, nicht jedoch für das Prostatakarzinom ist, wurde die TMPRSS2-ERG-Genfusion ausschliesslich in neoplastischen Zellen nachgewiesen. Somit ist diese Translokation wesentlich spezifischer als PSA. Die Spezifität und auch die Sensitivität können durch die Kombination von TMPRSS2-ERG-Fusionsnachweis, PSA-Screening und den Nachweis weiterer Biomarker noch erhöht werden. Ein kommerziell erhältlicher Urintest zum Nachweis der TMPRSS2-ERG-Genfusion wird in naher Zukunft die Möglichkeit der Früherkennung des Prostatakarzinoms vereinfachen.

Die TMPRSS2-ERG-Genfusion konnte in bis zu 20% der Fälle von hochgradiger prostaticher intraepithelialer Neoplasie (PIN) nachgewiesen werden, allerdings ausschliesslich in direkter Nachbarschaft von invasiven Prostatakarzinomen [5]. Diese TMPRSS2-ERG-positiven PIN-Läsionen scheinen echte Vorläufer des invasiven Karzinoms zu sein. Es bietet sich daher an, den Fusionsstatus insbesondere in problematischen Prostata-Nadelbiopsien mit hochgradiger PIN und atypischen Prostatadrüsen zu bestimmen. Aber auch bei isolierter PIN könnte die Fusionsbestimmung hilfreich sein, da möglicherweise ein benachbartes invasives Prostatakarzinom in der Biopsie nicht erfasst wurde. In solchen Fällen eröffnet der Nachweis von TMPRSS2-ERG-Genfusionen neue diagnostische Möglichkeiten. Der Phänotyp von Tumoren kann auf zugrunde liegende molekulare Veränderungen hinweisen. So sind beispielsweise morphologische Kriterien für das hereditäre nicht-polypöse kolorektale Karzinom sowie für BRCA1- und BRCA2-assoziierte Mammakarzinome beschrieben. Auch das TMPRSS2-ERG-Prostatakarzinom ist mit einer spezifischen Konstellation morphologischer Eigenschaften (kribriiformes Wachstumsmuster, bläuliches Muzin, Siegelringzellen, Makronukleolen, intraduktale Ausbreitung) assoziiert [6]. Die meisten dieser morphologischen Kriterien wurden unabhängig von ETS-Genfusionen schon früher mit einem aggressiven klinischen Verlauf des Karzinoms in Zusammenhang gebracht.

Die Frage, ob ETS-Genfusionen eine Prognoseabschätzung und damit eine Stratifizierung von Patienten in Behandlungsgruppen erlauben, ist bei zum Teil kontroverser Datenlage zum jetzigen Zeitpunkt nicht klar zu



Kirsten D. Mertz

Dr. Rubin ist ein Entdecker der Translokation, welche für Diagnostik und Therapie lizenziert ist.

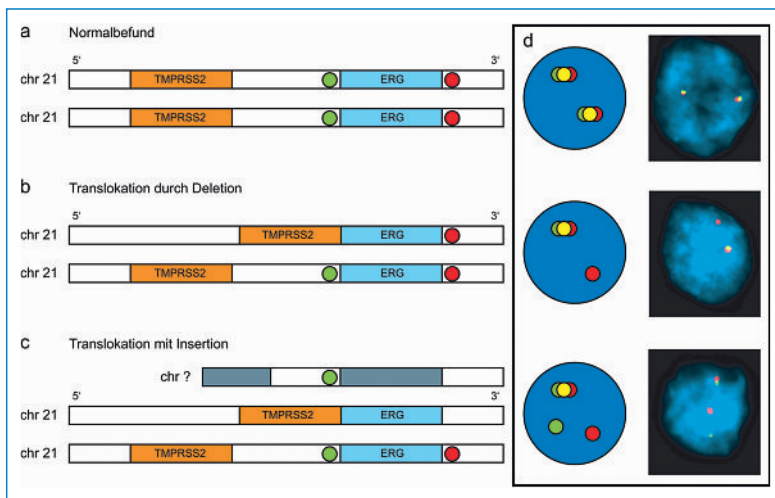


Abbildung 1

TMPRSS2-ERG-Genfusion im Prostatakarzinom. Das Prostata-spezifische androgenregulierte TMPRSS2-Gen und das ERG-Gen liegen etwa drei Megabasen voneinander entfernt auf Chromosom 21 (a). Die Fusion dieser Gene geschieht durch Deletion der zwischen den beiden Genen liegenden DNA-Region (b). Alternativ inseriert dieser DNA-Anteil an einer anderen Stelle im Genom, ausserhalb von Chromosom 21 (c). Schematische Darstellung der entsprechenden FISH-Ergebnisse mit einer grünen 5'- und einer roten 3'-Sonde von ERG mit repräsentativen FISH-Abbildungen (d). Die Ko-Lokalisation der 5'- und 3'-ERG-Sonden findet sich in Zellen ohne Translokation und erscheint gelb.

beantworten. Eine Studie an einem unbehandelten Patientenkollektiv mit Prostatakarzinomen (sogenanntes *watchful waiting*) legt jedoch nahe, dass TMPRSS2-ERG-Prostatakarzinome tatsächlich einen aggressiveren klinischen Verlauf aufweisen als TMPRSS2-ERG-negative Karzinome [7]. Dabei scheinen Prostatakarzinome mit ERG-Überexpression eine besonders schlechte Prognose zu haben, ähnlich wie ERG-überexprimierende Fälle von akuter myeloischer Leukämie. Ausserdem wurde mehrfach gezeigt, dass die TMPRSS2-ERG-Fusion in Prostatakarzinomen häufiger mit höheren Tumorstadien vergesellschaftet ist.

ETS-Fusionen sind nicht nur potentielle spezifische Biomarker, sondern auch attraktive Zielstrukturen für die therapeutische Intervention beim Prostatakarzinom. Die typischen morphologischen Veränderungen und der möglicherweise aggressivere Verlauf von TMPRSS2-ERG-positiven Prostatakarzinomen sprechen für das Vorliegen einer neuen molekularen Untergruppe von Prostatakarzinomen. So konnte für TMPRSS2-ERG-Prostatakarzinome ein spezifisches Genexpressionsprofil identifiziert werden [8]. Dabei stellte sich heraus, dass die TMPRSS2-ERG-Fusion nicht nur durch Androgene, sondern auch durch Östrogene reguliert werden kann. Die TMPRSS2-Promotorregion kann via Östro-

genrezeptor α stimuliert und via Östrogenrezeptor β gehemmt werden [8]. Ein derartiges An- und Ausschalten von TMPRSS2-Genfusionen eröffnet ein zusätzliches therapeutisches Potential. Die Regulation durch Östrogene könnte auch erklären, wie Genfusionen in androgenunabhängigen Prostatakarzinomen reguliert und exprimiert werden. Männer mit androgenabhängigen TMPRSS2-ERG-Prostatakarzinomen profitieren wahrscheinlich in besonderem Masse von einer antiandrogenen Therapie.

Es ist anzunehmen, dass in der Zukunft ETS-Genfusionen für die Diagnose, die individuelle Prognoseabschätzung und das Management von Patienten mit einem Prostatakarzinom an Bedeutung gewinnen werden. Die erste klinische Anwendung von ETS-Fusionen in Prostatakarzinom wird wahrscheinlich in einer frühzeitigen nicht-invasiven Diagnosestellung sowie in der Unterstützung der bioptischen Diagnose liegen. Wir gehen davon aus, dass in der Zukunft Prostatakarzinome wie Leukämien in molekulare Untergruppen eingeteilt werden, welche eine gut definierte Prognose haben und auf spezifische Therapien ansprechen.

Korrespondenz:

Prof. Gieri Cathomas
 Chefarzt
 Kantonales Institut für Pathologie
 Mühlemattstrasse 11
 CH-4410 Liestal
gieri.cathomas@ksli.ch

Literatur

- Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, Dhanasekaran SM, Mehra R, Sun XW, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science*. 2005;310:644–8.
- Mertz KD, Setlur SR, Dhanasekaran SM, Demichelis F, Perner S, Tomlins S, et al. Molecular characterization of TMPRSS2-ERG gene fusion in the NCI-H660 prostate cancer cell line: a new perspective for an old model. *Neoplasia*. 2007;9:200–6.
- Pflueger D, Terry S, Shoner A, Habegger L, Esgueva R, Lin PC, et al. Discovery of non-ETS gene fusions in human prostate cancer using next-generation RNA sequencing. *Genome Res*. 2010, in press.
- Laxman B, Tomlins SA, Mehra R, Morris DS, Wang L, Helgeson BE, et al. Noninvasive detection of TMPRSS2:ERG fusion transcripts in the urine of men with prostate cancer. *Neoplasia*. 2006;8:885–8.
- Mosquera JM, Perner S, Genega EM, Sanda M, Hofer MD, Mertz KD, et al. Characterization of TMPRSS2-ERG fusion high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and potential clinical implications. *Clin Cancer Res*. 2008;14:3380–5.
- Mosquera JM, Perner S, Demichelis F, Kim R, Hofer MD, Mertz KD, et al. Morphological features of TMPRSS2-ERG gene fusion prostate cancer. *J Pathol*. 2007;212:91–101.
- Demichelis F, Fall K, Perner S, Andren O, Schmidt F, Setlur SR, et al. TMPRSS2:ERG gene fusion associated with lethal prostate cancer in a watchful waiting cohort. *Oncogene*. 2007;26:4596–9.
- Setlur SR, Mertz KD, Hoshida Y, Demichelis F, Lupien M, Perner S, et al. Estrogen-dependent signaling in a molecularly distinct subclass of aggressive prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:815–25.