

Statistische Methoden zur Schätzung von Tumorprogression aus genetischen Daten

Jörg Rahnenführer, Fakultät Statistik, Technische Universität Dortmund

Humane Tumoren sind oft mit typischen genetischen Ereignissen wie zum Beispiel genetischen Aberrationen in den entsprechenden Tumorzellen assoziiert. Die Identifikation von charakteristischen Krankheitsverläufen in solchen Tumoren kann die Vorhersage der (rezidivfreien) Überlebenszeit und damit die Auswahl der optimalen Therapie erleichtern.

In den letzten Jahren haben wir ein biostatistisches Modell für die genetische Progression in humanen Tumoren entwickelt (Beerenwinkel et al., 2005) und in vielfältiger Weise statistisch und klinisch evaluiert (Rahnenführer et al., 2005; Toloşi, 2006; Bogojeska et al., 2008a). In diesem Modell wird Progression durch die irreversible, meist sequentielle Anhäufung somatischer Änderungen in Krebszellen beschrieben. Unser Mischungsmodell von onkogenetischen Bäumen zeichnet sich durch hohe Interpretierbarkeit aus und ermöglicht die Einführung eines genetischen Progressionscores, der den genetischen Fortschritt der Krankheit eines Patienten univariat quantifiziert.

Es konnte mit Cox-Modellen aus der Überlebenszeitanalyse nachgewiesen werden, dass für Patienten mit Prostatakrebs oder mit verschiedenen Arten von Hirntumoren ein höherer genetischer Score mit verkürzter Zeit bis zum Rückfall oder Tod korreliert (Rahnenführer et al., 2005; Ketter et al., 2007).

Die klinische Aussagekraft eines solchen Tumorprogressionsmodells hängt einerseits von der Stabilität des statistischen Modells und andererseits von der Vorhersagequalität der abgeleiteten Scores für die interessierenden Überlebenszeiten ab. Simulationsstudien zeigen, dass die Topologie unseres Progressionsmodells und damit auch die abgeleiteten Scores nicht immer zuverlässig geschätzt werden können (Bogojeska et al., 2008a). Eine weitere Simulationsstudie zur Fallzahlplanung hilft bei der Schätzung der benötigten Patienten zur Erkennung eines tatsächlich vorhandenen Zusammenhangs zwischen dem genetischen Progressionscore und der (rezidivfreien) Überlebenszeit (Netzer, 2008). Beide Studien wurden mithilfe eines neuen R-Pakets zur Schätzung von Progressionsmodellen erstellt (Bogojeska et al., 2008b).

Literatur

- Netzer, C. (2008): **Statistische Analyse der Signifikanz des Genetischen Progressions-Scores für Überlebenszeiten von Hirntumorpatienten.** *Diplomarbeit*, TU Dortmund.
- Bogojeska, J., Alexa, A., Altmann, A., Lengauer, T., Rahnenführer, J. (2008a): **Stability Analysis of Mixtures of Mutagenetic Trees.** *BMC Bioinformatics* 9: 165.
- Bogojeska, J., Alexa, A., Altmann, A., Lengauer, T., Rahnenführer, J. (2008b): **Rtreemix: an R package for estimating evolutionary pathways and genetic progression scores.** *Bioinformatics* 24(20):2391-2392.
- Ketter, R., Urbschat, S., Henn, W., Kim, Y.-J., Feiden, W., Beerenwinkel, N., Lengauer, T., Steudel, W.-I., Zang, K.D., und Rahnenführer, J. (2007): **Application of Oncogenetic Trees Mixtures as a Biostatistical Model of the Clonal Cytogenetic Evolution of Meningiomas.** *International Journal of Cancer* 121(7), 1473-1480.
- Toloşi, L. (2006): **Analysis of ArrayCGH Data for the Estimation of Genetic Tumor Progression.** *Master-Arbeit*, Universität des Saarlandes.
- Rahnenführer, J., Beerenwinkel, N., Schulz, W.A., Hartmann, C., von Deimling, A., Wullich, B., und Lengauer, T. (2005): **Estimating Cancer Survival and Clinical Outcome Based on Genetic Tumor Progression Scores.** *Bioinformatics* 21(10), 2438-2446.
- Beerenwinkel, N., Rahnenführer, J., Däumer, M., Hoffmann, D., Kaiser, R., Selbig, J., und Lengauer, T. (2005): **Learning Multiple Evolutionary Pathways from Cross-Sectional Data.** *Journal of Computational Biology* 12(6), 584-598.