

Microarrays: nur Kaffeesatz-Leserei?

Ein Hauptproblem in der onkologischen Therapie ist ein Mangel an verlässlichen prognostischen Kriterien für das Risiko von Tumorrezidiven oder der Metastasierung. Studien haben versucht, mit Hilfe der DNA-Microarray-Technik Genexpressionsprofile zu identifizieren und diese mit dem Krankheitsverlauf in Beziehung zu setzen. Man erwartet durch Kenntnis der molekularen Signatur, die Therapie besser auf die Schwere der Erkrankung abstimmen zu können. Eine aktuelle Re-Evaluation einschlägiger Studien zeigte allerdings Enttäuschendes.

Die DNA-Microarray-Technik wird heute bereits in klinischen Mammakarzinomstudien eingesetzt, um zu entscheiden, welche Patienten eine Chemotherapie erhalten und welche nicht. Die Aussagekraft bei diesem Vorgehen erscheint sehr fraglich, folgern die Autoren nach einer Re-Analyse der wichtigsten Studienergebnisse zum Thema Microarray und deren ernüchternden Ergebnissen.

Die Autoren haben die sieben grössten veröffentlichten Studien, die mit dem Ziel durchgeführt wurden, die Prognose (krankheitsfreies oder Gesamt-Überleben) von Krebspatienten anhand der DNA-Microarray-Technik vorherzusagen, einer Neuauswertung unterzogen. Es handelte sich um Studien, die mindestens 60 Patienten einschlossen, welche unter Non-Hodgkin-Lymphom, akuter lymphatischer Leukämie, Brustkrebs, Lungenkrebs, Medulloblastom oder hepatozellulärem Karzinom litten. Die Untersucher nutzten den Umstand, dass führende Journale von DNA-Microarray-Forschergruppen fordern, bestimmte Richtlinien in der Durchführung zu befolgen und ihre Daten in einer internationalen Datenbank zugänglich zu machen.

Multiple Re-Evaluation

In jeder der Studien wurde in einem Ana-

lyse-Patientenkollektiv eine molekulare Signatur identifiziert, das heisst eine Gruppe von 50 Genen, die bei verschiedenem klinischem Outcome die grössten Unterschiede im Expressionsprofil zeigten. Anschliessend übertrugen die Untersucher diese molekulare Signatur auf ein eigenes Patientenkollektiv zur Bestätigung und ermittelten den Anteil von Fehlklassifikationen, der sich dabei ergab. Durch Ausdehnung der Evaluation auf multiple Analyse- und Bestätigungskollektive wurde darüber hinaus die Stabilität der molekularen Signatur als Prognosemarker geprüft.

Das Ergebnis war ziemlich enttäuschend. Die Liste von prognoserelevanten Genen erwies sich als sehr instabil in den verschiedenen Analysekollektiven. Ein Beispiel aus einer Brustkrebsstudie (Van't Veer, L.J. et al., Nature 2002; 415: 530–536): Nur 14 der 70 Gene der publizierten molekularen Signatur waren in mehr als der Hälfte der multiplen Analysekollektive (in gleicher Grösse wie in der Originalpublikation) enthalten. Ausserdem waren in ihren Kollektiven 10 Gene enthalten, die in der von Van't Veer publizierten Signatur gar nicht vorkamen. Die molekulare Signatur erwies sich somit als stark abhängig von der Selektion der Patienten in den Analysekollek-

tiven. Letztlich zeigte jedes einzelne Analysekollektiv ein unterschiedliches Genexpressionsmuster.

Nur Zufallsbefunde?

In sechs der sieben Studien war der Anteil von Fehlklassifikationen in den Bestätigungskollektiven geringer, wenn die Analysekollektive grösser waren. Doch insgesamt war die Fehlklassifikationsrate so hoch, dass die Klassifikation per Genexpression in fünf der sieben Studien sehr unverlässlich war. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass in allen Studien zu optimistische Ergebnisse publiziert wurden, da die Validierung unzureichend war. Sie raten dringend dazu, in Zukunft mit multiplen und grossen Zufallskollektiven zu arbeiten, um das Genexpressionsprofil irgendwann wirklich als klinisch nutzbaren Prognosemarker verwenden zu können. ■

Angelika Bischoff

Quelle:

Michiels, Stefan, Koscielny, Serge, Hill, Catherine: Prediction of Cancer outcome with microarrays: A multiple random validation strategy. Lancet 2005; 365: 488–492.

merksätze

- Das Genexpressionsmuster von Tumoren ist sehr variabel.
- Die Validierung an grösseren multiplen Kollektiven ist notwendig, um prognoserelevante DNA-Microarray-Profile zu finden.
- Die meisten Studien haben zu optimistische Resultate publiziert.