

Aplikované statistické metody v analýzách onkologických dat zvířecích experimentů

D. Mlčúchová

Laboratoř experimentální medicíny, Ústav molekulární a translační medicíny,
Lékařská fakulta UP v Olomouci a Přírodovědecká fakulta UP v Olomouci

Robust 2012

9. – 14. září 2012, Němčičky

Obsah

Statistické
metody v
základním
výzkumu

D. Mičůchová

Motivace

Zdrojová data

Biologické
metody

Statistické
metody

Problémy

- 1 Motivace
- 2 Zdrojová data
- 3 Biologické metody
- 4 Statistické metody
- 5 Problémy

Motivace

Statistické
metody v
základním
výzkumu

D. Mičůchová

Motivace

Zdrojová data

Biologické
metody

Statistické
metody

Problémy

- Cílem prezentace je ukázat statistické metody, které se používají při základním výzkumu a nastínit problémy, které s analýzou onkologických zvířecích dat souvisí.
- Jedná se konkrétně o metody používané pro experimenty na myších v Laboratoři experimentální medicíny v Olomouci.



ÚSTAV MOLEKULÁRNÍ A
TRANSLAČNÍ MEDICÍNY



UNIVERZITA
PALACKÉHO
VOLOMOUCI

Obsah

Statistické
metody v
základním
výzkumu

D. Mlčúchová

Motivace

Zdrojová data

Biologické
metody

Statistické
metody

Problémy

- 1 Motivace
- 2 Zdrojová data
- 3 Biologické metody
- 4 Statistické metody
- 5 Problémy

Typy experimentů

- v LEM UMTM v Olomouci aktuálně probíhají dva typy experimentů pro zjištění protinádorového účinku léčiva na myších
 - transplantace buněk nádorové linie
 - transplantace tzv. dutého vlákna obsahujícího nádorové buňky
- do experimentu je zařazeno obvykle 30-40 myší
- myši jsou zařazeny do 3-4 skupin (5-10 myší)
- testuje se účinek léčivé látky
 - léčivo A plná dávka a poloviční dávka
 - léčivo A a léčivo B ve stejných dávkách
- jedné skupině je vždy podáváno vehikulum (rozpouštědlo)
- někdy je v experimentu zahrnuto i komerční léčivo

Statistické metody v základním výzkumu

D. Mičůchová

Motivace

Zdrojová data

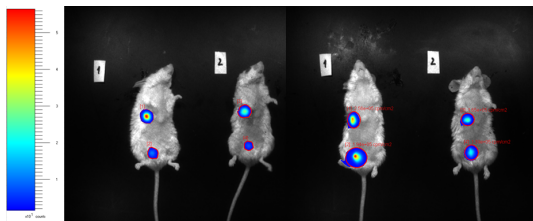
Biologické metody

Statistické metody

Problémy

Typy dat

- z experimentů získáváme jeden ze dvou typů dat
 - v případě transplantace nádorových buněk měříme hmotnosti myší a rozměry nádorů
 - v případě dutých vláken měříme hmotnosti myší a množství buněk ve vláknech na začátku a po ukončení experimentu
- vždy sledujeme přežívání myší během experimentu



Obrázek: Transplantované nádory

Obsah

Statistické
metody v
základním
výzkumu

D. Mlčúchová

Motivace

Zdrojová data

Biologické
metody

Statistické
metody

Problémy

- 1 Motivace
- 2 Zdrojová data
- 3 Biologické metody**
- 4 Statistické metody
- 5 Problémy

Podstata základního výzkumu na zvířatech

Statistické metody v základním výzkumu

D. Mlčúchová

Motivace

Zdrojová data

Biologické metody

Statistické metody

Problémy

- základní výzkum je prvním krokem k vývoji komerčně prodáváného léčiva
- úkolem základního výzkumu je „odfiltrovat“ léčiva, u nichž se neprokázal žádný protinádorový účinek a vybrat pouze ty, které se jeví vhodné k dalšímu testování
- před začátkem experimentu se vždy testují toxikologické vlastnosti léčebné látky a stanovuje se základní experimentální terapeutické schéma, které odpovídá vlastnostem látky a dopředu zvolenému zvířecímu modelu
- vždy je nutné zvolit rozpouštědlo vhodné pro konkrétní léčebnou látku

Kam se putují výsledky základního výzkumu?

Statistické metody v základním výzkumu

D. Mičůchová

Motivace

Zdrojová data

Biologické metody

Statistické metody

Problémy

- pokud léčebná látka nemá v testovaném dávkování prokazatelný účinek, pak je z dalšího výzkumu vyloučena (zcela nebo v dané koncentraci) a skončí v databázi látek, které nemají prokazatelnou protinádorovou aktivitu
- pokud se projeví signifikantní protinádorový účinek léčebné látky, pak je možné uskutečnit tzv. preklinický výzkum a látka se dále testuje
- v případě, že léčebná látka projde i v preklinickém výzkumu, realizuje se tzv. klinický výzkum
- teprve poté (při prokázání léčebného vlivu) se léčebná látka může začít komerčně vyrábět

Obsah

Statistické
metody v
základním
výzkumu

D. Mlčúchová

Motivace

Zdrojová data

Biologické
metody

Statistické
metody

Problémy

- 1 Motivace
- 2 Zdrojová data
- 3 Biologické metody
- 4 Statistické metody**
- 5 Problémy

Neparametrické metody

Statistické metody v základním výzkumu

D. Mlčúchová

Motivace

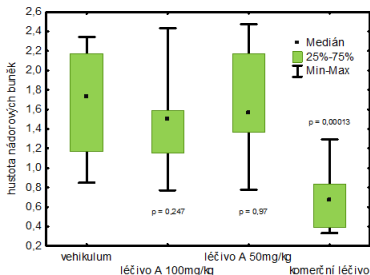
Zdrojová data

Biologické metody

Statistické metody

Problémy

- k testování dat obsahujících informace o hmotnostech myší a rozměrech (objemech) nádorů se používají neparametrické metody (Mann-Whitney test)

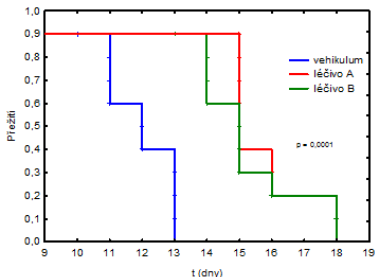


Obrázek: Krabicový graf

- parametrické testy nelze obvykle použít z důvodu častého porušení normality a malého počtu dat
- testuje se vliv léčebné látky na hmotnost myši (příp. objem nádoru) přičemž jako kontrolní skupina se používají myši, kterým bylo aplikováno vehikulum

Analýza přežívání

- významnou roli v experimentech hraje přežívání myší
- k testování rozdílů mezi skupinami s léčebnou látkou a vehikulem používáme log-rank test



Obrázek: Analýza přežívání

Obsah

Statistické
metody v
základním
výzkumu

D. Mlčúchová

Motivace

Zdrojová data

Biologické
metody

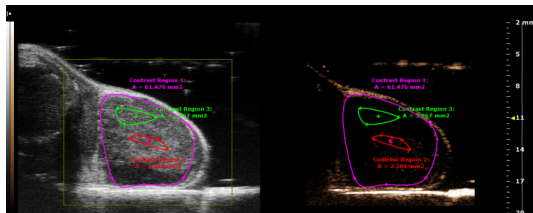
Statistické
metody

Problémy

- 1 Motivace
- 2 Zdrojová data
- 3 Biologické metody
- 4 Statistické metody
- 5 **Problémy**

Při experimentech se setkáváme s následujícími problémy.

- malé množství dat (finanční náročnost)
- vykusování nádorů
- okolnosti ovlivňující výsledek (výživový stav a chování myši, frekvence podávání léčiva)
- statistické zpracování vizuálních dat
- statistická náročnost (nutnost zpracovávat data každý den/obden)



Obrázek: Snímek nádoru ze sonografu

- **DOLEŽAL, D.**, Práce s laboratorními zvířaty. Laboratorní myš, potkan a králík (Univerzita Palackého v Olomouci). 1. vyd. Olomouc, 2011, 120 s.
ISBN 978-80-244-2947-2
- **KLEIN, J.P.**, Survival Analysis. Springer, 2. vyd. New York, 2005, 590s.,
ISBN 978-0-387-23918-7
- **WASSERMAN, L.**, All of Nonparametric Statistics. Springer, 1. vyd. New York, 2005, 268s.,
ISBN 978-0-387-25145-5

Děkuji za pozornost.
Za biologickou část uvedenou v posteru děkuji Daliborovi
Doležalovi a za finanční pomoc Mariánovi Hajdúchovi
a projektu BIOMEDREG C.1.05/2.1.00/01.0030.