

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKAŘSKÝCH VĚD

**Porovnání výsledků estrogenových a progesteronových
receptorů v nádorech prsu, vaječnících nebo dělohy**

Bakalářská práce



Školitel: MUDr. Jiří Hochmann, CSc.

Hradec Králové 2011

Štěpánka Urbanová

Poděkování:

Děkuji školiteli MUDr. Jiřímu Hochmannovi, CSc. za všestrannou pomoc při vzniku této práce.

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.

OBSAH

1. SOUHRN	5
1.1. Souhrn v českém jazyce.....	5
1.2. Souhrn v anglickém jazyce.....	6
2. ÚVOD	7
3. TEORETICKÁ ČÁST	8
3.1. Nádorové markery obecně	8
3.2. Buněčné nádorové markery	9
3.3. Metody léčby v závislosti na hodnotách markerů	10
3.4. Biopsie a histologické vyšetření	11
3.5. Statistická významnost	12
3.5.1. Účel hodnocení statistické významnosti	12
3.5.2. Princip testování statistických hypotéz	12
3.5.3. Wilcoxonův rank-sum test	13
4. PRAKTICKÁ ČÁST	15
4.1. Materiál a metody	15
4.2. Výsledky	18
4.2.1. Vývoj citlivosti metodiky u operací.....	18
4.2.2. Vývoj citlivosti metodiky u punkcí.....	20
4.2.3. Závislost ER na věku u operací a punkcí	21
4.2.4. Závislost PR na věku u operací a punkcí	22
4.2.5. Závislost HER2 na věku u operací a punkcí	23
4.2.6. Testování statistické významnosti.....	24
4.3. Diskuse	26
5. ZÁVĚR	27

6. POUŽITÁ LITERATURA A ZDROJE.....	28
7. PŘÍLOHY	30
7.1. Zdrojová data - výsledky vyšetření pacientek	30
7.2. Kritické hodnoty Wilcoxonova rank-sum testu	39
7.3. Výsledky testů statistické významnosti u ER a PR.....	40
7.4. Výsledky testů statistické významnosti u HER2	43

1. SOUHRN

1.1. Souhrn v českém jazyce

Tato práce se zabývá využitím buněčných nádorových markerů při stanovení vhodné léčby karcinomu prsu. Primárně jsme se v této práci zaměřili na to, jak se hodnoty markerů vyvíjejí v závislosti na věku pacientek.

V teoretické části jsme stručně sepsali veškerou teorii potřebnou pro praktickou část. Nejprve jsme popsali, co jsou to nádorové markery a speciálně jsme rozvedli jednu podskupinu markerů, a to buněčné markery ER, PR a HER2/neu, které jsme v praktické části zkoumali. Dále následuje popis doporučené léčby v závislostech na hodnotách markerů. Následně jsou popsány způsoby odběru nádorové tkáně, neboť vzorky zkoumané v praktické části jsou odebrány různými způsoby. Nakonec jsme popsali základy testování statistické významnosti a zejména pak Wilcoxonův rank-sum test.

V praktické části jsme zkoumali hodnoty buněčných markerů u tkání odebraných v jihlavské nemocnici v letech 2000 až 2007. Nejprve jsme prověřili vývoj výsledků v čase (od založení laboratoře). Vzhledem k tomu, že se výsledky v různých obdobích lišily v závislosti na používaných chemikáliích, tak jsme pro další analýzu vycházeli z dat ze zúženého období, ve kterém byly výsledky nejstabilnější. Tato data jsme následně využili k analýze závislosti markerů na věku pacientek. Data jsme převedli do formy grafů a z nich jsme identifikovali věková období, u kterých bylo podezření, že došlo ke změně hodnot markerů. Tato věková období jsme následně otestovali pomocí Wilcoxonova rank-sum testu, abychom zjistili, zdali se jedná o náhodný výkyv nebo o skutečně statisticky významnou změnu. Zatímco u ER a PR se podařilo prokázat, že po menopauze hodnoty ER a PR významně klesají a pak následuje opětový vzestup, tak u třetího markeru HER2 závislost na věku prokázána nebyla.

1.2. Souhrn v anglickém jazyce

This thesis deals with usage of cell tumour markers for identification of appropriate treatment of breast carcinoma. We focused primarily on the dependence of marker values on patients' age.

The theoretical part of the thesis contains all theory necessary for the practical part. First, we explained the definition of tumour markers and especially we described so called cell markers, i.e. ER, PR and HER2/neu which we examined in the practical part. Then we described the recommended treatment in dependence on marker values. Subsequently there is a description of methods for taking of cancer tissue for analysis because samples tested in the practical part are taken by different methods. In the end we described basics of testing of statistical significance and especially Wilcoxon rank-sum test.

In the practical part we analysed the values of cell markers of tissues which were taken in a hospital in Jihlava between 2000 and 2007. First we checked development of the results during the time (since the foundation of the lab). With respect to the fact that the results differed depending on the used chemicals, we used for the subsequent analysis data from a reduced time period in which the results were most stable. Then we used those data for the analysis of dependence of markers on patients' age. We displayed the data in charts and we identified from them the age periods for which there was a suspicion that marker values were different. Thereafter we tested those periods with the Wilcoxon rank-sum test in order to find out whether it is a random fluctuation or a statistically significant change. It was proven that ER and PR values decrease significantly after the menopause and thereafter they elevate. On the contrary the dependence of the third marker HER2 on age was not proven statistically.

2. Úvod

Tato práce navazuje na bakalářskou práci paní Bláhové (Bláhová 2008), která se zabývala porovnáním histochemických výsledků estrogenových a progesteronových receptorů (ER a PR) u nádorů prsu. Využili jsme data, která paní Bláhová při své práci nashromáždila v jihlavské nemocnici a snažili jsme se zjistit, zdali hodnoty buněčných nádorových markerů vykazují závislost na věku pacientek či nikoliv. Důvodem našeho zájmu je především nebezpečí falešné negativity ER a PR způsobené vlivem odlišných fyziologických hormonálních koncentrací způsobených věkem, nebo vlivem hormonální léčby menopauzálních obtíží či vlivem antikoncepce. Při podcenění nebezpečí falešné negativity těchto receptorů by pacientka byla zbytečně ochuzena o „antihormonální“ terapii.

3. TEORETICKÁ ČÁST

3.1. Nádorové markery obecně

Nádorové markery (tumor markers, TM) jsou laboratorně prokazatelné známky, od kterých se nádorové bujení odvíjí (onkogeny, antionkogeny) nebo kterými se nádorové onemocnění projevuje (nádorové antigeny, produkty nádorových buněk nebo reaktivní produkty nenádorových buněk).

- v užším (klinickém) slova smyslu látky stanovitelné v krvi, moči nebo tkáni, které mají vyšší hodnotu u nádorových onemocnění
- používané k zpřesnění diagnózy, sledování průběhu terapie a časnému zachytu relapsu onemocnění
- mohou být elevovány i z nenádorových příčin
- v současné době není žádný z nádorových markerů (TM) používán jako screeningové vyšetření (v pravém smyslu slova) či k diagnostice nádorového onemocnění u zdravé populace
- mohou být produkovány přímo buňkami nádoru nebo buňkami nenádorovými v reakci na přítomnost nádoru
- provádí-li vyšetřování TM ve vhodném výběru a v přiměřených časových intervalech, může být dobrým pomocníkem ošetřujícímu lékaři

(Kalousová M. 2011; www.wikiskripta.eu 2011)

Biochemická klasifikace nádorových markerů

- Humorální (detekovatelné v tělních tekutinách) nádorové markery
 - onkofetální antigeny (CEA, AFP, CA 15-3 atd.)
 - enzymy (PSA, NSE, TK, LD atd.)
 - hormony (hCG, PRL, PTH, ADH atd.)
 - plazmatické proteiny (Ferritin, β 2M, Paraproteins aj.)
 - ostatní (HIAA, VMK atd.)
- Buněčné TM (ER,PR, HER2/neu atd.)
- Genetické TM (ATM, BRCA1/2, p53, Rb1 atd.)

(Kalousová M. 2011; www.wikiskripta.eu 2011)

V této práci se bude dále zabývat pouze buněčnými nádorovými markery.

3.2. Buněčné nádorové markery

Hlavní buněčné nádorové markery jsou ER, PR a HER2/neu.

ER (estrogenový receptor), PR (progesteronový receptor)

Tyto steroidní receptory jsou proteiny lokalizované na jaderné membráně v prsní a děložní tkáni. Úroveň ER se používá k určení, zdali osoba s rakovinou bude reagovat na estrogenovou léčbu s tamoxifenem, který se váže na receptory a blokuje tak činnost estrogenu. Ženy, které jsou ER negativní mají vyšší riziko návratu rakoviny, než ženy, které jsou ER pozitivní. (www.labtestonline.cz – 1, 2011)

ER a PR se prokazují nejčastěji imunohistochemicky, kde se hodnotí především procento pozitivity vyšetřované nádorové tkáně (procento pozitivních buněk).

Hranice mezi celkovou pozitivitou a negativitou je předmětem sporů různých primářů a špičkových zahraničních i našich odborníků. Dříve se používala hranice 10 % pozitivních buněk. Dnes podle některých autorů stačí i 1 % pozitivních buněk. Imunohistochemie je totiž závislá na kolísající kvalitě kupovaných protilátek, takže stanovit obecně hranici mezi pozitivitou a negativitou je prakticky nemožné. Konkrétní hranici by si měla každá laboratoř stanovit sama s ohledem na používané protilátky. Jak je vidět i na zpracovávaných datech v této práci, tak výsledky v rámci jedné laboratoře se mohou v různých letech výrazně lišit. (Bioptická laboratoř 2011)

HER2/neu (human epidermal growth factor receptor 2)

Protein Her-2/neu je produktem, který vzniká aktivací onkogenu (genu spojeného se vznikem nádoru). Jde o protein, jehož zvýšená tvorba se nalézá přibližně ve 20 až 30 % karcinomů prsu. Zvýšená tvorba této bílkoviny je přítomna v neobvykle vysoké koncentraci na povrchu některých maligních buněk rakoviny prsu a způsobuje jejich rychlé množení. Tyto buňky (Her-2/neu pozitivní) jsou pak citlivé k cílené biologické léčbě. Biologická léčba Herceptinem (genericky Trastuzumab) blokuje tuto bílkovinu na povrchu buněk, zastavuje jejich buněčné dělení a tedy i růst nádoru. K vyšetření přítomnosti bílkoviny u Her-2/neu se u rakoviny prsu používají 2 metody: imunohistochemie (metoda pro detekci onkobílkoviny) a fluorescenční in situ hybridizace (FISH), technika pro detekci genové amplifikace (aktivace příslušného genu). Imunohistochemie (IHC) je v současné době je zlatým standardem pro zhodnocení stavu HER-2/neu. Výsledky jsou vydávány jako skóre 0, 1+, 2+, 3+. Skóre 0 a 1+

je považováno za negativní výsledek, skóre 3+ je považováno za pozitivní. Pacientka s pozitivním výsledkem se stává vhodnou kandidátkou pro léčbu Herceptinem. U nejistého nálezu (skóre 2+) se používá metodika FISH k potvrzení stavu HER-2/neu stanoveného technikou IHC. (www.labtestsonline.cz – 2, 2011)

3.3. Metody léčby v závislosti na hodnotách markerů

Hodnoty markerů se používají k určení vhodné metody léčby karcinomu.

ER pozitivní

V případě ER positivity je pacientka léčitelná antiestrogenovou terapií nebo inhibitory aromatáz nebo kastrací, kdežto u ER negativity by tyto zákroky nepomohly.

PR pozitivní

Pozitivita PR znamená u karcinomu prsu v podstatě totéž. Ale u karcinomů dělohy to především znamená, že je možno pacientku léčit progesteronem.

Pro pacientku je výhodné, když má ER a PR pozitivní, ale přílišná pozitivita je nevýhodná. Léčba těch příliš pozitivních je v principu stejná jako u těch normálně pozitivních, ale žádná léčba u nich nezabírá dobře.

HER2/neu pozitivní

HER2 pozitivní pacientky je možné protilátkami proti HER2 (Herceptin). Nicméně Herceptin pomůže jen málo, takže pro přežití je někdy výhodnější, když je nádor HER2 negativní a díky absenci tohoto receptoru je agresivita nádoru menší.

ER, HER2/neu pozitivní

Pacientky s pozitivitou ER i HER2 mohou být léčeny nejprve antiestrogeny a další prodloužení jejich života lze očekávat v dalších letech od Herceptinu. Teprve v dalších letech - pokud se jim život tak "jenom" prodloužil a nevléčily se, ještě mohou být dále léčeny alkylačními cytostatiky a prodlouží jim to život např. o další 3 roky.

Trojitá negativita

V případě, že je pacientka trojitě negativní (tj. ER, PR i HER2 negativní), nelze použít hormonální ani herceptivnou léčbu. V takovém případě se obvykle přistupuje k chemoterapii. (Klinická farmakologie a farmacie 2007)

3.4. Biopsie a histologické vyšetření

Biopsie

Biopsie je odborný termín, který označuje odběr kousku tkáně ze živého organismu. Odebraná tkáň je potom zkoumána pod mikroskopem, aby mohlo být stanoveno, zda je nádorového charakteru a o jaký typ nádoru se přesně jedná. V mnoha případech lze podle určitých kritérií také stanovit, v jak pokročilém stadiu již nádor je.

Biopsie a histologické vyšetření jsou zcela ústředním diagnostickým postupem, který má dalekosáhlé důsledky v léčbě rakoviny. Biopsie se však používá i u jiných onemocnění, například u některých chorob ledvin a poruch svalové tkáně.

(www.lecba-rakoviny.cz 2011)

Způsoby odběru tkáně

Odběr vzorku tkáně může být proveden mnoha způsoby. Častý je stěr kartáčkem při bronchoskopii nebo odběr klíšťkami při kolonoskopii. Používá se také duté jehly, která se zavede pod kontrolou ultrazvukem do hmoty nádoru a odebere se jí tenký váleček tkáně. Takový postup se používá třeba u nádorů prsu.

Kromě těchto drobných zákroků lze provést biopsii i při chirurgickém zákroku. V některých případech je totiž odebrání vzorku nádorové tkáně pro další možnosti léčby tak důležité, že se kvůli odběru tkáně ze špatně přístupného místa provede celá operace.

(www.lecba-rakoviny.cz 2011)

Histologické vyšetření

Histologické vyšetření vzorku tkáně, který je odebrán při podezření na rakovinu, provádí zkušený patolog. Základním principem je nabarvení vzorku tkáně tak, aby se zobrazily určité charakteristické struktury. Podle nich lze pak pod mikroskopem poznat, o jaký nádor se jedná.

Histologické vyšetření trvá podle náročnosti obvykle týden. Pouze při peroperační biopsii, kdy jde o čas, se vyšetření provádí na počkání. Výsledek je poté ve formě protokolu

dodán na pracoviště, které odesílalo vzorek k vyšetření. Patolog v první řadě stanoví biologickou nebezpečnost nádoru, tedy to, zda je nádor maligní, nebo benigní.

Dále podle přesných kritérií rozhodne o tzv. gradingu nádoru (z angl. grade – stupeň). Ten označuje míru pokročilosti nádorového onemocnění na buněčné úrovni. Čím pokročilejší a tím i malignější (nebezpečnější) nádor je, tím více je podoba jeho buněk vzdálena buňkám zdravým.

Grading nádoru je důležitý, protože v souvislosti s klinickým stavem rozhoduje o prognóze pacienta a dalších léčebných doporučeních. (www.lecba-rakoviny.cz 2011)

3.5. Statistická významnost

3.5.1. Účel hodnocení statistické významnosti

K tomu, abychom mohli na základě napozorovaných dat seriózně tvrdit, zdali má či nemá věk pacientky vliv na hodnoty markerů, je potřeba ověřit, že případné rozdíly jsou statisticky významné, neboli že se nejedná pouze o nahodilý výkyv. K ověřování statistické významnosti slouží testy statistických hypotéz. Obecný princip testů a popis konkrétního testu, které byly použity v této práci, jsou uvedeny níže.

3.5.2. Princip testování statistických hypotéz

Statistickou hypotézou se rozumí určitý předpoklad o parametrech či tvaru rozdělení zkoumaného znaku. Předpokládáme-li např., že průměr základního souboru p se rovná určité konkrétní hodnotě p_0 , vyslovili jsme tím určitou hypotézu o parametru základního souboru - průměru. Ověření takové hypotézy vyčerpávajícím šetřením celého základního souboru (např. všech žen české národnosti v celé republice) je většinou neekonomické nebo dokonce technicky neproveditelné. Proto se o platnosti hypotézy snažíme rozhodnout na základě části základního souboru, tzv. výběrového souboru (např. pacientek jedné nemocnice). Jelikož neznáme výsledky v celé republice, je pro vysvětlování statistiky vhodnější uvažovat, že např. p = postmenopauzální pacientky naší nemocnice a naopak p_0 = premenopauzální.

Předpoklad, který jsme vyslovili o určité charakteristice či tvaru rozdělení v základním souboru, nazýváme nulovou hypotézou a značíme ji H_0 (např. $p=p_0$). Proti této hypotéze stavíme jinou hypotézu, tzv. alternativní hypotézu H_1 , která nějakým způsobem popírá nulovou hypotézu (např. $p \neq p_0$, $p > p_0$, $p < p_0$).

Protože při testování hypotézy jde o úsudek prováděný z údajů získaných náhodným výběrem, můžeme se ve svých úsudcích dopustit i chybných závěrů. Buď zamítneme nulovou hypotézu H_0 , ačkoliv ve skutečnosti platí, pak se dopouštíme tzv. chyby prvního druhu. Pravděpodobnost této chyby značíme α .

Druhá možnost chybného závěru spočívá v tom, že přijmeme nulovou hypotézu H_0 , ačkoliv ve skutečnosti platí alternativní hypotéza H_1 . V tom případě se dopouštíme tzv. chyby druhého druhu, kterou zpravidla značíme β .

Obvyklý postup při testování hypotéz je takový, že předem zvolíme pevnou, maximální přijatelnou pravděpodobnost chyby prvního druhu, tzv. hladinu významnosti. Pro porovnání výsledků v biologicko-medicínských systémech je považováno za spolehlivý postup, když pravděpodobnost výše uvedených omylů je jen 5 %. Tedy jen každý dvacátý závěr z našeho testování by byl mylný. Ve výsledcích se to pak uvádí jako $P < 0,05$. Pokud výsledek statistického rozdílu vyjde na hladině 0,01 – znamená to, že pravděpodobnost našeho omylu je 1 %. Tedy, že jen jeden ze 100 našich závěrů je mylný ($0,001 = \text{jeden z } 1000$).

Popis standardního testu zejména uvádí, jaké použít v dané situaci testové kritérium, což je nazýváno „statistika“, tedy funkce výběru, pomocí které můžeme následně rozhodnout o platnosti hypotézy. U každého testu je dále uvedeno, jaké hodnoty svědčí na zvolené hladině významnosti ve prospěch H_0 (tzv. obor přijetí) a jaké hodnoty svědčí ve prospěch hypotézy H_1 (tzv. kritický obor). Hranice oddělující kritický obor a obor přijetí se nazývají kritické hodnoty. (Seger, Hindls 1995)

3.5.3. Wilcoxonův rank-sum test

Wilcoxonův rank-sum test je dvouvýběrový test, při které se posuzují dva základní soubory na základě dvou výběrů. Tento test dává identické statistické výsledky jako Mann-Whitney test, liší se pouze formálním výpočtem.

Nechť X_1, \dots, X_m je náhodný výběr ze spojitého rozdělení s distribuční funkcí F a necht' Y_1, \dots, Y_n je na něm nezávislý náhodný výběr ze spojitého rozdělení s distribuční funkcí G . Nulová hypotéza zní, že výběry pocházejí ze základních souborů se shodným rozdělením (se shodnou distribuční funkcí) nebo-li $H_0: F=G$ proti alternativě $H_1: F \neq G$. Ačkoliv je Wilcoxonův test formulován jako test proti obecné alternativě, je citlivý zejména na tzv. alternativu posunutí $H_1: G(x) = F(x+\delta)$, kde $\delta \neq 0$. To lze interpretovat tak, že přijetí hypotézy H_1 ukazuje na významný rozdíl v mediánech základních souborů. Pro případné jiné alternativy, např. když se G liší od F spíše rozptylem nebo tvarem (např. Gaussovské

zobrazitelné symetrickou Gaussovou křivkou v porovnání s asymetrickým rozložením) se raději doporučuje Komogorovův-Smirnovův test (Anděl 1998).

Při konstrukci rank-sum testu nejdříve vytvoříme z výše uvedených výběrů sdružený výběr $X_1, \dots, X_m, Y_1, \dots, Y_n$. Hodnoty v tomto výběru uspořádáme vzestupně podle velikosti. Označíme S_1 součet pořadí hodnot X_1, \dots, X_m a S_2 součet pořadí hodnot Y_1, \dots, Y_n . Platí-li hypotéza H_0 , potom platí:

$$E(S_1) = m(m+n+1)/2, \text{ var}(S_1) = m*n*(m+n+1)/12,$$

$$E(S_2) = n(m+n+1)/2, \text{ var}(S_2) = m*n*(m+n+1)/12.$$

Vzhledem k vazbě mezi náhodnými veličinami S_1 a S_2 stačí vyšetřovat jen jednu z nich, zpravidla je to S_1 . Místo této veličiny se zpravidla používá veličina

$$U_1 = m*n + m*(m+1)/2 - S_1.$$

Test založený na náhodné veličině U_1 se nazývá Mann-Whitneyův test. Zavedeme-li ještě označení

$$U_2 = m*n + m*(m+1)/2 - S_2,$$

platí $U_1 + U_2 = m*n$. Náhodná veličina U_1 udává počet případů, kdy $X_i < Y_j$, náhodná veličina udává počet případů, kdy $X_i > Y_j$. Označme $S = \min(U_1, U_2)$. Pokud hodnota S je menší nebo rovna kritické hodnotě uvedené v tabulce kritických hodnot dvouvýběrového Wilcoxonova testu, zamítá se na dané hladině hypotéza H_0 . Přitom se označení výběrů volí tak, aby platilo $m \geq n$. Tabulky kritických hodnot jsou uvedeny v příloze.

Z výše uvedeného vyplývá, že

$$E(U_1) = m*n/2, \text{ var}(U_1) = m*n*(m+n+1)/12, E(U_2) = E(U_1), \text{ var}(U_2) = \text{ var}(U_1).$$

Je dokázáno, že při m a n jdoucí k nekonečnu mají veličiny U_1 i S_1 asymptoticky normální rozdělení. Pro $m > 10, n > 10$ můžeme tedy použít veličinu

$$U = (U_1 - E(U_1)) / \sqrt{\text{var}(U_1)},$$

kteřá má asymptoticky normované normální rozdělení (Anděl 1998).

4. PRAKTICKÁ ČÁST

4.1. Materiál a metody

V této práci jsme vycházeli z dat, která používala pro svou bakalářskou práci paní Hana Bláhová. Jedná se o soubor pacientek s karcinomem prsu, které byly vyšetřovány v její laboratoři v letech 2000 až 2007.

V bakalářské práci jsme provedli následující kroky:

1. Vytvoření databáze v Excelu

Nejprve jsme zkopírovali veškerá data z práce paní Bláhové do jedné souhrnné tabulky, tzn. za roky 2000-2007 (viz příloha). Z této tabulky jsme pak vybírali řádky (reprezentující jednotlivá vyšetření) pro následné analýzy. V nich jsme kromě zdrojových údajů používali i některé odvozené ukazatele jako např. klouzavé průměry.

Dále je potřeba uvést, že pokud některá pacientka měla ER nebo PR rovno nule – byla nula nahrazena číslem jedna, aby bylo možné v dotyčných grafech použít logaritmickou stupnici kalibrovanou v řádech (1, ... 10, ...100). U HER2 nic takového nebylo potřeba.

2. Vytvoření grafů

a. Vývoj markerů v čase

Pro jednotlivé markery jsme vytvořili grafy vývoje v čase. Pomocí těchto grafů lze hodnotit, zdali byla metodika testů ve sledovaném období stabilní či nikoliv, neboli zdali výsledky testů dávaly po celou dobu srovnatelné výsledky. Veškeré grafy jsme vytvořili jako bodové. Kromě řady naměřených hodnot (otočené modré čtverce) jsme do všech grafů přidali i řady s klouzavými průměry z výsledků devíti po sobě jdoucích pacientek (normální červené čtverce). Použití těchto průměrů výrazně snižuje vliv náhodných výkyvů a lze pomocí nich mnohem lépe hodnotit vývoj v čase. Databáze byla v tom případě (kvůli klouzavým průměrům) srovnána podle datumu, kdy byl vzorek zpracován.

Při analýze jsme zkoumali zvlášť operace a zvlášť punkce. Každý graf je v pracovním excelovém souboru na samostatném listu spolu s daty, které se k danému grafu vztahují.

b. Závislost markerů na věku

Dále jsme testovali závislost hodnot jednotlivých markerů na věku. Databáze byla v tom případě srovnána nikoliv podle datumu, kdy byl vzorek zpracován, ale

podle stáří pacientek. Technika byla stejná jako u analýzy vývoje v čase pouze s tím rozdílem, že u grafů byl na ose x věk místo datumu operace (resp. punkce). Vzhledem k tomu, že se v předešlé analýze ukázalo, že pravděpodobně nestandardní používané chemikálie nebo vylepšování postupu měly výrazný vliv na hodnoty ER a PR, vytvořili jsme u všech markerů ještě grafy závislosti na věku za období, ve kterém byly hodnoty markerů nejstabilnější. Zatímco u operací se jako nejstabilnější jeví období od 1.1.2003 do 31.12.2005, tak u punkcí to bylo období od 1.7.2006 do 31.12.2007.

3. Zhodnocení grafů

Veškeré grafy jsme následně zhodnotili a na základě nich jsme učinili závěry, které jsou popsány v následující kapitole „Výsledky“. Jedním ze závěrů analýzy vývoje markerů v čase bylo i to, že neznámé faktory v průběhu existence laboratoře – možná používané chemikálie – měly výrazný vliv na hodnoty ER a PR.

4. Testování statistické významnosti

Veškeré závěry resp. hypotézy týkající se závislosti hodnot markerů na věku pacientek jsme testovali, zdali jsou statisticky významné. K testování jsme použili statistický program vytvořený doc. Petrem Klemrou (Klemra před r. 2010), který je založený na Wilcoxonově rank-sum testu. Postupovali jsme takto:

a. Zkopírování výběrů k otestování

Po otevření programu jsme z hlavního menu přešli na list, kde se zadávají data k otestování (tlačítko „Zadávání a úprava dat“). Na tento list jsme zkopírovali veškeré výběry vyšetření pacientek, které jsme následně mezi sebou porovnávali. Především byly takto porovnávány hodnoty markerů v období největšího poklesu proti sousednímu vzestupu. Pro snazší orientaci jsme každému výběru dali název, ze kterého je patrné, o jaká vyšetření se jedná. Název je složen ze čtyř částí:

časové období – písmeno k označuje kompletní období, tzn. veškeré vyšetření od roku 2000 do roku 2007, zatímco písmeno z označuje zúžené období, nebo-li období, v němž byly hodnoty markerů nejstabilnější.

marker – druhá část názvu indikuje, o jaký marker se jednalo, tj. ER, PR, HER2

metoda – v třetí části názvu je zkratka použité metody – op = operace, pu = punkce

věkové rozmezí – v poslední části je pak uvedené věkové rozmezí pacientek, přičemž např. 44- značí věk 44 let a méně, 45-53 věk 45 až 53 let, 54+ věk 54 let a více.

Zde je nutné ještě poznamenat, že k testování hypotéz používáme vždy původní naměřené hodnoty a nikoliv klouzavé průměry. Ty jsou naopak vhodné pro grafické znázornění a vizuální indikaci potenciálních výkyvů.

b. Výpočet

Po stisknutí tlačítka „Výpočet“ na listu se zdrojovými daty nás program vyzve k zadání čísel testovaných souborů (výběrů). K testování jsme volili dvojice souborů, které byly shodné co do časového období, ve kterém byla vyšetření prováděna, co do sledovaného markeru a metody odběru a lišily se věkovým rozmezím pacientek, kdy jedno věkové rozmezí reprezentovalo poklesovou vlnu a druhé pak sousední vzestupovou vlnu.

Pozn.: Program doc. Klemery má jednu nepříjemnou vlastnost, která se projevuje tím, že pokud jsou mediány obou testovaných výběrů shodné, tak program „zamrzne“. Tato vlastnost programu tak znemožňuje testování HER2, protože u tohoto markeru je výsledek vyšetření HER2 u většiny pacientek roven 1 (na 1 křížek) a pouze některé pacientky mají nadměrnou pozitivitu a prakticky všechny výběry tak mají hodnotu mediánu 1. Doc. Klemera to komentoval slovy, že pro takové případy by již byl vhodnější jiný statistický test (Klemera 2011). Ale učebnicová literatura nevyklučuje použití rank sum testu v takovýchto případech. Aby byl statistický přístup v celé práci jednotný, tak jsme v případě HER2 prováděli rank sum test „ručním“ výpočtem v Excelu dle vzorců uvedených v teoretické části. Vzhledem k tomu, že výběry byly dostatečně velké (s více jak 10 pozorováními), tak jsme používali transformaci testovací statistiky na normované normální rozdělení (viz závěr kapitoly 3.5.3).

c. Zhodnocení výsledků testu

Po dokončení výpočtu se program přepnul samočinně na list s výsledky, kde byly uvedeny rozsahy výběrů, jejich mediány, dále pak intervalové odhady skutečných mediánů obou populací a intervalové odhady rozdílu mediánů obou populací. Nejdůležitější ovšem je závěr, ve kterém je uvedeno, zdali zamítáme hypotézu H_0 na hladině významnosti 0.05, 0.01 popř. 0.001.

d. Uložení výsledků

Výsledky testů jsme průběžně ukládali do souhrnné tabulky pomocí tlačítka „Přidat tyto údaje do přehledu výsledků“. Tento přehled výsledků je uveden v příloze.

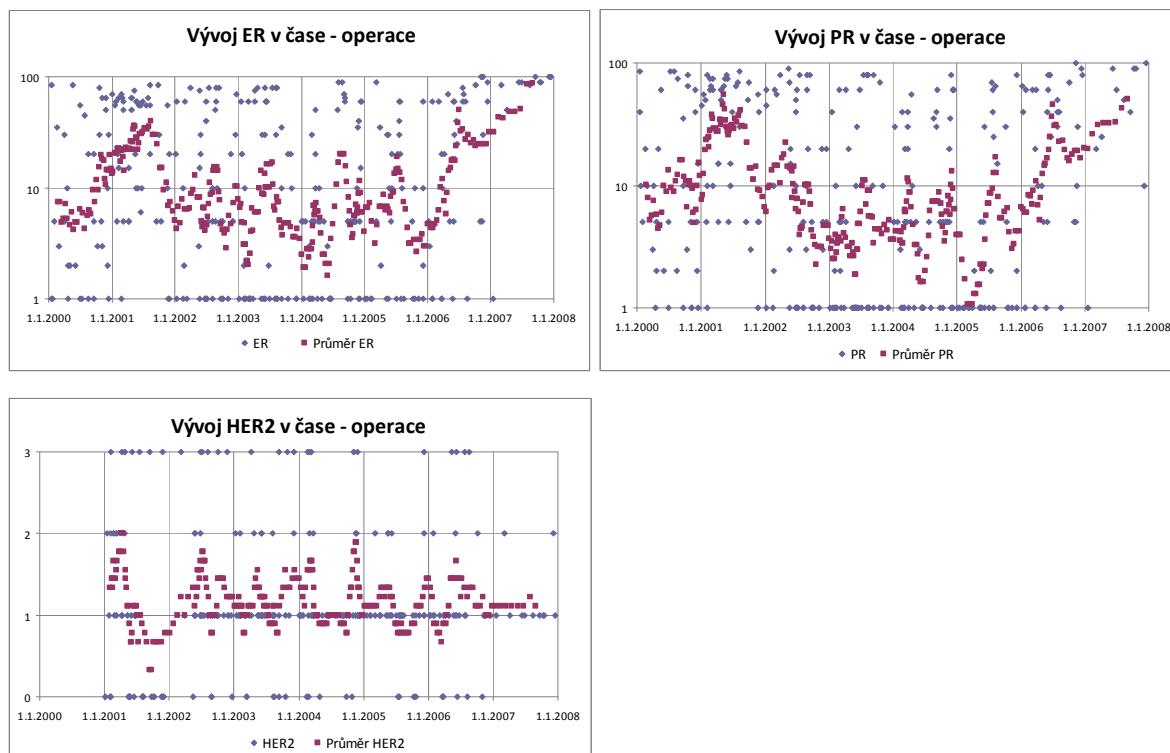
4.2. Výsledky

Abychom nepodlehli nebezpečí vyzdvihovat klamné změny výsledků způsobené náhodnými příčinami (např. náhodně se sešlou skupinou stejně starých pacientek s extrémními hodnotami), posuzujeme pouze ty nejmarkantnější změny.

4.2.1. Vývoj citlivosti metodiky u operací

Na následujících grafech je vidět vývoj hodnot všech tří markerů u operací v čase. Modré body představují původní naměřené hodnoty, zatímco červené body reprezentují aritmetické průměry devíti po sobě jdoucích pacientek seřazených podle datumu a letopočtu, kdy byl jejich vzorek zpracován. Z nich pak usuzujeme na vývoj citlivosti metodiky.

Grafy č. 1 – 3: Vývoj citlivosti metodik u operací



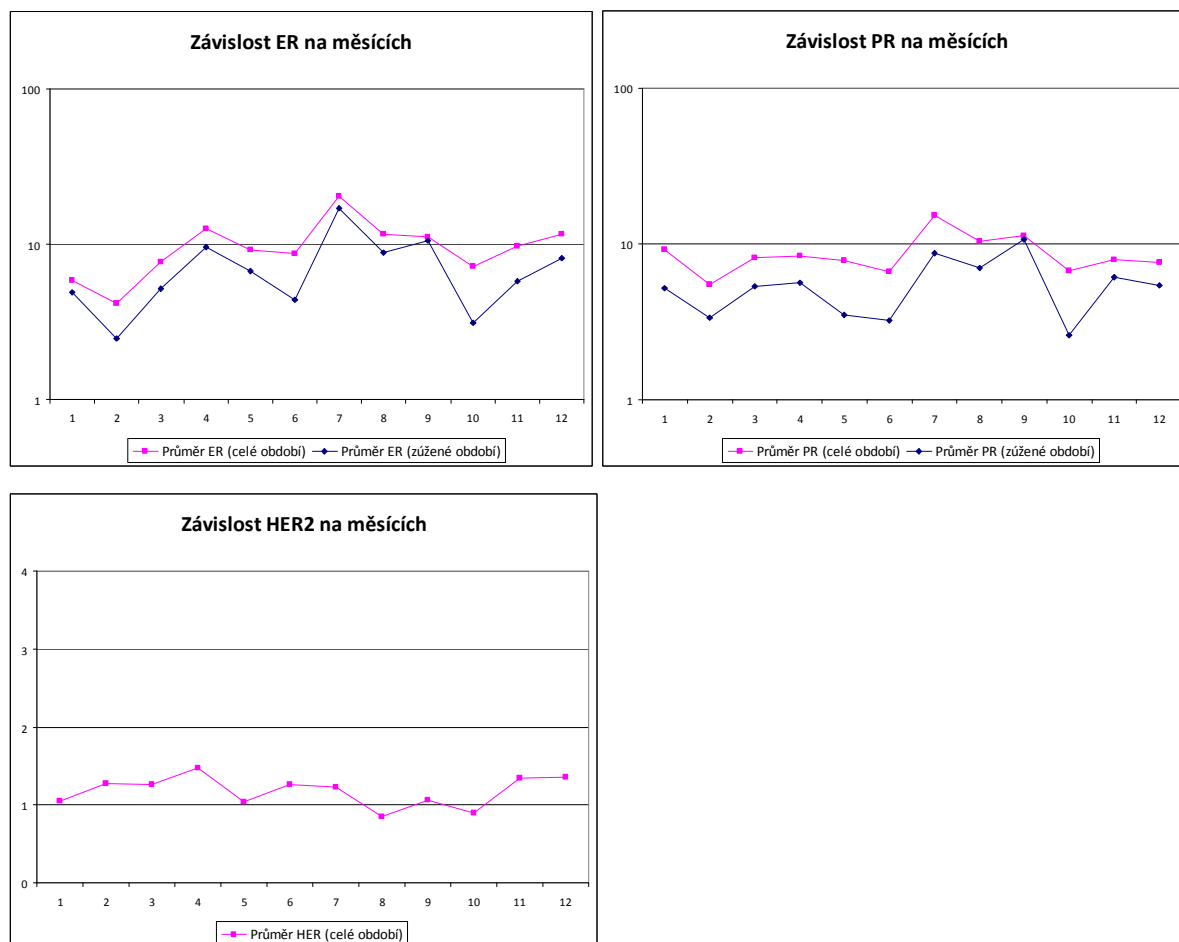
U ER a PR je vidět nejprve vzestup a pak kolem března 2001 pokles hodnot průměrů skupin sousedících pacientek. Ale u HER2 je první největší pokles o něco dříve a je podobný ostatním oscilacím tohoto markeru.

Naopak u ER, stejně jako u PR, tento pokles pokračuje ještě hlubším poklesem a trvá až do poloviny roku 2006. A od poloviny r. 2006 je tam konečný (možná abnormální) vzestup – takový, že jen výjimečně se tam objeví hodnota 1.

Za nejjednodušším laboratorním způsobem zpracované období je možno považovat interval od začátku roku 2002 asi do poloviny roku 2006 – pro tvorbu grafů věkové závislosti se zúženým historickým (letopočtovým) intervalem.

Pokud sledujeme drobné oscilace uvnitř tohoto období a v jeho těsném sousedství, zdá se, že u ER jsou vrcholy klouzavých průměrů vždy v letních měsících (statisticky nepotvrzená domněnka). U PR jsou z tohoto pravidla nápadné výjimky, kdežto u HER2 nelze v tomto směru vyslovit ani statisticky nepotvrzenou domněnku. Níže uvádím grafy průměrných hodnot markerů po měsících, a to jednak za celé období 2000 až 2007 a dále pak za zúžené období.

Grafy č. 4 – 6: Závislost výsledků studovaných markerů na ročním období u operací

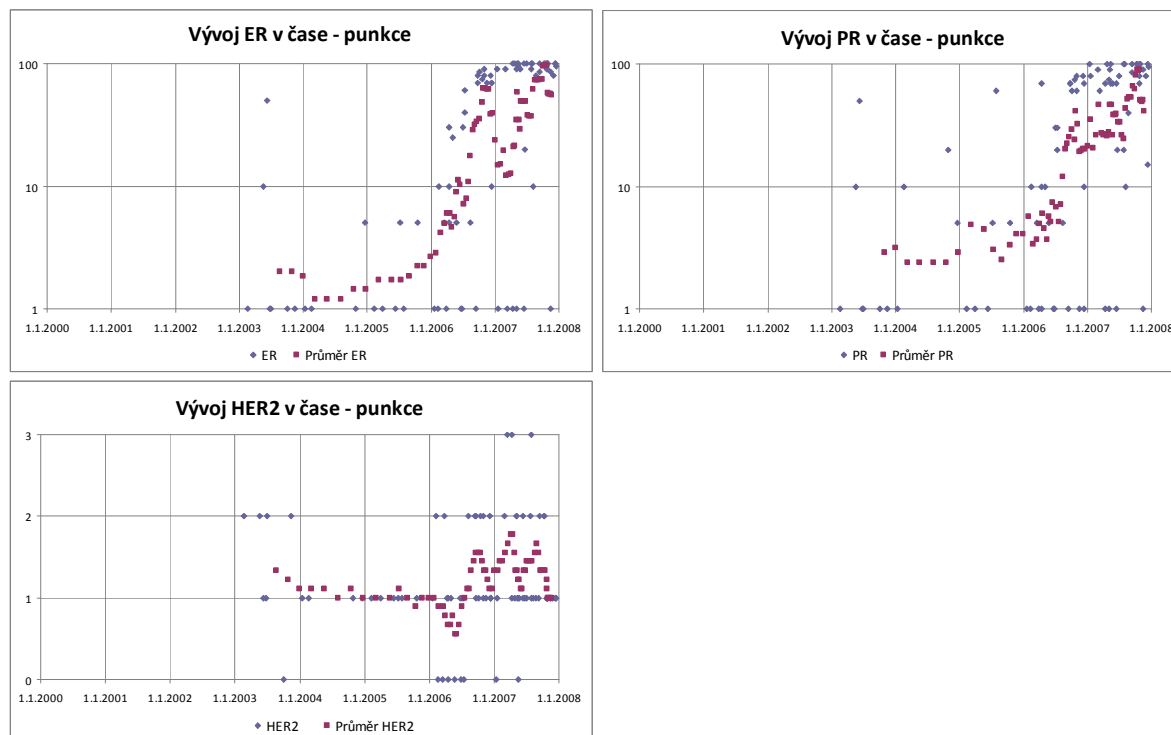


Z uvedeného vyplývá, že by stálo za to, prozkoumat statistickou významnost závislosti markerů na roční období popř. venkovní teplotě, nicméně v této práci se dále soustředíme pouze na závislosti markerů na věku.

4.2.2. Vývoj citlivosti metodiky u punkcí

Stejným způsobem jsme prozkoumali i vývoj citlivosti metodiky u punkcí. Grafy pro jednotlivé markery vypadají takto:

Grafy č. 7 – 9 : Vývoj citlivosti metodik u punkcí



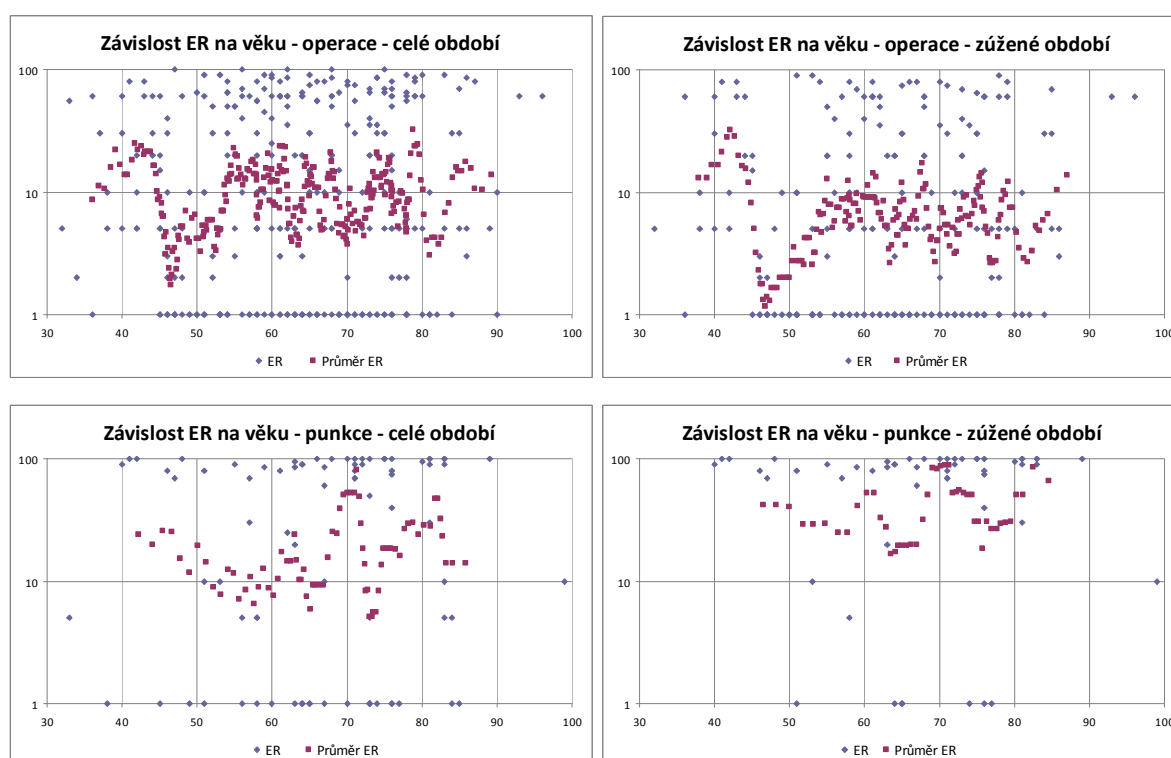
S vyšetřováním punkcí (jehlových biopsií) bylo započato až po tříleté zkušenosti s operačními excizemi – tedy až v roce 2003. Od roku 2003 do roku 2006 jsou výsledky nízké a pak náhle markantně stoupají. Tento konečný (možná abnormální) vzestup – takový, že jen výjimečně se tam objeví hodnota 1 – i u punkcí časově koresponduje se vzestupem ER a PR u operací, tudíž šlo o zavedení stejné metodické změny.

Za nejjednodušším způsobem zpracované období je možno považovat interval od poloviny roku 2006 do konce roku 2007, neboť v předchozím období vycházely punkce ER a PR příliš často na nejnižší možné úrovni (na rozdíl od operací). Toto období (polovina roku 2006 – konec 2007) by se mělo použít pro grafy věkové závislosti se zúženým historickým (letopočtovým) intervalem – tedy nikoliv stejné období, jako u operačních biopsií.

4.2.3. Závislost ER na věku u operací a punkcí

Pro zkoumání závislosti markerů na věku jsme použili obdobné grafy jako při posuzování citlivosti metodiky v čase. Níže jsou uvedeny dvě dvojice grafů pro ER. První dvojice se týká operací, druhá dvojice pak punkcí. Levý graf znázorňuje závislost markeru na věku za celé sledované období, kdežto pravý graf znázorňuje tutéž závislost ovšem za zúžené období, které jsme identifikovali v předchozí kapitole, tj. za období 1.1.2002 až 30.6.2006 u operací a 1.7.2006 až 31.12.2007 u punkcí.

Grafy č. 10 – 12: Závislost výsledků ER na věku pacientek



U operačních biopsií je ve věku kolem 50 let výrazný pokles ER jak u celého statistického souboru, tak u jeho zúženého historického (letopočtového) intervalu. Hrot tohoto poklesu je mezi 45 a 53 lety. Částečně je naznačeno, že tímto použitím historického období s nejjednotnějším laboratorním postupem se od 40 do 60 let zmenšil (= zlepšil) rozptyl hodnot kolem křivky, kterou by bylo možno proložit.

U punkcí se tento pokles u padesátiletých pacientek v grafu všech punkcí neukázal. Pouze je zde nejasný náznak poklesu, ale až kolem 55 let. Možná to bylo způsobeno příliš malým počtem pacientek, nebo tím, že zde byla dvě historická období s naprosto odlišnými

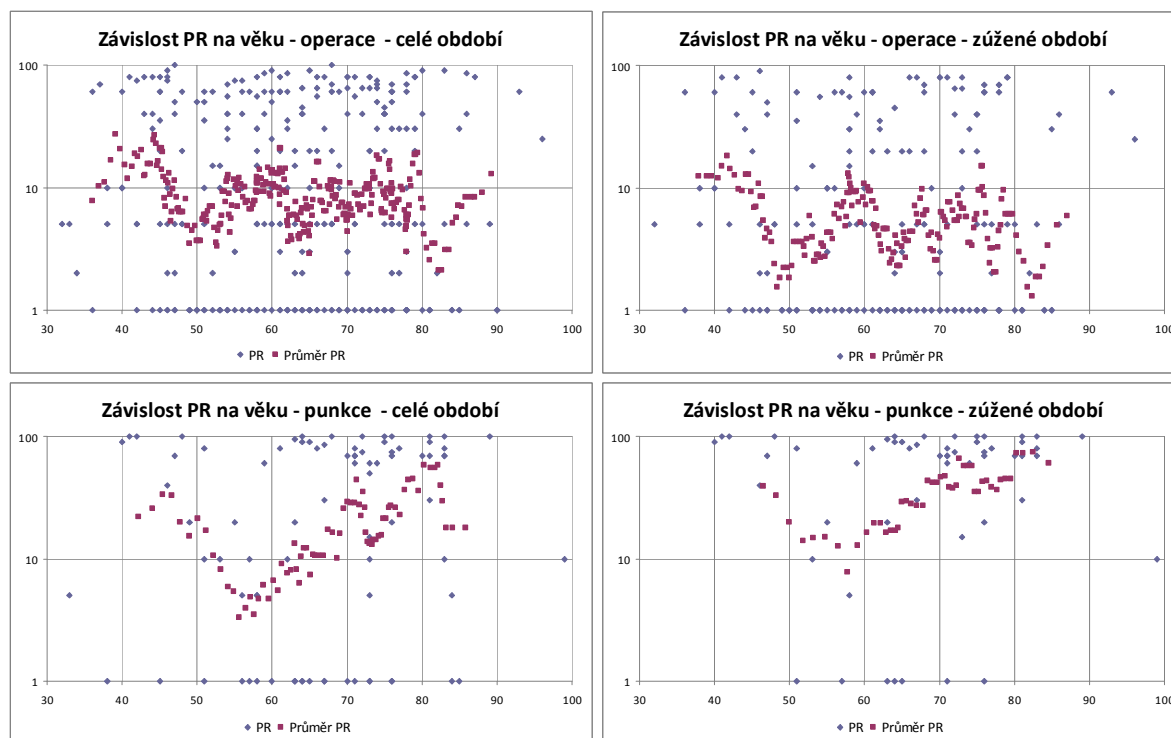
výsledky. Graf punkcí za zúžené období se ukázal jako nepříliš použitelný vzhledem k tomu, že zde bylo velmi málo pacientek v letech mezi 50 a 60 lety.

4.2.4. Závislost PR na věku u operací a punkcí

U operačních biopsií je ve věku kolem 50 let výrazný pokles PR jak u celého statistického souboru, tak u jeho zúženého historického (letopočtového) intervalu. Hrot tohoto poklesu je mezi 46 a 53 lety.

U punkcí se tento pokles u padesátiletých pacientek v grafu všech punkcí vykreslil velice výrazně. Není ale nejhlubší v 50 letech, ale až kolem 55 let. Graf punkcí za zúžené období vykreslil velice podobnou křivku jako za celé období, tzn. s minimem kolem 55 let. Avšak vzhledem k malému počtu pacientek je poslední z těchto grafů v mladším věku nespolehlivý.

Grafy č. 13 – 15: Závislost výsledků PR na věku pacientek

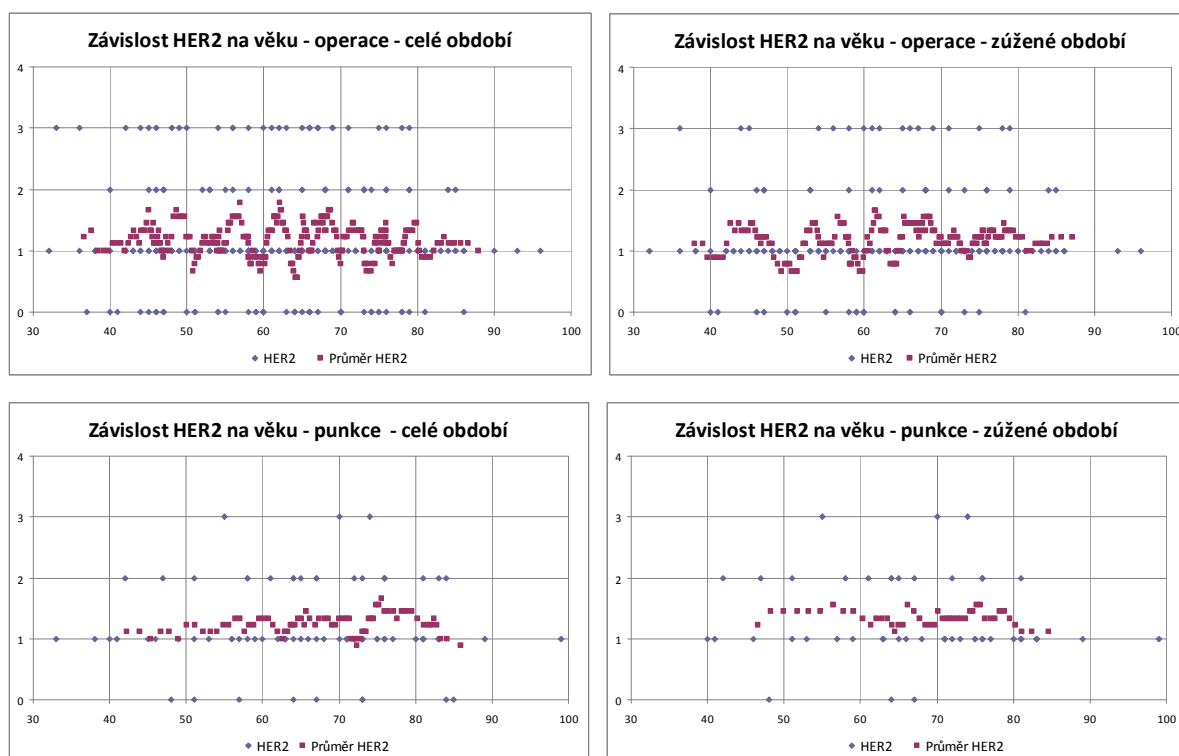


4.2.5. Závislost HER2 na věku u operací a punkcí

U výsledků z operací se přikláníme k názoru, že všechny vzestupové a poklesové vlny jsou klamné a jsou způsobeny náhodnými příčinami (např. náhodně se sešlou skupinou pacientek s extrémními hodnotami).

U punkcí se drobné vzestupové a poklesové vlnky téměř neobjevily. Místo toho zde vznikl nespolehlivý náznak vzestupu v průběhu celého sledovaného věkového období. Obdobný závěr o náhodnosti vzestupových a poklesových vln činíme i z grafu za zúžené období v případě operací, kdežto u punkcí je příliš malý počet mladých pacientek k vyslovení jakékoliv domněnky.

Grafy č. 10 – 12: Závislost výsledků HER2 na věku pacientek



4.2.6. Testování statistické významnosti

Závěry s předchozích kapitol, které jsme činili na základě vizuálního zkoumání grafů, nyní otestujeme z pohledu statistické významnosti. Teprve poté můžeme seriózně tvrdit, že naše hypotézy jsou oprávněné či nikoliv. Podrobné výsledky testů jsou uvedeny v příloze. Na tomto místě pouze shrnujeme hlavní výstupy:

Marker	Metoda	Věk	Závěr
ER	Operace	45-53	Z grafu věkové závislosti jsme identifikovali pokles ER ve věku mezi 45-53 lety. Test prokázal, že v tomto věku je ER významně nižší, a to ve srovnání jak s ženami do 44 let, tak i s ženami od 54 let. Tento závěr byl potvrzen jak v celém časovém období, tak i ve zúženém období, a to na velmi vysoké hladině významnosti 0,001.
ER	Punkce	52-60	U punkcí se jako věkové období s nejnižším ER jeví rozmezí 52 až 60 let. Nicméně žádný z testů neprokázal statistickou významnost tohoto poklesu, a to ani vzhledem k mladším pacientkám ani vzhledem ke starším. Příčinou může být i to, že počet vyšetření u pacientek do 60 let byl u punkcí velmi nízký.
PR	Operace	46-53	U operací byl prokázán pokles PR u pacientek mezi 46 až 53 lety oproti mladším pacientkám na hladině významnosti 0,001. Následný vzestup u pacientek nad 54 let byl prokázán na hladině 0,01. Toto platí při použití zkráceného časového období. Při použití celého časového období jsou výsledky méně průkazné. Pokles oproti mladším pacientkám je prokázán na významný na hladině 0,05 a následný vzestup je nevýznamný. Nicméně věrohodnější jsou výsledky ze zúženého období, kdy byla metoda měření PR stabilní.
PR	Punkce	53-60	Významně nižší PR u punkcí u pacientek mezi 53 a 60 lety se podařilo prokázat na hladině významnosti 0,05 oproti mladším pacientkám a na hladině 0,01 oproti starším pacientkám. To platí při použití jak pozorování z celého

			časového období, tak i pouze ze zúženého období.
HER2	Operace		Na základě grafů jsme vybrali dvě „nejnadějnější“ období, co se týče možného poklesu. Konkrétně se jednalo o věkové období 57-60 let u operací za celé časové období a dále věkové období 48-52 let u operací za zúžené období. Na 5 % hladině významnosti vyšly statisticky významně nižší hodnoty u věkové skupiny 48-52 let v porovnání se staršími pacientkami ve zúženém časovém období. Na základě grafů i provedených testů se však přikláníme k závěru, že veškeré výkyvy u HER2 jsou náhodného charakteru resp. že HER2 není závislé na věku pacientek.

4.3. Diskuse

V předešlých kapitolách se nám podařilo prokázat, že v období menopauzy výrazně klesají hodnoty markerů ER a PR, čímž jsme si odpověděli na naši původní otázku, zdali hodnoty buněčných markerů závisejí na věku. Nicméně v průběhu analýzy vyvstala celá řada dalších otázek.

Hlavní otázkou je, proč k zjištěnému poklesu dochází. Dle sdělení MUDr. Hochmanna fungují buňky tak, že při zvýšení koncentraci estradiolu se sníží množství jeho receptoru, aby buňky nebyly přehlceny ER signálem. V době menopauzy však dochází k výraznému poklesu estradiolu, takže bychom měli očekávat spíše nárůst ER. Nicméně naše data prokazují opak. Vysvětlení může být takové, že v průběhu menopauzy podávají gynekologové pacientkám často estrogenovou terapii k zmírnění menopauzálních obtíží. Znamená to tedy, že gynekologové svým pacientkám škodí, protože v případě rakoviny u nich dojde k falešné negativitě ER, pro kterou nedostanou antiestrogenné terapii a tím u nich klesá šance na vyléčení? Spíše je nutno předpokládat, že rozhodnutí gynekologa je odůvodněné a nezbytné a že je nutno takovýmito pracemi jako je naše upozorňovat onkologa, aby po předchozí hormonální léčbě pátral a aby na základě ní prováděl alespoň orientační korekci receptorových výsledků.

Např. Tibolon zvyšuje expresi PR bez ovlivnění ER a naše loňská diplomantka doporučuje vydělit výsledek vyšetření PR dvěma (Krasulová 2010). Současné podávání progestinů spolu s estrogeny by mohlo vysvětlit, že jsme prokázali jak pokles ER, tak pokles PR.

Dalším zajímavým jevem je, že pokles ER a PR není trvalý, ale po skončení menopauzy se hodnoty opět zvyšují. V práci paní Krasulové se lze dočíst, že u žen v postmenopauze dochází k signifikantnímu zvýšení hladiny PR po léčbě estrogenem. Také norgestrel a gestoden mohou zvýšit hladinu progesteronových receptorů. Bez hormonální léčby dochází vlivem menopauzy k poklesu ER a současně ke vzestupu PR. To je vysvětlováno změnou koncentrace estrogenů samotných (Krasulová 2010).

Bohužel nemáme k dispozici údaje o lécích, které pacientky braly, takže nemůžeme tyto otázky zodpovědět.

Za prozkoumání stojí i závislost hodnot markerů v průběhu roku, jak jsme naznačili v kapitole 4.2.1.

5. Závěr

Na základě provedené analýzy jsme dospěli k závěru, že hodnoty markeru ER výrazně klesají ve věku cca 45 až 53 let, což odporuje poklesu ženských pohlavních hormonů v období menopauzy. U PR je sice menopauzální pokles fyziologický, ale nemělo by docházet k návratu k vysokým hodnotám. HER2 se závislost na věku neprokázala pravděpodobně i proto, že tento marker s hladinou hormonu nijak přímo nesouvisí.

S ohledem na výše uvedené lze dále dovozovat, že pacientky požívající hormonální terapii a mající proto falešnou negativitu ER mají výrazně menší naději na úspěšnou antiestrogenovou léčbu karcinomu prsu.

6. Použitá literatura a zdroje

Anděl J.: Statistické metody, Praha, Matfyzpress, 1998

Bioptická laboratoř: <http://www.mamma.cz/progno/progno-01-01.html>, 2.4.2011

Bláhová H.: Nemocnice Jihlava – porovnání histochemických výsledků estrogenových a progesteronových receptorů v nádorech prsu, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova, 2008

Hanáková T.: Vliv věku a jiných faktorů na poměr estrogenových ku progesteronovým receptorům (ER/PR) u karcinomu prsu, Hradec Králové, 2010

Kalousová M.: http://ukb.lf1.cuni.cz/ppt/tum_mark.pdf, Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky a Ústav lékařské biochemie, 1.LF UK a VFN Praha, 1.4.2011

Klemera P.: Osobní sdělení. Univerzita Karlova, farmaceutická fakulta v Hradci Králové, 2011

Klemera P.: Statistický počítačový program pro rank sum test. Univerzita Karlova, farmaceutická fakulta v Hradci Králové, před r. 2010

Klinická farmakologie a farmacie 2007: <http://www.solen.cz/pdfs/far/2007/03/03.pdf>, 2.4.2011

Krasulová H.: Vliv kontraceptiv a hormonální substituční terapie na receptory pohlavních steroidních hormonů, Hradec Králové, 2010

Nekulová M.:
http://orion.chemi.muni.cz/michaw/vyuka/Klinika/podklady_pdf/Tumor_markers.pdf, 2.4.2011

Seger J., Hindls R.: Statistické metody v tržním hospodářství, Praha, Victoria Publishing, 1995

www.labtestonline.cz - 1: http://www.labtestonline.cz/tests/Tests_BreastCancer.html,
2.4.2011

www.labtestonline.cz – 2: <http://www.labtestonline.cz/tests/EstrogenReceptors.html>,
2.4.2011

www.lecba-rakoviny.cz: <http://www.lecba-rakoviny.cz/biopsie-a-histologicke-vysetreni>,
2.4.2011

www.wikiskripta.cz: <http://www.wikiskripta.eu/index.php?oldid=52537>, 1.4.2011

7. Přílohy

7.1. Zdrojová data - výsledky vyšetření pacientek

ID	Metoda	Rok narození	Věk	Datum vyšetření	ER	PR	HER2
1	Operace	1930	70	18.1.2000	1	40	
2	Operace	1938	62	19.1.2000	85	85	
3	Operace	1938	53	20.1.2000	1	10	
4	Operace	1911	89	3.2.2000	5	5	
5	Operace	1927	73	17.2.2000	35	20	
6	Operace	1939	61	29.2.2000	3	10	
7	Operace	1922	78	29.3.2000	5	3	
8	Operace	1954	46	3.4.2000	30	10	
9	Operace	1910	90	17.4.2000	10	1	
10	Operace	1929	71	20.4.2000	1	5	
11	Operace	1948	52	21.4.2000	2	2	
12	Operace	1952	48	3.5.2000	2	20	
13	Operace	1932	68	19.5.2000	85	60	
14	Operace	1924	76	1.6.2000	2	2	
15	Operace	1939	61	28.6.2000	1	1	
16	Operace	1942	58	28.6.2000	55	5	
17	Operace	1922	78	11.7.2000	1	85	
18	Operace	1941	59	28.7.2000	45	85	
19	Operace	1937	63	16.8.2000	1	2	
20	Operace	1958	42	18.8.2000	20	75	
21	Operace	1926	74	19.9.2000	1	1	
22	Operace	1955	45	19.9.2000	5	35	
23	Operace	1940	60	19.9.2000	20	10	
24	Operace	1939	61	11.10.2000	3	3	
25	Operace	1926	74	19.10.2000	30	65	
26	Operace	1913	87	20.10.2000	80	80	
27	Operace	1955	45	31.10.2000	5	5	
28	Operace	1922	78	8.11.2000	65	1	
29	Operace	1948	52	8.11.2000	3	1	
30	Operace	1946	54	27.11.2000	65	40	
31	Operace	1924	76	27.11.2000	50	60	
32	Operace	1935	65	7.12.2000	10	5	
33	Operace	1966	34	7.12.2000	2	2	
34	Operace	1931	69	13.12.2000	1	1	
35	Operace	1948	52	15.12.2000	30	15	
36	Operace	1926	75	4.1.2001	70	45	0
37	Operace	1930	71	18.1.2001	55	55	2
38	Operace	1950	51	26.1.2001	60	50	1

39	Operace	1925	76	31.1.2001	5	5	0
40	Operace	1925	76	5.2.2001	20	1	3
41	Operace	1936	65	7.2.2001	15	10	0
42	Operace	1928	73	8.2.2001	65	80	2
43	Operace	1956	45	23.2.2001	1	60	2
44	Operace	1945	56	23.2.2001	70	75	2
45	Operace	1937	64	1.3.2001	65	65	1
46	Operace	1939	62	7.3.2001	60	60	1
47	Operace	1928	73	8.3.2001	5	10	2
48	Operace	1946	55	9.3.2001	50	75	2
49	Operace	1932	69	10.4.2001	15	15	1
50	Operace	1933	68	11.4.2001	5	5	1
51	Operace	1938	63	11.4.2001	5	15	3
52	Operace	1932	69	26.4.2001	65	60	3
53	Operace	1949	52	27.4.2001	50	60	2
54	Operace	1951	50	27.4.2001	65	50	3
55	Operace	1931	70	10.5.2001	75	65	1
56	Operace	1927	74	15.5.2001	20	75	0
57	Operace	1934	67	22.5.2001	10	30	0
58	Operace	1922	79	23.5.2001	60	30	0
59	Operace	1956	45	25.5.2001	60	80	0
60	Operace	1955	46	31.5.2001	10	75	1
61	Operace	1968	33	6.6.2001	55	5	3
62	Operace	1923	78	15.6.2001	6	10	0
63	Operace	1943	58	19.6.2001	55	15	1
64	Operace	1924	77	22.6.2001	10	30	1
65	Operace	1921	80	26.6.2001	60	40	1
66	Operace	1935	66	18.7.2001	55	65	3
67	Operace	1947	54	1.8.2001	65	70	0
68	Operace	1915	86	7.8.2001	85	85	0
69	Operace	1957	44	8.8.2001	20	40	0
70	Operace	1923	78	9.8.2001	55	30	0
71	Operace	1959	42	14.9.2001	5	5	3
72	Operace	1927	74	24.9.2001	85	50	0
73	Operace	1964	37	1.10.2001	30	70	0
74	Operace	1931	70	10.10.2001	5	3	0
75	Operace	1935	66	20.11.2001	55	55	0
76	Operace	1935	66	20.11.2001	10	5	0
77	Operace	1955	46	23.11.2001	1	1	3
78	Operace	1947	54	27.11.2001	20	40	0
79	Operace	1938	63	30.11.2001	1	5	0
80	Operace	1938	64	7.1.2002	20	45	
81	Operace	1932	70	11.1.2002	1	1	
82	Operace	1941	61	11.1.2002	60	60	
83	Operace	1940	62	14.2.2002	1	1	

84	Operace	1946	56	19.2.2002	10	10	
85	Operace	1932	70	20.2.2002	2	2	
86	Operace	1941	61	25.2.2002	60	60	
87	Operace	1948	54	10.3.2002	1	55	3
88	Operace	1936	66	29.3.2002	80	80	1
89	Operace	1956	46	17.5.2002	3	90	0
90	Operace	1938	64	23.5.2002	1	1	1
91	Operace	1937	65	23.5.2002	75	3	1
92	Operace	1926	76	23.5.2002	15	70	2
93	Operace	1929	73	27.5.2002	20	20	1
94	Operace	1944	58	28.5.2002	30	15	2
95	Operace	1949	53	25.6.2002	1	1	1
96	Operace	1955	47	25.6.2002	1	40	1
97	Operace	1955	47	25.6.2002	1	50	2
98	Operace	1933	69	27.6.2002	1	1	1
99	Operace	1942	60	27.6.2002	40	10	3
100	Operace	1926	76	2.7.2002	60	60	1
101	Operace	1938	64	4.7.2002	1	1	1
102	Operace	1944	58	8.7.2002	5	1	3
103	Operace	1932	70	16.7.2002	80	80	1
104	Operace	1966	36	6.8.2002	1	1	3
105	Operace	1926	76	8.8.2002	5	5	1
106	Operace	1921	81	8.8.2002	10	1	1
107	Operace	1947	55	22.8.2002	50	3	1
108	Operace	1962	40	23.8.2002	5	10	1
109	Operace	1944	58	29.8.2002	80	80	0
110	Operace	1962	40	29.8.2002	60	60	0
111	Operace	1944	58	3.9.2002	10	20	1
112	Operace	1923	79	12.9.2002	80	80	1
113	Operace	1941	61	25.9.2002	1	1	1
114	Operace	1970	32	25.9.2002	5	5	1
115	Operace	1924	78	1.10.2002	5	1	3
116	Operace	1930	72	1.10.2002	1	1	1
117	Operace	1921	81	4.10.2002	1	1	1
118	Operace	1924	78	5.11.2002	1	1	1
119	Operace	1957	45	22.11.2002	20	20	3
120	Operace	1916	86	29.11.2002	5	5	1
121	Operace	1932	70	29.11.2002	5	3	1
122	Operace	1937	65	17.12.2002	30	20	1
123	Operace	1943	59	20.12.2002	70	5	0
124	Operace	1927	76	9.1.2003	1	1	2
125	Operace	1960	43	17.1.2003	60	40	1
126	Operace	1948	55	23.1.2003	20	1	1
127	Operace	1949	54	4.2.2003	1	1	1
128	Operace	1956	47	4.2.2003	2	2	2

129	Operace	1958	45	6.2.2003	1	1	1
130	Operace	1952	51	7.2.2003	10	10	1
131	Operace	1954	49	11.2.2003	1	1	1
132	Punkce	1927	76	19.2.2003	1	1	2
133	Operace	1955	48	28.2.2003	1	5	1
134	Operace	1927	76	28.2.2003	60	60	1
135	Operace	1921	82	5.3.2003	1	2	1
136	Operace	1928	75	6.3.2003	1	5	1
137	Operace	1922	81	12.3.2003	1	1	0
138	Operace	1952	51	13.3.2003	1	5	0
139	Operace	1950	53	27.3.2003	1	1	1
140	Operace	1932	71	7.4.2003	75	5	3
141	Operace	1910	93	8.4.2003	60	60	1
142	Operace	1942	61	24.4.2003	80	20	2
143	Operace	1927	76	16.5.2003	1	1	1
144	Punkce	1920	83	20.5.2003	10	10	2
145	Operace	1928	75	22.5.2003	30	1	1
146	Operace	1928	75	27.5.2003	1	1	1
147	Operace	1930	73	3.6.2003	1	1	2
148	Operace	1949	54	3.6.2003	80	1	1
149	Operace	1963	40	4.6.2003	30	10	2
150	Operace	1945	58	5.6.2003	1	1	1
151	Operace	1959	44	10.6.2003	60	30	1
152	Punkce	1930	73	10.6.2003	50	50	1
153	Operace	1941	62	11.6.2003	60	1	1
154	Operace	1935	68	18.6.2003	60	1	1
155	Operace	1925	78	25.6.2003	2	60	1
156	Punkce	1965	38	26.6.2003	1	1	1
157	Punkce	1919	84	1.7.2003	1	1	2
158	Operace	1940	63	4.7.2003	1	1	1
159	Operace	1960	43	16.7.2003	80	80	1
160	Operace	1950	53	5.8.2003	1	1	2
161	Operace	1932	71	7.8.2003	30	80	1
162	Operace	1936	67	8.8.2003	80	80	1
163	Operace	1962	41	12.8.2003	80	80	0
164	Operace	1933	70	14.8.2003	1	1	0
165	Operace	1952	51	15.8.2003	1	1	1
166	Operace	1946	57	15.8.2003	1	1	1
167	Operace	1934	69	9.9.2003	10	10	3
168	Operace	1933	70	10.9.2003	35	1	1
169	Operace	1933	70	10.9.2003	1	80	0
170	Punkce	1931	73	3.10.2003	1	1	0
171	Operace	1939	64	17.10.2003	1	1	0
172	Operace	1935	68	17.10.2003	20	70	1
173	Operace	1959	44	30.10.2003	20	1	3

174	Operace	1965	38	6.11.2003	10	10	1
175	Punkce	1936	67	12.11.2003	1	1	2
176	Operace	1932	71	5.12.2003	1	1	2
177	Operace	1936	67	5.12.2003	1	1	3
178	Operace	1962	42	4.1.2004	5	5	1
179	Operace	1937	67	7.1.2004	5	5	1
180	Punkce	1959	45	12.1.2004	1	1	1
181	Operace	1930	74	13.1.2004	1	30	1
182	Operace	1951	53	26.1.2004	5	5	1
183	Operace	1949	55	13.2.2004	3	3	0
184	Operace	1942	62	17.2.2004	1	1	3
185	Punkce	1931	73	18.2.2004	1	10	1
186	Operace	1945	59	23.2.2004	1	40	0
187	Operace	1950	54	25.2.2004	1	1	1
188	Operace	1919	85	2.3.2004	30	1	2
189	Operace	1929	75	3.3.2004	5	1	3
190	Operace	1938	66	9.3.2004	1	20	3
191	Operace	1939	65	12.3.2004	5	5	1
192	Operace	1921	83	18.3.2004	5	5	1
193	Operace	1932	72	23.3.2004	10	40	1
194	Operace	1936	68	23.3.2004	20	20	2
195	Operace	1942	62	23.3.2004	50	30	1
196	Operace	1953	51	2.4.2004	1	1	1
197	Operace	1946	58	8.4.2004	5	5	1
198	Operace	1946	58	15.4.2004	10	55	1
199	Operace	1949	55	19.4.2004	5	10	1
200	Operace	1938	66	30.4.2004	1	1	0
201	Operace	1943	61	11.5.2004	5	5	1
202	Operace	1940	64	2.6.2004	3	3	1
203	Operace	1957	47	11.6.2004	1	1	1
204	Operace	1947	57	16.6.2004	1	1	1
205	Operace	1920	84	17.6.2004	1	1	1
206	Operace	1926	78	17.6.2004	1	1	1
207	Operace	1935	69	22.6.2004	1	1	1
208	Operace	1936	68	27.7.2004	50	5	1
209	Operace	1926	78	6.8.2004	90	1	1
210	Operace	1953	51	23.8.2004	90	35	1
211	Operace	1919	85	7.9.2004	70	30	1
212	Operace	1929	75	8.9.2004	65	40	1
213	Operace	1936	68	10.9.2004	60	60	1
214	Operace	1924	80	24.9.2004	5	5	1
215	Operace	1957	47	27.9.2004	1	1	0
216	Operace	1928	76	12.10.2004	1	1	1
217	Operace	1966	38	13.10.2004	5	5	1
218	Operace	1944	60	26.10.2004	5	5	0

219	Punkce	1955	49	27.10.2004	1	20	1
220	Operace	1927	77	3.11.2004	5	5	1
221	Operace	1943	61	4.11.2004	5	5	3
222	Operace	1925	79	9.11.2004	5	5	3
223	Operace	1936	68	16.11.2004	5	5	2
224	Operace	1929	75	19.11.2004	10	20	1
225	Operace	1942	62	23.11.2004	35	35	2
226	Operace	1939	65	30.11.2004	1	1	3
227	Operace	1931	73	30.11.2004	40	80	1
228	Operace	1926	78	3.12.2004	1	1	1
229	Operace	1919	85	7.12.2004	5	1	1
230	Operace	1959	45	10.12.2004	15	60	1
231	Operace	1944	60	10.12.2004	60	60	1
232	Operace	1947	57	14.12.2004	60	60	1
233	Punkce	1971	33	20.12.2004	5	5	1
234	Operace	1943	62	4.1.2005	1	1	1
235	Operace	1955	50	18.1.2005	1	1	1
236	Operace	1933	72	8.2.2005	1	1	1
237	Punkce	1935	70	9.2.2005	1	1	1
238	Operace	1959	46	10.2.2005	1	1	1
239	Operace	1952	53	8.3.2005	90	1	2
240	Operace	1940	63	8.3.2005	5	1	1
241	Punkce	1942	63	30.3.2005	1	1	1
242	Operace	1931	74	1.4.2005	35	1	1
243	Operace	1959	46	8.4.2005	2	2	1
244	Operace	1940	65	10.5.2005	1	1	1
245	Operace	1940	65	11.5.2005	30	1	1
246	Operace	1921	84	18.5.2005	30	1	2
247	Operace	1959	46	18.5.2005	1	5	2
248	Operace	1946	59	24.5.2005	10	1	1
249	Operace	1957	48	1.6.2005	5	5	1
250	Operace	1940	65	7.6.2005	10	1	2
251	Operace	1947	58	8.6.2005	20	30	1
252	Punkce	1945	60	13.6.2005	1	1	1
253	Operace	1925	80	4.7.2005	1	1	1
254	Punkce	1949	56	11.7.2005	5	5	1
255	Operace	1941	64	12.7.2005	20	2	0
256	Operace	1927	78	19.7.2005	60	70	1
257	Operace	1949	56	22.7.2005	40	60	1
258	Operace	1930	75	22.7.2005	30	40	0
259	Operace	1932	73	28.7.2005	20	1	1
260	Punkce	1932	73	28.7.2005	1	60	1
261	Operace	1909	96	29.7.2005	60	25	1
262	Operace	1939	66	1.8.2005	1	1	1
263	Operace	1932	73	9.8.2005	10	65	1

264	Operace	1952	53	17.8.2005	1	15	1
265	Operace	1947	58	5.10.2005	5	30	1
266	Operace	1945	60	11.10.2005	1	5	0
267	Operace	1963	42	19.10.2005	10	1	1
268	Punkce	1947	58	19.10.2005	5	5	1
269	Operace	1932	73	21.10.2005	1	1	0
270	Operace	1947	58	11.11.2005	1	1	1
271	Operace	1926	79	6.12.2005	60	80	2
272	Operace	1928	77	7.12.2005	2	2	1
273	Operace	1949	56	9.12.2005	1	1	3
274	Operace	1956	49	9.12.2005	10	1	1
275	Operace	1934	72	10.1.2006	5	65	1
276	Operace	1920	86	12.1.2006	3	40	1
277	Punkce	1942	64	19.1.2006	1	1	1
278	Operace	1938	68	27.1.2006	1	1	2
279	Operace	1934	72	27.1.2006	1	1	1
280	Operace	1945	61	31.1.2006	60	60	1
281	Punkce	1948	58	7.2.2006	1	1	2
282	Punkce	1955	51	17.2.2006	10	10	0
283	Operace	1970	36	8.3.2006	60	60	1
284	Punkce	1933	73	17.3.2006	5	5	0
285	Operace	1946	60	22.3.2006	1	1	0
286	Operace	1956	50	22.3.2006	1	1	0
287	Operace	1943	63	24.3.2006	20	20	1
288	Operace	1955	51	29.3.2006	10	60	0
289	Punkce	1933	73	29.3.2006	1	1	2
290	Operace	1951	55	7.4.2006	20	10	1
291	Punkce	1923	83	13.4.2006	5	70	1
292	Punkce	1939	67	14.4.2006	10	1	1
293	Punkce	1949	57	14.4.2006	30	10	0
294	Operace	1933	73	27.4.2006	70	10	1
295	Punkce	1944	62	3.5.2006	25	10	1
296	Operace	1939	67	11.5.2006	5	5	3
297	Operace	1925	81	25.5.2006	1	1	1
298	Punkce	1922	84	25.5.2006	5	5	0
299	Operace	1944	62	2.6.2006	5	5	2
300	Operace	1942	64	2.6.2006	60	40	1
301	Operace	1958	48	5.6.2006	60	60	3
302	Operace	1962	44	6.6.2006	30	80	1
303	Operace	1960	46	14.6.2006	40	80	0
304	Operace	1946	60	23.6.2006	25	25	1
305	Punkce	1950	56	23.6.2006	1	1	1
306	Punkce	1921	85	29.6.2006	1	1	0
307	Punkce	1925	81	4.7.2006	30	30	1
308	Punkce	1939	67	12.7.2006	60	30	0

309	Punkce	1930	76	12.7.2006	40	20	1
310	Operace	1950	56	26.7.2006	60	40	3
311	Operace	1930	76	26.7.2006	80	50	1
312	Operace	1930	76	28.7.2006	70	30	1
313	Operace	1942	64	10.8.2006	60	40	0
314	Punkce	1948	58	11.8.2006	5	5	2
315	Operace	1957	49	18.8.2006	1	1	3
316	Punkce	1941	65	12.9.2006	1	1	2
317	Punkce	1959	47	22.9.2006	70	70	2
318	Punkce	1930	76	22.9.2006	80	70	1
319	Punkce	1947	59	3.10.2006	85	60	1
320	Operace	1932	74	6.10.2006	85	70	2
321	Punkce	1930	76	18.10.2006	75	75	2
322	Operace	1959	47	31.10.2006	5	5	0
323	Punkce	1955	51	1.11.2006	80	80	2
324	Punkce	1935	71	1.11.2006	90	60	1
325	Operace	1959	47	9.11.2006	100	100	1
326	Operace	1948	58	10.11.2006	5	5	1
327	Punkce	1949	57	14.11.2006	70	1	1
328	Operace	1950	56	16.11.2006	100	10	1
329	Operace	1952	54	20.11.2006	30	30	1
330	Punkce	1945	61	6.12.2006	80	80	2
331	Punkce	1953	53	12.12.2006	10	10	1
332	Punkce	1935	71	12.12.2006	70	1	1
333	Punkce	1935	71	12.12.2006	70	70	1
334	Operace	1926	80	14.12.2006	90	90	1
335	Operace	1945	61	15.12.2006	60	80	1
336	Punkce	1943	64	11.1.2007	90	100	0
337	Operace	1917	90	16.1.2007	1	1	1
338	Punkce	1930	77	17.1.2007	1	80	1
339	Punkce	1943	64	2.3.2007	90	90	2
340	Operace	1928	79	6.3.2007	85	20	2
341	Punkce	1933	74	13.3.2007	1	60	3
342	Operace	1953	54	5.4.2007	50	25	1
343	Punkce	1956	51	10.4.2007	1	1	1
344	Punkce	1937	70	11.4.2007	100	70	3
345	Punkce	1966	41	24.4.2007	100	100	1
346	Punkce	1931	76	4.5.2007	1	1	2
347	Punkce	1935	72	4.5.2007	90	75	2
348	Punkce	1932	75	11.5.2007	100	90	1
349	Punkce	1927	80	15.5.2007	95	70	1
350	Punkce	1959	48	15.5.2007	100	100	0
351	Punkce	1924	83	22.5.2007	90	70	1
352	Operace	1942	65	12.6.2007	90	90	1
353	Punkce	1926	81	13.6.2007	100	70	1

354	Punkce	1943	64	13.6.2007	1	1	2
355	Punkce	1944	63	21.6.2007	20	20	1
356	Operace	1948	59	28.6.2007	90	60	1
357	Punkce	1924	83	2.7.2007	100	80	1
358	Punkce	1926	81	26.7.2007	100	100	2
359	Punkce	1952	55	27.7.2007	90	20	3
360	Punkce	1924	83	31.7.2007	100	100	1
361	Punkce	1908	99	8.8.2007	10	10	1
362	Operace	1947	60	14.8.2007	85	50	1
363	Punkce	1961	46	22.8.2007	80	40	1
364	Punkce	1918	89	11.9.2007	100	100	1
365	Punkce	1940	67	14.9.2007	85	85	2
366	Operace	1932	75	19.9.2007	100	40	1
367	Punkce	1965	42	9.10.2007	100	100	2
368	Operace	1924	83	11.10.2007	90	90	1
369	Punkce	1931	76	12.10.2007	100	100	2
370	Operace	1947	60	17.10.2007	90	90	1
371	Punkce	1935	72	23.10.2007	100	100	1
372	Punkce	1936	71	23.10.2007	100	70	1
373	Punkce	1941	66	23.10.2007	100	80	1
374	Punkce	1926	81	23.10.2007	90	90	1
375	Punkce	1967	40	24.10.2007	90	90	1
376	Punkce	1932	75	29.10.2007	100	100	1
377	Punkce	1944	63	13.11.2007	85	1	1
378	Punkce	1942	65	16.11.2007	1	90	1
379	Punkce	1936	71	28.11.2007	80	80	1
380	Operace	1945	62	5.12.2007	100	10	2
381	Punkce	1939	68	11.12.2007	100	100	1
382	Punkce	1934	73	12.12.2007	100	15	1
383	Operace	1939	68	14.12.2007	100	100	1
384	Punkce	1944	63	18.12.2007	95	95	1

Pozn.: Paní Bláhové ve své práci nahradila nulové údaje u ER a PR hodnotou 1 z důvodu toho, aby bylo možné hodnoty logaritmovat.

7.2. Kritické hodnoty Wilcoxonova rank-sum testu

Hypotéza H_0 se zamítá, pokud statistika U je menší nebo rovna kritické hodnotě. Pomlčky indikují, že velikost výběru je příliš malá, abychom mohli zamítnout hypotézu H_0 .

Hladina významnosti $\alpha=0,05$ u oboustranného testu ($\alpha =0,025$ u jednostranného testu)

m/n	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1	1	1	1	1	2	2	2	2
3	-	-	-	-	0	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5	6	6	7	7	8
4	-	-	-	0	1	2	3	4	4	5	6	7	8	9	10	11	11	12	13	13
5	-	-	0	1	2	3	5	6	7	8	9	11	12	13	14	15	17	18	19	20
6	-	-	1	2	3	5	6	8	10	11	13	14	16	17	19	21	22	24	25	27
7	-	-	1	3	5	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
8	-	0	2	4	6	8	10	13	15	17	19	22	24	26	29	31	34	36	38	41
9	-	0	2	4	7	10	12	15	17	21	23	26	28	31	34	37	39	42	45	48
10	-	0	3	5	8	11	14	17	20	23	26	29	33	36	39	42	45	48	52	55
11	-	0	3	6	9	13	16	19	23	26	30	33	37	40	44	47	51	55	58	62
12	-	1	4	7	11	14	18	22	26	29	33	37	41	45	49	53	57	61	65	69
13	-	1	4	8	12	16	20	24	28	33	37	41	45	50	54	59	63	67	72	76
14	-	1	5	9	13	17	22	26	31	36	40	45	50	55	59	64	67	74	78	83
15	-	1	5	10	14	19	24	29	34	39	44	49	54	59	64	70	75	80	85	90
16	-	1	6	11	15	21	26	31	37	42	47	53	59	64	70	75	81	86	92	98
17	-	2	6	11	17	22	28	34	39	45	51	57	63	67	75	81	87	93	99	105
18	-	2	7	12	18	24	30	36	42	48	55	61	67	74	80	86	93	99	106	112
19	-	2	7	13	19	25	32	38	45	52	58	65	72	78	85	92	99	106	113	119
20	-	2	8	14	20	27	34	41	48	55	62	69	76	83	90	98	105	112	119	127

Hladina významnosti $\alpha=0,01$ u oboustranného testu ($\alpha =0,005$ u jednostranného testu)

m/n	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0
3	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0	1	1	1	2	2	2	2	3	3
4	-	-	-	-	-	0	0	1	1	2	2	3	3	4	5	5	6	6	7	8
5	-	-	-	-	0	1	1	2	3	4	5	6	7	7	8	9	10	11	12	13
6	-	-	-	0	1	2	3	4	5	6	7	9	10	11	12	13	15	16	17	18
7	-	-	-	0	1	3	4	6	7	9	10	12	13	15	16	18	19	21	22	24
8	-	-	-	1	2	4	6	7	9	11	13	15	17	18	20	22	24	26	28	30
9	-	-	0	1	3	5	7	9	11	13	16	18	20	22	24	27	29	31	33	36
10	-	-	0	2	4	6	9	11	13	16	18	21	24	26	29	31	34	37	39	42
11	-	-	0	2	5	7	10	13	16	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	46
12	-	-	1	3	6	9	12	15	18	21	24	27	31	34	37	41	44	47	51	54
13	-	-	1	3	7	10	13	17	20	24	27	31	34	38	42	45	49	53	56	60
14	-	-	1	4	7	11	15	18	22	26	30	34	38	42	46	50	54	58	63	67
15	-	-	2	5	8	12	16	20	24	29	33	37	42	46	51	55	60	64	69	73
16	-	-	2	5	9	13	18	22	27	31	36	41	45	50	55	60	65	70	74	79
17	-	-	2	6	10	15	19	24	29	34	39	44	49	54	60	65	70	75	81	86
18	-	-	2	6	11	16	21	26	31	37	42	47	53	58	64	70	75	81	87	92
19	-	0	3	7	12	17	22	28	33	39	45	51	56	63	69	74	81	87	93	99
20	-	0	3	8	13	18	24	30	36	42	46	54	60	67	73	79	86	92	99	105

7.3. Výsledky testů statistické významnosti u ER a PR

Výsledky rank-sum / Mann-Whitney testu

Pro mediány M_α , M_β populací platí se spolehlivostí $p = 0,95$ intervalové odhady $a < M < b$ $M < d$
--

Pro neznámý rozdíl Δ mediánů obou populací platí se spolehlivostí $p = 0,95$ intervalové odhady $A < \Delta < B$ $C < \Delta$ $D < \Delta$
--

soubor	kERop45-53	kERop44-
rozsah	50	22
medián	2	20
a	1	5
b	5	60
c	1	5
d	5	55

rozdíl mediánů
18,0

datum	27.3.2011	
čas	19:27	hypotéza
		hladina
A	3,99	$\Delta \neq 0$
B	25,0	0,001
C	3,99	$\Delta > 0$
D	19,0	0,001

soubor	kERop45-53	kERop54+
rozsah	50	229
medián	2	10
a	1	5
b	5	20
c	1	5
d	5	20

rozdíl mediánů
8,00

datum	27.3.2011	
čas	19:28	hypotéza
		hladina
A	0,00	$\Delta \neq 0$
B	10,0	0,01
C	0,00	$\Delta > 0$
D	9,01	0,001

soubor	zERop45-53	zERop44-
rozsah	30	15
medián	1	20
a	1	5
b	3	60
c	1	5
d	2	60

rozdíl mediánů
19,0

datum	27.3.2011	
čas	19:30	hypotéza
		hladina
A	3,99	$\Delta \neq 0$
B	55,0	0,001
C	3,99	$\Delta > 0$
D	50,0	0,001

soubor	zERop45-53	zERop54+
rozsah	30	145
medián	1	5
a	1	5
b	3	10
c	1	5
d	2	10

rozdíl mediánů
4,00

datum	27.3.2011	
čas	19:30	hypotéza
		hladina
A	0,00	$\Delta \neq 0$
B	9,00	0,01
C	0,00	$\Delta > 0$
D	5,00	0,01

soubor	kERpu52-60	kERpu51-
rozsah	11	13
medián	5	70
a	1	1
b	85	100
c	1	1
d	70	90

rozdíl mediánů
65,0

datum	27.3.2011	
čas	20:11	hypotéza
		hladina
A	-32,5	$\Delta \neq 0$
B	75,0	neprokázána
C	-32,5	$\Delta > 0$
D	70,0	neprokázána

soubor	kERpu52-60	kERpu61+
rozsah	11	59
medián	5	70
a	1	10
b	85	90
c	1	10
d	70	85

rozdíl mediánů
65,0

datum	27.3.2011	
čas	20:23	hypotéza hladina
A	-32,5	$\Delta \neq 0$
B	70,0	neprokázána
C	-32,5	$\Delta > 0$
D	65,1	neprokázána

soubor	zERpu52-60	zERpu51-
rozsah	5	8
medián	70	85
a	nelze	1
b	nelze	100
c	nelze	70
d	nelze	100

rozdíl mediánů
15,0

datum	27.3.2011	
čas	21:06	hypotéza hladina
A	-15,0	$\Delta \neq 0$
B	85,0	neprokázána
C	-7,50	$\Delta > 0$
D	75,1	neprokázána

soubor	zERpu52-60	zERpu61+
rozsah	5	41
medián	70	90
a	nelze	75
b	nelze	100
c	nelze	80
d	nelze	95

rozdíl mediánů
20,0

datum	27.3.2011	
čas	21:06	hypotéza hladina
A	-10,0	$\Delta \neq 0$
B	75,0	neprokázána
C	-10,0	$\Delta > 0$
D	65,0	neprokázána

soubor	kPRop46-53	kPRop45-
rozsah	43	29
medián	5	20
a	1	5
b	15	60
c	1	5
d	10	60

rozdíl mediánů
15,0

datum	27.3.2011	
čas	21:23	hypotéza hladina
A	0,00	$\Delta \neq 0$
B	25,0	0,05
C	0,00	$\Delta > 0$
D	20,0	0,05

soubor	kPRop46-53	kPRop54+
rozsah	43	229
medián	5	10
a	1	5
b	15	15
c	1	5
d	10	15

rozdíl mediánů
5,00

datum	27.3.2011	
čas	21:24	hypotéza hladina
A	-2,50	$\Delta \neq 0$
B	5,00	neprokázána
C	-2,50	$\Delta > 0$
D	5,00	neprokázána

soubor	zPRop46-53	zPRop45-
rozsah	27	18
medián	1	18
a	1	5
b	3	60
c	1	5
d	2	60

rozdíl mediánů
16,5

datum	27.3.2011	
čas	21:24	hypotéza hladina
A	4,00	$\Delta \neq 0$
B	29,0	0,001
C	4,00	$\Delta > 0$
D	25,0	0,001

soubor	zPRop46-53	zPRop54+
--------	------------	----------

rozdíl

datum 27.3.2011

rozsah	27	145
medián	1	5
a	1	5
b	3	10
c	1	5
d	2	10

mediánů
4,00

čas	21:25	hypotéza
		hladina
A	0,00	$\Delta \neq 0$
B	9,00	0,01
C	0,00	$\Delta > 0$
D	9,00	0,01

soubor	kPRpu53-60	kPRpu52-
rozsah	11	13
medián	5	40
a	1	1
b	20	100
c	1	5
d	10	90

rozdíl
mediánů
35,0

datum	27.3.2011	
čas	21:25	hypotéza
		hladina
A	0,00	$\Delta \neq 0$
B	80,0	0,05
C	0,00	$\Delta > 0$
D	79,0	0,05

soubor	kPRpu53-60	kPRpu61+
rozsah	11	59
medián	5	60
a	1	15
b	20	70
c	1	20
d	10	70

rozdíl
mediánů
55,0

datum	27.3.2011	
čas	21:25	hypotéza
		hladina
A	0,00	$\Delta \neq 0$
B	69,0	0,01
C	5,00	$\Delta > 0$
D	69,0	0,01

soubor	zPRpu53-60	zPRpu52-
rozsah	5	8
medián	10	85
a	nelze	1
b	nelze	100
c	nelze	40
d	nelze	100

rozdíl
mediánů
75,0

datum	2.4.2011	
čas	16:29	hypotéza
		hladina
A	9,96	$\Delta \neq 0$
B	90,0	0,05
C	20,0	$\Delta > 0$
D	90,0	0,05

soubor	zPRpu53-60	zPRpu61+
rozsah	5	41
medián	10	75
a	nelze	70
b	nelze	85
c	nelze	70
d	nelze	80

rozdíl
mediánů
65,0

datum	2.4.2011	
čas	16:30	hypotéza
		hladina
A	9,97	$\Delta \neq 0$
B	80,0	0,05
C	15,0	$\Delta > 0$
D	75,0	0,01

7.4. Výsledky testů statistické významnosti u HER2

Kritické hodnoty pro hladinu významnosti 5 %.

Jednostranná hypotéza	1,64
Oboustranná hypotéza	1,96

Název souboru	kHERop56-	kHERop57-60
Počet pozorování	81	27
Průměr	1,23	0,96
Medián	1,00	1,00
S1,2 (součet pořadí)	4583,0	1303,0
U1,2	925	1262
U	-1,20	1,20
pravděpodobnost	11,6 %	88,4 %
Rozdíl mezi soubory NENÍ významný při jednostranné hypotéze.		
Rozdíl mezi soubory NENÍ významný při oboustranné hypotéze.		

Název souboru	kHERop61+	kHERop57-60
Počet pozorování	151	27
Průměr	1,18	0,96
Medián	1,00	1,00
S1,2 (součet pořadí)	13820,0	2111,0
U1,2	1733	2344
U	-1,24	1,24
pravděpodobnost	10,8 %	89,2 %
Rozdíl mezi soubory NENÍ významný při jednostranné hypotéze.		
Rozdíl mezi soubory NENÍ významný při oboustranné hypotéze.		

Název souboru	zHERop47-	zHERop48-52
Počet pozorování	27	12
Průměr	1,22	0,75
Medián	1,00	1,00
S1,2 (součet pořadí)	588,0	192,0
U1,2	114	210
U	-1,46	1,46
pravděpodobnost	7,2 %	92,8 %
Rozdíl mezi soubory NENÍ významný při jednostranné hypotéze.		
Rozdíl mezi soubory NENÍ významný při oboustranné hypotéze.		

Název souboru	zHERop53+	zHERop48-52
Počet pozorování	144	12
Průměr	1,20	0,75
Medián	1,00	1,00
S1,2 (součet pořadí)	11565,0	681,0
U1,2	603	1125
U	-1,74	1,74
Pravděpodobnost	4,1 %	95,9 %
Rozdíl mezi soubory JE významný při jednostranné hypotéze.		
Rozdíl mezi soubory NENÍ významný při oboustranné hypotéze.		