

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**  
**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**  
Katedra biologických a lékařských věd

**VLIV VĚKU A JINÝCH FAKTORŮ NA CYTOSOLOVOU  
KONCENTRACI STEROIDNÍCH RECEPTORŮ U KARCINOMU  
PRSU**

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Hradec Králové, 2009

Tereza Hanáková

## Čestné prohlášení

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci vypracovala samostatně pod vedením školitele MUDr. Jiřího Hochmanna, Csc. a veškeré zdroje uvádím v Seznamu literatury.

V Hradci Králové 5. května 2009

Tereza Hanáková

Děkuji školiteli MUDr. Jiřímu Hochmannovi, Csc. za všestrannou pomoc a cenné připomínky při vzniku této práce.

# Obsah

<b>1 Souhrn</b> .....	4
<b>2 Summary</b> .....	6
<b>3 Použité zkratky</b> .....	8
<b>4 Úvod</b> .....	9
<b>5 Teoretická část</b> .....	10
<b>5.1 Česká literatura a práce školícího pracoviště</b> .....	10
<b>5.1.1 Metody detekce receptorů</b> .....	10
<b>5.1.1.1 Imunohistochemické techniky detekce ER a PR</b> .....	10
<b>5.1.1.2 Cytosolové techniky detekce ER a PR</b> .....	10
<b>5.1.2 Vliv ovariálního cyklu a jiných hormonálních stavů na ER a PR</b> 11	
<b>5.1.3 Popis vlivu mezilaboratorních rozdílů – ve starších diplomových pracích</b> .....	16
<b>5.1.4 Zahraniční literární údaje vyhledané v rámci této diplomové práce</b> .....	21
<b>5.1.4.1 Důkazy o závislosti steroidních receptorů na věku</b> .....	21
<b>6 Praktická část</b> .....	23
<b>6.1 Materiál a metody</b> .....	23
<b>6.1.1 Výpočet frekvence výskytu nádoru v závislosti na věku</b> .....	24
<b>6.1.2 Výpočet překrývajících se věkových mediánů ER a PR</b> .....	24
<b>6.1.3 Výpočet věkových mediánů ER a PR upřednostňujících počet pacientek místo věku</b> .....	25
<b>6.1.4 Proložení přímkou věkovými závislostmi receptorů</b> .....	26
<b>7 Výsledky</b> .....	27
<b>7.1 Závislost frekvence výskytu nádorů na věku</b> .....	27
<b>7.2 Globální posouzení výsledků receptorů v hradecké a pardubické laboratoři</b> .....	29
<b>7.3 Posouzení kvalitativních výsledků receptorů (+) a (-) v různých nemocnicích</b> .....	30
<b>7.3.1 Celkový přehled</b> .....	30
<b>7.3.2 Rozdíly mezi nemocnicemi v citlivosti vyšetření ER (v počtu ER (+) pacientek)</b> .....	32

7.3.3 Rozdíly mezi nemocnicemi v citlivosti vyšetření PR (v počtu PR(+) pacientek).....	33
7.3.4 Rozdíly mezi nemocnicemi ve výraznosti vlivu menopauzy na kvalitativní výsledky receptorů.....	33
7.4 Posouzení kvantitativních hodnot ER a PR z hlediska spojitého (nerozčleněného) věku.....	34
7.4.1 Závislost ER na věku .....	34
7.4.1.1 Grafy upřednostňující věk (5-leté mediány) .....	34
7.4.1.2 Grafy upřednostňující počet pacientek místo věku.....	37
7.4.2 Závislost PR na věku .....	40
7.4.2.1 Grafy upřednostňující věk (5-leté mediány) .....	40
7.4.2.2 Grafy upřednostňující počet pacientek místo věku.....	43
7.5 Porovnání nespojitých (věkově rozčleněných) hodnot z literatury s našimi .....	46
7.5.1 Závislost ER na věku .....	46
7.5.1.1 Hodnoty ER z našich výsledků ve věkových rozmezích podle Mobbse.....	47
7.5.1.2 Hodnoty ER z našich výsledků ve věkových rozmezích podle Skooga .....	48
7.5.1.3 Hodnoty ER z našich výsledků ve věkových rozmezích podle Daniella.....	50
8 Diskuse .....	52
8.1 Vzájemné porovnání metod získávání mediánů.....	52
8.2 Vzájemné porovnání jednotlivých laboratoří a nemocnic.....	54
8.2.1 Posouzení citlivosti laboratoří – metodické rozdíly .....	54
8.2.1.1 Výška ER .....	54
8.2.1.2 Výška PR .....	55
8.2.2 Posouzení závislosti na věku – geografické rozdíly mezi pacientkami .....	56
8.2.2.1 Závislost ER na věku v našich souborech .....	56
8.2.2.2 Závislost PR na věku v našich souborech .....	57
8.3 Porovnání našich výsledků s literaturou .....	57
8.3.1 Závislost ER na věku pacientek v literatuře .....	58
8.3.2 Závislost PR na věku pacientek v literatuře .....	60

8.4 Zvláštnosti náchodského souboru .....	62
8.5 Věková závislost ER ve věkových rozmezích dle Mobbse, Daniella a Skooga.....	63
9 Závěr.....	64
10 Seznam literatury .....	66
11 Příloha .....	73
11.1 Tabulky .....	73
11.1.1 Tabulka Zastoupení ER (+) pacientek vyšetřených cytosolovými technikami z diplomové práce Dvořákové (2007): .....	73
11.1.2 Tabulka Věkové závislosti ER ve věkovém rozmezí dle zahranických autorů z diplomové práce Horáčkové (1997) .....	73
11.1.3 Hodnoty ER z našich výsledků ve věkových rozmezích podle Mobbse .....	74
11.1.4 Hodnoty ER z našich výsledků ve věkových rozmezích podle Skooga.....	75
11.1.5 Hodnoty ER z našich výsledků ve věkových rozmezích podle Daniella .....	76
12 Grafy .....	77
12.1 Závislost ER na věku .....	77
12.1.1 Grafy upřednostňující věk .....	77
12.1.2 Grafy upřednostňující počet pacientek místo věku .....	78
12.2 Závislost PR na věku .....	78
12.2.1 Grafy upřednostňující věk .....	78
12.2.2 Grafy upřednostňující počet pacientek místo věku .....	79
12.3 Grafy Věkové závislosti ER ve věkových rozmezích dle zahranických autorů – naše výsledky .....	79

# **1 Souhrn**

Tereza Hanáková

Vliv věku a jiných faktorů na cytosolovou koncentraci steroidních receptorů u karcinomu prsu

Diplomová práce

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Farmacie

V diplomové práci jsme statisticky zpracovávali cytosolové výsledky estrogenových a progesteronových receptorů (ER a PR) u pacientek s diagnózou nádoru prsu získané z hradecké a pardubické laboratoře.

Pomocí různých metod hodnocení věkové závislosti koncentrací ER a PR jsme porovnávali hodnoty ER a PR u premenopauzálních a postmenopauzálních pacientek. Používali jsme především metody využívající výpočty velkého počtu mediánů sousedních překrývajících se skupin pacientek. Nejprve jsme (v tabulce programu Excel) seřadili výsledky podle věku pacientek a vytvořili jsme skupiny pro výpočet mediánů z pacientek ve vzájemném sousedství. Tyto skupiny byly konstituovány pomocí podobnosti věku pacientek, nebo naopak tak, aby měly stejný počet pacientek – jejichž věk byl také podobný, ale ne konstantně. Věkové rozdíly v těchto skupinách byly větší v takovém věku, ve kterém byla nízká frekvence vzniku těchto nádorů.

Všímalí jsme si v jednotlivých grafech shodných věkových nárůstů či poklesů a také odlišností pacientek z různých měst a tyto naše výsledky jsme porovnávali s literaturou.

Cílem bylo také prokázat shodu se zahraničními pracemi a s některými bakalářskými a diplomovými pracemi školícího pracoviště o nárůstu ER s věkem. Dalším cílem bylo ujasnit závislost PR na věku, která nebyla ve všech pracích jednotně prokázána.

Upozornili jsme také na nebezpečí rigidního používání věkových rozmezí– která se osvědčila v pracích jiných autorů.

Ale především je nutno poukázat, že existují autoři, kteří nerespektují např. význam věku, ve kterém dochází k nástupu menopauzy pro regulaci ER a PR. Tím mohou zastřít významné skutečnosti ve změnách koncentrace ER a PR a přispívat k vyvození nesprávných závěrů, které se promítnou do nevhodně zvolené léčby.

Naše metoda (využívající zpracování výsledků ER a PR velkého počtu mediánů sousedních překrývajících se skupin pacientek) by měla přispět k větší přesnosti detekce hormonálních změn v koncentracích receptorů a tedy i k správnějšímu rozhodování ohledně terapie.

Námi použitá metoda studia věkové závislosti ER a PR by mohla také odhalit např. abnormality ve složení statistického souboru pacientek. Tyto abnormality mohou být způsobené např. rozdíly mezi regiony v používání hormonální substituční léčby menopauzálních obtíží. Např. u náhodských pacientek byla věková závislost ER i PR velmi necharakteristická.

Přesnost výsledků také záleží na velikosti souboru - tedy na počtu vyšetřovaných pacientek.

Malé soubory často nepřinášejí spolehlivé výsledky, protože např. do určitého věkového rozmezí zahrnou méně pacientek



## **2 Summary**

Tereza Hanáková

Influence of the age and other factors on the cytosol concentration of steroid receptors in breast cancer

Diploma assay

Charles university in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Pharmacy

In our diploma thesis we analyzed statistically the cytosolic results of estrogen and progesterone receptors (ER a PR) of patients with the breast cancer diagnosis, which we got from the laboratory in Pardubice and Hradec Králové.

We compared ER and PR concentrations of premenopausal and postmenopausal patients with the use of different methods of evaluation of age dependence of ER and PR. We used predominantly the methods that exploited the calculations of great number of medians of the neighbouring – mutually overlapping groups of patients. First we marshalled the results in the (programme Excel) table according to the age of patients and we constituted the groups for calculation of the medians from the patients in the mutual neighbourhood. These groups were constituted using the similarity of the patients' age or – on the contrary – by such manner which uses the same number of patients in the groups for medias – the age of which was also similar – but not constantly. The age differences in these groups were greater in such age in which there was the small frequency of arising of such tumors.

In each of our graphs we noticed the identical age increases or decreases and also the differences of patients from different towns and we compared these results with the literature.

The aim of our thesis was also to prove the consistence of our results with foreign studies and also with some of bachelor and diploma thesis of our workplace which concerned the increase of ER with the age. The next aim was – to clarify the age dependence of PR. This dependence wasn't clearly and consistently demonstrated in several studies.

We also referred the risk in the use of rigid age intervals, which was found as the suitable in the works of other authors.

It's important to say that there are some authors who don't respect for example the importance of the age after the menopause for the regulation of ER and PR. This fact can lead to cover incorrectly some important changes of ER and PR concentrations. It can lead to the incorrect decision – which kind of therapy to choose.

Our method (that exploits the great number of medians of the neighbouring – mutually overlapping groups of patients) can contribute to the more correct detection of hormonal changes of receptor concentrations and therefore to the more correct decision – which therapy to use.

The method of study of the age dependence of ER and PR , which we used, could also detect some abnormalities in the statistical set of patients. These abnormalities can be caused e.g. by some differences in the use of the hormonal substitution therapy of the menopause disorders between regions. For instance the age dependence of ER and also PR was very non-characteristic in case of patients from the hospital in Náchod.

The correctness of results depends also on the size of the statistical set – on the number of examined patients.

Often, the small statistical sets don't bring any reliable results because they include smaller amount of patients in the age interval in interest.

### **3 Použité zkratky**

ER.....	estrogenové receptory
PR.....	progesteronové receptory
(+).....	pozitivní
(-).....	negativní
LBA.....	ligand binding assay (biochemická metoda)
RRA.....	radioreceptorová analýza
ERA.....	enzymoreceptorová analýza
FSH.....	folikuly stimulující hormon
LH.....	luteinizační hormon
ICC.....	imunometoda
DCC.....	dextran coated charcoal (biochemická metoda)
EIA.....	enzymoimunoanalýza

## 4 Úvod

Přibližně před 20 lety se v naší republice začalo používat vyšetření ER a PR v karcinomech prsu. Tyto výsledky byly pak používány pro rozhodnutí o hormonální léčbě. Avšak nejen u nás, ale i ve světě byly tyto výsledky zatíženy chybami.

V diplomové práci Dvořákové (2007) byla nejprve dokumentována změna přesnosti metodik detekce ER a PR v nádorech prsu ve světě. Bylo zjištěno, že citlivost metod se v průběhu několika let zvyšovala, neboť počty ER (+) pacientek uváděných různými autory stoupaly v závislosti na roku publikace zjištěných výsledků. Možná proto, aby se tomu zabránilo, bylo zvyšováno imunohistochemické rozhraní pro rozhodnutí, zda nádor je pozitivní na ER. Obdobně ze srovnání s biochemickými údaji vyplývá, že pardubická laboratoř dosáhla již před rokem 2000 vyšší citlivosti detekce rozhraní positivity.

Dále lze např. upozornit na stále nedořešený, mnoha pracemi prokázaný vliv stádia ovariálního cyklu nejen na koncentraci steroidních receptorů v karcinomech prsu (Pujol a spol. 1998), ale i v různých tkáních dělohy (odkazy z bakalářské práce Horčíčkové 2007). S dalšími hormonálními změnami je spojeno klimakterium a menopauza. Ty mají za následek věkové zvýšení koncentrace ER z důvodu poklesu hladiny estrogenů v krvi a snížení koncentrace PR v karcinomech prsu (viz Horáčková 1997). Tyto věkové změny jsme se nyní pokusili přesněji definovat, aby bylo možno zabránit vzniku falešné positivity nebo falešné negativy ER a PR tím, že na věk nebyl vzat ohled při posuzování naměřených výsledků těchto receptorů.

Jedním z cílů diplomové práce bylo porovnávání výsledků ER a PR v nádorech prsu z literatury s výsledky našimi, které jsme získali z nemocnic, ve kterých byla shromažďována data pacientek v Hradci Králové, Pardubicích a Náchodě. K tomu jsme využívali výsledky cytosolové – nikoli imunohistochemické.

## **5 Teoretická část**

### **5.1 Česká literatura a práce školícího pracoviště**

#### **5.1.1 Metody detekce receptorů**

##### **5.1.1.1 Imunohistochemické techniky detekce ER a PR**

Při vyšetřování se od pacientek odebere z nádoru tenkou jehlou tzv. aspirát nebo se využívá tkáň získané vyoperováním nádoru. Z aspirátu se na podložním sklíčku připraví nátěr z jednotlivých buněk a z vyoperovaného nádoru se připraví histologický řez. Následně se vzorky speciálně promyjí a inkubují se s monoklonální protilátkou. Po následující vizualizační reakci se mikroskopicky zjišťuje počet obarvených buněk a intenzita vzniklého zbarvení. Výsledky imunohistochemické techniky se vyjadřují v procentech ER pozitivních buněk. (Dvořáková 2007)

##### **5.1.1.2 Cytosolové techniky detekce ER a PR**

Materiál pro cytosolové vyšetření se získává z vyoperovaných nádorů, přičemž se odstraní okolní zdravé buňky, aby nedošlo ke vnesení chyby. Nádorová tkáň se zmrazí kapalným dusíkem a rozemele na prášek. Následně je využita biochemická metoda LBA (ligand binding assay) využívající reverzibilní kompetitivní vazby radioaktivně značeného ligandu na neobsazené vazebné místo receptoru. V případě hormonálních receptorů se využívá jako ligand hormon značený radioaktivním tritiem – zde se jedná o radioreceptorovou analýzu (RRA), nebo enzymem, což je enzymoreceptorová analýza (ERA). (Dvořáková 2007)

V některých detailech se od sebe metody liší. Tak např. na rozdíl od hradecké laboratoře v pardubické laboratoři nebyla rozemleta zmrazená tkáň, ale šlo o rozsekání tkáň v chladném vodném roztoku pomocí homogenizátoru. (Hochmann 1999)

### 5.1.2 Vliv ovariálního cyklu a jiných hormonálních stavů na ER a PR

V průběhu folikulární fáze folikuly stimulující hormon (FSH) produkovaný hypofýzou stimuluje ve vaječniku růst primárních ale i větších folikulů, v nichž se zvyšuje produkce estrogenů. V průběhu ovulační fáze největší z nich – tzv. Graafův folikul praskne a vajíčko spolu s buňkami, které ho obklopují, se vyplaví do břišní dutiny, kde je zachyceno řasinkami vejcovodu.

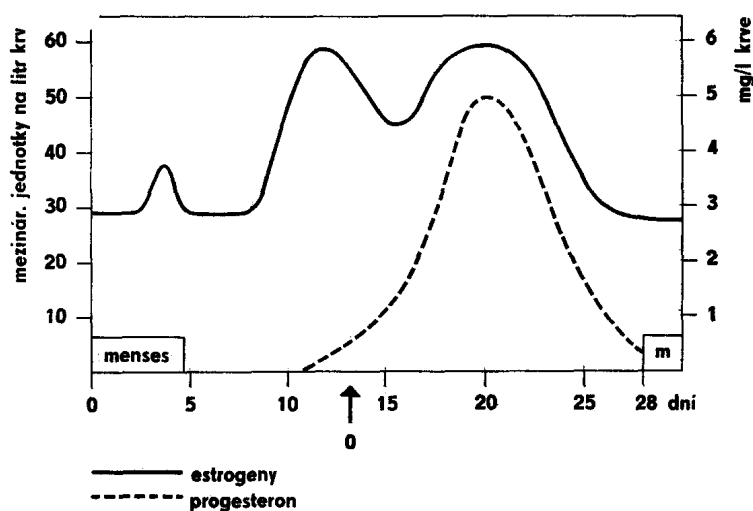
V luteální fázi se vlivem luteinizačního hormonu (LH) tvoří corpus luteum a kromě estrogenů produkuje progesteron. Estrogeny a progesteron působí tlumivě na sekreci LH a FSH, což po dobu sekreční fáze (menstruačního cyklu) zabraňuje zrání dalšího folikulu. Snížením sekrece LH a FSH dochází k involuci žlutého tělíska a klesá produkce progesteronu a estrogenů.

Sekrece estrogenů má tedy dva vrcholy. Jeden těsně před ovulací a druhý uprostřed luteální fáze. Po menopauze klesá sekrece estrogenů k nízkým hodnotám.

Sekrece progesteronu začíná ve folikulární fázi. Během luteální fáze produkuje žluté tělísko velké množství progesteronu a jeho ovariální sekrece stoupá asi 20x (Ganong 1993).

**Obr. č. 1: Množství estrogenů a progesteronu v krvi v průběhu menstruačního cyklu**

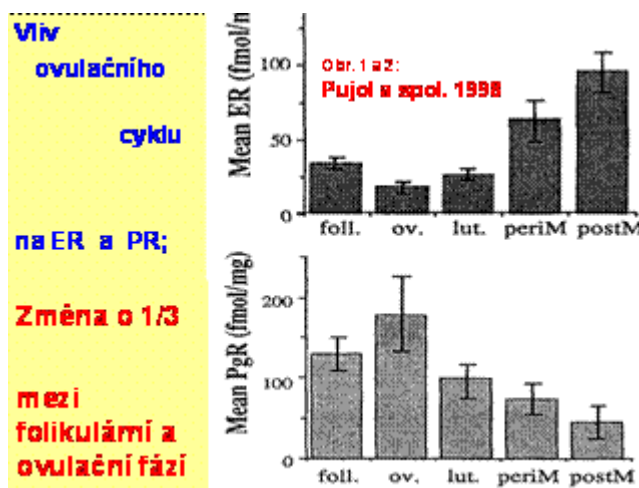
**0 = ovulace (Jílek a kol. 1971)**



Od 45. do 50. roku věku ženy ustává pravidelný cyklus a nastupuje období, charakterizované poklesem produkce pohlavních hormonů (včetně estrogenů) v ovarích, které se po definitivní degradaci posledních primordiálních folikulů přestanou tvořit. Toto období nazýváme klimakterium (Schreiber a kol. 1998).

Buňky jiných orgánů závislé na těchto steroidních hormonech se brání nadbytku nebo nedostatku jejich signálů tím, že mění množství receptorů. Následující graf znázorňuje vliv menstruačního cyklu na koncentraci ER a PR v karcinomech prsu.

**Graf č.1 Změny ER a PR v závislosti na ovulačním cyklu (Pujol a kol 1998)**



Kromě vlivu cyklu lze zmínit i vliv jiné příčiny rozdílů krevních koncentrací steroidních hormonů na buněčnou koncentraci receptorů pro tyto hormony. Např. Pujol a spol. (1998) při vyšetřování ER a PR stanovoval též hladinu estradiolu v krvi. To znamená, že mohl sledovat nejen vliv ovariálního cyklu a věkové změny – ale i rozdíly v mohutnosti hormonální funkce vaječníků mezi pacientkami stejně starými – ve stejné fázi cyklu. Ale je nutno zmínit i možnost mimovaječnickové tvorby vaječnickových hormonů přímo v nádorech prsu nebo dělohy (např. Nakata a kol 2003).

Je logické, že takovéto prostředí umožňuje zrychlenou proliferaci spíše jen ER pozitivním (než ER negativním) prekarcinózám a proto takovéto nádory bývají převážně ER (+). Ale výška positivity jejich ER by mohla být modifikovaná nádorovou extraovariální tvorbou vaječnickových hormonů. Tyto otázky zdaleka nejsou v literatuře dostatečně řešeny.

Je možné, že chirurgicky léčené choroby dělohy dávají častější příležitost k vyšetření receptorových závislostí na ovariálním cyklu. V bakalářské práci Hirmerové (2006) a Horčíčkové (2007) je zmíněn vliv menstruačního cyklu na hladinu ER a PR v děloze. Mnoho autorů (Vienonen a kol. 2004, Lessey a kol. 1998, O'Toole a kol. 2005) uvádí, že hladina steroidních receptorů (ER a PR) je vyšší v proliferační fázi menstruačního cyklu v důsledku snížené hladiny estrogenu na počátku této fáze. Hladina ER a PR je naopak nižší v sekreční fázi, kdy se buňky snaží vlivem vysoké koncentrace estrogenů snížit koncentraci receptorů, aby nebyly přehlceny signálem.

Horčíčková dále uvádí zjištění autorů Pavlovich a kol. (2003), kteří studovali proliferační aktivitu a úroveň steroidních hormonových receptorů v myometriu a myomových uzlech v rozdílných fázích menstruačního cyklu. Zjistili, že maximální proliferační aktivita byla na okraji myomových uzlů v sekreční fázi menstruačního cyklu. Obsah PR na periférii a v centru myomového uzlu byl nižší v proliferační fázi cyklu než v sekreční.

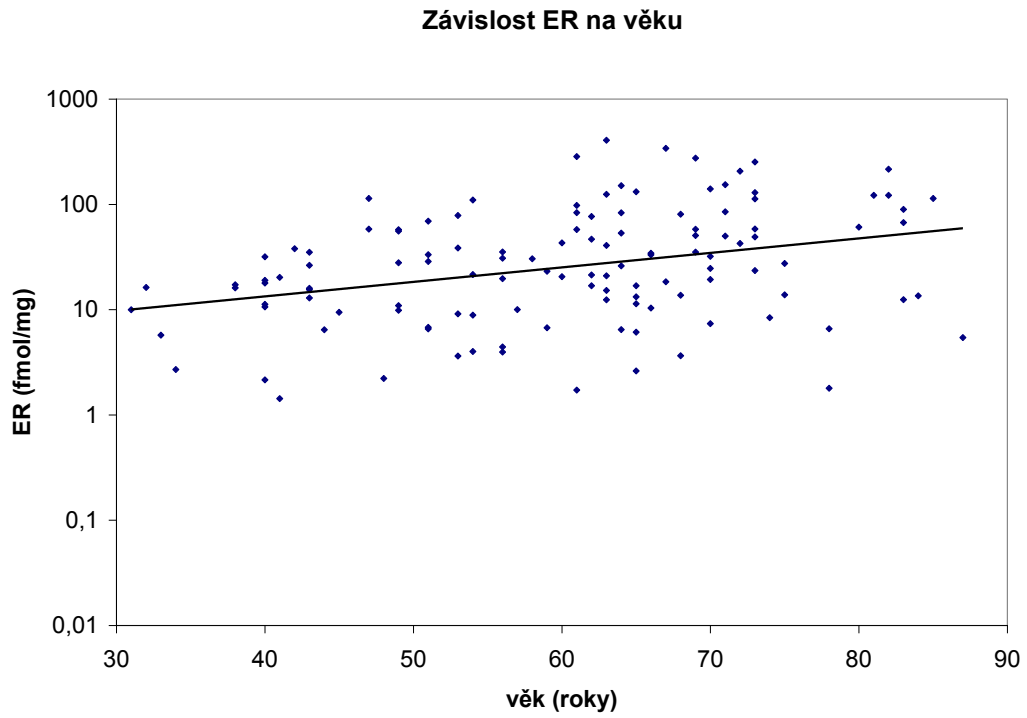
Horčíčková uvádí zjištění autorů Jiang a kol. (2002), kteří zjistili, že během proliferační fáze byla epiteliální exprese ER signifikantně nižší v endometriotických buňkách než v endometriálních, stejně tak tomu bylo



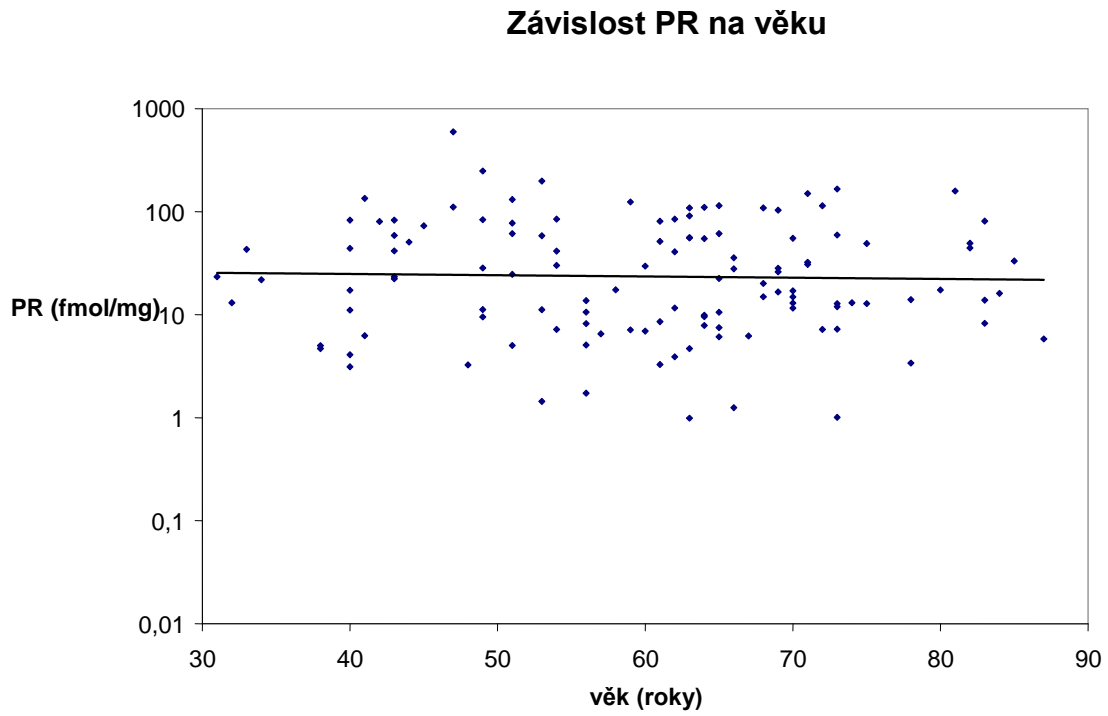
i v časně sekreční fázi. V pozdní sekreční fázi byla tato exprese v endometriotických buňkách znatelně vyšší.

Z hlediska laboratorních výsledků školícího pracoviště - v časopise NEOPLASMA byly publikovány grafy o karcinomu prsu. Ty vypovídaly o věkovém nárůstu ER a o obtížnosti dokázat věkový pokles PR proložením přímkou v grafu. Avšak vyhodnocováním počtu pacientek s hodnotami PR 10 a více fmol/mg (mladší než 50 let = 68,6% a starší = 58,9 % pacientek) byl věkový pokles PR v této práci prokázán. Obojí bylo vyšetřeno pomocí cytosolové metody. (Hochmann 2007)

**Graf č. 2 Závislost ER na věku  
(Hochmann2007)**



**Graf č. 3 Závislost PR na věku (Hochmann 2007)**



### **5.1.3 Popis vlivu mezilaboratorních rozdílů – ve starších diplomových pracích**

Jedním z cílů této diplomové práce by měl být také příspěvek k nesnadnému úkolu sjednocení metodik z různých pracovišť v naší republice, tak, aby výsledky u statistických souborů pacientek z různých nemocnic dávaly alespoň částečně shodné výsledky ER a PR. Tím je míněno, že vybrání co nejsprávnějšího přístupu k posouzení věkové závislosti ER a PR může zlepšit možnosti vzájemného porovnání výsledků různých laboratoří.

Již v Úvodu bylo zmíněno, že v diplomové práci Dvořákové (2007) jsou uvedeny poznatky mnohých autorů o zvyšování imunohistochemického rozhraní positivity nádoru na ER z důvodů zvyšování citlivosti metod pro detekci ER a PR, aby se tolik nezvyšovaly počty ER (+) pacientek uváděných různými autory v závislosti na roku publikace výsledků.

(Viz. též Příloha - příslušný graf a tabulka autorů jednotlivých studií v závislosti na roku vydání - z diplomové práce Dvořákové (2007))

Ale nyní zcela nejnověji bylo imunohistochemické rozhraní naopak snižováno, čímž se opět zvýšil počet receptorově pozitivních pacientek. (Pešinová 2008)

V diplomové práci Dvořákové (2007) je dále uvedeno toto: Koncentrace ER ve tkáni karcinomů prsu se stále zvyšuje. Zůstává nejasné, zda-li je toto zvýšení způsobeno zlepšením metod detekce, nebo změnami nádorové biologie. Od roku 1973 do roku 1992 se v případě cytosolových výsledků zvýšila průměrná koncentrace ER od 14 fmol/mg proteinu na 58 fmol/mg proteinu. Imunohistochemická estrogen receptorová pozitivita nádorů, tzn. procentuální zastoupení buněk vykazujících přítomnost ER, se zvýšila jen o málo, ze 73% na 78%. (Strnad 2006)

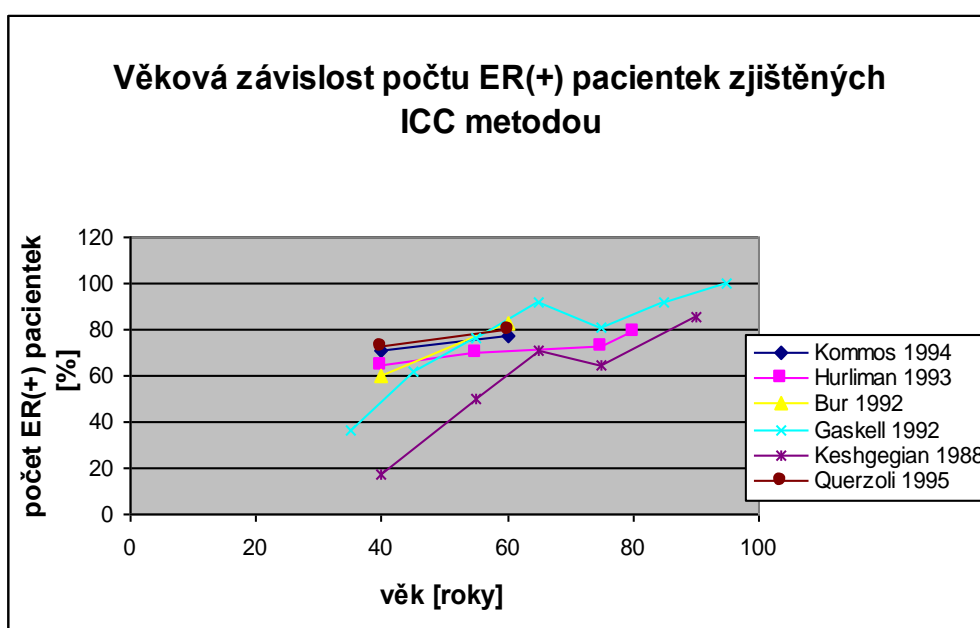
Ve své práci Dvořáková (2007) uvádí také vliv ER (+), ER (-) a PR v nádorech prsu na přežívání pacientek. Např. cituje, že Castagnetta (1987) uvádí, že nádory s pozitivitou hormonálních receptorů vykazují lepší prognózu i menší postižení regionálních lymfatických uzlin.

Diplomová práce Prokopové (2001) zmiňuje zjištěnou skutečnost, že u pacientek s nízkými a velmi vysokými hladinami ER je prognóza špatná. U žen, které mají tyto hladiny ve středních hodnotách (10-99 fmol/mg), je doba přežití delší.

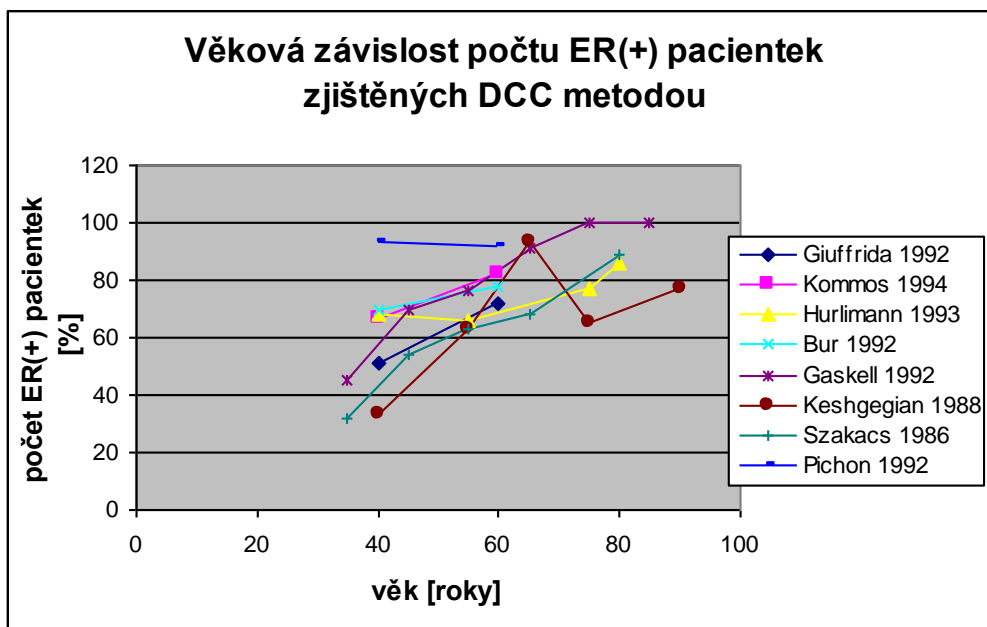
Z hlediska ovlivnění prognózy hladinou PR se pak většina použitých prací shoduje, že lépe přežívají pacientky s PR (+) nádory a u nádorů PR (-) je prognóza horší. Zpřesnění prognostiky je tedy jedním z důvodů, proč je vhodné popisovat nebezpečí falešné pozitivivity nebo falešné negativity receptorů zaviněné hormonálními změnami. Z těchto artefaktů vyplývá nebezpečí chybné léčby, na což lze usuzovat z diplomové práce Bařinkové (2008).

V bakalářské práci Radky Kutové (2008), která zpracovávala literární údaje z diplomové práce Pavly Horáčkové (1997) je dokumentován věkový nárůst ER několika autorů pomocí mikroskopem vyhodnocované imunometody (ICC) a biochemické analýzy ve zkumavkách (DCC). Mezi 70 a 80 lety byl zaznamenán několika autory mírný pokles procenta ER (+) pacientek. Z obou jejich grafů (které jsme zařadili do tohoto textu) lze vyčíst značnou mezilaboratorní variabilitu .

**Graf č. 4 Věková závislost počtu ER (+) pacientek zjištěných ICC metodou**



**Graf č. 5 Věková závislost počtu ER(+) patientek zjištěných DCC metodou**

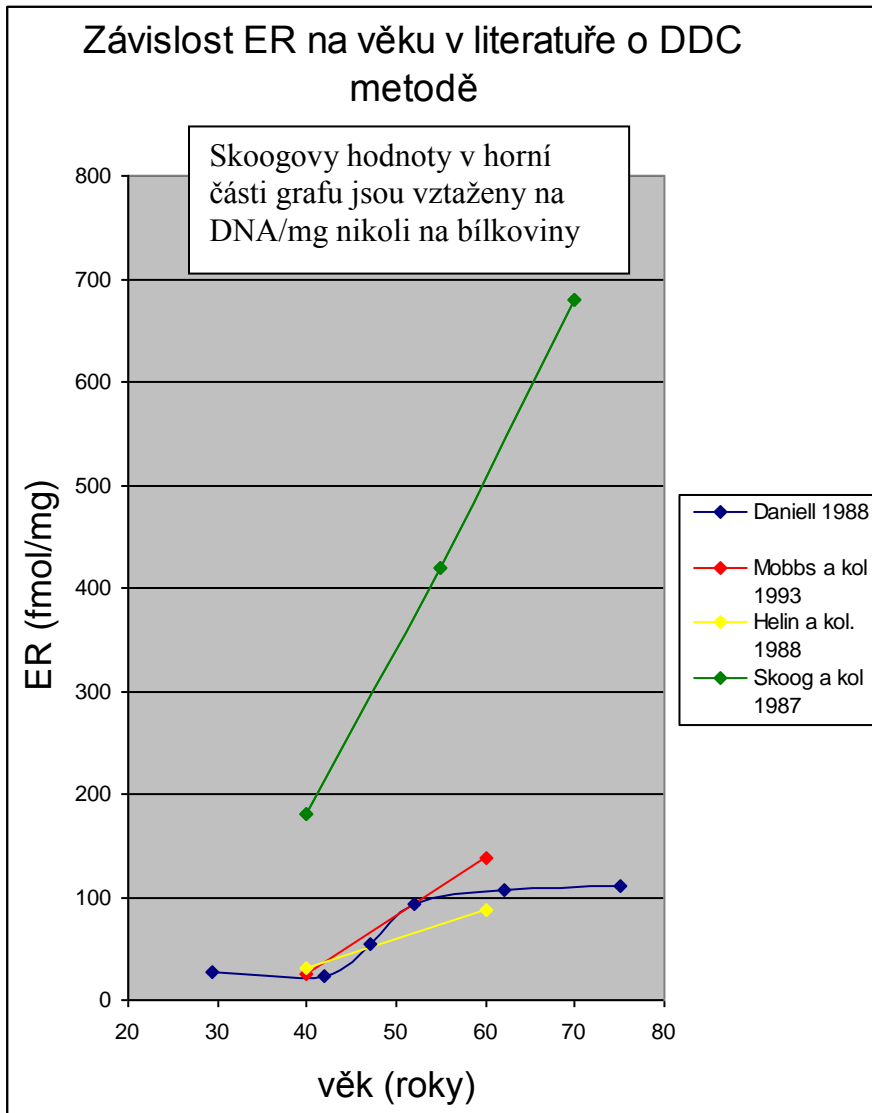


V diplomové práci studentky Horáčkové (1997) jsou uvedeny ještě další podrobnější údaje týkající se nárůstu koncentrace ER s rostoucím věkem patientek. Kutová (2008) např. tabulku z práce Daniell (1988) z diplomové práce Horáčkové nemohla do předchozích grafů zapracovat, neboť se netýká počtu ER (+) patientek, ale přesné koncentrace receptorů. Zvláštností je stagnace po 55. roce života.

V našem spojeném grafu č. 6 (= literárních údajů Horáčkové) je skokový nárůst ER u Daniella (1988) následovaný horizontalizací, avšak u Mobbse (1993) a Helina (1988) nejsou výsledky rozděleny do užších věkových kategorií, takže horizontalizaci po 50. až 60. roce není možno sledovat. Alespoň je možno říci, že hodnoty zjištěné Daniellem nejsou chybně změřeny, neboť se pohybují v rozmezí daném zbylými dvěma pracemi.

Co se týče počtu patientek zahrnutých do studií jednotlivých autorů, pak Skoogův soubor zahrnoval 836 patientek, Mobbsův 5468 patientek, Daniellův 763 patientek a Helinův 116 patientek.

**Graf č. 6 Závislost ER na věku pacientek**



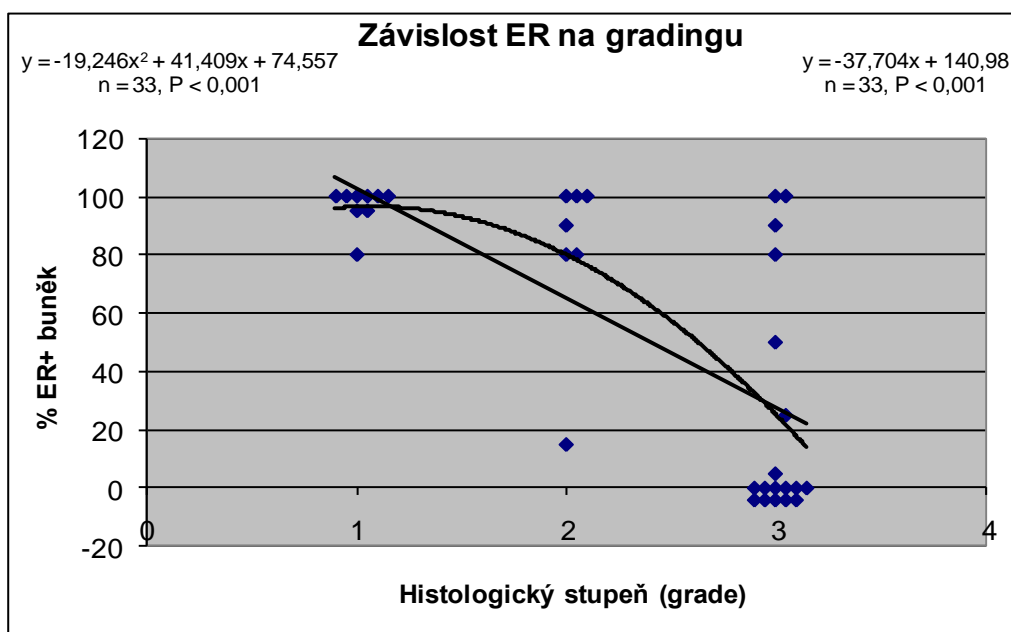
Studentka Karásková (2008) ve své bakalářské práci zpracovávala výsledky s ohledem na histologický stupeň (GRADE) nádorů vyšetřených na ER imunohistochemicky v laboratoři v Kolíně. „Grading” porovnávala s věkem a hodnotou ER (%). Z jejích grafů lze pozorovat značnou závislost % ER (+) buněk v nádoru na GRADEu.

Pacientky s nádorem G1 mají ER pozitivní v rozmezí 80 - 100 % buněk. G2 dosahují hodnot ER vysokých i nízkých. Pacientky s nádory G3 vykazují

většinou ER negativní, vyšší hodnoty jsou jen ojedinělé. To bylo ve shodě s mezinárodní odbornou literaturou.

Zjištění závislosti ER na gradingu umožňuje porovnávání imunohistochemických laboratoří a kontrolu jejich přesnosti. Metody zjišťování závislosti ER na věku jsou vhodné pro kontrolu přesnosti laboratoře u biochemického cytosolového vyšetření nikoli imunohistochemického. (Hochmann – připravováno pro publikaci)

**Graf č. 7 Vliv histologického stupně nádoru na ER – modifikováno z bakalářské práce Karáskové 2008 (Hochmann – připravováno k publikaci)**



## **5.1.4 Zahraniční literární údaje vyhledané v rámci této diplomové práce**

### **5.1.4.1 Důkazy o závislosti steroidních receptorů na věku**

Jedna z námi prostudovaných prací zjišťovala vztah mezi věkem pacientek v době této diagnózy a expresí nádorových markerů ER, PR a dalších. Jejich množství bylo zjištěno – s využitím kvantifikace - enzymovou imunoanalýzou z evropské sbírky, která zahrnovala 3000 zmrazených vzorků primárních nádorů prsu a 300 vzorků benigní nádorové tkáně. Výsledky byly porovnávány s údaji o ER a PR, které byly hlášeny na SEER registru shromažďujícím 83541 pacientek kterým byla diagnostikována rakovina v letech 1992-1997.

Nárůst koncentrace ER v nádorové tkáni u pacientek od 30 do 80 let se odrážel v 10krát nižším nárůstu v normální tkáni prsu až k 60. roku života. Potom došlo k rychlejšímu nárůstu a koncentrace dosáhla téměř 25násobný rozdíl mezi maligní a benigní nádorovou tkání až k 80 roku života.

Markery jako PR, které jsou indukované pomocí ER byly nadměrně exprimovány v nádorech které byly podobné benigní prsní tkáni ale na rozdíl od ER zde nebyl nárůst s věkem. (Quong a kol. 2002)

Zatímco údaje v registru SEER demonstrovaly, že nárůst incidence nádorů prsu po 50. roce života je ve všech etnických skupinách omezen hlavně na nádory, které jsou ER pozitivní, jimi posuzované pacientky vykazují překvapivý nárůst rizikovějších ER (+) a PR (-) nádorů prsu, který se zvyšuje po 50. roce.

Pro expresi PR indukovatelnou pomocí ER bylo zásadní, že se u ER (+) nádorů exprese PR ztrácela s věkem a tento funkční defekt koreloval se zvýšeným obsahem markerem oxidačního stresu P-Erk5.

Tato zjištění dávají podporu dvěma hypotézám:

1) chybně regulovaná exprese ER podporuje věkově specifický nárůst incidence nádorů prsu po 50. roce života a

2) oxidační stres a ztráta vazby SP1 k DNA může přispívat k rostoucí incidenci více rizikových ER-pozitivních a PR-negativních nádorů prsu s věkem



(Quong a kol. 2002). Jelikož v případě jejich enzymoimunoanalýzy (EIA) nejde o imunohistochemii ale o vyšetření cytosolu můžeme jejich závěry porovnávat s našimi výsledky (DCC).

Také Clark a kol.(1984) uvádí, že starší ženy s nádorem prsu byly spíše (pravděpodobněji) ER-pozitivní než mladší ženy.

Když byl analyzován věk pacientek spolu s menopauzálním stavem, jako hlavní determinanta nárůstu koncentrace ER byl zjištěn věk pacientek.

Když byl analyzován odděleně věk a menopauzální stav pacientek v souvislosti s PR, nebyl nalezen žádný vztah mezi PR a věkem nebo menopauzálním stavem.

Když ale byly srovnávány pacientky stejného věku, premenopauzální ženy měly vyšší koncentraci PR než postmenopauzální, což nejspíš odráželo estrogeny zprostředkovanou syntézu PR.

Také v jiné práci bylo zjištěno, že průměrné hodnoty ER postupně narůstaly s věkem. Premenopauzální pacientky vykazovaly nižší průměrné hladiny ER než peri a postmenopauzální pacientky téhož věku. Naproti tomu – hladiny PR byly podobné v různých věkových skupinách.

Tyto výsledky by mohly být způsobeny nedostatečnou stimulací nádorových buněk prostřednictvím dráhy ER. Usuzuje se, že obsah steroidních receptorů měřený běžně používanou metodou využívající značeného ligandu může odrážet biologické vlastnosti nádorových buněk stejně tak jako může odrážet vlivy vyvolané nenádorovými faktory např. hladinami pohlavních hormonů. (Wilking 1989)

U 146 černošských žen s rakovinou prsu byly hodnoceny cytosolické ER a PR receptory za účelem určení, zda se distribuce ER a PR liší od bělošské rasy.

Výsledky ukázaly následující trendy, které byly podobné jako zprávy z jiných institucí:

1) Postmenopauzální pacientky a primární nádory ukázaly vyšší ER pozitivitu než premenopauzální pacientky a metastázy.

Když byly srovnávány zprávy ohledně bělošské populace z jiných institucí, byly pozorovány statisticky významné odlišnosti – jako nízký výskyt ER pozitivních (46 %) a vysoký výskyt ER negativních (42 %) pacientek. (Mohla S. 1982), (Chen a kol. 1994)

## **6 Praktická část**

### **6.1 Materiál a metody**

V hradeckém, pardubickém a náchodském souboru jsme provedli analýzu zastoupení hodnot ER a PR. Toto hodnocení se vztahovalo na různé věkové skupiny, ale především na skupinu pre- a postmenopauzálních žen - tedy přibližně na věk pod 50 a nad 50 let.

Tyto výsledky steroidních receptorů v karcinomech prsu pocházely z laboratoře hradecké a z laboratoře pardubické. Pardubická laboratoř zpracovávala vzorky téměř jen z Pardubic a Chrudimi, kdežto hradecká sloužila pro větší počet nemocnic – především Hradec Králové, Náchod a Hořice. Z důvodu zjednodušení problematiky jsme v databázi z hradecké laboratoře zpracovali jen výsledky označené jako C50 a nebrali jsme v úvahu výsledky označené starším kódem. Co se týče hodnocení pozitivity a negativity hodnot ER a PR, jako rozhraní pozitivity jsme využívali hodnotu 10 fmol/mg – v případě obou laboratoří.

V souboru hradecké laboratoře byly získány cytosolové hodnoty ER a PR v karcinomech prsu od 657 pacientek ve věku od 28 do 93 let. Součástí tohoto souboru byly i náchodské, broumovské, hořické a později i litomyšlské, ústecké, pardubické a chrudimské pacientky, které jsme zahrnuli do výpočtů.

V souboru z pardubické laboratoře byly data 147 pacientek (pardubické a chrudimské) ve věku od 31 do 87 let. Samotný náchodský soubor vykazoval 140 pacientek od 39 do 92 let.

### **6.1.1 Výpočet frekvence výskytu nádoru v závislosti na věku**

V souboru seřazeném podle věku jsme za sloupec věkových hodnot vložili prázdný sloupec a do něho jsme k nejmladší pacientce vložili číslo 1. Pod něj jsme vložili vzorec, ve kterém k číslu nad tímto novým políčkem byla přičtena další jednička. Tento vzorec jsme pak překopírovali do celého sloupce. Tedy v políčku např. C8 bylo napsáno  $+ C7+1$ . Pak jsme sestrojili z tohoto sloupce a z před ním stojícího sloupce věku graf závislosti pořadí na věku. Na vzniklé křivce jsou esovité úseky, jejichž horizontálnější části znamenají, že přírůstek počtu pacientek je v tom věku jen malý. Nás především zajímalo (při konečných revizích) kolik pacientek je v 5-letém období v různých nemocnicích (např. pro rozhodnutí, že budou vypočítávány 21-členné nebo naopak 91-členné mediány ER).

V programu EXCEL jsme seřadili pacientky podle věku následujícím způsobem: Vzali jsme všechny údaje do bloku od sloupce např. A až Z a dále jsme použili následující příkazy → Data → seřadit → seřadit podle sloupce s hodnotami věku → vzestupně → OK.

### **6.1.2 Výpočet překrývajících se věkových mediánů ER a PR**

V souboru seřazeném podle věku jsme vytvořili pětileté mediány ER, při čemž jsme začali od věku 28 a za každou pětiletkou vložili nový řádek. Jestliže data, ze kterých jsme chtěli získat medián, byla např. ve sloupci W a jestliže jsme je chtěli zapsat do políčka ve sloupci X, potom klepnutím na volné políčko ve sloupci X → fx → medián → OK → se objevilo v novém okně černé rozmezí sloupce dat X nad políčkem o které se jedná → přepsali jsme v černém políčku souřadnice sloupce tak, aby se jednalo o sloupec W a příslušnou pětiletku → OK a objevil se příslušný pětiletý medián. Tímto způsobem jsme pokračovali až do vytvoření poslední možné pětiletky.

Ve sloupci Y jsme stejným postupem vytvořili pětileté mediány věku. Graf jsme sestrojili tak, že oba dva sloupce s mediány věku a mediány ER jsme

celé vzali do bloku → menu → vložit → graf → typ grafu – bodový nespojený → název grafu → popisy os → dokončit.

Celou tabulku z listu 1 jsme vzali do bloku a překopírovali ji do listu 2. Na této kopii v novém listu jsme vymazali čísla ze sloupců X a Y a také graf. Nyní jsme použili postup analogický jako na listu 1, ale tak, že pětiletky byly 29 – 33 (včetně 33), 34 – 38 (včetně 38), 39 – 43 atd. a vytvořili jsme nový graf. Poté na listu 3 totéž, jen s pětiletkami 30 – 34, 35 – 39 až do nejvyšší možné pětiletky. Pak menu → vložit → list – a vše jsme zopakovali na 4. listu. Totéž analogicky na 5. listu – od 31. roku.

Pak jsme vždy klepnuli myší na jeden z grafů → CTRL C a přesunuli se na 6. list → CTRL V a tímto způsobem jsme přenesli na tento list všechny grafy. Dále levým tlačítkem dvojklik na libovolný bod v prvním grafu – vyskočilo okno, ve kterém jsme vybrali např. červenou barvu např. ve všech grafech nebo jen v prvním grafu v závislosti na našich záměrech.

Dále jsme levým tlačítkem klikli na libovolný graf a dali jsme příkaz CTRL C a na nové místo v tabulce a pak jsme jej vložili pomocí CTRL V – objevil se překopírovaný graf na novém místě. Stejně jsme zkopírovali i další grafy, ale místo nového místa v tabulce jsme klikli na již překopírovaný graf a poté CTRL V – v grafu se objevily nové body. Takto jsme překopírovali všechny grafy do sebe a výsledný graf jsme předběžně nazvali Spojené grafy. A analogicky jsme postupovali i v případě PR.

### **6.1.3 Výpočet věkových mediánů ER a PR upřednostňujících počet pacientek místo věku**

Metodou, která umožňuje rychlejší orientaci, je metoda např. 21-členných překrývajících se mediánů, která má ale tu nevýhodu, že nerespektuje roky.

Vytvořili jsme ji tím způsobem, že jsme kliknuli na dolní políčko vedle sloupce hodnot, které které jsme zpracovávali. Dále následovalo: fx → medián → vzali jsme do bloku řádky pro 21 pacientek počínaje nejposlednější z nich směrem nahoru → OK, objevilo se černé rozmezí sloupce dat nad políčkem, o které se jednalo a přepsali jsme v černém políčku souřadnice sloupce tak, aby se jednalo o 21 řádkový blokovaný sloupec zpracovávaných hodnot → OK a objevil se příslušný 21-členný medián.

Na vytvořenou hodnotu mediánu jsme kliknuli → CTRL C a potom vzali do bloku celý prázdný sloupec od vzniklé hodnoty mediánu směrem nahoru. Takto jsme vytvořili 21-členné mediány věku. Stejným způsobem jsme vytvořili 21- členné mediány ER. Následně jsme sestrojili i graf jako v předcházející podkapitole. Takto jsme postupně vytvořili mediány a následně i grafy pro hodnoty PR.

Počet členů (pacientek) jsme volili především tak, aby uprostřed věkového období výskytu nádorů byl přibližně stejný jako u 5-letého mediánu – tedy aby (alespoň uprostřed grafu) tvar vzniklého vlnovitého průběhu závislosti byl co nejpodobnější grafu 5-letých mediánů.

To bylo možno odhadnout z grafů kumulativní četnosti. Ale došli jsme k tomu empiricky – tak, že jsme se snažili zvolit takový počet členů pro medián, aby vzniklá oscilující křivka začínala ve 40 letech a končila v 80 letech – jak u velmi početného souboru hradecké laboratoře – tak u výrazně menšího souboru pardubické laboratoře. Nakonec jsme použili kompromis mezi těmito přístupy, ale udělali jsme i grafy s méně početnými mediány, které jsme ale zařadili pouze do kapitoly Příloha.

V těchto grafech upřednostňujících počet pacientek je množství bodů daleko větší než v grafech upřednostňujících věk. Je to proto, že každá pacientka je centrem skupiny, ze které se vypočítává medián (kromě pacientek nejstarších a nejmladších).

#### **6.1.4 Proložení přímek věkovými závislostmi receptorů**

Jelikož věkový nárůst hodnot např. ER nebyl přímkový, ale exponenciální, upřednostňujeme grafy s logaritmickou osou y, neboť umožňují u exponenciálních hodnot proložit přímkou.

## **7 Výsledky**

### **7.1 Závislost frekvence výskytu nádorů na věku**

U pardubického souboru křivka znázorňující frekvenci výskytu nádoru má menší tendenci narůstat přibližně před 40. a po 75. roce života. Tedy menší nárůst počtu pacientek odpovídá oblasti rozkolísanosti v grafu věkové závislosti 5-letých mediánů ER – co se týče velmi starých postmenopauzálních pacientek od 75 až 80 let a relativně nízkých hodnot ER u premenopauzálních žen.

Z tohoto grafu je navíc patrné, že u pardubického souboru je od 40 do 60 let nárůst počtu pacientek přibližně 20 za 10 let, tzn. 10 za 5 let. Je tedy menší než od 60 do 75 let (20 pacientek za 5 let). Takto nápadné výkyvy těsně po menopauze v dalších souborech nejsou.

V grafu pacientek z Hradce a okolí je horizontálnější část na esovitě křivce vidět kolem 30. až 40. roku (nárůst počtu 30 pacientek za 10 let) a od 75 let (přibližně 40 za 5 let).

Nárůst počtu pacientek od 40 do 50 let je přibližně 50 za 5 let, od 50 do 75 let je nárůst vyšší – 100 pacientek za 5 let. Po 75. roce je nárůst počtu pacientek opět menší – v průměru 40 pacientek za 5 let.

V grafu pouze hradeckých pacientek je horizontálnější část křivky patrná mezi 30 a 40. rokem a poté po 75. roku života – odpovídá to menšímu počtu pacientek tohoto věku a po 75. roce opětovné rozkolísanosti hodnot v grafu věkové závislosti ER - u nejmladších.

Od 40. do 75. roku graf ukazuje nárůst počtu pacientek 50 za 5 let. Od 30 do 40 let činí přibližně 20 za 10 let a od 75 let je nárůst opětovně nižší – odpovídá přibližně 20 pacientkám za 5 let.

V grafu náchodských pacientek je nejprve viditelné, že mladší než 40 leté pacientky se tam prakticky nevyskytují – na rozdíl od ostatních souborů. Dále je patrný snížený nárůst křivky až před 90. rokem s prudším nárůstem frekvence výskytu kolem 70. roku. Pacientky jsou tedy v průměru asi o 5 let starší než v ostatních souborech.

Počáteční a konečná horizontalizace tam není. V nehorizontalizované části je tedy asi 140 pacientek stejně jako v nehorizontalizované části pacientek pardubického souboru. Při porovnání se spojeným grafem 5-letých mediánů je nejmladší věk tou oblastí, kde je největší rozkolísanost ER.

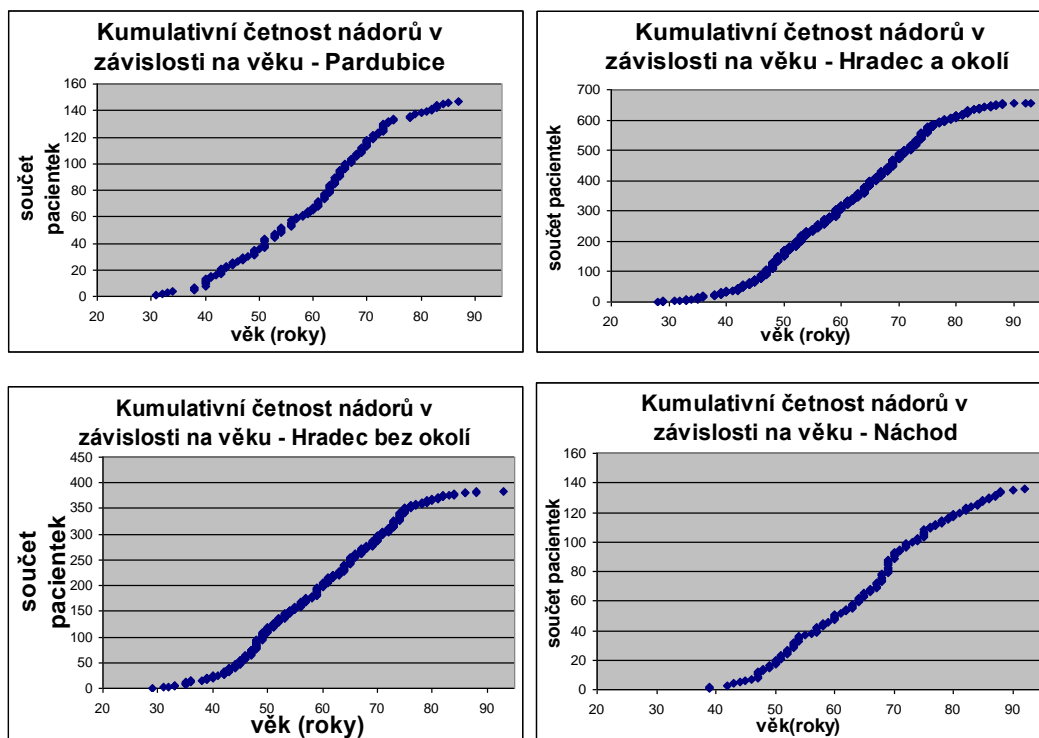
Od 45 do 85 let je nárůst v průměru 30 pacientek za 10 let, přibližně stejný po celých 40 let - tedy 15 za 5 let. Jestliže jsme se pokusili hledat zvýšení výskytu nádorů analogické pardubickému souboru, byla by nižší frekvence u náchodských pacientek od 50 do 65 let a vyšší frekvence od 65 do 80 let (znovu o 5 let výše než u pardubických).

Následující tabulka tedy ukazuje, kolik pacientek v sobě zahrnuje 5-letý medián v různých nemocnicích ve věku nejvyšší frekvence vzniku nových nádorů.

Tabulka č. 1 Závislosti frekvence výskytu nádorů na věku

<b>Nemocnice</b>	<b>Stáří pacientek</b>	<b>Počet pacientek v 5-letém věkovém období</b>	<b>Počet pacientek v grafech mediánů nerespektujících přesně 5-leté období</b>
<b>Pardubice</b>	<b>40-60 let</b>	<b>10</b>	<b>21</b>
	<b>60-75 let</b>	<b>20</b>	<b>21</b>
	<b>40-75 let</b>	<b>15</b>	<b>21</b>
<b>Hradec a okolí</b>	<b>50-75 let</b>	<b>100</b>	<b>91</b>
<b>Hradec samotný</b>	<b>40-75 let</b>	<b>50</b>	<b>91</b>
<b>Náchod</b>	<b>40-60 let</b>	<b>10</b>	<b>21</b>
	<b>60-75 let</b>	<b>20</b>	<b>21</b>
	<b>45-85 let</b>	<b>15</b>	<b>21</b>

Grafy č. 8-11 Závislosti frekvence výskytu nádorů na věku



## 7.2 Globální posouzení výsledků receptorů v hradecké a pardubické laboratoři

Při porovnání výsledků hradecké a pardubické laboratoře jsme zjistili, že u pardubického souboru byly vyjimečně nalézány nulové (= záporné) hodnoty ER, kdežto u hradeckého bylo záporných výsledků z relativního pohledu mnohem víc. Přesto naopak pozitivní výsledky dosahovaly v hradecké laboratoři přibližně dvojnásobně vyšších koncentrací (fmol/mg) než v pardubické. Výsledky těchto extrémních hodnot však nedávají komplexní pohled na tyto laboratoře a je vhodné to doplnit následujícími přístupy.



## **7.3 Posouzení kvalitativních výsledků receptorů (+) a (-) v různých nemocnicích**

### **7.3.1 Celkový přehled**

Procenta pacientek s ER (+) byla v pardubické laboratoři nižší než v hradecké, ale u PR (+) tomu bylo naopak. Příčina však již nemusí být laboratorní, ale např. i etnická – respektive obojí. Výsledky jsou sumarizovány v následujících tabulkách:

Tabulky č. 2-5 Posouzení receptorů v pardubické, hradecké a náchodské nemocnici

#### **Zastoupení ER (+) A PR (+) pacientek v Pardubicích**

<b>Věk (roky)</b>	<b>Počet ER(+) pacientek</b>	<b>% ER(+) pacientek</b>	<b>Počet PR(+) pacientek</b>	<b>% PR(+) pacientek</b>	<b>Součet pacientek</b>
<b>Pod 50</b>	<b>21</b>	<b>58,3</b>	<b>24</b>	<b>66,7</b>	<b>36</b>
<b>Nad 50</b>	<b>84</b>	<b>75,7</b>	<b>66</b>	<b>59,5</b>	<b>111</b>

#### **Zastoupení ER (+) A PR (+) pacientek v Hradci a okolí (Náchod, Ústí, Svitavy, Litomyšl, Hořice)**

<b>Věk (roky)</b>	<b>Počet ER(+) pacientek</b>	<b>% ER(+) pacientek</b>	<b>Počet PR(+) pacientek</b>	<b>% PR(+) pacientek</b>	<b>Součet pacientek</b>
<b>Pod 50</b>	<b>114</b>	<b>67,1</b>	<b>93</b>	<b>54,7</b>	<b>170</b>
<b>Nad 50</b>	<b>381</b>	<b>78,2</b>	<b>224</b>	<b>46</b>	<b>487</b>

#### **Zastoupení ER (+) A PR (+) pacientek v Hradci bez okolních nemocnic**

<b>Věk (roky)</b>	<b>Počet ER(+) pacientek</b>	<b>% ER(+) pacientek</b>	<b>Počet PR(+) pacientek</b>	<b>% PR(+) pacientek</b>	<b>Součet pacientek</b>
<b>Pod 50</b>	<b>79</b>	<b>67</b>	<b>62</b>	<b>52,5</b>	<b>118</b>
<b>Nad 50</b>	<b>205</b>	<b>77,1</b>	<b>128</b>	<b>48,1</b>	<b>266</b>

#### **Zastoupení ER (+) a PR (+) pacientek v Náchodě**

<b>Věk (roky)</b>	<b>Počet ER(+) pacientek</b>	<b>% ER(+) pacientek</b>	<b>Počet PR(+) pacientek</b>	<b>% PR(+) pacientek</b>	<b>Součet pacientek</b>
<b>Pod 50</b>	<b>15</b>	<b>75</b>	<b>13</b>	<b>65</b>	<b>20</b>
<b>Nad 50</b>	<b>93</b>	<b>80,2</b>	<b>61</b>	<b>52,6</b>	<b>116</b>

## **Pardubice**

V tabulce s pardubickými pacientkami je patrné, že u premenopauzálních pacientek – tedy mladších 50 let je vyšší výskyt ER (+) nádorů (58 %) než ER (-). Stejně tak je v této věkové skupině pacientek více PR pozitivních nádorů (67 %) než PR negativních.

U pardubických postmenopauzálních žen (tedy přibližně) nad 50 let výrazně převažuje počet ER (+) pacientek (75 %) nad ER (-). Co se týče zastoupení pacientek s PR (+) - pak podobně jako u premenopauzální skupiny zde převažují PR (+) nádory (59 %) nad PR(-). U PR (+) tedy došlo k věkovému poklesu – i když ne pod 50% pacientek.

## **Hradec a okolí**

Ve složeném souboru zahrnujícím pacientky z Hradce a okolí je u žen v premenopauzálním věku převažující počet ER (+) pacientek (67 %). Také počet PR (+) (55 %) pacientek je vyšší než PR (-).

Nad 50 let věku je patrný velmi nápadně vyšší počet ER (+) pacientek, který dosahuje 78 %. V tomto případě na rozdíl od pardubické laboratoře u postmenopauzálních pacientek převažuje počet žen s PR (-) nádory, kde je procentuální zastoupení PR (+) nádorů pouze 46 %. Věkový pokles PR ale není u hradecké laboratoře nápadnější, neboť premenopauzální procento PR (+) je v hradecké laboratoři nižší než v pardubické.

## **Hradec bez okolních nemocnic**

U pacientek vyšetřovaných i léčených výhradně v hradecké nemocnici je před nástupem menopauzy stejně jako u pardubického souboru opět vyšší zastoupení ER (+) (67%) a v tomto případně je počet ER pozitivních pacientek opět výrazně vyšší než v Pardubicích. V této skupině pacientek mírně převažuje počet PR (+) (53 %) nad PR (-). Přibližně jde o procenta shodná jako když byly zahrnuty i okolní nemocnice - stejně jako u následujících postmenopauzálních pacientek.

U pacientek starších 50 let je vidět opět vyšší počet ER (+) pacientek (77 %). Nejsou zde příliš významné rozdíly mezi počty PR (+) a PR (-) pacientek - počet PR (+) je jen o něco málo nižší (48 %) než PR(-).

### **Náchod**

U náchodských pacientek, kterých bylo vyšetřováno podstatně méně, je situace u premenopauzálních žen obdobná. Počet ER (+) (75 %) nejvíce ze všech nemocnic přesahoval počet ER (-). A také počet PR (+) (65 %) převažoval nad PR(-).

U většího počtu postmenopauzálních žen procenta výskytu ER (+) byla velmi výrazně vyšší (80 %) než ER (-). Počet PR (+) a (-) se příliš nelišil. PR (+) dosáhl 53 %.

V Náchodě jsou ER nejvyšší – takže trochu převyšují i hradeckou nemocnici, v jejíž laboratoři byly vyšetřeny. Ale hlavně jsou tam vyšší PR než v souboru pouze hradeckých pacientek – a to u premenopauzálních tak značně, že to dosahuje téměř k pardubickému procentu premenopauzálních PR (+). Věkový pokles PR (+) v náchodském souboru je největší ze všech nemocnic (12,4%).

### **7.3.2 Rozdíly mezi nemocnicemi v citlivosti vyšetření ER (v počtu ER (+) pacientek)**

Při výsledném shrnutí je důležité vědět, že obě laboratoře zjistily značnou převahu ER (+) pacientek nad ER (-). Jelikož však postmenopauzálních pacientek je přinejmenším 3x více než premenopauzálních pacientek, tak je vhodné posuzovat citlivost laboratoří podle procenta postmenopauzálních ER (+). V tom případě je téměř shoda mezi Pardubicemi a Hradcem samotným (rozdíl 1,5%).

Postmenopauzální pacientky v Náchodě vykazovaly také vyšší počty ER (+) nádorů – přestože byly vyšetřeny ve stejné laboratoři jako hradecké (snad geograficko-etnický rozdíl).

### **7.3.3 Rozdíly mezi nemocnicemi v citlivosti vyšetření PR (v počtu PR(+) pacientek)**

U obou laboratoří byly nalézány vyšší počty PR (+) premenopauzálních pacientek než PR (-). Ve všech nemocnicích však tato převaha nebyla příliš výrazná. Také byly zjištěny vyšší počty PR (+) u premenopauzálních pacientek než u postmenopauzálních pacientek, což se objevilo ve všech nemocnicích.

Jestliže z hlediska citlivosti laboratorního postupu budeme hodnotit pouze většinové skupiny pacientek – tedy jenom postmenopauzální, tak nejvíce postmenopauzálních PR (+) pacientek bylo v Pardubicích (59,5%). Hradec samotný měl jen 48,1% postmenopauzálních PR (+) a Náchod 52,6% PR (+).

### **7.3.4 Rozdíly mezi nemocnicemi ve výraznosti vlivu menopauzy na kvalitativní výsledky receptorů**

Co se týče rozdílů v zastoupení pacientek ER (+) a ER (-) v závislosti na menopauze v jednotlivých laboratořích, tak u všech souborů je po příchodu menopauzy evidentní převaha ER (+) pacientek nad ER (-) pacientkami. Tato převaha je nejvyšší u pardubických pacientek (17,4%) a nejmenší u náchodských (5,2%).

Počty PR (+) pacientek jsou u všech laboratoří vyšší v premenopauzálním věku než počty PR (-) pacientek, kdežto po menopauze je jejich počet nižší. Rozdíly mezi laboratořemi jsou řádově v jednotkách procent. Největší rozdíl mezi premenopauzálními a postmenopauzálními počty PR (+) pacientek je v Náchodě (12,4%), Pardubice jsou na druhém místě (7,2%). Nejnižší rozdíl mezi počtem premenopauzálních a postmenopauzálních PR (+) má Hradec samotný (4,4%).

## **7.4 Posouzení kvantitativních hodnot ER a PR z hlediska spojitého (nerozčleněného) věku**

### **7.4.1 Závislost ER na věku**

#### **7.4.1.1 Grafy upřednostňující věk (5-leté mediány)**

##### **Pardubice**

V souboru pardubické laboratoře jsou mediány ER těsně před menopauzou okolo 40 až 50 let mezi 10 a 15 fmol/mg. U nejmladších pacientek je vidět rozkolísanost mediánů ER z důvodu velmi malého počtu pacientek.

Těsně po menopauze po 55. roce se hodnoty zvyšují sice ostře, ale jen málo, výjimečně dosáhnou 40 fmol/mg. Tento skok je v nelogaritmickeém grafu dvojnásobný, ale lépe je vidět po zlogaritmování osy y (u pacientek z Hradce a okolí je až čtyřnásobný a u pouze hradeckých pacientek je až osminásobný). Výraznější než tento menopauzální nárůst je vlna nárůstu kolem 70. roku.

Po 75. roce jsou hodnoty značně rozkolísané, pravděpodobně kvůli velmi malému počtu takto starých pacientek. Tato rozkolísanost začíná opět poklesem kolem 75. roku a je velmi nápadně větší než rozkolísanost u nejmladších pacientek v tomto grafu.

##### **Hradec a okolí**

V souboru hradecké laboratoře, který je početnější, lze podle stáří charakterizovat nejprve skupinu premenopauzálních pacientek do 50 let – s mediány ER těsně před menopauzou většinou mezi 20 a 30 fmol/mg.

Těsně po menopauze po 55. roce věku se prudce zvedají hodnoty postmenopauzální skupiny mnohem výrazněji než u pardubického souboru – přibližně na 80 až 120 fmol/mg. Na rozdíl od pardubického souboru zde kolem 70. roku není vlnovitý nárůst (výrazná odlišnost křivek).

Starší část postmenopauzální skupiny je poměrně nehomogenní a objevují se v ní mediány většinou od 40 do 120 fmol/mg. Možná to je způsobeno malým počtem takto starých pacientek. Její mediány jsou většinou o něco vyšší než mezi 60. a 70. rokem. Tato rozkolísanost začíná poklesem

kolem 75. roku. Tím se trochu podobá velmi nespolehlivé rozkolísanosti na konci pardubického souboru.

### **Hradec bez okolních nemocnic**

Skupina pouze hradeckých pacientek vykazuje obdobné hodnoty těsně před menopauzou jako Hradec a okolí se stejným nárůstem těsně po menopauze po 55. roce. Zde je ale patrný větší nárůst k 70. roku, kde mediány dosahují až 120 fmol/mg, kdežto u předchozího souboru v tomto věku dosahují přibližně 90 fmol/mg. Okolo 75. roku opět nastává pokles jako při připojení okolních nemocnic.

### **Náchod**

V málo početném souboru náchodských pacientek je náznak skokového nárůstu těsně po menopauze po 55. roce, ale zaniká v ostatních vlnách. Kolem 60. roku se mediány blíží přibližně k 160 fmol/mg, v dalších letech nastává pokles k 65. roku, poté opět mírný nárůst k 70. roku, kde mediány dosahují přibližně 100 fmol/mg a následuje další pokles. Od 80. roku převládá značná neuspořádanost hodnot. Proložená přímka má mnohem mírnější nárůst než u předchozích souborů.

### **Společné shrnutí výsledků obou laboratoří :**

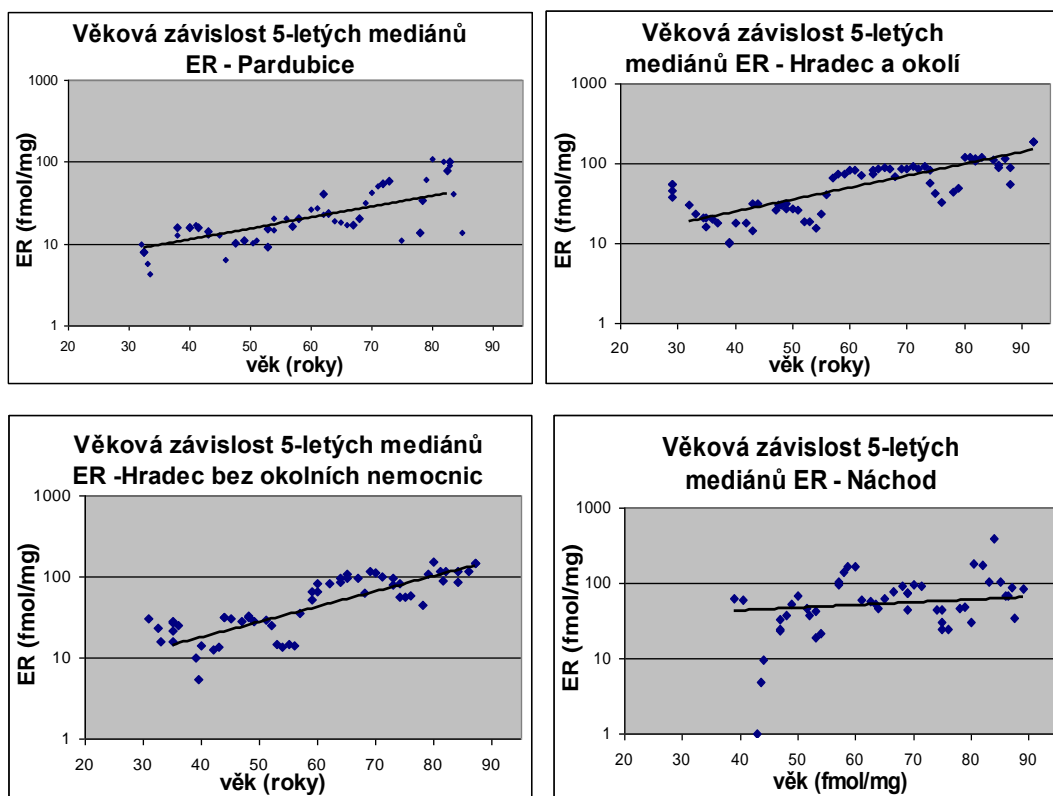
- 1) Menopauzální nárůst je u hradecké laboratoře mnohem nápadnější než u pardubické.
- 2) Hradecká laboratoř nepotvrdila přítomnost „pardubického“ poklesu ER mezi 60 a 70 lety.
- 3) Naopak u obou laboratoří je pokles ER v 75. roce, což ale může být společná náhoda – zvláště když je rozkolísanost způsobena malým počtem pacientek.
- 4) Potvrdila se rozkolísanost ER po 75. roce – v obou laboratořích.
- 5) Od 60 do 80 let ER stoupá v obou souborech, ale v hradeckém spíše jen nepatrně.
- 6) Náchodský soubor je natolik rozkolísaný, že je v některých aspektech nehodnotitelný, přestože má stejný věkový nárůst počtu pacientek jako pardubický soubor.

Věkový nárůst ER v Náchodě se jeví spíše jako pozvolný – pokud vůbec lze o nárůstu hovořit. Ale naopak u většího statistického souboru z našeho grafu vyplývá možnost hypotézy o skokovém nárůstu ER s příchodem menopauzy (graf pouze hradeckých pacientek – jak bez pacientek okolních nemocnic tak s nimi). Pardubické pacientky by byly někde mezi předchozími dvěma extrémy –nárůst ER s věkem je u něho nesporný – ale ne tak spolehlivě skokový těsně po menopauze (spíše jen náznak).

Pardubický nelogaritmický graf 5-letých mediánů ER ( graf č. 31 v Příloze) (ale i hradecký bez okolních nemocnic (č.33 v Příloze)) názorně dokumentuje, že věkový nárůst ER je exponenciální a že tedy přímkou je možno jím proložit až po jeho zlogaritmování.

Hradecký nelogaritmický graf 5-letých mediánů ER (graf č. 32 v Příloze) dokumentuje lépe než graf s logaritmickou osou y, že věkový nárůst ER je v 55 letech přibližně trojnásobný – což v případě logaritmické osy y lze vyčíst obtížněji. U sousedního pardubického grafu je tento „ skok ” stěží dvojnásobný – téměř neprůkazný. Před tímto „ skokem ” se zdá být v obou grafech velmi mírný pokles.

Grafy č. 12-15 Věkové závislosti ER upřednostňující věk pacientek



#### 7.4.1.2 Grafy upřednostňující počet pacientek místo věku

##### Pardubice

V pardubickém grafu 21-členných mediánů je těsně po menopauze mezi 50. a 60. rokem viditelné zvýšení ER podobně jako v souboru Hradce a okolí, ale je málo nápadné. V tomto zvýšení se oba statistické soubory shodují.

##### Hradec a okolí

Z porovnání pak vyplývá, že v hradeckém grafu 91-členných mediánů je především nevyhladitelné zvýšení ER mezi 50 a 60 lety. Jde o vliv menopauzy. V tomto zvýšení se oba statistické soubory shodují (i když u pardubického není zvýšení příliš nápadné). Naopak v jiných vlnách se neshodují. Proložené čáry mají ovšem přibližně stejný směr v hradeckém souboru i v pardubickém souboru – i když ne ve stejné výšce ER. V pardubickém grafu nastává pokles ER po 60. roce, kdežto u souboru Hradec s okolními nemocnicemi dochází k poklesu až po 75. roce.



Použitím grafu upřednostňujícího počet pacientek místo grafu upřednostňujícího věk se vyhladilo snížení kolem 75. roku.

### **Hradec bez okolních nemocnic**

V grafu 91-členných mediánů došlo překvapivě téměř k vymizení menopauzálního skoku pouze díky grafu upřednostňujícího počet pacientek před jejich věkem, ale v grafu 41-členných mediánů pouze hradeckých pacientek (graf č. 36 v Příloze) je vidět mírný pokles koncentrace ER těsně po menopauze před 55. rokem a prudký vzestup po něm. Vzestup je méně nápadný než u 5-letých mediánů a u Hradce samotného je vzestup opožděnější a mírnější než u Hradce s okolím. Také se tam zobrazil pokles po 75. roce života – na rozdíl od grafu 91-členných mediánů.

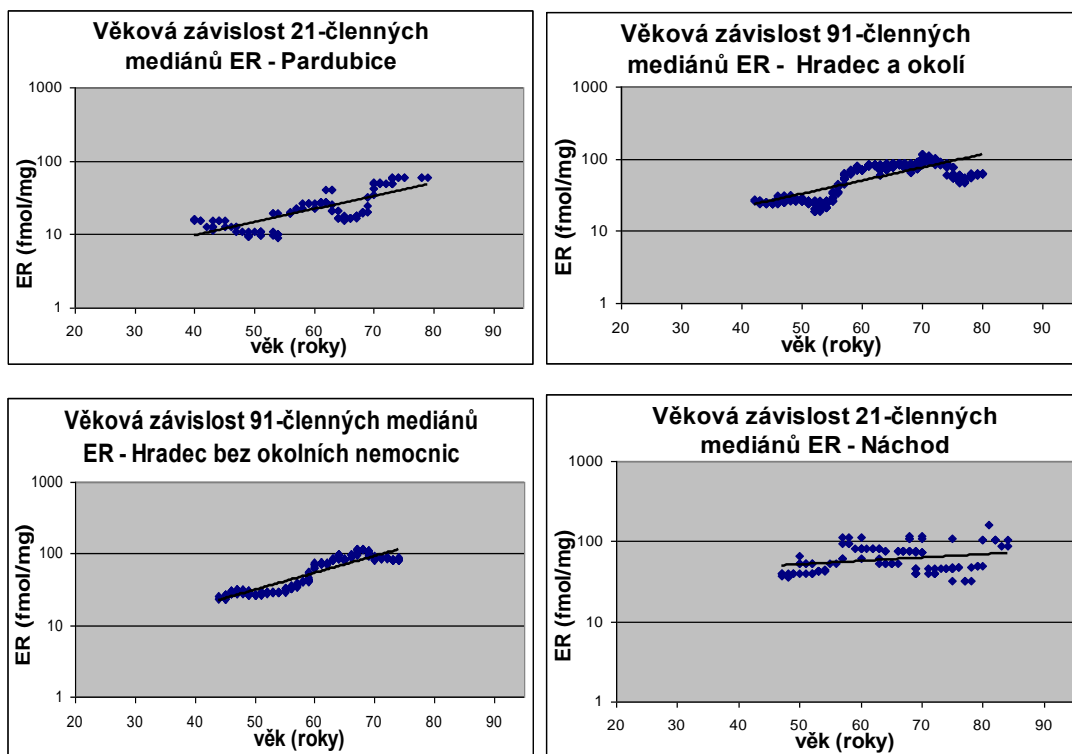
### **Náchod**

V semilogaritmickém grafu náchodských pacientek se nám nepodařilo získat vyhlazenou křivku, jako je tomu u výše zmíněných nemocnic. Velmi nápadný náznak nárůstu lze nalézt před 60. rokem, ale křivka je málo přehledná. V grafu 5-letých mediánů náznak skokového nárůstu v 55. roce těsně po menopauze sice nechyběl, ale jevil se jako naprosto nespolehlivý.

### **Společné shrnutí výsledků obou laboratoří:**

U grafů upřednostňujících počet se v porovnání s grafy upřednostňujícími roky vyhladila oblast nejvyššího věku. U 91-členných mediánů dokonce zmizela a graf se tak zkrátil. Sousední body se sdružovaly do jednoduché křivky, ale u Hradce samotného tím uměle vymizel nepopíratelný skokový nárůst v 55. roce. Zobrazil se v grafu 41-členných mediánů. Rozkolísanost ER náchodského souboru nebylo možné vyhladit ani tímto typem grafu.

Grafy č. 16-19 Věkové závislosti ER upřednostňující počet pacientek



Při porovnání spojeného grafu 5-letých mediánů s grafem 21-členných mediánů pardubické laboratoře je u obou grafů patrný mírný pokles hodnot ER před nástupem menopauzy, po 50. roce dochází postupně k nárůstu hodnot až k 60. roku, kde je nárůst ER přibližně trojnásobný oproti hodnotám v 50. roce. Mezi 60 a 70. rokem je vidět prudký pokles hodnot a po 70. roce je koncentrace ER až 70 fmol/mg. Na rozdíl od grafu 5-letých mediánů jsou okraje grafu s 21-člennými mediány vyhlazené bez rozkolísanosti hodnot, která je způsobena nejspíš malým počtem příliš starých nebo naopak mladých pacientek. Náznak skokového menopauzálního nárůstu ER je zřetelnější v grafu upřednostňujícím počet a stejně tak je mnohem lépe vyznačen pokles mezi 60. a 70. rokem při porovnání s grafem upřednostňujícím roky.

U grafů 5-letých a 91-členných mediánů hradeckého souboru je společný pokles hodnot ER po nástupu menopauzy a kolem 55. roku nárůst až k 60. roku, maximálních hodnot je dosaženo v 70. roce, což není u grafu 5-letých mediánů příliš patrné. U 41-členných mediánů pak nastává postupný pokles hodnot, kdežto u 5-letých mediánů je vidět výrazný růst hodnot k 80. roku

s následující rozkolísaností ( okraje těchto 5-letých mediánů nejsou spolehlivě vypovídající). Menopauzální skokový nárůst ER je přesněji vyznačen v grafu upřednostňujícím věk a to v grafu 41-členných mediánů, kde po prudkém poklesu hodnot těsně po menopauze po 50. roce ihned následuje prudký nárůst ER.

## **7.4.2 Závislost PR na věku**

### **7.4.2.1 Grafy upřednostňující věk (5-leté mediány)**

Co se týče námi vytvořených grafů, hradecký i pardubický soubor vykázal v tomto (málo obvyklém) statistickém přístupu věkový pokles PR.

To lze charakterizovat jako zpřesnění popisu věkové závislosti PR. Závislost je tedy klesavá a lze se domnívat, že zahraniční autoři uvádění v pracích školícího pracoviště lišící se v závěrech o věkové závislosti PR by došli ke shodě, kdyby použili námi prezentovaný statistický přístup.

### **Pardubice**

Co se týče pardubického souboru – premenopauzální pacientky vykazují hodnoty mediánů PR od 4 až po 46 fmol/mg.

U pardubického souboru můžeme sledovat u premenopauzálních pacientek po 35 letech prudký vzrůst koncentrace PR, který dosahuje kolem 45. roku života těsně před menopauzou 40 až 46 fmol/mg. Před 50. rokem je patrný pozvolný pokles, který se vztahuje až k 60. roku života - zde se hodnoty PR pohybují kolem 5 fmol/mg. Pokud bychom hledali změny těsně po nástupu menopauzy, které by odrážely skokové změny ER v 55. roce, tak mediány zde naznačují nejhlubší úsek výše jmenovaného poklesu PR.

U postmenopauzálních pacientek se mediány PR pohybují mezi 10 až 20 fmol/mg, jen u části pacientek jsou hodnoty PR mezi 30 až 40 fmol/mg. Toto se týká pacientek starších 80 let.

Přímka proložená celým věkovým rozpětím nejeví žádný věkový pokles ani vzestup. Avšak před 50. rokem jsou body častěji nad přímkou a po 50. roce jsou častěji pod přímkou.

### **Hradec a okolí**

U hradeckého souboru můžeme pozorovat výraznější pokles hodnot PR po 35. roku života – tedy opačný trend než u pardubických pacientek. Nejnižší hodnoty zde dosahují přibližně 7 fmol/mg.

Těsně před menopauzou (kolem 50 let) sledujeme mírný nárůst a poté postupný pokles mediánu PR až k hodnotám blízkých 1 fmol/mg v 55 letech. Toto minimum těsně po nástupu menopauzy je patrné i v pardubickém souboru. Avšak u hradeckých pacientek je extrémnější. Navíc jsou v tomto věku v souboru Hradce a okolí patrné nižší hodnoty PR než v pardubickém souboru.

Po 60. roce jsou hodnoty rozkolísané s poklesy a opětovnými nárůsty. Tedy nemůžeme jednoznačně říct, zda u postmenopauzálních žen PR s věkem vzrůstá či klesá.

Přímka proložená celým věkovým rozpětím však má zřetelně klesavou tendenci.

### **Hradec bez okolních nemocnic**

Po 35. roce je zde pokles a po 40. roce nárůst PR stejně jako v předchozím souboru. Ale pokud bychom hledali pokles PR v 55. roce – tak je v tomto souboru jen nepatrně naznačen, spíše zde není. V grafu pouze hradeckých pacientek - bez okolních nemocnic je patrný vzrůst mediánu PR těsně po menopauze po 50. roce až k hodnotě PR 20 fmol/mg a následný pokles s minimem po 70. roce života, který dosahuje hodnoty kolem 3 fmol/mg. V této oblasti jsou však hodnoty PR značně rozkolísané, takže dochází ke vzestupu na 5 až 15 fmol/mg.

Přímka proložená celým věkovým rozsahem u hradecké nemocnice samotné téměř neklesá.

### **Náchod**

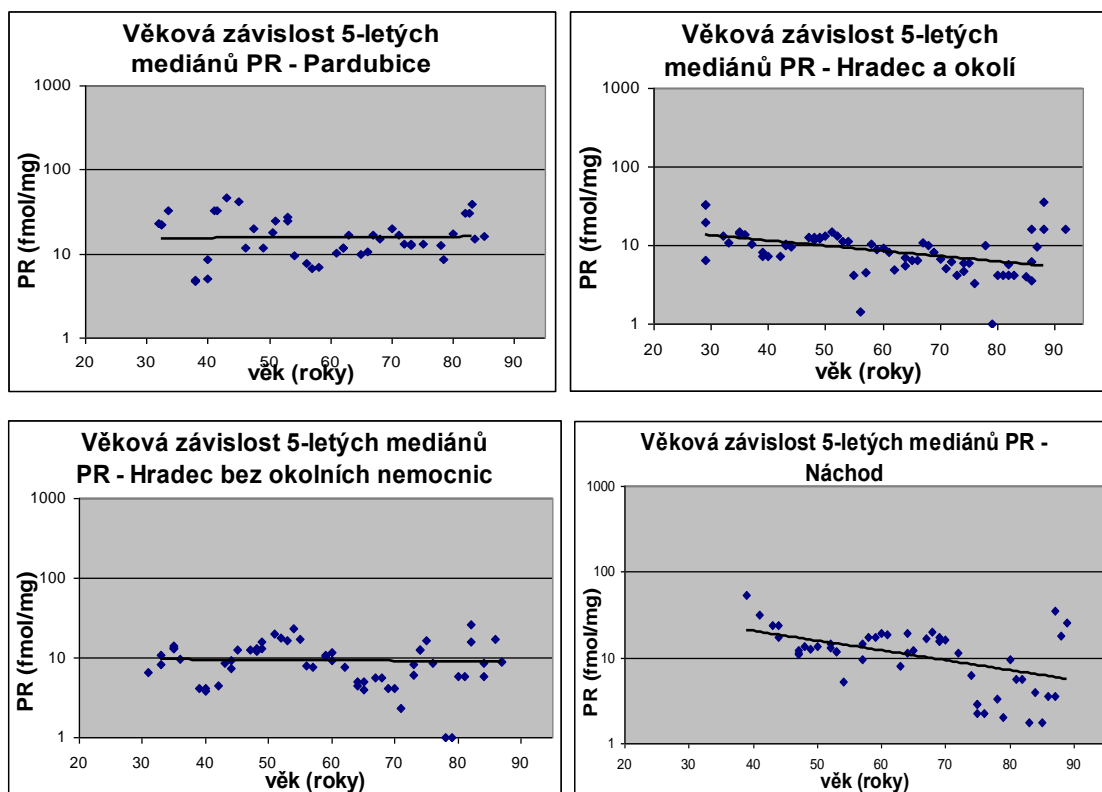
V grafu náchodských pacientek nelze dost přesně popsat změny hodnot PR v závislosti na věku. Lze říct, že maximálních hodnot PR (kolem 20 fmol/mg) je dosaženo kolem 65. roku, poté nastává pokles až k téměř nulové hodnotě PR. To, že vlny v náchodském souboru jsou převážně opačné než u hradeckých pacientek samotných je velmi poučné z hlediska toho, jak pouze

velmi opatrně můžeme věřit jen těm nejmarkantnějším závěrům z naší statistické práce. Je nutno připomenout, že hradecké i náchodské pacientky byly vyšetřeny ve stejné laboratoři.

Pokles PR těsně po menopauze kolem 55. roku je v náchodském souboru dobře naznačen.

Přímka proložená celým věkovým rozpětím u náchodských pacientek klesá nejvíce ze všech souborů s věkem.

Grafy č. 20-23 Věkové závislosti PR upřednostňující věk pacientek



### Společné shrnutí výsledků obou laboratoří:

U pre- i postmenopauzálních pacientek se vlny věkového nárůstu a poklesu v různých souborech spíše od sebe navzájem liší. Pokud bychom hledali u PR odraz změn ER kolem 55. roku, tak jsou zde jen v náznacích a např. u Hradce bez okolních nemocnic lze říci, že v 55. roce tam pokles PR spíše není. Proložené přímky jsou u dvou grafů horizontální a u dalších dvou grafů v závislosti na věku klesají.

### **7.4.2.2 Grafy upřednostňující počet pacientek místo věku**

#### **Pardubice**

V grafu 21-členných mediánů pardubického souboru od 40. roku těsně před menopauzou je vidět vzestup PR z původních 20 fmol/mg až k 43 fmol/mg, těsně po menopauze po 50. roce je evidentní prudký pokles až pod hodnotu 10 fmol/mg. Tento pokles trvá až do 60 let, takže jeho střed je v 55. roce.

Naopak po 60. roce nastává opětovný vzrůst k hodnotám 40 fmol/mg s následným poklesem hodnot PR. Okolo 70 let se hladina PR pohybuje pod hranici 20 fmol/mg.

Přímka proložená tímto souborem má zjevně klesající tendenci.

#### **Hradec a okolí**

Průběh je zde do 50 let téměř horizontální a pak je v 55. letech velmi výrazný pokles, který se vrací k proložené čáře v 60 letech. To vše se velmi podobá pardubickému souboru. Také vrcholy před 60. a 70. rokem jsou podobné jako u pardubického souboru.

V 91-členném grafu Hradce a okolí si můžeme povšimnout, že na rozdíl od grafu stejné laboratoře s 41-člennými mediány (graf. č. 41 v Příloze) vymizely body znázorňující počet pacientek před 40. rokem života, jelikož počet pacientek tohoto věku byl nižší. Vyhladila se také oblast prvního maxima hodnot s nástupem menopauzy kolem 50. roku, kde hladiny PR dosahují 13 fmol/mg.

První minimum je patrné těsně po menopauze po 55. roce života, kde PR dosahuje 1 fmol/mg v grafu 91-členných mediánů a 0,1 u 41-členných mediánů. Druhé maximum nastává po 60. roce – zde se koncentrace PR blíží k 12 fmol/mg s následujícím poklesem a třetí vlnu nárůstu hodnot vidíme po 65. roce s hodnotami PR 14 fmol/mg. V grafu 91-členných mediánů (na rozdíl od 41-členných) chybí rozkolísanost hodnot u pacientek kolem 80. let. Je zde vidět spíše postupný pokles hodnot PR.

Přímka proložená celým věkovým rozsahem má zjevně klesající tendenci v obou grafech.

### **Hradec bez okolních nemocnic**

V grafu 91-členných mediánů zcela vymizel pokles kolem 55. roku na rozdíl od souboru Hradec s okolními nemocnicemi. Ale snížením počtu členů mediánů se tam náznak poklesu objevil. Mnohem nápadnější jsou ale v grafu 41-členných mediánů náznaky poklesu kolem 65 a 70 let.

V grafu 41-členných mediánů (graf č. 42 v Příloze) pouze hradeckých pacientek je první vlna nárůstu kolem 50. roku těsně před menopauzou, kde koncentrace PR dosahují až 20 fmol/mg, což jsou hodnoty vyšší než u Hradce a okolí. Těsně po menopauze po 55. roce je patrný pokles k 3 fmol/mg s opětovným nárůstem až k 60. roku. Po 60. roce následuje opět pokles hodnot až k přibližně nulovým hodnotám. Třetí vlna nárůstu je viditelná okolo 73. roku života a dosahuje až 16 fmol/mg.

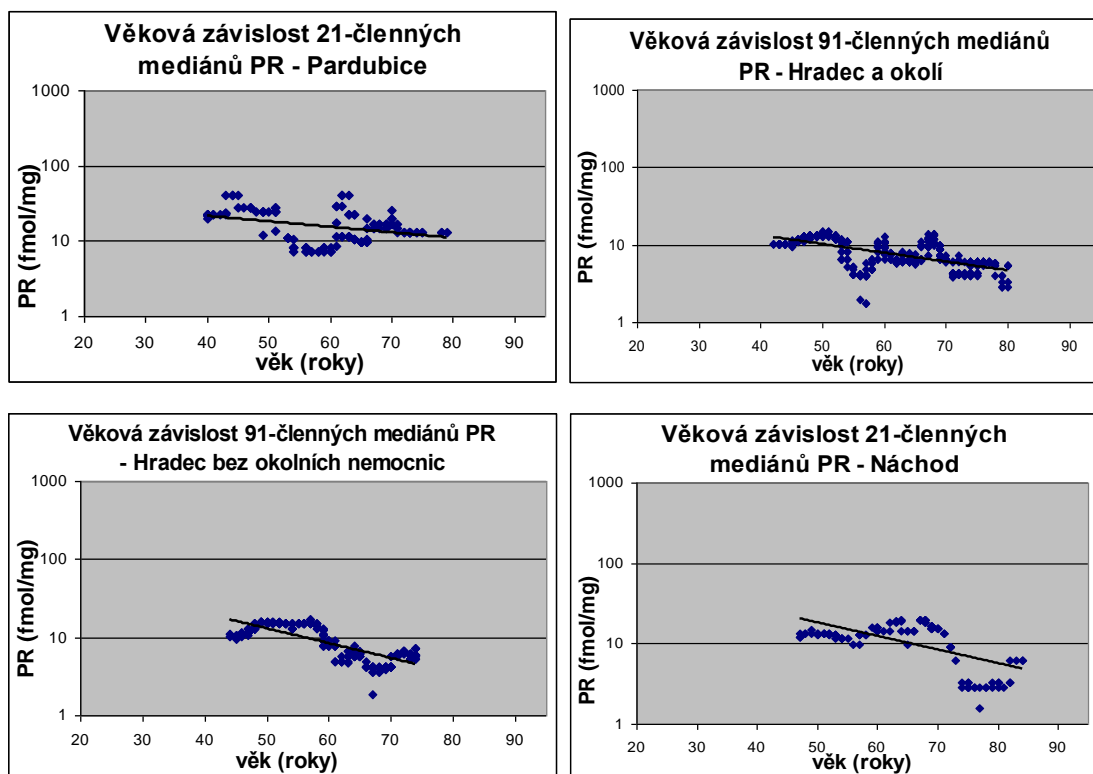
Přímka proložená celým věkovým rozmezím má opět zjevně klesající tendenci v obou grafech.

### **Náchod**

U náchodských pacientek je maxima PR dosaženo kolem 65. roku, kde koncentrace PR dosahuje téměř 20 fmol/mg. Před 70. rokem dochází k poklesu koncentrace až k 3 fmol/mg. Naopak v 55 letech zde prakticky chybí náznak poklesu – na rozdíl od ostatních souborů.

Přímka proložená celým věkovým rozmezím má opět zjevně klesavou tendenci.

Grafy č. 24-27 Věkové závislosti PR upřednostňující počet pacientek



### **Společné shrnutí výsledků obou laboratoří:**

Grafy pardubických pacientek a pacientek z Hradce a okolí se shodují v poklesu mediánů kolem 55. roku, naopak ve dvou zbývajících nemocnicích se pokles nevyskytuje. Nárůst hodnot po 60. roce je patrný u všech nemocnic, nejvýrazněji se však vyskytuje v Pardubicích a Hradci bez okolí.

Porovnáním pardubických grafů s 5-letými a 21-člennými mediány není ani v jednom z grafů výsledkem pravidelná křivka na rozdíl od ER. U 5-letých mediánů jsou okraje grafu velmi rozkolísané, od premenopauzálních vyšších hodnot PR je u obou grafů společný pokles hodnot po 50. roce, od 60. roku je patrná odlišnost obou grafů - zatímco u 21-členných mediánů je prudký nárůst hodnot až k 60 fmol/mg, u 5-letých mediánů toto nevidíme. Co se týče poklesu PR s nástupem menopauzy kolem 50. roku, tento pokles je výraznější v grafu upřednostňujícím počet pacientek oproti grafu upřednostňujícím roky.



U souboru Hradec a okolí je výsledkem grafu 91-členných mediánů vyhlazená křivka, zatímco u 5-letých mediánů je vidět větší neuspořádanost. V tomto případě je však správnější posuzovat graf 41-členných mediánů, kde pokles hodnot PR po 50. roce je mnohem výraznější než v grafu 5-letých mediánů, kde pokles není na první pohled patrný. Od 55 let k 60. roku je u 41-členných mediánů evidentní vlna nárůstu hodnot, u 5-letých mediánů tento nárůst chybí. Další vlna nárůstu se objevuje před 70. rokem s následujícím poklesem (v grafu 5-letých mediánů je nárůst pouze naznačen).

## **7.5 Porovnání nespojitých (věkově rozčleněných) hodnot z literatury s našimi**

### **7.5.1 Závislost ER na věku**

Je nutno říci, že spolehlivější než grafy průměrů jsou grafy mediánů. Vyplývá to nejen z logaritmicky - normálního statistického rozložení hodnot receptorů, ale i z toho, že naše grafy z průměrů obsahují více paradoxních tvarů vložených křivek. Ale i v grafech mediánů lze nalézt mnohé – následující nesrovnalosti:

Při použití časových intervalů dle Skooga je (z hlediska logaritmického) stejně prudký nárůst v Hradci jako v Pardubicích a tedy nelze rozlišit, že v Hradci proběhl „skokově“ v 55 letech, kdežto v Pardubicích byly nárůsty dva – poloviční – druhý z nich až v 70 letech. (viz spojené grafy 5-letých mediánů ER a mediánů ER ve věkovém rozmezí dle Skooga č. 47 a 48 v Příloze)

U hradeckých pacientek navíc není vidět v bodovém grafu, že skokový nárůst je právě po 50. roce. Bylo by to naznačeno, kdyby byl použit sloupcový graf, ale nebylo by to spolehlivé a některý čtenář by dotyčný sloupcový graf stejně chápal ve smyslu námi proložené čáry v bodovém grafu. Navíc by to nebylo ani do detailů pravdivé, neboť do konečného hradeckého nárůstu se promítnul i nárůst u mnohem starších než 60-letých pacientek. Z toho pohledu by bylo smysluplné obohacení pro Skoogovy věkové intervaly vytvořit skupinu o stáří např. 60 - 70 let.

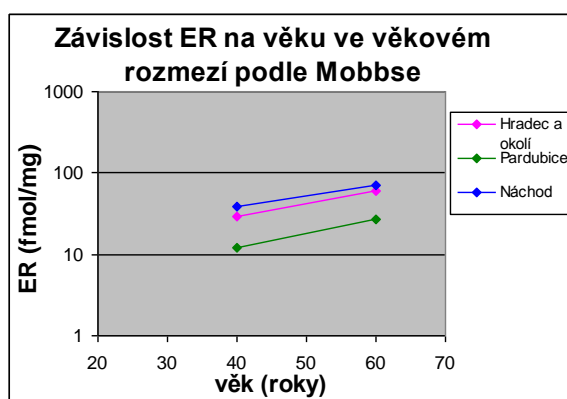
Takto uvažoval Daniell a spol., ale při použití jeho intervalů se především extrémně zvýraznil nepravdivý, respektive zcela náhodný pokles v náchodském

souboru po 40. roce, který u ostatních souborů v grafech překrývajících se mediánů není přítomen. Zužování věkového rozmezí je výhodné jen u velkých souborů, neboť se zmenšují počty pacientek pro každý bod. A tím se zvyšuje vliv náhodnosti na pozici každého bodu.

### **7.5.1.1 Hodnoty ER z našich výsledků ve věkových rozmezích podle Mobbse**

Z tabulek (viz. Příloha) vyplývá především, že průměry jsou velmi nápadně vyšší než mediány. Dále je vidět, že prostý medián námi posuzovaných laboratoří byl u pacientek nad 50 let vždy nižší než náš způsob výpočtu pro průměrný věk těchto „postmenopauzálních“ pacientek. Důvodem bylo, že jsme použili 5-letý medián věkové závislosti ER – místo výpočtu z celého rozmezí. Pardubické výsledky byly nejnižší a náchodské mediány byly vyšší než hradecké, přestože u průměru tomu bylo naopak.

Graf č. 28 Věkové závislosti ER upřednostňující věk pacientek ve věkovém rozmezí dle Mobbse



### **7.5.1.2 Hodnoty ER z našich výsledků ve věkových rozmezích podle Skooga**

Co se týče výsledků ER publikovaných Skoogem – ten ve své práci nevztahoval množství receptorů na množství bílkovin, ale na množství DNA ve vzorku. Tímto se jeho výsledné hodnoty značně lišily od našich. V diplomové práci Horáčkové (1997) jsou porovnávány hranice positivity a negativity ER zahraničních autorů pro pre- i postmenopauzální pacientky.

Autoři uvádějí hranici positivity pro premenopauzální pacientky 3 fmol/mg. (Vij a kol. 1990)

V práci, kde byla k měření používána isoelektrická fokusace, uvádějí autoři hranici ER pro premenopauzální pacientky 100 fmol/mg DNA. (Skoog a kol. 1987)

Autoři uvádějí hranici positivity pro postmenopauzální pacientky 10 fmol/mg. (Vij a kol. 1990)

Autoři uvádějí hranici ER pro postmenopauzální pacientky 300 fmol/mg DNA. ER měřeny isoelektrickou fokusací. (Skoog a kol. 1987)

Tedy oba autoři navrhují stejný rozdíl hranice ER mezi pre- a postmenopauzálními pacientkami, přičemž trojnásobek hodnot udává Skoog a 3,33 násobek udává Vij – zde ale provedl zaokrouhlení na trojnásobek, aby mu vzniklo u premenopauzálních pacientek celé číslo - jako rozhraní.

Pro sjednocení vyjádření výsledků jsme provedli korekci tím způsobem, že jsme hodnoty Skooga vydělili 30 – čímž jsme získali výsledky ER vyjádřené ve fmol/mg bílkovin – stejně jako použili ostatní autoři - namísto DNA.

Z tabulky (viz. Příloha) lze vyčíst opětovně nižší hodnoty mediánu než je prostý průměr. Nejnižší průměrné hodnoty ER a hodnoty námi vypočtených mediánů jsou patrné u pardubického souboru. Mediány ER byly vždy vyšší u postmenopauzálních pacientek ať už mladších či starších 60 let v porovnání s mediány premenopauzálních pacientek, přičemž u postmenopauzálních žen nad 60 let byly mediány vyšší než pod 60 let.

Prostý medián mezi 50 a 60 lety je stejný jako u premenopauzálních žen s výjimkou náhodského souboru kde je vidět určitý rozdíl.

U Skooga jsou však průměrné hodnoty u pre- a postmenopauzálních žen mezi 50 a 60 lety výrazně odlišné. Maximální nárůst je u hradeckých a pardubických pacientek nad 60 lety věku. Naopak u Skooga a u náhodských pacientek je maximální nárůst pod 60 lety.

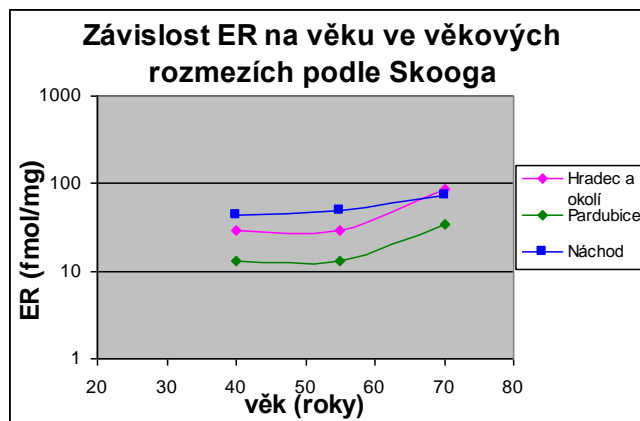
Výsledek našeho způsobu výpočtu mediánu se od prostého mediánu liší, neboť nezobrazuje celou věkovou skupinu u premenopauzálních pacientek, ale např. pokles mezi dvěma vrcholy.

Při takto zvolených věkových rozmezech se neprojevila horizontalizace úseku po 55. až 60. roce u hradeckých ani u náhodských pacientek. Náhodská a hradecká spojnice se překřičují.

Při porovnání mediánového semilogaritmického grafu s grafem lineárním si můžeme všimnout, že u hradeckého souboru nelogaritmického grafu (viz Příloha) je více naznačen pokles ER po 50. roce života – stejně jako u 5-letých mediánů, avšak není zde patrný skokový nárůst ER po 55. roce. U všech souborů je vidět zřetelnější nárůst hodnot po 60. roce, zatímco u semilogaritmického grafu zaznamenáme nárůst pozvolný.

Při porovnání grafu mediánů s grafem využívajícím průměry má křivka průměrů hradeckého souboru (viz. Příloha) po 60. roce ostrý nárůst mnohonásobně přesahující ostatní soubory, i když před menopauzou jsou vyšší hodnoty patrné u náhodského souboru stejně jako u mediánů. Křivka náhodského souboru vykazuje po 60. roce přibližně konstantní nárůst jako u premenopauzálních žen – tím se odlišuje od mediánové křivky. Tvar pardubické křivky je stejný jak v grafu využívající mediány, tak i v grafu s průměry.

Graf č. 29 Věkové závislosti mediánů ER upřednostňující věk pacientek ve věkových rozmezích dle Skooga



### 7.5.1.3 Hodnoty ER z našich výsledků ve věkových rozmezích podle Daniella

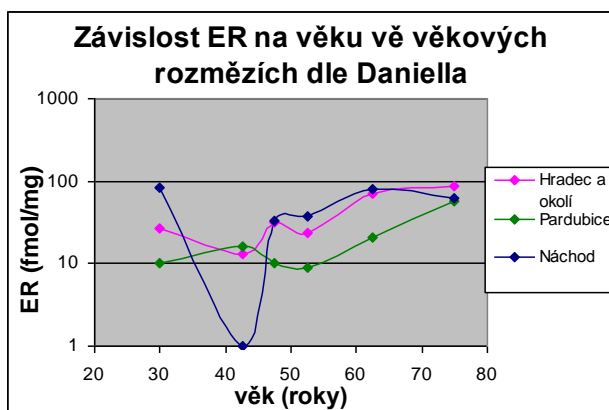
Při takto zvoleném rozmezí je zajímavé, že u průměrných hodnot ER náchodských pacientek došlo k horizontalizaci úseku po 60 letech stáří. To je v kontrastu k absenci této horizontalizace u stejných pacientek z náchodské nemocnice při věkových rozmezích podle Skooga. Avšak horizontalizace u vyššího věku hradeckých pacientek se neobjevila narozdíl od výpočtů překrývajících se mediánů.

Při porovnání mediánových grafů semilogaritmických a lineárních je v semilogaritmickém grafu náchodského souboru patrná horizontalizace úseku po 60. roce, zatímco v grafu lineárním je evidentní pokles hodnot. Také u hradeckých pacientek nastává po 60. roce horizontalizace hodnot, na rozdíl od grafu lineárního, kde dochází k nárůstu hodnot. Co se týče pardubických pacientek, v lineárním grafu je nárůst hodnot ER strmější než v grafu semilogaritmickém.

Při porovnání grafu využívajícího mediány s grafy průměrů jsou vidět značné odlišnosti. Křivka mediánů ER náchodského souboru dosahuje

v porovnání s ostatními soubory nejvyšších hodnot u postmenopauzálních pacientek a také do 40. roku značně převyšuje ostatní soubory. Před 50. rokem nastává krátká horizontalizace, která u v tomto období u průměrů chybí. U hradeckého souboru je v grafu mediánů zřetelněji vyznačena vlna nárůstu před 50. rokem s následným poklesem po 50. roce. Naproti tomu v grafu průměrů dosahuje hradecký soubor po 60. roce prudký nárůst k hodnotám mnohonásobně převyšujícím ostatní soubory, což v grafu mediánů takto nevidíme a nárůst není tak prudký. Křivka pardubického souboru se na první pohled v obou grafech neliší, pouze v grafu mediánů má po 60. roce prudší nárůst.

Graf č. 30 Věkové závislosti ER upřednostňující věk pacientek ve věkovém rozmezí dle Daniella



Tento graf odhalil zajímavost, že každé umělé věkové rozčlenění – jako Daniellovo může zavinit chybu – např. u Hradce se vzestup u průměrných hodnot nezastavil, u Náchodu ano.

## **8 Diskuse**

### **8.1 Vzájemné porovnání metod získávání mediánů**

Co se týče časové náročnosti používaných metod, vytvoření grafu 5-letých mediánů je metoda zdoluhavá, zatímco vytvoření grafu např. 21-členných mediánů lze zvládnout velmi rychle. Tato metoda je lépe zautomatizovaná než zjišťování 5-letých mediánů.

Jestliže graf upřednostňující počet pacientek uděláme tak, aby kolem menopauzy odpovídal 5-letým mediánům, tak vyhlazuje neuspořádanost na okrajích grafu – v porovnání s grafem 5-letých mediánů.

Metoda použití mediánů jednotlivých sousedních hodnot místo sousedních roků má tu základní vlastnost, že ve stáří, ve kterém je malý počet pacientek, zahrne do jednoho bodu větší věkový rozsah než ve věku s vysokou frekvencí vzniku nádorů.

Jestliže malá frekvence je např. ve vysokém věku, tak zároveň v nejvyšších věkových skupinách nevznikne žádný bod. Stejně tak se zkracuje rozsah grafu u nejnižšího věku. Tak se může zvětšit šikmost čáry proložené celým grafem. To může být arteficiální, ale spíše to zabrání arteficiální horizontalizaci.

Zároveň s tímto důsledkem upřednostnění počtu pacientek se však výhodně zmenšuje náhodnost hodnot nejen na okrajích grafu, neboť jakákoliv věková období s malým počtem pacientek a tím s velkou náhodností se spojují do početnějších skupin pacientek. To lépe eliminuje náhodně přítomné extrémní hodnoty než upřednostnění věku. Podle toho, jak hodně chceme „vyhladit“ variabilitu, tak velké zvolíme skupiny pacientek.

Dalším nástrojem, jak vyhladit variabilitu především vysokých věkových skupin, je použití logaritmické stupnice na ose y. Čím vyšší jsou hodnoty ER, tím větší odchylky jsou mezi nimi navzájem ve směru osy y (to je vidět v první skupině grafů Přílohy ve vysokém věku).

Z toho vyplývá, že statistické rozložení hodnot ER není Gaussovo (není „normální“), ale blíží se spíše „logaritmicko-normálnímu“. Tím vzniká oprávnění

používat logaritmickou osu y za účelem, aby sousední mediány (body v grafu) byly snadno opticky zprůměrovatelné a hlavně, aby horní odlehle hodnoty ER pozbyly své odlehlosti a aby na sebe neupoutávaly pozornost.

Nevýhodou však je, že při tom vyniknou opačné artefakty – tedy hodnoty blízké nule. Nejmarkantnější je to u 5-letých mediánů ER náchodského souboru. Avšak použitím grafu upřednostňujícího počet pacientek to bylo vyhlazeno.

Počty pacientek v mediánech jsme vybírali z hlediska různých aspektů. Nakonec se ukázalo být nejdůležitější, aby počet členů mediánu souhlasil s 5-letým obdobím. Při tomto uspořádání se variabilita přiblížila grafu 41-členných mediánů z hradecké laboratoře v porovnání s grafem pětiletých mediánů téže laboratoře.

Analogicky pardubický graf s menšími než 21-člennými skupinami by již působil neexaktním dojmem. Avšak v Pardubicích byl nárůst počtu pacientek po menopauze rychlejší než před ní. Proto dalším aspektem bylo, aby počet pacientek ve skupinách v hradeckém grafu 91-členných mediánů byl vyladěn tak, aby ukončení grafu bylo v 80 letech – stejně jako u 21-členného pardubického grafu. Tak vznikly v hradeckém grafu body, které reprezentují přibližně shodné věkové skupiny jako body ve stejném stáří pardubického grafu.

Z grafu kumulativní četnosti pacientek v závislosti na věku u pardubického souboru vyplývá, že v období hlavního předpokládaného zlomu – v rozmezí od 40 do 60 let odpovídá 21-členný medián 10-letému mediánu a od 60 do 75 let odpovídá 5-letému mediánu. Např. u ER by tedy od 60 do 75 let měl průběh grafu 21-členných mediánů být přibližně stejný jako u 5-letých mediánů ER. U grafu upřednostňujícího počet pacientek je menší rozkolísanost bodů u nejstaršího věku.

Z grafu nemocnice v Hradci a okolí u premenopauzálních žen odpovídá 31-členný medián 10-letému mediánu. V období hlavního předpokládaného zlomu – kolem menopauzy odpovídá 51-členný medián 5-letému a u



postmenopauzálních pacientek 100-členný ( v našem případě 91-členný) medián odpovídá 5-letému mediánu. Po 75. roku 41-členný medián 5-letému.

V grafu pouze hradecké nemocnice u premenopauzálních pacientek odpovídá 21-členný medián 5-letému mediánu, od 40. do 75. roku 51-členný medián 5-letému a od 75. roku 21-členný 5-letému.

U náhodských pacientek má křivka méně stoupající charakter až před 90. rokem, od 40 do 60 let odpovídá 21-členný medián 10-letému mediánu, od 60 do 75 let odpovídá 21-členný medián 5-letému a od 75. roku opět odpovídá 21-členný medián 10-letému.

Z výše uvedených zjištění vyplývá, že je nejdříve třeba vytvořit grafy kumulativní četnosti nádoru na věku, z nich je pak třeba zjistit, jaký je přírůstek počtu pacientek za 5 let uprostřed takového grafu a pak toto číslo použít pro otázku, kolikačlenný máme udělat graf.

## **8.2 Vzájemné porovnání jednotlivých laboratoří a nemocnic**

### **8.2.1 Posouzení citlivosti laboratoří – metodické rozdíly**

Hradecká laboratoř dosahovala při proložení přímek mediánovými hodnotami přibližně dvojnásobně vyšších pozitivních výsledků ER než pardubická laboratoř jak u pre- tak i postmenopauzálních žen.

Na rozdíl od ER však pardubická laboratoř – z hlediska mediánových grafů naměřila větší počet vyšších hodnot PR než laboratoř hradecká, a to jak u premenopauzálních žen, tak i po nástupu menopauzy. Z toho vyplývá že citlivost hradecké laboratoře není jednoznačně vyšší ve všem.

#### **8.2.1.1 Výška ER**

Při porovnání množství ER (+) pacientek z jednotlivých nemocnic jsme ve shodě s literaturou (např. Gaskell 1992 a další práce, které jsme použili pro společný graf) dospěli k poznání, že v postmenopauzálním věku je vyšší počet

ER (+) pacientek oproti premenopauzálním ženám. Počty ER (-) pacientek jsou tedy vyšší u premenopauzálních pacientek.

Hradecká laboratoř vykazovala v případě mediánů přibližně dvojnásobně vyšší koncentrace ER na rozdíl od pardubické laboratoře - což by poukazovalo na vyšší citlivost používaných metod detekce. To však kontrastuje se skutečností, že v pardubickém souboru byly vyjímečně nalézány nulové (= záporné) hodnoty, zatímco u hradecké laboratoře bylo záporných výsledků mnohem více. Navíc, pardubická laboratoř vykazovala vyšší převahu PR (+) postmenopauzálních pacientek oproti ostatním nemocnicím. To značně zmírňuje úvahu o vyšší citlivosti hradecké laboratoře pro ER.

Pokles hodnot ER může být způsoben také odkládáním operace pacientek z důvodů sociálních či náboženských, v tomto případě existuje riziko, že se pacientky mohou dostavit již v pokročilém stádiu onemocnění. S tím souvisí objevení choroby v pokročilejším stádiu ve starším věku – např. mezi náhodnými pacientkami se objevovaly pacientky v průměru o 5 let starší než v ostatních souborech. Avšak to může mít i jinou příčinu.

#### **8.2.1.2 Výška PR**

Co se týče zastoupení PR (+) a PR (-) pacientek v jednotlivých nemocnicích, počty PR (+) pacientek byly vyšší u premenopauzálních než u postmenopauzálních. Z toho vyplývá, že počet PR (-) pacientek byl vyšší v postmenopauzálním věku (ale nepřevyšoval počet PR(+)). Výjimku tvořil soubor Hradec a okolí a Hradec samotný, kde počet PR (-) postmenopauzálních pacientek nepatrně převyšoval počet PR (+) postmenopauzálních pacientek.

V případě hodnot PR je situace opačná než u ER. Pardubická laboratoř dosahovala vyšších hodnot PR v pre- i postmenopauzálním věku na rozdíl od hradecké laboratoře, u níž byly naměřené hodnoty PR nižší. To se týká nejen počtu PR (+), ale i našich mediánových grafů. Z toho vyplývá, že hradecká laboratoř nevykazuje vyšší citlivost ve všem, ale jen v mediánových ER.

## **8.2.2 Posouzení závislosti na věku – geografické rozdíly mezi pacientkami**

Předchozími odstavci lze charakterizovat rozdíly v laboratorním zpracování vzorků (především způsobené rozdílným softvérovým vybavením pro výpočet hodnot každé jednotlivé pacientky z naměřených surových dat).

Geografické rozdíly mezi pacientkami se na mezilaboratorních rozdílech mohou také podílet, ale spíše jsou metodickými rozdíly zastřeny.

Avšak v rámci jedné a téže laboratoře nebylo důvodu k nesterilnímu laboratornímu zpracování u pacientek mladých nebo naopak starých. Proto lze exaktně porovnávat věkové změny zjištěné v Pardubicích s těmi, které byly zjištěny v Hradci Králové.

Velmi snadno můžeme dokumentovat jeden z důkazů, že odlišnost výsledků pacientek z různých měst nemusí být způsobena jen odlišným laboratorním vybavením. Např. u podhorského náchodského statistického souboru nebyly přítomny pacientky nejnižší věkové skupiny – jak již bylo uvedeno na konci podkapitoly o výšce ER.

### **8.2.2.1 Závislost ER na věku v našich souborech**

U pacientek pardubického i hradeckého souboru se potvrdil pokles hodnot ER po 50. roce. Po 55. roce těsně po menopauze došlo u pardubického souboru po předchozím poklesu k nárůstu mediánů ER, tento skok je po odlogaritmování asi dvojnásobný zatímco v grafu hradecké nemocnice je skok až čtyřnásobný.

Prudký pokles mezi 60 a 70 lety u pardubického souboru se v hradeckém nevyskytoval. Naopak u obou souborů byl patrný pokles v 75. roce. To ale může být náhoda, neboť u pardubické laboratoře byl dotyčný pokles jen u 5-letých mediánů.

Po 75. roce je u obou laboratoří značné rozkolísání hodnot. Nicméně začátek i konec obou souborů Pardubice i Hradec bez okolí jsou obdobné a proložená čára má proto stejnou směrnici.

Naopak náchodský soubor je natolik rozkolísaný, že v něm je věkový nárůst ER jen stěží vystopovat.

### **8.2.2.2 Závislost PR na věku v našich souborech**

U pardubického i hradeckého souboru byla prokázána klesající závislost PR s věkem až teprve v grafech upřednostňujících počet pacientek. Naopak v grafech 5-letých mediánů mají čáry proložené v souborech Pardubice a Hradec bez okolí horizontální směr.

Naopak při porovnání grafů upřednostňujících počet pacientek má proložená čára stejnou směrnici (Hradec samotný v porovnání s Pardubicemi), i když u pardubických pacientek je asi dvojnásobně vyšší než u hradeckých.

Nejprudší věkový pokles PR je u náchodských pacientek. Ale nenastává po menopauze, ale až po 70. roce. Postmenopauzální pokles je jen u pardubických pacientek a ve 41-členných mediánech u hradeckých pacientek.

### **8.3 Porovnání našich výsledků s literaturou**

Z diplomové práce Horáčkové (1997) jsou v naší Teoretické části připomenuty případy nárůstu počtu ER (+) pacientek různými autory díky stále se zvyšující přesnosti metod detekce. Ze srovnání s těmito údaji vyplývá, že jak pardubická tak hradecká laboratoř dosáhla vyšší citlivosti detekce rozhraní positivity. Co se týče hradeckého souboru, ten pak vykazoval ještě vyšší počty ER (+) pacientek a tedy i vyšší citlivosti metod detekce než pardubický. Ale „skutečně nápadné“ to bylo jen u premenopauzálních pacientek. Nejvyšší rozdíly proti Pardubicím vykazoval Náchod, ale to mohlo být způsobeno chybením skupiny nejmladších pacientek v náchodském souboru.

Důležitost co nejsprávnějšího statistického zpracování vyplývá z otázky „jak provést věkovou korekci výsledků ER i PR“. Tato práce vyjadřuje mimojiné skutečnost - jak obtížné je získat podklady pro spolehlivou matematickou definici věkových rozdílů těchto receptorů.

### **8.3.1 Závislost ER na věku patientek v literatuře**

Prakticky ze všech grafů uvedených ve výsledcích této diplomové práce (ale i v literárních odkazech) vyplývá, že cytosolové hodnoty ER nápadně rostou s věkem.

Většina autorů ignoruje věkové rozdíly ER při stanovení rozhraní mezi ER (+) a ER (-). Pouze Vij a kol. (1990) a Skoog a kol. (1987) uvádí nižší rozhraní mezi ER (+) a ER (-) pro premenopauzální a vyšší pro postmenopauzální pacientky. Obě práce však předkládají tento rozdíl jako skokový, čemuž by nasvědčovaly spíše výsledky hradecké laboratoře se skokovým zvýšením ER po 55. roce. Plynulá změna, pro kterou by spíše svědčily výsledky pardubické laboratoře se v tuto chvíli jeví méně pravděpodobná.

Vij a kol. (1990) a Skoog a kol. (1987) dále uvádí, že rozdíl mezi rozhraním pro premenopauzální a postmenopauzální pacientky je trojnásobný. Hradecký skokový rozdíl mediánů ER v 55 letech je také přibližně trojnásobný. Lépe se tento násobek posuzuje z grafů v naší Příloze s lineární (nikoliv logaritmickou osou y). U pardubických patientek je nárůst – jako „skok“ v 55 letech pouze naznačen – je mírnější, přestože proložené čáry v pardubickém a hradeckém logaritmickém grafu mají přibližně stejný sklon.

V práci Quonga a kol. (2002) byl dokumentován rychlejší nárůst koncentrace ER po 60. roce, kdy koncentrace ER dosáhla téměř 25násobný rozdíl mezi maligní a benigní nádorovou tkání až k 80. roku života. Rychlejšímu nárůstu koncentrace ER po 60. roce se více blíží pardubické pacientky, neboť u hradeckých patientek v tomto věku již nárůst téměř není – ani v grafech s lineárními souřadnicemi.

Usuzuje se, že obsah steroidních receptorů měřený běžně používanou metodou využívající značeného ligandu může odrážet biologické vlastnosti nádorových buněk stejně tak jako může odrážet vlivy vyvolané nenádorovými faktory např. hladinami pohlavních hormonů. (Wilking 1989)

V zahraniční literatuře jsou patrné mezilaboratorní rozdíly a na to jsme navázali popsáním mezilaboratorních rozdílů v Hradci Králové a Pardubicích. Na základě hradeckých výsledků se přikláníme tedy k tomu, že nárůst ER je skokový – a to především po 50. roce.

Spolehlivější výsledky věkové závislosti by se daly zjistit nejen zvyšováním počtu pacientek, ale i jejich (naopak) snižováním, pokud by se vybraly např. pacientky, které přišly včas a jejichž nádory jsou např. v takovém stádiu, kdy nejenže ještě nevznikly metastázy, ale navíc je ještě primární nádor malý nebo když má nádor nízký histologický stupeň malignity. Tím by se snížil rozptyl a tedy i náhodné převládnutí náhodných extrémů – jako vln v grafech. To vyplývá i z grafu závislosti ER na histologickém stupni v naší Teoretické části (viz. graf studentky Karáskové).

Pokud ve spádové oblasti některé z posuzovaných laboratořích nebo nemocnic je skupina pacientek, která např. z náboženských nebo sociálních důvodů odkládá operaci, může pak přijít již v pokročilém stádiu choroby a způsobit arteficiální pokles křivky ER. Výsledky by se tedy zpřesnily, kdyby byly hodnoceny např. jen pacientky v N1 stádiu s 1. histologickým stupněm (GRADE).

Také přesný údaj o menopauzálním stavu by zvýšil přesnost (viz. Clark a kol. 1984). Avšak zahraniční autoři uvádí, že když byl analyzován věk pacientek spolu s menopauzálním stavem, jako hlavní determinanta nárůstu koncentrace ER byl zjištěn věk pacientek. (Clark a kol. 1984)

Mohli bychom uvažovat tak, že důvodem obtížné detekce skokového nárůstu ER vlivem menopauzy by mohlo být využívání závislosti menopauzálního stavu na ER namísto věku v této naší práci.

### **8.3.2 Závislost PR na věku patientek v literatuře**

Z dříve publikované práce školícího pracoviště (Hochmann 2007) lze uvést, že někteří autoři pozorovali věkový pokles – většinou jako pokles počtu PR (+) patientek (Hurlimann 1993, Kommoss 1994, Muresan 1986, Pujol 1998, Querzoli 1995, Salazar 1994, Soreide 1992). Ten je vysvětlitelný poklesem koncentrace estrogenů v krvi (Raafat 1999). Ale tento pokles PR je pravděpodobně jen malý, neboť v jiných pracích byla věková změna PR nesignifikantní nebo nedetekovatelná oběma metodami: jak kvalitativně – pomocí počtu PR (+) patientek tak kvantitativně – porovnáním rozdílů mezi koncentracemi PR (Fisher 1987, Merle 1990, Mobbs 1993, Nikolic 1996, Ruder 1989, Zeilinger 1993). Nebo dokonce naopak, byl v menším počtu prací pozorován věkový nárůst PR, hodnocený jak kvalitativně (Szakacs 1986) tak kvantitativně (Giuffrida 1992).

Relativní počet patientek s PR 10 a více fmol/mg v tabulkách č. 2-5 naznačuje mírný věkový pokles PR. To je ve shodě s první skupinou citací o tomto problému v úvodu této podkapitoly, tedy s pracemi, ve kterých převládá tento kvalitativní způsob hodnocení každé pacientky jako PR (+) nebo PR (-).

Ale (navzdory úspěchu této zjednodušené klinické metody vyhodnocování) při kvantitativním posuzování každé pacientky (místo (+) a (-)) nebyl pozorován žádný věkový pokles čáry proložené hodnotami PR celého pardubického statistického souboru (Hochmann 2007). To je ve shodě s druhou skupinou těchto citací.

Obdobně chybí pokles v grafu Hradce bez okolních nemocnic i v pardubickém grafu 5-letých mediánů v této diplomové práci. Avšak u náchodského souboru při tomto grafickém vyobrazení je již pokles dobře patrný i když ne v období menopauzy ale o 20 let později (!!). Avšak v našich grafech upřednostňujících počet patientek je pokles PR vždy dobře patrný.

Zahraniční literatura např. uvádí, že když byl analyzován odděleně věk a menopauzální stav patientek v souvislosti s PR, nebyl nalezen žádný vztah mezi PR a věkem nebo menopauzálním stavem. Když ale byly srovnávány

pacientky stejného věku, premenopauzální ženy měly vyšší koncentraci PR než postmenopauzální, což nejspíš odráželo estrogeny zprostředkovanou syntézu progesteronových receptorů. (Clark a kol. 1984)

Z našich výsledků jsme zjistili klesající závislost PR s věkem. Ale např. po poklesu v 55 letech u pardubických pacientek následoval nárůst. Totéž bylo u hradeckých pacientek u 41-členných mediánů. Vzhledem ke Clarkovým výsledkům považujeme tento nárůst za arteficiální vlnu. Z téhož důvodu se přikláníme k úvaze, že u náhodských pacientek lze považovat za pravdivé až teprve výsledky PR u těch nejstarších.

Naše grafy tedy ukazují, že věkový pokles s PR není zdaleka tak jednoduchý jak uvádí Clark a kol. (1984), že zde mohou být i jiné výraznější vlivy než menopauza – když např. náhodské pacientky vykazují pokles až po 70. roce.

Z hlediska přínosu diplomových prací můžeme uvést, že již v práci Horáčkové (1997) jsme našli rozdílnosti v názorech na problematiku závislosti PR na věku od několika autorů. Horáčková našla tvrzení, že množství PR s věkem roste u dvou autorů, že se vůbec nemění u osmi prací a naopak klesá u sedmi prací (Horáčková 1997). Detailněji jsme to rozepisovali výše tak, jak to bylo uvedeno v práci Hochmann (2007).

Sami jsme našli, že např. u černošek Hashemi a kol. (2006) ve své studii zjistili, že počet ER (+) pacientek byl vyšší u postmenopauzálních pacientek než premenopauzálních (to je ve shodě s našimi výsledky). Počet PR (-) premenopauzálních pacientek byl vyšší než počet PR (+) a v postmenopauzálním věku přesahoval počet PR (+) pacientek nepatrně počet PR (-). Tedy počet PR (+) se s věkem zvýšil – na rozdíl od našich výsledků.



#### **8.4 Zvláštnosti náchodského souboru**

I když je náchodský soubor nejméně početný, je zde mnohem více starších pacientek než v ostatních souborech. Pacientky jsou starší v průměru o 5 let.

V grafu věkové závislosti ER je nárůst s věkem spíše pozvolný, nápadně menší v porovnání s ostatními soubory. V 55. roce je náznak skokového nárůstu těsně po menopauze, ale tento nárůst se jeví jako nespolehlivý.

V grafu věkové závislosti PR jsou vlny převážně opačné než u souboru Hradec bez okolních nemocnic, z čehož vyplývá nutná opatrnost při stanovení závěrů ohledně výsledků naší práce. Náchodský soubor vykazuje zřetelně klesající závislost PR s věkem a proložená křivka má ze všech souborů nejvíce klesající charakter.

Vzhledem k markantnosti těchto nálezů je pravděpodobné, že by se mohlo podařit vysvětlení některého z těchto jevů právě u náchodského souboru.

## **8.5 Věková závislost ER ve věkových rozmezích dle Mobbse, Daniella a Skooga**

Při výsledném hodnocení ER náchodské, pardubické a hradecké nemocnice ve věkových rozmezích dle jednotlivých autorů jsme se setkali s určitými odlišnostmi od našich překrývajících se 5-letých mediánů.

Z hlediska porovnání našich hodnot ER při využití věkových rozmezí podle Mobbse, Daniella a Skooga s hodnotami které publikovali zmínění autoři je nutné upozornit na to, že pouhou změnou výběru časových intervalů se mění tvar spojnice a že nejspřávnější jsou naše grafy překrývajících se mediánů, kdežto výběr intervalu např. podle Daniella vnesl chybu do porovnání hradecké a náchodské křivky.

Je zrádné využívat jen vybrané věkové úseky, jelikož z nich nelze vyčíst změny např. uprostřed zvoleného věkového rozmezí jako náhlý nárůst či naopak pokles. Např. při použití věkových rozmezí podle Skooga nebylo prokazatelné, zda nastala horizontalizace u hradeckého a náchodského souboru po 55. až 60. roce zatímco ve věkových rozmezích dle Daniella se horizontalizace u obou souborů objevila. Při použití věkového rozmezí dle Skooga není vidět ani náznak skokového nárůstu ER u pardubického souboru po 55. roce života.

Nabízí se úvaha, že jediným správným přístupem je smířit se s neřešitelností problémů rozptylu v této problematice a posuzovat věkovou závislost ER pomocí sloupcového grafu ve Skoogových (1987) rozmezích. A přitom za přesný a nejdůležitější považovat levý okraj posledního sloupce.

Tím by u hradeckých pacientek mohl být zobrazen skokový nárůst před 60. rokem (graf č. 47). Ale u Daniellových pacientek (1988) (graf č. 6) je skokový nárůst před 50. rokem a široké sloupce ve Skoogových intervalech by nárůst v Daniellově grafu zastřely. Už z toho je vidět, že graf na základě menších věkových intervalů zabrání chybám a pomůže odhalit pravdivé rozdíly mezi statistickými soubory pacientek.

Z výše uvedeného srovnání považujeme použití našich překrývajících se mediánů za velmi správné. Je schopno odhalit skutečnosti, které jsou při hrubém věkovém rozdělení zastřeny.

Námi popisovaný způsob zobrazení překrývajících se mediánů by mohl upozornit lékaře statisticky definovaným způsobem na abnormalitu ve složení statistického souboru (necharakteristicky přítomna vlna křivky věkové závislosti receptorových koncentrací).

## **9 Závěr**

Pro hodnocení věkové závislosti cytosolových koncentrací ER a PR v karcinomech prsu jsme použili detailnější metodu než ostatní autoři. Šlo o grafické zobrazení překrývajících se sousedních mediánů. Původně jsme se domnívali, že se nám podaří nalézt nové zákonitosti – jako vlny v těchto grafech.

Avšak rozdíly mezi jednotlivými pacientkami a mezi statistickými soubory byly tak velké, že se nám jako jediná časová změna receptorů společná pro všechny soubory ukázalo období kolem nástupu menopauzy. Dokonce i k průkaznosti menopauzálních „vln“ je v některých souborech možno vznést výhrady.

Obdobnou neprůkaznost však bylo možno vystopovat i v pracích mnohých autorů. Nicméně můžeme vyzdvihnout některé skutečnosti, které je možno brát jako náš příspěvek k rozvoji této problematiky. Je možno jmenovat následující.

1) Z hlediska pracnosti (možnosti „zautomatizovat“ skupinu kroků ve výpočtovém programu) se nám osvědčilo používat mediány upřednostňující počet pacientek podobného stáří před mediány svázanými přesně s věkem. K tomu se osvědčilo zhotovit grafy věkové distribuce pacientek a podle nich vybrat počet členů mediánu tak, aby v průměrném věku byl podobný mediánu pětiletému.

2) Na našich souborech jsme prokázali, že zjednodušený výběr věkových skupin, který používají jiní autoři pro dokumentaci věkových změn koncentrací ER může vnášet v některých případech značnou chybu do posouzení závislosti.

3) Z tohoto pohledu jsme demonstrovali v našich souborech věkový pokles PR téměř ve všech našich grafech – tedy lépe než mnozí jiní autoři.

4) Na tyto výsledky by mohla navazovat analýza abnormálních vln ER nebo PR a jejich příčina by mohla být hledána např. v hormonální substituční terapii postmenopauzálních obtíží. Některé abnormální vlny jsou tak výrazné, že by mohly odhalit rozdíly v lékařské péči.

## **10 Seznam literatury**

BUR, M., ZIMAROWSKI, M., SCHNITT, S., BAKER, S., LEW, R.: Estrogen receptor immunohistochemistry in carcinoma in situ of the breast. *Cancer*. 1992; 69(5): 1174-81

CASTAGNETTA, L., TRAINA, A., DICARLO, A., LATTERI, A.M., CARRUBA, G., LEAKE, R.E.: Heterogeneity of soluble and nuclear estrogen receptors status of involved nodes in relation to primary breast cancer. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1987; 23: 31-35

CLARK, GM., OSBORNE, CK., MCGUIRE, WL.: Correlations between estrogen receptor, progesterone receptor and patient characteristics in human breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1984; 2(10):1102-9.

DAGENSHEIN, G.A., BLOOM, N., TOBIN, N.: The value of progesterone receptors assays in management of advanced breast cancer. *Cancer*. 2006; 46: 2789-2793.

DANIELL, HW. The influence of obesity and age at diagnosis on the estrogen receptor status of breast cancers. Perimenopausal predominance of estrogen receptor negative tumors. *Cancer*. 1988; 61(6): 1237-40

DVOŘÁKOVÁ, E. : Hormonální receptory v nádorech prsu. Diplomová práce, školitel Hochmann J., Katedra biologických a lékařských věd, Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy, Hradec Králové, 2007

FISHER, E.R., SASS, R., FISHER, B.: Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast project. *Cancer*. 1987; 59: 1554-9

GANONG WILLIAM F.: Přehled lékařské fyziologie. H & H, 1995; 368, 369, 373, 374, 381

GASKELL, D., SANGSTER, K., TESDALE, A., CARSON, D., HAWKINS, R.: Change in the oestrogen receptor status of breast cancer with age-comparison of two types of assay. *Br. J. Cancer.* 1992; 66(4): 610-3

GIUFFRIDA, D., LUPO, L., LA-ROSA, G., PADOVA, G.: Relation between steroid receptor status and body weight in breast cancer patients. *Eur. J. Cancer.* 1992; 28(1):112-5

HASHEMI, M., KARAMI-TEHRANI, F. : Estrogen and progesterone receptor status in tumor samples of Iranian breast cancer patients. *Pakistan Journal of biological sciences.* 2006; 9(5): 854-858

HELIN, HJ., HELLE, MJ., HELIN, ML., ISOLA, JJ.: Immunocytochemical detection of estrogen and progesterone receptors in 124 human breast cancers. *Am. J. Clin. Pathol.* 1988; 90(2): 137-42

HIRMEROVÁ E., Estrogenní a progesteronové receptory v nádorech dělohy ve vztahu k ostatním ukazatelům. Bakalářská práce, školitel Hochmann J., Katedra biologických a lékařských věd, Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy, Hradec Králové, 2006

HOCHMANN, J.: Ratio of concentrations of estrogen receptors to progesterone receptors (ER/PR) in the cytosol of breast cancers (stratification by forming of groups differing in PR). *Neoplasma,* 2007; 54:4: 290-6

HOCHMANN, J. Vliv věku na množství estrogenních receptorů v karcinomech prsu. *Klinická onkologie.* 1999; 12(1) : 22-6

HORÁČKOVÁ, P.: Nádorové markery – estrogenové receptory v karcinomech prsu žen. Diplomová práce, školitel Hochmann J., Katedra biologických a lékařských věd, Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy, Hradec Králové, 1997

HORČIČKOVÁ, Š. : Hormonální receptory v nádorech dělohy. Diplomová práce, školitel Hochmann J., Katedra biologických a lékařských věd, Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy, Hradec Králové, 2007

HURLIMANN, J., GEBHARD, S., GOMEZ, F.: Oestrogen receptor, progesterone receptor, pS2, ERD5, HSP27 and cathepsin D in invazive ductal breast carcinomas. *Histopathology*. 1993; 23(3): 239-48

CHEN, V.W., CORREA, P., KURMAN, R.J., WU, X.C., ELEY, J.W., AUSTIN, D., MUSS, H., HUNTER, C.P., REDMOND, C., SOBHAN, M.: Histological characteristics of breast carcinoma in blacks and whites. *Cancer epidemiology biomarkers and prevention*. 1994; 3(2): 127-135

JIANG, J., WU, R.F., WANG, Z.H., SUN, H.C., XU, Z., XIU, H.M.: Effect of mifepristone on estrogen and progesterone receptors in human endometrial and endometriotic cells in vitro. *Fertility and Sterility*. 2002; 77(5): 995-1000, 2002

KARÁSKOVÁ O. Nemocnice Kolín – porovnání histochemických výsledků estrogenových a progesteronových receptorů v nádorech prsu. Bakalářská práce, školitel Hochmann J., Katedra biologických a lékařských věd, Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy, Hradec Králové 2008

KESHGEGIAN, A., INVERSO, K., KLINE, T.: Determination of estrogen receptor by monoclonal antireceptor antibody in aspiration biopsy cytology from breast cancer. *Am. J. Clin. Pathol.* 1988; 89(1): 24-9

KOMMOSS, F., PFISTEREE, J., IDRIS, T.: Steroid receptors in carcinoma of the breast. Results of immunocytochemical and biochemical determination and their effects on short-term prognosis. *Anal. Quant. Cytol. Histol.*, 1994; 16(3): 203-10

KUTOVÁ R. Vliv okolních faktorů na hormonální receptory nádorů prsu. Bakalářská práce, školitel Hochmann J., Katedra biologických a lékařských věd, Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy, Hradec Králové, 2008

LESSEY BA, AP KILLAM, DA METZGER, AF HANEY, GL GREENE AND KS MCCARTY JR: Immunohistochemical analysis of human uterine estrogen and progesterone receptors throughout the menstrual cycle. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1988; 67: 334-340

MERLE, E., SEIDL, I., BAHR, I., TULUSAN, A.H.: Long-term study of the significance of hormone receptors as prognostic factors in breast cancer. *Geburtshilfe. Frauenheilkd.* 1990; 50(7): 528-32

MOBBS, B.G., CHAPMAN, J.A., SUTHERLAND, D.J., RYAN, E., TUSTANOFF, E.R.: Evidence for bimodal distribution of breast carcinoma ER and PgR values quantitated by enzyme immunoassay. *Eur. J. Cancer.* 1993; 29A(9): 1293-7

MOHLA, S., SAMSON, C.C., KHAN, T., ENTERLINE, J.P., LEFFALL, L. Jr., WHITE, J.E., GABRIEL, B.W., HUNTER, J.B: Estrogen and progesterone receptors in breast cancer in black americans. Correlation of receptor data with tumor differentiation. *Cancer.* 1982; 50(3): 552-559

MURESAN, Z., DUTU, R., VOICULETZ, N.: Relationship of steroid hormone receptors, age and histological characteristics in human breast cancer. *Neoplasma*, 1986; 33(3): 371-7,

NAKATA, T., TAKASHIMA, S., SHIOTSU, Y., MURAKATA, Ch., ISHIDA, H, AKINAGA, S., LI PUI-KI, SASANO, H., SUZUKI, T., SAEKI, T.: Role of steroid sulfatase in local formation of estrogen in post-menopausal breast cancer patients. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2003; 86/3-5: 455-460

NIKOLIC, V.D., VASILJEVIC, A., BRANKOVIC, M. M, POLIC, D.: Variations in steroid hormone receptor content throughout age and menopausal periods, and menstrual cycle in breast cancer patients. *Neoplasma.* 1996; 43(3): 163-9



O'TOOLE, S. A., DUNN, E., SHEPPARD, B. L., SHEILS, O., O'LEARY, J. J., WUTTKE, W., SEIDLOVA-WUTTKE D.: Oestrogen regulated gene expression in normal and malignant endometrial tissue. *Maturitas*. 2005; 51(2): 187-198

PAVLOVICH, S.V., VOLKOV, N.I., BURLEV, V.A.: Proliferative activity and level of steroid hormone receptors in the myometrium and myoma nodes in different phases of menstrual cycle. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2003; 136(4): 396-8

PEŠINOVÁ Š. Bioanalytický přístup k estrogenovým a progesteronovým receptorům v nádorech prsu. Bakalářská práce, školitel Hochmann J., Katedra biologických a lékařských věd, Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy, Hradec Králové, 2008

PICHON, M., PALLID, C., HACENE, K.: Prognostic value of progesterone receptor after long-term follow-up in primary breast cancer. *Eur. J. Cancer*. 1992; 28A(10): 1676-80

PROKOPOVÁ R. Markery nádorů prsu (estrogenové a progesteronové receptory). Diplomová práce, školitel Hochmann J., Katedra biologických a lékařských věd, Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy, Hradec Králové, 2001

PUJOL, P., DAURES, J. P., THEZENAS, S., GUILLEUX, F., ROUANET, P., GRENIER J.: Changing estrogen and progesterone receptor patterns in breast carcinoma during the menstrual cycle and menopause. *Cancer*. 1998; 83(4): 698-705

QUONG, J., EPPENBERGER-CASTORI, S., MOORE, D., SCOTT, G.K., BIRRER, M.J., KUENG, W., EPPENBERGER, U., BENZ, CH. C. : Age-Dependent Changes in Breast Cancer Hormone Receptors and Oxidant Stress Markers. *Cancer*. 2002; 76(3): 181-293

QUERZOLI, P., FERRETTI, S., ALGONICO, G.: Application of quantitative analysis to biologic profile evaluation in breast cancer. *Cancer*. 1995; 76(12): 2510-7

RAAFAT, A.M., HOFSETH, L.J., LI, S., BENNETT, J.M., HASLAM, S.Z.: A mouse model to study the effects of hormone replacement therapy on normal mammary gland during menopause: enhanced proliferative response to estrogen in late postmenopausal mice. *Endocrinology*. 1999; 140(6): 2570-80

RUDER, A.M., LUBIN, F., WAX, Y., GEIER, A.: Estrogen and progesterone receptors in breast cancer patients. Epidemiologic characteristic and survival differences. *Cancer*. 1989; 64(1): 196-202

SALAZAR, E.E.L., MORALES, N.R., CALZADA, S.L.: Infiltrating duct breast carcinoma: role of estradiol and progesterone receptors. *Ginecol. Obstet. Mex.*, 1994; 62: 85-90,

SCHREIBER, M. A KOL: Funkční somatologie. H & H, 1998; 268, 270, 298, 299, 300, 302-303

SKOOG, L, HUMLA, S, AXELSSON, M., FROST, M.: Estrogen receptor levels and survival of breast cancer patients. *Acta Oncol*. 1987; 26(2): 95-100

SOREIDE, J.A., LEA, O.A., VARHAUG, J.E., SKARSTEIN, A., KVINNSLAND, S.: Androgen receptors in operable breast cancer: relation to other steroid hormone receptors, correlations to prognostic factors and predictive value for effect of adjuvant tamoxifen treatment. *Eur. J. Surg. Oncol*. 1992; 18(2): 112-8

MUDr. STRNAD, P., CSc., Gynekologicko-porodnická klinika 2.LF UK a FN Motol

SZAKACS, J.G., ARROYO, J.G., GIRGENTI, A.J.: Assesment of result of estrogen and progesterone assays performed in a community Hospital. *Annals of Clinical and Laboratory Science*. 1986; 16(4): 266-273

VIENONEN, A. MS, MIETTINEN S. MS, BLÄUER M. PhD,. MARTIKAINEN P. MD, PhD, TOMÁS E. MD, PhD, HEINONEN P. K. MD, PhD, YLIKOMI T. MD, PhD: Expression of nuclear receptors and cofactors in human endometrium and myometrium. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*.2004; 11(2): 104-112.

VIJ, U., MURUGESAN, K., KAPUR, BM., SARIN, R., DHAWAN, IK.: Functional estrogen receptors as biochemical marker for the detection of hormone dependent breast cancer. *J. Surg. Oncol.* 1990; 43(1): 13-8

WILKING, N., RUTQVIST, L. E., NORDENSKJÖLD, B., SKOOG, L.: Steroid Receptor Levels in Breast Cancer: Relationships with Age and menopausal status. *Acta Oncol.* 1989; 28(6): 807-810

ZEILINGER, R., KURY, F., SPEISER, P., SLIUTZ, G.: EGF-R and steroid receptors in breast cancer: a comparison with tumor grading, tumor size, lymph node involvement, and age. *Clin. Biochem.* 1993; 26(3): 221-7

## **11 Příloha**

### **11.1 Tabulky**

#### **11.1.1 Tabulka Zastoupení ER (+) patientek vyšetřených cytosolovými technikami z diplomové práce Dvořákové (2007):**

Tabulka č. 6 Zastoupení ER (+) patientek - cytosolové metody

<b>Autoři</b>	<b>rozhraní +/- [fmol/mg]</b>	<b>rok vydání studie</b>	<b>ER(+) [%]</b>
Berger a kol.	10	1991	60
Berger a kol.	10	1991	56
Gaskell a kol.	5	1992	87
Keshgegian a kol.	10	1988	62
Walker a kol	10	1988	33
Walker a kol	10	1992	50
Wilbur a Barrows	10	1993	82
Coddington a kol.	10	1993	48
J.Hochmann	10	1999	72

#### **11.1.2 Tabulka Věkové závislosti ER ve věkovém rozmezí dle zahraničních autorů z diplomové práce Horáčkové (1997)**

Tabulka č. 7 Věkové závislosti ER upřednostňující věk patientek ve věkovém rozmezí dle Daniella, Mobbse, Skooga a Helina

<b>věk</b>	<b>ER (fmol/mg)</b>			
	<b>Daniell 1988</b>	<b>Mobbs a kol 1993</b>	<b>Skoog 1987</b>	<b>Helin a kol 1988</b>
20-39	27			
20-50		25	180	31
40-44	23			
45-49	55			
50-54	94			
55-69	107			
70-80	110			
50-60			420	
50-80		137		87
60-80			680	

V diplomové práci Horáčkové byly zaznamenány výsledky zahraničních autorů, z nichž někteří při analýze používali užší věkové rozmezí, zatímco jiní hodnotili širší skupinu premenopauzálních pacientek (u nichž jsme do grafu použili věk 40 let) a postmenopauzálních pacientek (60 let). Hodnoty Skooga (1987) jsou přepočteny na DNA/mg nikoli na bílkoviny.

### **11.1.3 Hodnoty ER z našich výsledků ve věkových rozmezích podle**

#### **Mobbse**

Tabulka č. 8 Věkové závislosti ER v jednotlivých nemocnicích upřednostňující věk ve věkovém rozmezí dle Mobbse

	Věk	Ø ER (fmol/mg)	Prostý medián ER (fmol/mg)	Náš způsob výpočtu mediánu ER(fmol/mg)
Hradec Králové	< 50 let	56	29	23
	> 50 let	293	61	79
Náchod	< 50let	45	38	42
	> 50 let	184	70	81
Pardubice	< 50let	20	12	13
	> 50 let	55	27	36
Mobbs	< 50let		25	
	> 50 let		137	

#### **11.1.4 Hodnoty ER z našich výsledků ve věkových rozmezích podle Skooga**

Tabulka č. 9 Věkové závislosti ER v jednotlivých nemocnicích upřednostňující věk ve věkovém rozmezí dle Skooga

	Menop. stav	Ø ER (fmol/mg)	Prostý medián ER (fmol/mg)	Náš způsob výpočtu mediánu ER(fmol/mg)
Hradec	premenop.	56	29	22
Králové	postmenop.< 60	76	29	30
	postmenop.> 60	383	87	91
Náchod	premenop.	43	44	15
	postmenop.<60	134	49	71
	postmenop.> 60	195	74	78
Pardubice	premenop.	20	13	11
	postmenop.< 60	23	13	24
	postmenop.> 60	65	34	52
Skoog	premenop.		180	
	postmenop.< 60		420	
	postmenop.> 60		680	

Pozn. : Hodnoty Skooga jsou vztaženy na DNA nikoli na bílkoviny.

### 11.1.5 Hodnoty ER z našich výsledků ve věkových rozmezích podle Daniella

Tabulka č. 10 Věkové závislosti ER v jednotlivých nemocnicích upřednostňující věk ve věkovém rozmezí dle Daniella

	Věk (roky)	Ø ER (fmol/mg)	Prostý medián ER (fmol/mg)
<u>Hradec Králové</u>	20 - 39	57	27
	40 - 44	44	13
	45 - 49	61	32
	50 - 54	49	24
	55 - 69	170	70
	> 70	551	87
<u>Náchod :</u>	20 - 39	84	84
	40 - 44	13	0
	45 - 49	44	33
	50 - 54	97	38
	55 - 69	202	80
	> 70	190	61
<u>Pardubice :</u>	20 - 39	11	10
	40 - 44	17	16
	45 - 49	30	10
	50 - 54	27	9
	55 - 69	52	21
	> 70	72	58
Daniell	20 - 39		27
	40 - 44		23
	45 - 49		55
	50 - 54		94
	55 - 69		107
	> 70		110

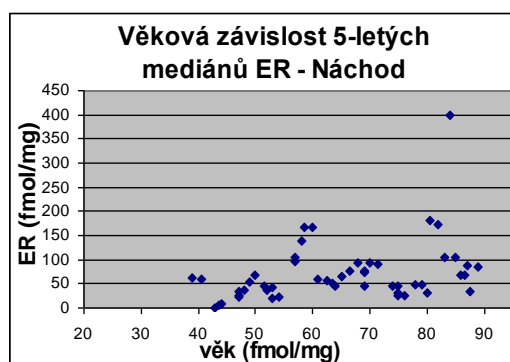
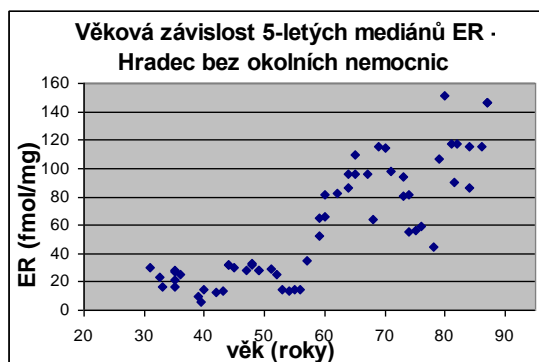
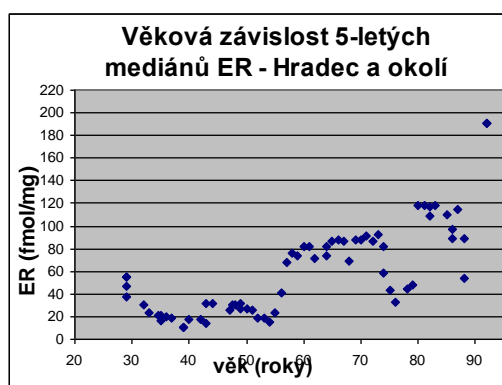
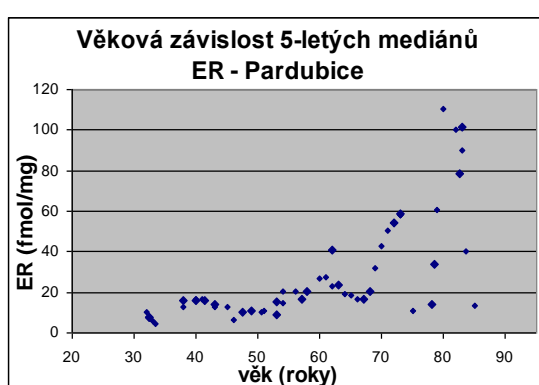
## 12 Grafy

### 12.1 Závislost ER na věku

#### 12.1.1 Grafy upřednostňující věk

#### POUŽITÍ LINEÁRNÍ – MÍSTO LOGARITMICKÉ OSY Y

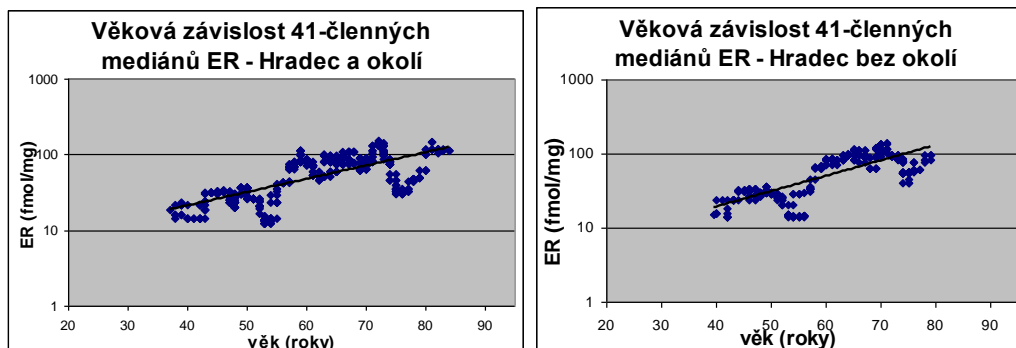
Grafy č. 31-34 Věkové závislosti ER upřednostňující věk pacientek – nelogaritmické





## 12.1.2 Grafy upřednostňující počet pacientek místo věku

Grafy č. 35-36 Věkové závislosti ER upřednostňující počet pacientek

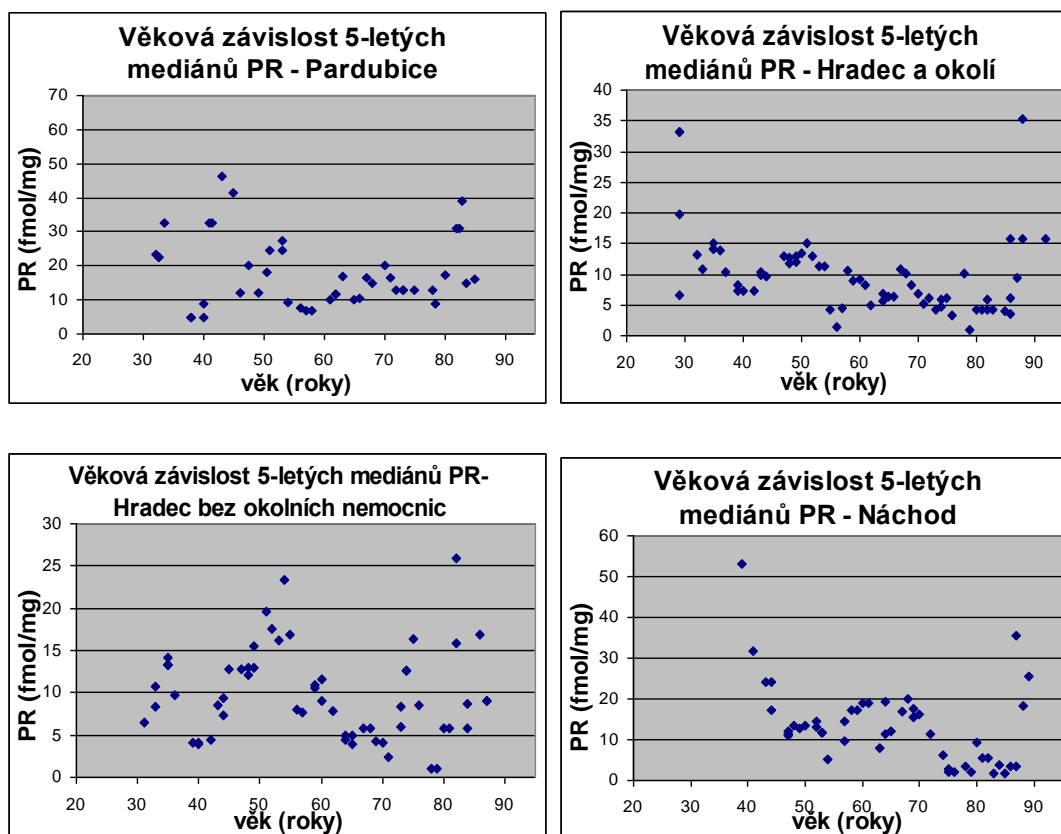


## 12.2 Závislost PR na věku

### 12.2.1 Grafy upřednostňující věk

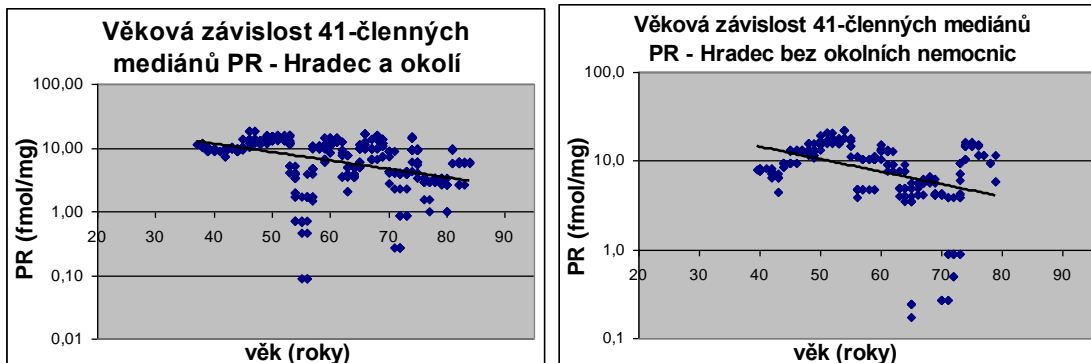
#### POUŽITÍ LINEÁRNÍ – MÍSTO LOGARITMICKÉ OSY Y

Grafy č. 37-40 Věkové závislosti PR upřednostňující věk pacientek - nelogaritmické



## 12.2.2 Grafy upřednostňující počet pacientek místo věku

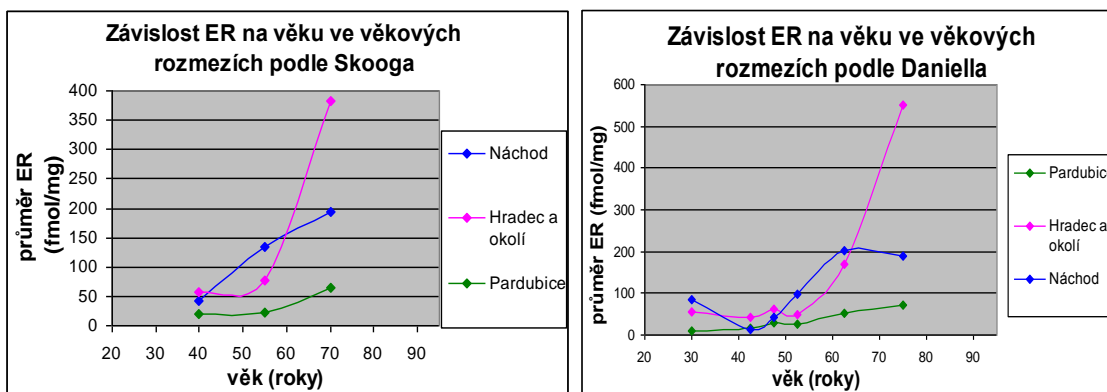
Grafy č. 41-42 Věkové závislosti PR upřednostňující počet pacientek



## 12.3 Grafy Věkové závislosti ER ve věkových rozmezích dle zahraničních autorů – naše výsledky

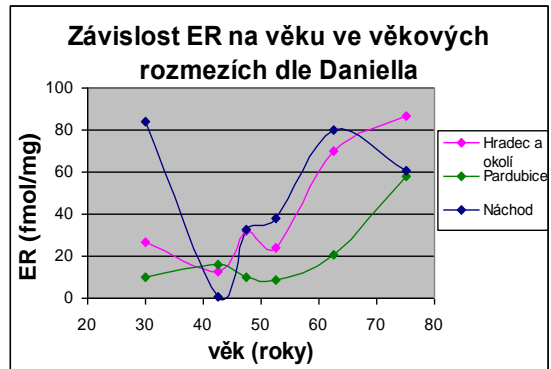
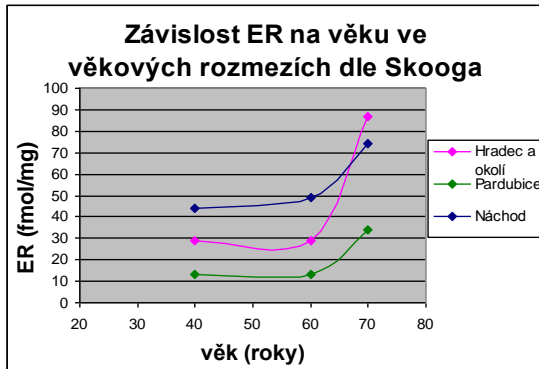
### GRAFY VYUŽÍVAJÍCÍ PRŮMĚRY

Grafy č. 43-44 Věkové závislosti ER



## GRAFY VYUŽÍVAJÍCÍ MEDIÁNY

Grafy č. 45-46 Věkové závislosti ER



Grafy č. 47-48 Věkové závislosti ER ve věkových rozmezích dle Skooga – Hradec bez okolních nemocnic + Pardubice

