

SOFTWARE CHEMOREZIST (VERZE 1.0) - KOMPLEXNÍ NÁSTROJ PRO ANALÝZU DAT A MANAGEMENT TESTŮ CHEMOREZISTENCE NÁDORŮ

SOFTWARE CHEMORESIST VERSION 1.0 - A COMPLEX TOOL FOR DATA ANALYSIS AND MANAGEMENT OF TUMOUR DRUG RESISTANCE TESTING

B. REGNER¹, L. DUŠEK^{1,2} a M. HAJDÚCH³

¹ CENTRUM INFORMATIKY A ANALÝZ, UNIVERZITNÍ ONKOLOGICKÉ CENTRUM, LFMU, BRNO

² RECETOX, PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA, MU, BRNO

³ LABORÁTOR EXPERIMENTÁLNÍ MEDICÍNY, FN UP, OLOMOUC

Souhrn: Práce představuje koncepci a základní strukturu programu Chemoresist (verze 1.0) vyvinutého pro rutinní i vědeckou analýzu dat z testů lékové rezistence nádorů. Základní motivací pro tvorbu softwaru „na míru“ v této oblasti je potřeba automatizace práce s daty a standardizace parametrických výstupů pro další rozhodovací proces.

Klíčová slova: chemorezistence nádorů, křivky dávka - odpověď, analytický software, management dat

Summary: The paper is aimed as introductory description of software Chemoresist (version 1.0) as a tool for routine management and scientific analysis of data from tumor drug resistance testing. The development was predominantly initiated by requirement of automatic data processing and standardization of parametric outputs for further decision process.

Key words: tumor drug resistance, dose response curves, analytical software, data management

Úvod

Program Chemorezist byl vytvořen na základě praktických zkušeností s testy chemorezistence nádorových buněčných linií i reálných vzorků nádorů jako databázově orientovaný nástroj zajišťující analytické postupy, grafické výstupy a archivaci dat. Ve verzi 1.0 jsou k dispozici modulárně uspořádané funkce v rozsahu umožňujícím plnohodnotné zapojení software do procesu rutinního testování velkého množství vzorků. Rozmanitost odpovědí nádorů na vliv různých cytostatik a nezanedbatelná variabilita výstupů při testování reálných nádorových vzorků činí z analýzy dat kritický prvek celého systému testování, jehož chybovost může znepřehodnotit celé předchozí úsilí. Základní motivací pro tvorbu softwaru „na míru“ je tedy automatizace práce s daty a standardizace parametrických výstupů. Tyto funkce spojené s on-line databá-

zovou archivací dalších charakteristik vzorku zajistí vzájemnou srovnatelnost různých pokusů a umožní zpětnou dostupnost výsledků pro korelační analýzy s klinickými nebo jinými daty.

Základní struktura programu

Software je orientován jednak na analýzu buněčných linií v různých pokusných uspořádáních (flexibilní, výzkumná část) a jednak na hodnocení reálných vzorků nádorové tkáně od pacientů (více standardizovaná část). Datové vstupy i editační modul je přizpůsoben testování vzorků na definovaných panelech s cytostatiky. Na každém panelu je možné testovat 96 vzorků v 8 řadách, 12 sloupcích. Panel je rozdělen na „blank“ oblasti, „control“ oblasti obsahující vodu s buňkami a „data“ oblasti, kde jsou k testovaným buňkám přidávány různé vysoké koncentrace cytostatik.

Ukázky některých funkcí programu:

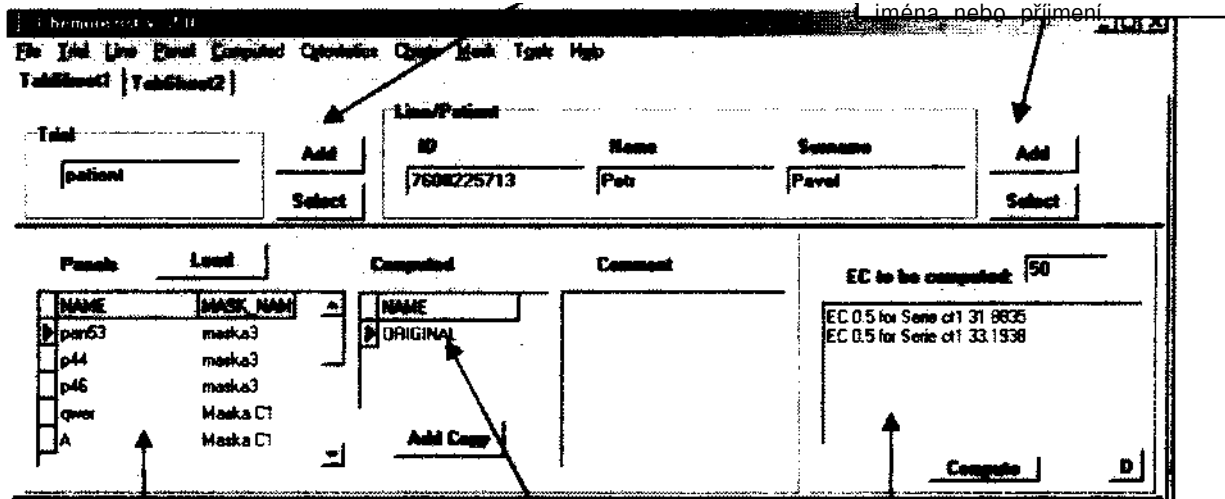
Základní pole pro vstup dat a management panelů

Tlačítkem Add je možné přidat nové pokusy, přes Select

Přidání či výběr linie/pacienta. Existující záznamy je možné

vybírat již existující.

vyhledávat na základě ID, jména nebo příjmení.



Při výběru linie/pacienta se automaticky zobrazí k nim příslušející panely, které již byly načteny. Je možné načíst nové panely z primárních souborů.

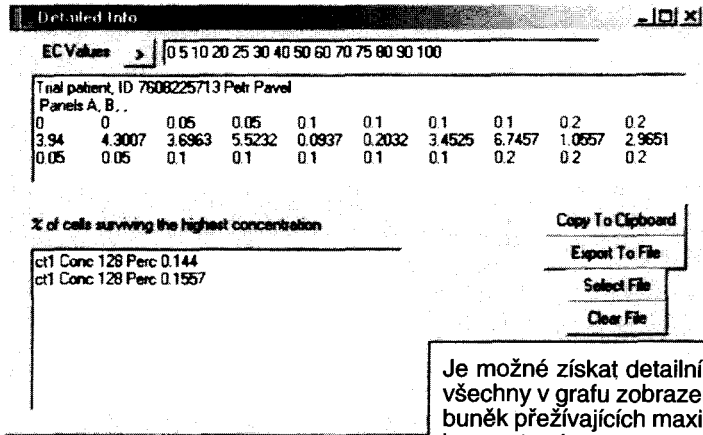
Při vykreslení grafu se vypočítají hodnoty EC.

Tabulka vypočítaných hodnot. Záznam ORIGINAL se vytváří automaticky při načtení panelu a nesmí se modifikovat. Pro modifikace je možné přidat kopie.

Zadané hodnoty absorbance z „data“ oblastí se po transformaci za použití průměrných hodnot z „blank“ a „control“ oblastí automaticky hodnotí směrem ke standardním výstupům. Z koncepčního hlediska má program dvě základní, vzájemně propojené, funkce. První je funkce databázová poskytující nástroje pro načítání dat a jejich uchování ve vhodné struktuře. Tato část programu slouží v podstatě jako kartotéka vzorků s možností libovolně rozšiřovat množství záznamů i jejich parametrický obsah. Druhá část programu slouží k manipulaci s daty, jejich kontrole, editaci, zviditelnění a analýze. Jednotlivé funkce programu jsou modulárně uspořádány, což zajiš-

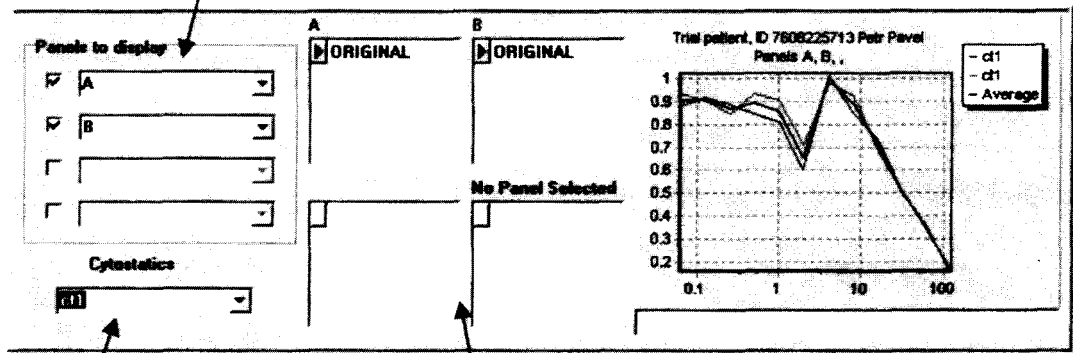
tuje jejich přehlednost a také umožňuje další rozvoj softwaru. Verze 1.0 nabízí uživateli – analyzátorovi základ grafického modulu – umožňuje zviditelnění křivek dávka–odpověď, on-line editaci v grafu, sumární statistiku v grafu a vytváření komplexních grafů – a statistického modulu, ve kterém lze jednak získat statistickou sumarizaci nezávislých opakování testů a především odhad jakýchkoli hodnot EC₅₀. Statistické metody jsou založeny na širokém spektru algoritmů od lineární interpolace hodnot mezi dvěma sousedními body křivky dávka–odpověď, přes diagnostické techniky vycházející z rovnice mediánového účinku až po prokládání funkčních závislostí regresními technikami.

Analýza dat a zviditelnění výsledků



Je možné získat detailní rozpis EC pro všechny v grafu zobrazené řady a podíl buněk přežívajících maximální použitou koncentrací.

Zde je možné vybrat typ zobrazovaného panelu. Vybrané panely musí mít stejné rozmístění datové oblasti a jejich koncentrační škály na sebe musí navazovat

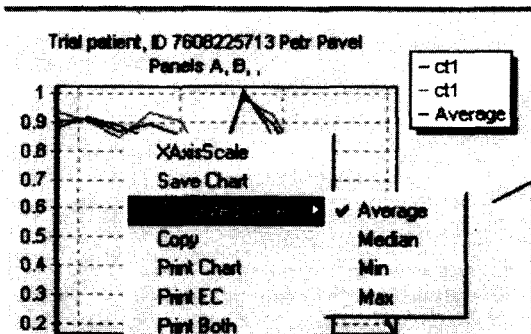


Které z cytostatik obsažených v panelech se má zobrazit.

Graf zobrazuje jednak původní datové řady, jednak řady z původních vypočítané. Je možné vypočítat průměrnou, mediánovou, minimální a maximální řadu.

Která z kopií každého panelu se má použít pro zobrazení a výpočty

Kliknutím pravým tlačítkem myši na graf se objeví možnosti manipulace s grafem – změna měřítka, ukládání, tisk, vkládání vypočítaných řad.



Datová struktura programu

Databáze programu je tvořena několika tabulkami.

1. Tabulka Pokusy. Tato tabulka v podstatě sleduje organizační strukturu práce. Jednotlivé záznamy v tabulce odpovídají logicky souvisejícím skupinám testů (např. všechny testy spadající pod jeden grantový projekt). Jedním z těchto „pokusů“ je i záznam „Pacient“ zastřešující všechny pacienty, jejichž vzorky jsou testovány na pracovišti.
2. Tabulka Pacienti/Linie. Obsahuje údaje o liniích v jednotlivých pokusech (název linie, textová poznámka), a všech pacientech v pokusu „Pacient“ (rodné číslo, jméno, příjmení). Tato data představují klíčový prvek pro orientaci v databázi výsledků.
3. Tabulka Panely. Zde jsou uloženy veškeré údaje o panelech, tedy názvech panelů, ke kterému pokusu a které linii panel náleží a podle které masky (viz dále) byl panel měřen. Dále jsou zde primární data získaná při testování panelu. S těmito daty není možné nijak manipulovat.

Souhrnné editační a databázové funkce

The screenshot shows the 'Graph Overview' window. At the top is a table with columns: POKUS, LINE, NAME, SURNAME, PANEL, CYTOSTATIC, COMMENT. Below the table are filters for 'Display' (All, Pokus, Name, Surname, Panel, Cytostatic) and a search field containing 'pacient'. Below the filters is a section for 'EC' (EC 0.5 for Serie ct1 31.8835, EC 0.5 for Serie ct1 33.1938, EC 0.5 for Serie Average 32.4578) and a 'Details' table with numerical data. To the right is a line graph titled 'TChart' with a y-axis from 0.2 to 1.0 and an x-axis with a value of 10. Below the graph are buttons for 'Print', 'Print All', and 'Close'. A text box at the bottom right states: 'Je možné prohlížet a tisknout uložené grafy, a to buď každý zvlášť, nebo všechny splňující určitou podmínku (Spadající pod daný pokus atp.)'

The screenshot shows the 'All Lines' search window. It has three search criteria sections: 'By ID string' (with 'Includes' and 'Equals' radio buttons), 'By Name' (with 'Includes' and 'Equals' radio buttons and a text field containing 'Petr'), and 'By Surname' (with 'Includes' and 'Equals' radio buttons). A 'Submit Query' button is at the bottom. Below the search area is a table with columns: ID_STRING, NAME, SURNAME. The first row is selected and contains: 7608225713, Petr, Pavel. Below the table are buttons for 'Add Line', 'Delete Line', 'Select Line', 'Print Selection', and 'Close'. A text box at the bottom left states: 'Na základě zadaných kritérií je možné vyhledat podskupinu všech záznamů, a z nich pak vybrat požadovaného pacienta/linii'

4. Tabulka Computed. Při vložení nového panelu do tabulky Panely jsou načtená data přepočítána na blank a kontrolu, a získané hodnoty vloženy do tabulky Computed. Jsou zde tedy data dále používaná pro vytváření grafů a výpočty EC. Pokud se ukáže, že některá z dat jsou zjevně chybná (odlehle hodnoty, záporná čísla), je možné vytvořit kopii originálních dat a tuto editovat (např. odstranit chybné hodnoty, vyplnit vybraná místa vhodnou interpolací, atd.). Záznam vytvořený automaticky při načtení panelu není možné editovat.
5. Tabulka Masky obsahuje informace o struktuře jednotlivých panelů. Jsou zde zadána cytostatika použitá na panelu, jejich rozmístění a koncentrační škály, dále umístění kontrol a blank oblastí. Používá se při přepočítávání primárních dat z tabulky Panely do Computed, při vykreslování grafů a výpočtech EC.
6. Tabulka Cytostatika obsahuje seznam cytostatik.

Poděkování

Software Chemoresist vytvořilo Centrum informatiky a analýz Univerzitého onkologického centra Lékařské fakulty MU v Brně na základě podpory projektem MŠMT J07/98-141100003. Autorem programu je Mgr. Břetislav Regner.