



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ
ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΗΛΕΚΤΡΙΚΩΝ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΔΙΑΤΑΞΕΩΝ ΚΑΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΑΠΟΦΑΣΗΣ

Στατιστική Ανάλυση Δεδομένων Ασθενών με Πολλαπλό Μυέλωμα και Σχεδιασμός Συμβουλευτικής Εφαρμογής

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Καραϊσκος Α. Μιχαήλ

Επιβλέπων: Βασίλειος Ασημακόπουλος,
Καθηγητής Ε. Μ. Π.

Υπεύθυνος: Νικολέττα-Ζαμπέτα Λεγάκη,
Υποψήφια Διδάκτωρ Ε. Μ. Π.

Αθήνα, Οκτώβριος 2014



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ
ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΗΛΕΚΤΡΙΚΩΝ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΔΙΑΤΑΞΕΩΝ ΚΑΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΑΠΟΦΑΣΗΣ

Στατιστική Ανάλυση Δεδομένων Ασθενών με Πολλαπλό Μυέλωμα και Σχεδιασμός Συμβουλευτικής Εφαρμογής

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Καραϊσκος Α. Μιχαήλ

Επιβλέπων: Βασίλειος Ασημακόπουλος,
Καθηγητής Ε. Μ. Π.

Υπεύθυνος: Νικολέττα-Ζαμπέτα Λεγάκη,
Υποψήφια Διδάκτωρ Ε. Μ. Π.

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 20^η Οκτωβρίου 2014

.....

Βασίλειος Ασημακόπουλος

Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....

Ιωάννης Ψαρράς

Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....

Δημήτριος Ασκούνης

Αναπληρωτής Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Οκτώβριος 2014

.....
Μιχαήλ Α. Καραΐσκος

Διπλωματούχος Ηλεκτρολόγος Μηχανικός και Μηχανικός Υπολογιστών Ε.Μ.Π.

Copyright © Μιχαήλ Α. Καραΐσκος, 2014
Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς τον συγγραφέα.

Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν τον συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

Περίληψη

Πρωταρχικός σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας ήταν η διερεύνηση των σχέσεων των παραμέτρων της Δυναμικής Μαγνητικής Τομογραφίας με άλλες διαθέσιμες παραμέτρους ασθενών με Πολλαπλό Μυέλωμα, καθώς και με τη βαρύτητα της νόσου. Ακολούθως, κρίθηκε σκόπιμο να χρησιμοποιηθούν οι ευρεθείσες σχέσεις στο σχεδιασμό συμβουλευτικής εφαρμογής με στόχο την παροχή πληροφοριών, βοηθητικών προς τη διάγνωση και τη θεραπεία ασθενών με Πολλαπλό Μυέλωμα.

Εισαγωγικά, παρουσιάζεται το Πολλαπλό Μυέλωμα και τα κριτήρια διάγνωσής του. Έπειτα, εξηγείται η λειτουργία της Μαγνητικής Τομογραφίας και τα τέσσερα πρότυπά της. Αναλύεται κυρίως η Δυναμική Απεικόνιση Μαγνητικού Τομογράφου με χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας (DCE-MRI) και οι παράμετροι που προκύπτουν από την εξέταση αυτή. Επίσης, παρουσιάζονται οι αγγειογενετικές και εργαστηριακές παράμετροι των ασθενών του διαθέσιμου δείγματος. Ακολουθεί αναλυτική παρουσίαση των στατιστικών μεγεθών και δεικτών που χρησιμοποιήθηκαν στην ανάλυση των δεδομένων, καθώς και περιγραφή του διαθέσιμου δείγματος ασθενών.

Στη συνέχεια, πραγματοποιείται η στατιστική ανάλυση, η οποία χωρίζεται σε τρία μέρη. Στο πρώτο μέρος διερευνάται η ύπαρξη συσχετίσεων ανάμεσα στις παραμέτρους της DCE-MRI και στις διαθέσιμες αγγειογενετικές και εργαστηριακές παραμέτρους. Στο δεύτερο μέρος παρουσιάζονται τα όρια των παραμέτρων της DCE-MRI σε σχέση με το πρότυπο της MRI του ασθενούς, το στάδιο της ασθένειας, το φύλο και την ηλικία του. Στο τρίτο μέρος ευρίσκεται η βέλτιστη συσχέτιση για κάθε ζεύγος παραμέτρων της DCE-MRI με τις αγγειογενετικές και τις εργαστηριακές παραμέτρους με εκάστοτε 50% αφαίρεση δείγματος και συγκρίνονται τα δημογραφικά στοιχεία του ευρεθέντος υποσυνόλου με το συνολικό δείγμα. Για το κάθε μέρος παρουσιάζεται η μεθοδολογία, η χρησιμότητα, τα αποτελέσματα και τα αντίστοιχα συμπεράσματα.

Πραγματοποιείται, έπειτα, ο σχεδιασμός της συμβουλευτικής εφαρμογής μέσω βασικών αρχών της Τεχνολογίας Λογισμικού. Η εφαρμογή στοχεύει στην εξαγωγή πιθανότερου προτύπου της MRI και σταδίου της ασθένειάς ενός ασθενούς, έπειτα από εισαγωγή των παραμέτρων της DCE-MRI και άλλων βοηθητικών παραμέτρων του. Περιγράφονται οι πρωτότυποι αλγόριθμοι που χρησιμοποιεί η εφαρμογή για εξαγωγή αποτελεσμάτων και γίνεται αναλυτική παρουσίαση της διαδικασίας εκτέλεσής της μέσω UML διαγραμμάτων, ενώ περιλαμβάνεται και η σχεδίαση της διεπαφής της με χρήση screenshots.

Τέλος, παρουσιάζονται συνοπτικά τα σημαντικότερα αποτελέσματα της πραγματοποιηθείσας στατιστικής ανάλυσης και προτείνονται τρόποι μελλοντικής συνέχισης και βελτίωσής της. Επίσης, εφίσταται η προσοχή στο θέμα υλοποίησης της συμβουλευτικής εφαρμογής.

Λέξεις κλειδιά: Πολλαπλό Μυέλωμα, Δυναμική Μαγνητική Τομογραφία, Στατιστική Ανάλυση, Σχεδιασμός Συμβουλευτικής Εφαρμογής

Abstract

The primary purpose of this thesis was to investigate the relationships of the parameters derived from the Dynamic MRI examination with other available parameters in patients with Multiple Myeloma as well as the disease severity. Subsequently, it was considered appropriate to use the obtained correlations in the design of an advisory application aimed in providing information, auxiliary to the diagnosis and treatment of patients with Multiple Myeloma.

Firstly, Multiple Myeloma and its diagnostic criteria are presented. Then, the operation of the MRI and its four patterns are explained. Mainly, the Dynamic Imaging MRI with administration of paramagnetic substance (DCE-MRI), the parameters resulting from this examination are analyzed. Also, the angiogenic and laboratory parameters of the available patients' sample are presented. There follows a detailed presentation of the statistical figures and coefficients used in the analysis of data, and a description of the available sample of patients.

Then, the statistical analysis is performed, which is divided into three parts. The first part investigates the existence of correlations between the parameters of DCE-MRI and available angiogenic and laboratory parameters. In the second part, the limits of the parameters of DCE-MRI relative to the MRI pattern of the patient, the stage of the disease, his/her sex and age are investigated. In the third part, the best correlation for each pair of parameters of DCE-MRI with angiogenic and laboratory parameters with 50% sample deduction is found and then the demographics of each sub-sample are compared with these of the total sample. For each analysis part the methodology, the utility, the results and the conclusions are presented.

Furthermore, the design of the advisory application takes place according to basic Software Engineering principles. The application aims to export the most likely pattern of MRI and stage of illness, by using the imported parameters of DCE-MRI and other ancillary aspects of a patient. The novel algorithms used by the application to export results are described and there is a detailed presentation of the implementation process through UML diagrams, while the design of the interface with the use of screenshots is also included.

Finally, the main results of the statistical analysis are summarized and future and continuing improvements are suggested. Also, the implementation of the advisory application is suggested as of vital importance.

Key words: Multiple Myeloma, Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging, Statistical Analysis, Advisory Application Design

Περιεχόμενα

1	ΕΥΡΕΙΑ ΠΕΡΙΛΗΨΗ	17
1.1	Εισαγωγή και Πολλαπλό Μυέλωμα.....	17
1.2	Παράμετροι Πολλαπλού Μυελώματος	17
1.3	Στατιστική Δειγματοληψία και Περιγραφή Δείγματος.....	19
1.4	Στατιστική Ανάλυση	19
1.5	Σχεδιασμός Συμβουλευτικής Εφαρμογής	20
1.6	Συμπεράσματα και Προεκτάσεις.....	21
2	ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΠΟΛΛΑΠΛΟ ΜΥΕΛΩΜΑ	23
2.1	Εισαγωγή και Αναγκαιότητα Εργασίας	23
2.2	Γενικά για το Πολλαπλό Μυέλωμα	24
2.3	Ανατομία Σπονδυλικής Στήλης.....	26
2.4	Διάγνωση Πολλαπλού Μυελώματος.....	28
2.4.1	Κριτήρια Διάγνωσης	28
2.4.2	Σταδιοποίηση κατά Durie και Salmon	29
2.4.3	Διεθνές Προγνωστικό Σύστημα Σταδιοποίησης (ISS).....	29
2.5	Θεραπεία Πολλαπλού Μυελώματος	30
3	ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥ ΜΥΕΛΩΜΑΤΟΣ	33
3.1	Καμπύλη Αιμάτωσης Δυναμικής Μαγνητικής Τομογραφίας.....	33
3.1.1	Η Μαγνητική Τομογραφία.....	33
3.1.2	Πρότυπα της Μαγνητικής Τομογραφίας.....	35
3.1.3	Δυναμική Μαγνητική Τομογραφία (DCE-MRI)	36
3.2	Αγγειογένεση	39
3.3	Εργαστηριακά Αποτελέσματα.....	40
4	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΔΕΙΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑ	43
4.1	Εργαλεία διαχείρισης και ανάλυσης δεδομένων.....	43
4.2	Μέσα παρουσίασης αποτελεσμάτων.....	44
4.3	Αριθμητικά περιγραφικά μέσα.....	46
4.4	Αποστάσεις Pearson.....	47
4.5	Συνήθη Στατιστικά Κριτήρια και Δείκτες που δεν χρησιμοποιήθηκαν.....	49
5	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ	51
5.1	Γενικά.....	51
5.1.1	Επεξήγηση χρήσης δύο δειγμάτων ασθενών	52
5.1.2	Στάδια του ΠΜ στο διαθέσιμο δείγμα	52
5.2	Δείγμα των 56 ασθενών	54

5.2.1	Πρότυπο MRI.....	54
5.2.2	Φύλο	55
5.2.3	Ηλικία.....	55
5.3	Δείγμα των 48 ασθενών	57
5.3.1	Στάδιο Μυελώματος.....	57
5.3.2	Πρότυπο MRI.....	59
5.3.3	Φύλο	60
5.3.4	Ηλικία.....	60
6	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	61
6.1	Μέρος 1: Πίνακες Συσχέτισης Pearson.....	61
6.1.1	Μεθοδολογία.....	61
6.1.2	Χρησιμότητα – Σκοπός	62
6.1.3	Παρουσίαση Αποτελεσμάτων	62
6.1.4	Συμπεράσματα.....	63
6.2	Μέρος 2: Στατιστικά των παραμέτρων της DCE-MRI σε σχέση με Πρότυπο, Στάδιο, Φύλο και Ηλικία.....	65
6.2.1	Μεθοδολογία.....	65
6.2.2	Χρησιμότητα – Σκοπός	65
6.2.3	Παρουσίαση Αποτελεσμάτων	65
6.2.4	Συμπεράσματα.....	84
6.3	Μέρος 3: Δημογραφικά Στοιχεία για το κάθε ζεύγος παραμέτρων της DCE-MRI με τις Αγγειογενετικές και τις Εργαστηριακές παραμέτρους.. ..	84
6.3.1	Μεθοδολογία.....	84
6.3.2	Χρησιμότητα – Σκοπός	86
6.3.3	Παρουσίαση σημαντικότερων αποτελεσμάτων	87
6.3.4	Συμπεράσματα.....	96
7	ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ.....	97
7.1	Εισαγωγή.....	97
7.1.1	Η Τεχνολογία Λογισμικού	97
7.1.2	Στόχος της Συμβουλευτικής Εφαρμογής	98
7.2	Αλγόριθμοι	99
7.2.1	Αλγόριθμος 1: Εύρεση πιθανότερου προτύπου MRI και σταδίου ασθένειας μόνο με τις παραμέτρους της DCE-MRI	100
7.2.2	Μελέτη Εφαρμογής – Case Study.....	103
7.2.3	Αλγόριθμος 2: Υπολογισμός εύρους πιθανότερων τιμών αγγειογενετικών και εργαστηριακών παραμέτρων με χρήση των παραμέτρων της DCE-MRI.....	105

7.2.4	Μελέτη Εφαρμογής – Case Study.....	110
7.2.5	Αλγόριθμος 3: Εύρεση πιθανότερου προτύπου MRI και σταδίου ασθένειας με όλες τις παραμέτρους	112
7.2.6	Μελέτη Εφαρμογής – Case Study.....	117
7.3	Προδιαγραφές απαιτήσεων λογισμικού	119
7.3.1	Γενικά.....	119
7.3.2	Σενάρια Χρήσης.....	119
7.3.3	Προδιαγραφές Ευχρηστίας.....	123
7.3.4	Διαγράμματα UML	128
7.4	Σχεδίαση Διεπαφής	132
8	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΕΚΤΑΣΕΙΣ.....	135
8.1	Συνοπτικά Συμπεράσματα της Εργασίας.....	135
8.2	Μελλοντικές Προεκτάσεις	139
9	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	141
10	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	143

Περιεχόμενα πινάκων

Table 1.1 Περιγραφή αλγορίθμων της συμβουλευτικής εφαρμογής.....	20
Table 2.1 Συχνότερες εκδηλώσεις του Πολλαπλού Μυελώματος.....	25
Table 2.2 Κριτήρια για τη διάγνωση του ΠΜ, ασυμπτωματικού ΠΜ και MGUS.....	28
Table 2.3 Σταδιοποίηση κατά Durie και Salmon του ΠΜ.....	29
Table 2.4 Διεθνές Προγνωστικό Σύστημα Σταδιοποίησης (ISS)	30
Table 3.1 Λειτουργία των αγγειογενετικών παραμέτρων.....	39
Table 3.2 Περιγραφή των εργαστηριακών παραμέτρων	41
Table 5.1 Κωδικοποίηση σταδίων ασθένειας διαθέσιμων στο δείγμα	52
Table 5.2 Κατανομή σταδίου ασθένειας στο σύνολο των 48 ασθενών	53
Table 5.3 Πρότυπο σε όλο το δείγμα των 56.....	54
Table 5.4 Πρότυπο ανά φύλο στο δείγμα των 56	54
Table 5.5 Πρότυπο ανά ηλικία στο δείγμα των 56	54
Table 5.6 Φύλο σε όλο το δείγμα των 56.....	55
Table 5.7 Φύλο στα νέα περιστατικά ΠΜ και στους θανάτους από ΠΜ στην Ελλάδα για το 2012.....	55
Table 5.8 Ηλικία σε όλο το δείγμα των 56	55
Table 5.9 Ηλικία ανά φύλο στο δείγμα των 56.....	56
Table 5.10 Στάδιο ασθένειας σε όλο το δείγμα των 48.....	57
Table 5.11 Στάδιο ασθένειας ανά πρότυπο της DCE-MRI στο δείγμα των 48.....	57
Table 5.12 Στάδιο ασθένειας ανά φύλο στο δείγμα των 48.....	58
Table 5.13 Στάδιο ασθένειας ανά ηλικία στο δείγμα των 48.....	58
Table 5.14 Πρότυπο σε όλο το δείγμα των 48.....	59
Table 5.15 Πρότυπο ανά φύλο στο δείγμα των 48	59
Table 5.16 Πρότυπο ανά ηλικία στο δείγμα των 48	59
Table 5.17 Φύλο σε όλο το δείγμα των 48	60
Table 5.18 Ηλικία σε όλο το δείγμα των 48	60
Table 5.19 Ηλικία ανά φύλο στο δείγμα των 48.....	60
Table 6.1 Pearson των παραμέτρων της DCE-MRI με τις αγγειογενετικές κυτοκίνες για 48 ασθενείς.....	62
Table 6.2 Pearson των παραμέτρων της DCE-MRI με τις εργαστηριακές παραμέτρους για 48 ασθενείς	62
Table 6.3 Pearson των παραμέτρων της DCE-MRI με τις αγγειογενετικές κυτοκίνες για 43 ασθενείς.....	63
Table 6.4 Pearson των παραμέτρων της DCE-MRI με τις εργαστηριακές παραμέτρους για 43 ασθενείς	63
Table 6.5 Κατεύθυνση συσχέτισης των παραμέτρων της DCE-MRI με τις αγγειογενετικές και τις εργαστηριακές παραμέτρους.....	64
Table 6.6 Εύρος τιμών της κάθε παραμέτρου μετά την 10% αφαίρεση.....	64
Table 6.7 Στατιστικά WIN με Πρότυπο	66
Table 6.8 Στατιστικά WIN με Στάδιο ασθένειας.....	67
Table 6.9 Στατιστικά WIN με Φύλο και Ηλικία.....	68
Table 6.10 Στατιστικά WOUT με Πρότυπο	69
Table 6.11 Στατιστικά WOUT με Στάδιο ασθένειας.....	70
Table 6.12 Στατιστικά WOUT με Φύλο και Ηλικία.....	71
Table 6.13 Στατιστικά EMAX με Πρότυπο.....	72
Table 6.14 Στατιστικά EMAX με Στάδιο ασθένειας.....	73

Table 6.15 Στατιστικά EMAX με Φύλο και Ηλικία	74
Table 6.16 Στατιστικά TMSP με Πρότυπο	75
Table 6.17 Στατιστικά TMSP με Στάδιο ασθένειας	76
Table 6.18 Στατιστικά TMSP με Φύλο και Ηλικία	77
Table 6.19 Στατιστικά TTPK με Πρότυπο	78
Table 6.20 Στατιστικά TTPK με Στάδιο ασθένειας.....	79
Table 6.21 Στατιστικά TTPK με Φύλο και Ηλικία.....	80
Table 6.22 Στατιστικά WTSP με Πρότυπο.....	81
Table 6.23 Στατιστικά WTSP με Στάδιο ασθένειας	82
Table 6.24 Στατιστικά WTSP με Φύλο και Ηλικία	83
Table 6.25 Template πίνακα δημογραφικών στοιχείων.....	85
Table 6.26 Δημογραφικά WTSP - ANG-2	87
Table 6.27 Δημογραφικά WOUT – ANG2/ANG1	87
Table 6.28 Δημογραφικά EMAX – β_2	88
Table 6.29 Δημογραφικά WIN – mf%	88
Table 6.30 Δημογραφικά WOUT – ANG.....	88
Table 6.31 Δημογραφικά WIN – Cr Clearance	89
Table 6.32 Δημογραφικά EMAX – ANG.....	89
Table 6.33 Δημογραφικά EMAX – ANG2/ANG1	89
Table 6.34 Δημογραφικά TTPK – serum-M.....	90
Table 6.35 Δημογραφικά WIN – ANG-2	90
Table 6.36 Δημογραφικά WIN – serum-M.....	91
Table 6.37 Δημογραφικά WTSP – serum-M.....	91
Table 6.38 Δημογραφικά TMSP – ANG1/ANG2	92
Table 6.39 Δημογραφικά TTPK – serum Ca	92
Table 6.40 Δημογραφικά TMSP – VEGF	92
Table 6.41 Δημογραφικά TMSP – ANG-1	93
Table 6.42 Δημογραφικά WIN – serum Ca	93
Table 6.43 Δημογραφικά EMAX – serum Ca	94
Table 6.44 Δημογραφικά TMSP – serum Ca.....	94
Table 6.45 Δημογραφικά WIN – VEGF.....	94
Table 6.46 Δημογραφικά WTSP – VEGF	95
Table 6.47 Δημογραφικά TMSP – ANG-2.....	95
Table 6.48 Δημογραφικά TMSP – mf%	95
Table 7.1 Στατιστικά μεγέθη για Αλγόριθμο 1	101
Table 7.2 Στατιστικά WIN με Πρότυπο	103
Table 7.3 Οι εξισώσεις υπολογισμού του εύρους των πιθανότερων τιμών των αγγειογενετικών και εργαστηριακών παραμέτρων με χρήση των παραμέτρων της DCE-MRI	108
Table 7.4 Πίνακας τιμών, ορίων και συντελεστή Pearson για παράδειγμα...	110
Table 7.5 Κατανομή σταδίου ασθένειας στο σύνολο των 48 ασθενών	115
Table 7.6 Δημογραφικά WIN – Cr Clearance	117
Table 7.7 Απαιτήσεις και Προδιαγραφές.....	127
Table 8.1 Pearson των παραμέτρων της DCE-MRI με τις αγγειογενετικές κυτκίνες.....	135
Table 8.2 Pearson των παραμέτρων της DCE-MRI με τις εργαστηριακές παραμέτρους	135
Table 8.3 Κατεύθυνση και Μέγεθος ευρεθεισών συσχετίσεων παραμέτρων	136
Table 8.4 Περιγραφή σημασίας μορφής καμπύλης.....	137

Περιεχόμενα εικόνων

Figure 1.1 Καμπύλη Δυναμικής Μαγνητικής Τομογραφίας	18
Figure 2.1 Πλάγια και Εμπρόσθια όψη σπονδυλικής στήλης.....	27
Figure 2.2 Ανατομία του οσφυϊκού σπονδύλου	27
Figure 3.1 Προσανατολισμός πυρήνων κατά την (α) απουσία και (β) παρουσία εξωτερικού μαγνητικού πεδίου.....	34
Figure 3.2 Παραδείγματα χαρτών της σπονδυλικής στήλης από MRI και οι αντίστοιχες καμπύλες αιμάτωσης.....	35
Figure 3.3 Σχηματική αναπαράσταση ιστού με κυκλοφορία αίματος.....	36
Figure 3.4 Προσαρμοσμένη καμπύλη δυναμικής σκιαγραφικής ενίσχυσης μυελού των οστών και πρώτη παράγωγος αυτής. ■=αρχικές δυναμικές μετρήσεις	38
Figure 3.5 Συγκεντρωτική Καμπύλη DCE-MRI τριών ασθενών	38
Figure 4.1 Παρουσίαση τρόπου σχεδίασης διαγράμματος κουτιού	46
Figure 4.2 Pearson distances.....	49
Figure 5.1 Πρότυπο στους 56.....	54
Figure 5.2 Φύλο στους 56.....	55
Figure 5.3 Ηλικία στους 56.....	55
Figure 5.4 Ηλικία στα νέα περιστατικά ΠΜ και στους θανάτους από ΠΜ στις ΗΠΑ για το 2014	56
Figure 5.5 Στάδιο ασθένειας στους 48.....	57
Figure 5.6 Πρότυπο στους 48.....	59
Figure 5.7 Φύλο στους 48.....	60
Figure 5.8 Ηλικία στους 48.....	60
Figure 6.1 Θηκόγραμμα WIN με Πρότυπο.....	66
Figure 6.2 Θηκόγραμμα WIN με Στάδιο ασθένειας.....	67
Figure 6.3 Θηκογράμματα WIN με Φύλο και Ηλικία	68
Figure 6.4 Θηκόγραμμα WOUT με Πρότυπο	69
Figure 6.5 Θηκόγραμμα WOUT με Στάδιο ασθένειας.....	70
Figure 6.6 Θηκογράμματα WOUT με Φύλο και Ηλικία	71
Figure 6.7 Θηκόγραμμα EMAX με Πρότυπο.....	72
Figure 6.8 Θηκόγραμμα EMAX με Στάδιο ασθένειας	73
Figure 6.9 Θηκογράμματα EMAX με Φύλο και Ηλικία	74
Figure 6.10 Θηκόγραμμα TMSP με Πρότυπο	75
Figure 6.11 Θηκόγραμμα TMSP με Στάδιο ασθένειας	76
Figure 6.12 Θηκογράμματα TMSP με Φύλο και Ηλικία.....	77
Figure 6.13 Θηκόγραμμα TTPK με Πρότυπο.....	78
Figure 6.14 Θηκόγραμμα TTPK με Στάδιο ασθένειας.....	79
Figure 6.15 Θηκογράμματα TTPK με Φύλο και Ηλικία	80
Figure 6.16 Θηκόγραμμα WTSP με Πρότυπο.....	81
Figure 6.17 Θηκόγραμμα WTSP με Στάδιο ασθένειας	82
Figure 6.18 Θηκογράμματα WTSP με Φύλο και Ηλικία.....	83
Figure 7.1 Η δομή της Τεχνολογίας Λογισμικού	98
Figure 7.2 Διάγραμμα ροής – Είσοδοι, διαδικασία και έξοδοι εφαρμογής.....	99
Figure 7.3 Παράδειγμα κατανομής παρατηρήσεων ανά quartile προτύπου..	102
Figure 7.4 Θηκόγραμμα WIN με Πρότυπο.....	104
Figure 7.5 Κενό Διάγραμμα Διασποράς.....	106
Figure 7.6 Περιοχή πιθανότερης εύρεσης σημείων ($r = 0$).....	106
Figure 7.7 Περιοχή πιθανότερης εύρεσης σημείων ($r = 1$).....	107

Figure 7.8 Περιοχή πιθανότερης εύρεσης σημείων ($r = 0.5$).....	109
Figure 7.9 Περιοχή πιθανότερης εύρεσης σημείων ($r = 0.8$).....	109
Figure 7.10 Διαγράμματα Διασποράς – εύρος πιθανότερου σημείου ζεύγους και εύρος πιθανότερων σημείων γύρω από την ευθεία του υποσυνόλου	117
Figure 7.11 Περιοχή πιθανότερης εύρεσης σημείων WIN-CrCl.....	118
Figure 7.12 Διάγραμμα Χρήσης – Αρχική Οθόνη.....	128
Figure 7.13 Διάγραμμα Χρήσης – Οθόνη Εισαγωγής Αγγειογενετικών και Εργαστηριακών Παραμέτρων, Φύλου και Ηλικίας	129
Figure 7.14 Διάγραμμα Χρήσης – Εισαγωγή Αγγειογενετικών Παραμέτρων.....	129
Figure 7.15 Διάγραμμα Χρήσης – Εισαγωγή Εργαστηριακών Παραμέτρων	130
Figure 7.16 Διάγραμμα Χρήσης – Οθόνη Επιλογής Τρόπου Εκτέλεσης.....	130
Figure 7.17 Διάγραμμα Χρήσης – Αλληλεπίδραση με Αποτελέσματα Εφαρμογής	131
Figure 7.18 Screenshot της Αρχικής Οθόνης.....	132
Figure 7.19 Screenshot της Οθόνης Εισαγωγής Αγγειογενετικών και Εργαστηριακών Παραμέτρων, Φύλου και Ηλικίας	133
Figure 7.20 Screenshot της Οθόνης Επιλογής Τρόπου Εκτέλεσης.....	133
Figure 7.21 Screenshot της Οθόνης Αποτελεσμάτων.....	134
Figure 8.1 Διάγραμμα ροής – Είσοδοι, διαδικασία και έξοδοι εφαρμογής...	138

1 ΕΥΡΕΙΑ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

1.1 Εισαγωγή και Πολλαπλό Μυέλωμα

Πρωταρχικός σκοπός της διπλωματικής εργασίας με τίτλο «Στατιστική Ανάλυση Δεδομένων Ασθενών με Πολλαπλό Μυέλωμα και Σχεδιασμός Συμβουλευτικής Εφαρμογής» ήταν η διερεύνηση των σχέσεων των παραμέτρων που προκύπτουν από την εξέταση της Δυναμικής Μαγνητικής Τομογραφίας με άλλες διαθέσιμες παραμέτρους ασθενών με Πολλαπλό Μυέλωμα, με τη βαρύτητα της νόσου, καθώς και με δημογραφικά στοιχεία των ασθενών (φύλο και ηλικία). Ο επόμενος στόχος ήταν να χρησιμοποιηθούν οι ευρεθείσες σχέσεις στο σχεδιασμό συμβουλευτικής εφαρμογής που να βοηθάει τον θεράποντα ιατρό στο έργο της διάγνωσης νέων ασθενών.

Στο παρόν κεφάλαιο γίνεται μία εισαγωγή, στην οποία γίνεται λόγος για την αναγκαιότητα της παρούσας εργασίας και στην ικανοποίηση ποιων αναγκών της παγκόσμιας ιατρικής κοινότητας προσπάθησε να συμβάλλει. Έπειτα, παρουσιάζεται η θεωρία του Πολλαπλού Μυελώματος, η ανατομία της σπονδυλικής στήλης, τα κριτήρια διάγνωσης και δύο ευρέως χρησιμοποιούμενα συστήματα σταδιοποίησης, καθώς και τρόποι θεραπείας.

Το Πολλαπλό Μυέλωμα, (ΠΜ), (Multiple Myeloma, MM), είναι μια νεοπλασματική διαταραχή πλασματοκυττάρων που χαρακτηρίζεται από κλωνικό πολλαπλασιασμό των κακοήθων πλασματοκυττάρων στο μικροπεριβάλλον του μυελού των οστών, από μονοκλωνική πρωτεΐνη στο αίμα ή στα ούρα, και δυσλειτουργία των συναφών οργάνων. Επίσης, γίνεται μία περιγραφή της ανατομίας της σπονδυλικής στήλης, μιας και το ΠΜ και η διάγνωσή του έχουν άμεση σχέση με το μυελό των οστών.

Τα κριτήρια διάγνωσης του ΠΜ περιγράφονται αναλυτικά σε κατάλληλο πίνακα. Στη συνέχεια, παρουσιάζεται το σύστημα σταδιοποίησης κατά Durie-Salmon, καθώς και το Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης (ISS). Τέλος, αναφέρονται διάφοροι διαδεδομένοι τρόποι θεραπείας του ΠΜ.

1.2 Παράμετροι Πολλαπλού Μυελώματος

Στο επόμενο κεφάλαιο, αναλύονται οι παράμετροι των ασθενών του διαθέσιμου δείγματος. Οι πιο σημαντικές παράμετροι είναι εκείνες που προκύπτουν από την καμπύλη αιμάτωσης της Δυναμικής Μαγνητικής Τομογραφίας (DCE-MRI). Είναι έξι σε πλήθος και η συσχέτιση αυτών με άλλα μεγέθη και παραμέτρους αποτελεί σε μεγάλο βαθμό το σκοπό της παρούσας εργασίας. Η δυναμική μαγνητική τομογραφία καταγράφει τη σκιαγραφική ενίσχυση του φυσιολογικού μυελού και παθολογικών εξεργασιών αυτού με διενέργεια μετρήσεων της έντασης του σήματος, ύστερα από ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας. Η καμπύλη που προκύπτει έχει την ακόλουθη μορφή. Το κάτω γράφημα παρουσιάζει σε πραγματικό χρόνο την αρχική είσοδο της σκιαγραφικής ουσίας στο αίμα (απότομη αύξηση), το

μέγιστο της απορρόφησης από τους ιστούς (κορυφή), καθώς και την έξοδο της ουσίας (σταδιακή μείωση). Το πάνω γράφημα προκύπτει από παραγώγιση της προαναφερθείσας καμπύλης.

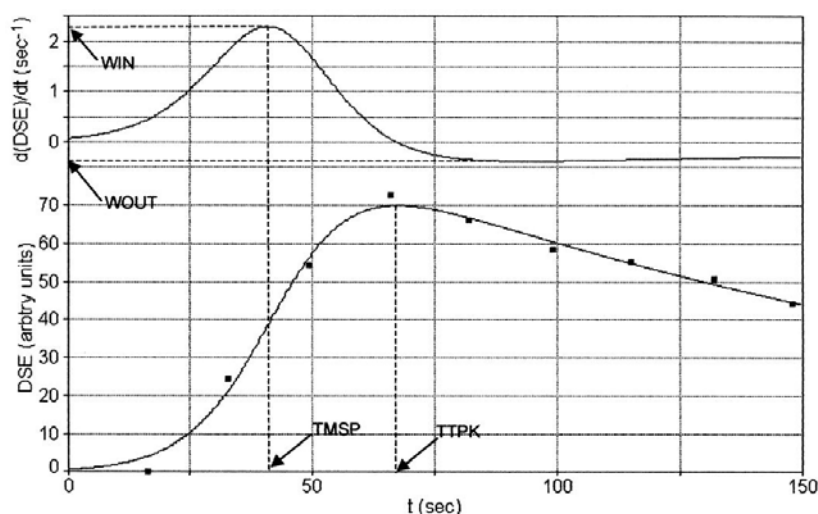


Figure 1.1 Καμπύλη Δυναμικής Μαγνητικής Τομογραφίας

Οι παράμετροι που εξάγονται και έχουν κλινικό ενδιαφέρον είναι ο μέγιστος ρυθμός αύξησης της καμπύλης (WIN), ο χρόνος από την αρχή μέχρι και τη μέγιστη κλίση (TMSP), η κορυφή της καμπύλης (EMAX), ο χρόνος μέχρι την κορυφή (TTPK), η μέγιστη αρνητική κλίση κατά την πτώση (WOUT), καθώς και ο λόγος WIN/TMSP (WTSP).

Επίσης, περιγράφονται τα τέσσερα διαφορετικά πρότυπα (patterns) της απλής Μαγνητικής Τομογραφίας, τα οποία εξάγονται με παρατήρηση από τον θεράποντα ιατρό. Διακρίνονται σε φυσιολογικό (normal), διάχυτο (diffuse), εστιακό (focal) και μικροεστιακό (variegated). Δεν υπάρχει στη διαθέσιμη βιβλιογραφία ξεκάθαρη σύνδεση των προτύπων με τις τιμές των παραμέτρων του ασθενούς και η διερεύνηση ύπαρξης τέτοιας σύνδεσης είναι ένας ακόμα στόχος της παρούσας εργασίας.

Τέλος, περιγράφονται οι υπόλοιπες παράμετροι των ασθενών του διαθέσιμου δείγματος. Χωρίζονται σε δύο κατηγορίες, τις αγγειογενετικές και τις εργαστηριακές παραμέτρους. Η κάθε κατηγορία περιλαμβάνει έξι παραμέτρους, εκ των οποίων οι δύο των αγγειογενετικών είναι λόγοι παραμέτρων και όχι ανεξάρτητες παράμετροι.

Συνολικά, λοιπόν, οι διαθέσιμες παράμετροι για κάθε ασθενή είναι 18 σε πλήθος και χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες.

- Παράμετροι της καμπύλης αιμάτωσης δυναμικής μαγνητικής τομογραφίας
- Αγγειογενετικές παράμετροι
- Εργαστηριακές παράμετροι

1.3 Στατιστική Δειγματοληψία και Περιγραφή Δείγματος

Η επεξεργασία των δεδομένων του διαθέσιμου δείγματος ασθενών έγινε με τη βοήθεια του στατιστικού εργαλείου SPSS, το οποίο προσφέρει πληθώρα δυνατοτήτων. Σε αυτό το κεφάλαιο παρουσιάζονται όλοι οι τρόποι παρουσίασης των αποτελεσμάτων, όπως η συχνότητα, τα διαγράμματα διασποράς και τα θηκογράμματα, καθώς και τα χρησιμοποιηθέντα αριθμητικά περιγραφικά μέσα.

Αναλύεται ο συντελεστής συσχέτισης Pearson, ο οποίος χρησιμοποιείται εκτενώς στην παρούσα εργασία για διερεύνηση ύπαρξης συσχέτισης ανάμεσα στις διαθέσιμες παραμέτρους. Τέλος, αναφέρονται πολλά ευρέως χρησιμοποιούμενα στατιστικά κριτήρια και δείκτες, τα οποία δεν κρίθηκαν χρήσιμα κατά τη διάρκεια αυτής της εργασίας.

Στο επόμενο κεφάλαιο, επεξηγούνται κάποια γενικά στοιχεία του διαθέσιμου δείγματος και ο λόγος που γίνεται χρήση δύο δειγμάτων στην παρούσα εργασία. Αναλύονται τα διαφορετικά στάδια της ασθένειας στα περιστατικά του διαθέσιμου δείγματος. Στη συνέχεια, παρουσιάζεται με πίνακες συχνοτήτων και κυκλικά διαγράμματα η δομή των διαθέσιμων δειγμάτων, όσον αφορά την κατανομή των προτύπων της MRI, των σταδίων της ασθένειας, του φύλου και της ηλικίας.

Τέλος, ελέγχεται η αντιπροσωπευτικότητα του δείγματος με τη βοήθεια ευρεθέντων στατιστικών στοιχείων από το Διαδίκτυο. Παρατηρείται ότι δεν είναι πολύ αντιπροσωπευτικό όσον αφορά το φύλο των ασθενών (περίπου 45% άνδρες έναντι του 60% ανδρών στην Ελλάδα το 2012), όμως είναι όσον αφορά τις ηλικίες των ασθενών (σύμφωνα με στοιχεία για τις ΗΠΑ για το 2014).

1.4 Στατιστική Ανάλυση

Στο παρόν κεφάλαιο παρουσιάζονται η πραγματοποιηθείσα στατιστική ανάλυση. Η ανάλυση αυτή χωρίζεται σε τρία διακριτά μέρη:

- Μέρος 1: Διερεύνηση ύπαρξης συσχέτισης ανάμεσα στις παραμέτρους της DCE-MRI και στις αγγειογενετικές και εργαστηριακές παραμέτρους και επιπλέον διερεύνηση και σύγκριση με 10% αφαίρεση παρατηρήσεων.
- Μέρος 2: Ανάλυση και παρουσίαση των ορίων των παραμέτρων της DCE-MRI σε σχέση με το πρότυπο της MRI του ασθενούς, το στάδιο της ασθένειας, το φύλο και την ηλικία του.
- Μέρος 3: Εύρεση βέλτιστου συντελεστή συσχέτισης για κάθε ζεύγος παραμέτρων της DCE-MRI με τις αγγειογενετικές και τις εργαστηριακές παραμέτρους με εκάστοτε 50% αφαίρεση δείγματος και σύγκριση δημογραφικών στοιχείων του ευρεθέντος υποσυνόλου με το συνολικό δείγμα.

Για το κάθε μέρος παρουσιάζεται η μεθοδολογία, η χρησιμότητα, τα αποτελέσματα και τα αντίστοιχα συμπεράσματα.

Στο Μέρος 1 παρατίθενται οι πίνακες με τους συντελεστές συσχέτισης Pearson των παραμέτρων της DCE-MRI με τις αγγειογενετικές και εργαστηριακές παραμέτρους (για όλο το δείγμα και το 90% αυτού). Ύστερα, καταγράφεται η κατεύθυνση των συσχετίσεων και το εύρος των τιμών της κάθε παραμέτρου.

Στο Μέρος 2 παρουσιάζονται στατιστικά μεγέθη για κάθε μία από τις έξι παραμέτρους της DCE-MRI για το συνολικό δείγμα, αλλά και σε σχέση με τα πρότυπα της MRI, τα στάδια της ασθένειας, το φύλο και την ηλικία των ασθενών. Παρουσιάζονται με αναλυτικούς πίνακες και εν συνεχεία, γραφικά, με θηκογράμματα (boxplots) για εποπτικούς λόγους. Επίσης, υπάρχει σύντομος σχολιασμός για την κάθε περίπτωση.

Τέλος, στο Μέρος 3 γίνεται προσπάθεια εύρεσης του βέλτιστου δυνατού συντελεστή συσχέτισης Pearson για κάθε ζεύγος παραμέτρων της DCE-MRI με αγγειογενετικές και εργαστηριακές παραμέτρους (72 ζεύγη συνολικά). Αυτό επιτυγχάνεται με αφαίρεση του 50% του διαθέσιμου δείγματος. Καταγράφονται τα πρότυπα, τα στάδια της ασθένειας (με ειδικό τρόπο που θα επεξηγηθεί), τα ποσοστά φύλου και στατιστικά μεγέθη για τις ηλικίες των ασθενών για το αρχικό δείγμα, καθώς και για το εκάστοτε υποσύνολό του (το 50%). Παρουσιάζονται μόνο τα ζεύγη με τα σημαντικότερα αποτελέσματα και ακολουθεί σύντομος σχολιασμός του καθενός.

1.5 Σχεδιασμός Συμβουλευτικής Εφαρμογής

Ο πρωταρχικός στόχος της συμβουλευτικής εφαρμογής είναι να χρησιμοποιήσει με κατάλληλους πρωτότυπους αλγόριθμους τα αποτελέσματα της πραγματοποιηθείσας στατιστικής ανάλυσης για να εξάγει συμβουλευτικά ένα Πρότυπο της MRI και ένα Στάδιο ασθένειας. Τα αποτελέσματα αυτά θα είναι τα πιθανότερα για τον συγκεκριμένο ασθενή, του οποίου τα στοιχεία εισήγαγε ο χρήστης. Επίσης, έχει τη δυνατότητα να υπολογίσει τα όρια των πιθανότερων τιμών των αγγειογενετικών και εργαστηριακών παραμέτρων του ασθενούς, χρησιμοποιώντας μόνο τις παραμέτρους της DCE-MRI.

Ύστερα παρουσιάζονται με διάγραμμα ροής οι είσοδοι της συμβουλευτικής εφαρμογής, η διαδικασία που ακολουθείται για την εξαγωγή αποτελεσμάτων και οι έξοδοι. Στη συνέχεια, αναλύονται οι τρεις αλγόριθμοι που χρησιμοποιεί η εφαρμογή.

Αλγόριθμος	Περιγραφή	Χρησιμοποιεί
1	εύρεση πιθανότερου προτύπου και σταδίου ασθένειας με χρήση μόνο παραμέτρων της DCE-MRI	αποτελέσματα Μέρους 2 στατιστικής ανάλυσης
2	υπολογισμός εύρους τιμών στο οποίο είναι πιθανότερο να βρίσκεται η τιμή μιας αγγειογενετικής ή εργαστηριακής παραμέτρου	αποτελέσματα Μέρους 1 στατιστικής ανάλυσης
3	εύρεση πιθανότερου προτύπου και σταδίου ασθένειας με χρήση όλων των διαθέσιμων παραμέτρων του ασθενούς	αποτελέσματα Μέρους 3 στατιστικής ανάλυσης και, σε κάποιες περιπτώσεις, αλγόριθμου 2

Table 1.1 Περιγραφή αλγορίθμων της συμβουλευτικής εφαρμογής

Για την καλύτερη κατανόηση του κάθε αλγορίθμου, περιγράφεται και μία μελέτη της εφαρμογής του (case study) με στοιχεία υποθετικού ασθενή.

Έπειτα, γίνεται ο σχεδιασμός της συμβουλευτικής εφαρμογής. Γίνεται μία γενική περιγραφή, ακολουθούν τα πιθανά σενάρια χρήσης με περιγραφή και μοντέλο GOMS για το καθένα, ένας αναλυτικός πίνακας με τις προδιαγραφές ευχρηστίας της εφαρμογής, κατάλληλα διαγράμματα UML και, τέλος, η σχεδίαση της διεπαφής (υποθετικά screenshots της εφαρμογής).

1.6 Συμπεράσματα και Προεκτάσεις

Στο τελευταίο κεφάλαιο παρουσιάζονται συνοπτικά τα συμπεράσματα που παρουσιάστηκαν και αναλύθηκαν στα προηγούμενα κεφάλαια. Αρχικά, παρουσιάζονται οι ευρεθείσες συσχετίσεις σε συγκεντρωτικό πίνακα. Πιο σημαντικές συσχετίσεις βρέθηκαν στα ζεύγη των παραμέτρων της DCE-MRI με τις εργαστηριακές παραμέτρους, σε σχέση με τα ζεύγη των παραμέτρων της DCE-MRI με τις αγγειογενετικές παραμέτρους. Όμως, σε επίπεδο παραμέτρου, οι μικρότερες συσχετίσεις παρατηρούνται στο ασβέστιο ορού (serum Ca) και στην αγγειογενίνη (ANG) και οι μεγαλύτερες στην παραπρωτεΐνη (serum-M) και στην κάθαρση κρεατινίνης (CrClear).

Η κατεύθυνση των συσχετίσεων δείχνει ότι όσο μεγαλύτερες είναι οι τιμές των WIN, EMAX και WTSP και όσο μικρότερες οι τιμές των WOUT, TMSP και TTPK, τόσο βαρύτερη η κατάσταση του ασθενούς. Αυτό, όμως, δεν ισχύει απόλυτα, γεγονός που φαίνεται από τα αποτελέσματα του δεύτερου μέρους της στατιστικής ανάλυσης. Υπάρχει πολύ μεγάλη επικάλυψη τιμών της κάθε παραμέτρου σε σχέση με τα πρότυπα και τους τύπους/στάδια ασθένειας. Οπότε, είναι αδύνατον να εξαχθούν απλές οδηγίες που να συνδέουν όρια τιμών των παραμέτρων της DCE-MRI με τη βαρύτητα της νόσου.

Ακολουθεί σχολιασμός των αποτελεσμάτων του δεύτερου μέρους της στατιστικής ανάλυσης και σύνδεση της εικόνας της καμπύλης της DCE-MRI με το πρότυπο της MRI και το στάδιο της ασθένειας. Παρατηρείται ένα γενικότερο πρότυπο που ακολουθεί η καμπύλη. Για μικρές κλίσεις ανόδου και καθόδου, χαμηλή κορυφή και μεγάλους χρόνους συμπεραίνεται με σχετική ασφάλεια (σχετική, λόγω συχνής εμφάνισης υπερκαλύψεων) καλή εικόνα του ασθενούς, δηλαδή πρώιμο στάδιο και φυσιολογική εικόνα σπονδυλικής στήλης. Όσο γίνεται πιο έντονη η καμπύλη, δηλαδή γίνονται πιο απότομες οι κλίσεις, αυξάνεται η κορυφή και μειώνονται οι σχετικοί χρόνοι, χειροτερεύει και η εικόνα του ασθενούς. Τονίζεται ότι το τελευταίο συμπέρασμα δεν είναι απόλυτο, όμως, είναι σίγουρο ότι μία καμπύλη με έντονα χαρακτηριστικά δεν είναι ενθαρρυντική για την κατάσταση του ασθενούς.

Στη συνέχεια, αναλύονται και τα αποτελέσματα του τρίτου μέρους της στατιστικής ανάλυσης. Ακολουθεί το συμπέρασμα ότι δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν από τον άνθρωπο για εξαγωγή γρήγορων συμπερασμάτων, όμως με κατάλληλη χρήση τους από υπολογιστή, μπορούν να φανούν αρκετά χρήσιμα.

Ύστερα, παρουσιάζεται συνοπτικά η χρησιμότητα και ο τρόπος σχεδιασμού μιας συμβουλευτικής εφαρμογής που χρησιμοποιεί, μέσω πρωτότυπων αλγορίθμων,

πλήρως αναλυμένων στην παρούσα εργασία, τα αποτελέσματα της πραγματοποιηθείσας στατιστικής ανάλυσης. Δέχεται ως είσοδο τις παραμέτρους της DCE-MRI ενός ασθενούς, φύλο και ηλικία, καθώς και όσες από τις αγγειογενετικές και εργαστηριακές παραμέτρους είναι διαθέσιμες. Εξάγει πιθανότερο πρότυπο της MRI και στάδιο της ασθένειας για τον ασθενή του οποίου οι παράμετροι εισήχθησαν. Επίσης, μπορεί να υπολογίσει όρια μέσα στα οποία είναι πιθανότερο να κινούνται οι τιμές κάποιων άγνωστων παραμέτρων του ασθενούς, προκειμένου να μπορεί ο θεράπων ιατρός να εκτιμήσει καλύτερα την κατάσταση πριν βγουν τα αποτελέσματα χρονοβόρων εξετάσεων, ή ακόμα και χωρίς καν να πραγματοποιηθούν. Η εφαρμογή αυτή δεν υλοποιήθηκε στα πλαίσια της παρούσας εργασίας.

Η διερεύνηση των σχέσεων των παραμέτρων της καμπύλης αιμάτωσης δυναμικής μαγνητικής τομογραφίας με τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά ενός ασθενή με Πολλαπλό Μυέλωμα είναι ένα πολύ σημαντικό πεδίο στην βελτίωση της διάγνωσης και της θεραπείας της συγκεκριμένης ασθένειας. Προτείνονται, επομένως, τρόποι μελλοντικής συνέχισης και βελτίωσης της ανάλυσης που πραγματοποιήθηκε στην παρούσα εργασία. Επίσης, εφίσταται η προσοχή στο θέμα υλοποίησης της συμβουλευτικής εφαρμογής, της εκτεταμένης δοκιμής της, καθώς και της ανάγκης εύκολης εισαγωγής νέων περιστατικών στο διαθέσιμο δείγμα της στατιστικής ανάλυσης.

2 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΠΟΛΛΑΠΛΟ ΜΥΕΛΩΜΑ

2.1 Εισαγωγή και Αναγκαιότητα Εργασίας

Το Πολλαπλό μυέλωμα είναι μια κακοήθεια που είναι μέρος ενός φάσματος ασθενειών που κυμαίνονται από την μονοκλωνική γαμμαπάθεια αγνώστου σημασίας (MGUS) μέχρι την λευχαιμία των κυττάρων του πλάσματος. Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1848 και χαρακτηρίζεται από τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό κακοήθων πλασματοκυττάρων και την επακόλουθη υπεραφθονία των μονοκλωνικών παραπρωτεϊνών (Μ πρωτεΐνη).

Αντιπροσωπεύει περίπου το 1% των νεοπλασματικών ασθενειών και το 13% των αιματολογικών καρκίνων. Στις δυτικές χώρες, η ετήσια εμφάνιση της ασθένειας προσαρμοσμένη με κριτήριο την ηλικία είναι 5,6 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα. Η μέση ηλικία κατά τη διάγνωση είναι περίπου 70 χρόνια. Από τις 40 χώρες της Ευρώπης, η Ελλάδα κατέχει την 26^η θέση στο ρυθμό εμφάνισης νέων περιστατικών (2.9 ανά 100.000 άτομα πληθυσμού). Όμως, αυτός δεν είναι λόγος για να μη διερευνηθούν τα χαρακτηριστικά της ασθένειας και ο τρόπος που αυτά σχετίζονται μεταξύ τους.

Με αυτό το επιστημονικό πεδίο έχει ασχοληθεί η παγκόσμια ιατρική κοινότητα, χωρίς, όμως, να έχουν εξαχθεί σημαντικά συμπεράσματα. Αυτό εξηγείται από το μικρό ρυθμό εμφάνισης νέων περιστατικών, ο οποίος οδηγεί αναπόφευκτα σε μικρά διαθέσιμα δείγματα ασθενών.

Σημαντικά βήματα έχουν γίνει από την ελληνική κοινότητα, κυρίως προς την κατεύθυνση της χρήσης της Δυναμικής Μαγνητικής Τομογραφίας για τη διάγνωση και σχεδιασμό θεραπείας ασθενών με Πολλαπλό Μυέλωμα. Οι Λ.Α. Μουλοπούλου και συνεργάτες έχουν δημοσιεύσει αποτελέσματα σχετικά με την αναγνώριση κακοήθειας στο μυελό των οστών με εξέταση δυναμικής μαγνητικής τομογραφίας (2003), καθώς και σχετικά με διαφορές στις παραμέτρους της καμπύλης αιμάτωσης στους άνω και κάτω οσφυϊκούς σπονδύλους (2008).

Από τα παραπάνω φαίνεται η ανάγκη συνέχισης της έρευνας και της προσπάθειας κατανόησης των σχέσεων που διέπουν τις παραμέτρους και τα χαρακτηριστικά των ασθενών με ΠΜ. Προς αυτή την κατεύθυνση κινήθηκε και η παρούσα εργασία και δη προς τη διερεύνηση των σχέσεων των παραμέτρων που προκύπτουν από την εξέταση της Δυναμικής Μαγνητικής Τομογραφίας με άλλες διαθέσιμες παραμέτρους ασθενών με Πολλαπλό Μυέλωμα, με τη βαρύτητα της νόσου, καθώς και με δημογραφικά στοιχεία των ασθενών (φύλο και ηλικία).

Επιπρόσθετα, η συγκεκριμένη ασθένεια χαρακτηρίζεται πλέον από μεγάλο πλήθος παραμέτρων, οπότε η ανάγκη εύρεσης συσχετίσεων μεταξύ των διάφορων παραμέτρων είναι ακόμα πιο επίκαιρη. Σε περίπτωση μη εύρεσης ξεκάθαρων ορίων και σχέσεων, κρίνεται πολύ σημαντικός ο σχεδιασμός και η ανάπτυξη υπολογιστικής συμβουλευτικής εφαρμογής που να χρησιμοποιεί τις ευρεθείσες σχέσεις και να εξάγει αποτέλεσμα βοηθητικό προς το έργο του θεράποντα ιατρού. Είναι απαραίτητη η

χρήση ηλεκτρονικού υπολογιστή λόγω του μεγάλου πλήθους στατιστικών δεδομένων και της επαναληπτικότητας των απαιτούμενων διαδικασιών.

Η παρούσα εργασία εκπονήθηκε με σκοπό να προσπαθήσει να συμβάλει στην επίλυση των προαναφερθέντων προβλημάτων που αντιμετωπίζει η ιατρική κοινότητα. Αυτό αποδείχθηκε δυνατό σε συνεργασία με το Αρεταίειο Νοσοκομείο Αθηνών και την κ. Μουλοπούλου.

2.2 Γενικά για το Πολλαπλό Μυέλωμα

Το Πολλαπλό Μυέλωμα, (ΠΜ), (Multiple Myeloma, MM), είναι μια νεοπλασματική διαταραχή πλασματοκυττάρων που χαρακτηρίζεται από κλωνικό πολλαπλασιασμό των κακοήθων πλασματοκυττάρων στο μικροπεριβάλλον του μυελού των οστών, από μονοκλωνική πρωτεΐνη στο αίμα ή στα ούρα, και δυσλειτουργία των συναφών οργάνων.

Αντιπροσωπεύει περίπου το 1% των νεοπλασματικών ασθενειών και το 13% των αιματολογικών καρκίνων. Στις δυτικές χώρες, η ετήσια εμφάνιση της ασθένειας προσαρμοσμένη με κριτήριο την ηλικία είναι 5,6 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα. Η μέση ηλικία κατά τη διάγνωση είναι περίπου 70 χρόνια. Το 37% των ασθενών είναι νεότεροι των 65 ετών, το 26% είναι μεταξύ των 65 και των 74 ετών, και το 37% είναι 75 ετών ή μεγαλύτεροι. Τα τελευταία χρόνια, η εισαγωγή της αυτόλογης μεταμόσχευσης βλαστοκυττάρων και η διαθεσιμότητα παραγόντων όπως η θαλιδομίδη (thalidomide), η λεναλιδομίδη (lenalidomide) και η βορτεζομίβη (bortezomib) έχουν αλλάξει τη διαχείριση του μυελώματος και έχουν επεκτείνει τη συνολική επιβίωση. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν μυέλωμα σε ηλικία κάτω των 60 ετών, η επιβίωση 10 ετών είναι περίπου στο 30%.

Το Πολλαπλό Μυέλωμα περιλαμβάνει ένα φάσμα πλασματοκυτταρικών διαταραχών που κυμαίνονται από μονοκλωνική γαμμαπάθεια αγνώστου σημασίας (monoclonal gammopathy of unknown significance, MGUS), μια σχετικά καλοήγη κατάσταση, το ασυμπτωματικό (smoldering) Μυέλωμα (SMM) και το συμπτωματικό Πολλαπλό Μυέλωμα. Διάφορες άλλες πλασματοκυτταρικές διαταραχές ανήκουν στην ίδια ομάδα καταστάσεων, περιλαμβανομένης της νόσου Castleman, της μακροσφαιριναιμίας Waldenström και της νόσου των βαρέων αλύσεων («Αραβικό Λέμφωμα»).

Το Πολλαπλό Μυέλωμα χαρακτηρίζεται από την παρουσία κλωνικών πλασματοκυττάρων και στην πλειονότητα των περιπτώσεων από παραγωγή μιας μονόκλωνης ανοσοσφαιρίνης ή ενός τμήματος αυτής με επακόλουθες επιπτώσεις στη λειτουργία των οργάνων. Υπάρχουν πέντε κατηγορίες ανοσοσφαιρίνης και τα δυσλειτουργικά πλασματοκύτταρα μπορούν να παράγουν οποιονδήποτε από τους πέντε υποτύπους ανοσοσφαιρίνης, συμπεριλαμβανομένης της ανοσοσφαιρίνης G (Immunoglobulin G, IgG), της IgA, της IgM, της IgD και της IgE.

Σπανίως, συνιστώσες βαρέας αλύσου της ανοσοσφαιρίνης δεν παράγονται από τα κύτταρα του μυελώματος και η ασθένεια εκδηλώνεται ως παραγωγή και έκκριση ελαφριάς αλύσου μόνο, η οποία μπορεί να είναι είτε τύπου κ είτε τύπου λ.

Πολύ σπάνια, το μυέλωμα αποτυγχάνει να παράγει οποιαδήποτε σημαντική ποσότητα πρωτεΐνης και εκδηλώνεται ως μη εκκριτικό πολλαπλό μυέλωμα (nonsecretory MM).

Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου (Πίνακας 1) προκαλούνται άμεσα από τις νεοπλασματικές διηθήσεις, ενδο- ή και εξωμυελικά, ενώ εμμέσως είναι αποτέλεσμα της έκπτωσης της χυμικής ανοσίας του οργανισμού, αλλά και της εκκρινόμενης κλωνικής πρωτεΐνης (παραπρωτεΐναιμία).

Οι παραγόμενες παραπρωτεΐνες κρυσταλλοποιούνται και επικάθονται στους ιστούς, προκαλώντας αγγειοπάθεια ή αμυλοείδωση οργάνων (κυρίως του νεφρού, που χρονίως οδηγεί σε νεφρική ανεπάρκεια), αλλά και αιμορραγικές εκδηλώσεις, σύνδρομο υπεργλοιοτότητας του αίματος και εκφυλιστικές νευροπάθειες.

Προσβολή οστών	Οστεοπόρωση, παθολογικά κατάγματα, οστικά άλγη, υπερασβεστιαμία
Αναιμία	Κατάληψη του μυελού των οστών από τις νεοπλασματικές διηθήσεις, περιορισμός αποτελεσματικής αιμοποίησης
Νεφροπάθεια	Αμυλοείδωση, νεφροπάθεια ασβεστίου, νεφροπάθεια ελαφρών αλύσεων, ουρική νεφροπάθεια
Αύξηση ΤΚΕ	Συγκόλληση ερυθρών αιμοσφαιρίων με την μεσολάβηση της παραπρωτεΐνης και σχηματισμός ερυθροκυτταρικών στηλών
Λοιμώξεις	Καταστολή παραγωγής φυσιολογικών ανοσοσφαιρινών. πνευμονιοκοκκικές (συχνότερα) λοιμώξεις

Table 2.1 Συχνότερες εκδηλώσεις του Πολλαπλού Μυελώματος

Οι εκδηλώσεις της νόσου συνήθως αφορούν σε αναιμία, οστικά άλγη, παθολογικά κατάγματα, υπερασβεστιαμία και νεφρική ανεπάρκεια, ενώ σε μικρότερο αριθμό ασθενών μπορεί να συνυπάρχουν ηπατομεγαλία και λεμφαδενοπάθεια. Σπληνομεγαλία παρατηρείται λιγότερο συχνά.

Μικρό ποσοστό ασθενών, που αφορά σε αυτούς που επιζούν μεταξύ 5-10 χρόνια από τη διάγνωση και κυμαίνονται στο 10% των περιπτώσεων, παρουσιάζουν δευτεροπαθώς μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ), ή οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ).

Για την ασφαλή διάγνωση του ΠΜ απαραίτητη είναι η παρουσία δύο τουλάχιστον από τα παρακάτω κριτήρια.

- Νεοπλασματικά πλασματοκύτταρα στο επίχρισμα ή τη βιοψία μυελού των οστών σε ποσοστό πάνω από 10% των κυτταρικών στοιχείων του αιμοποιητικού μυελού.
- Παραπρωτεΐναιμία στον ορό ή/και τα ούρα του ασθενούς
- Οστεολύσεις ή/και οστεοπόρωση

Η αξία της ιστολογικής εκτίμησης της βιοψίας μυελού των οστών ασθενών με ΠΜ είναι αδιαμφισβήτητη τόσο στη διάγνωση, όσο και στη σταδιοποίηση της νόσου κατά την πορεία εξέλιξής της, καθώς επίσης και στην ταυτοποίηση πληθώρας παραμέτρων όπως αυξητικών, αγγειογενετικών, αποπτωτικών κ.α. Επιπλέον, όχι σπάνια και ιδιαίτερα σε περιπτώσεις μη εκκριτικών, αρχόμενων, ή χαμηλά διαφοροποιημένων ΠΜ, τεκμηριώνει τη διάγνωση εκεί που οι κλινικές και άλλες εργαστηριακές εξετάσεις αδυνατούν.

2.3 Ανατομία Σπονδυλικής Στήλης

Είναι αρκετά σημαντικό να γίνει μια περιγραφή της ανατομίας της σπονδυλικής στήλης, μιας και το Πολλαπλό Μυέλωμα είναι ουσιαστικά μια μορφή καρκίνου του μυελού των οστών.

Η σπονδυλική στήλη στον άνθρωπο αποτελείται από 33 έως 34 βραχέα κυλινδρικά οστά, τους σπονδύλους. Βρίσκεται στο ραχιαίο άκρο του μέσου επιπέδου του κορμού, αρχίζει από τη βάση του κρανίου, με το οποίο ενώνεται, και τερματίζει στον κόκκυγα.

Η σπονδυλική στήλη στηρίζει την κεφαλή, τον κορμό και τα άνω άκρα και μεταβιβάζει το βάρος τους στα κάτω άκρα με την παρεμβολή των ανώνυμων οστών. Μέσα στην σπονδυλική στήλη περικλείεται και προφυλάσσεται ο νωτιαίος μυελός.

Η σπονδυλική στήλη αποτελείται από 7 αυχενικούς, 12 θωρακικούς, 5 οσφυϊκούς και 4 έως 5 κοκκυγικούς σπονδύλους. Όλοι οι σπόνδυλοι εκτός από τους ιερούς και κοκκυγικούς ονομάζονται γνήσιοι σπόνδυλοι ενώ οι ιεροί και οι κοκκυγικοί ονομάζονται νόθοι σπόνδυλοι επειδή συμφύονται και συνοστεώνονται πρώιμα.

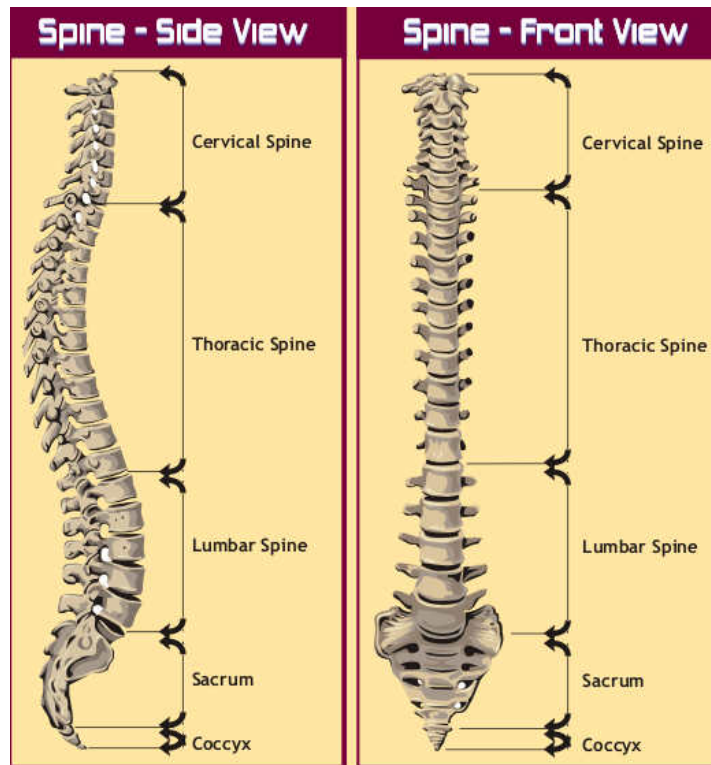
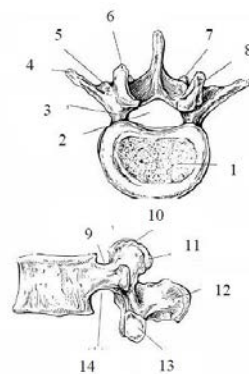


Figure 2.1 Πλάγια και Εμπρόσθια όψη σπονδυλικής στήλης

Οι οσφυϊκοί σπόνδυλοι είναι πέντε (Ο1-Ο5 ή L1-L5). Είναι οι ογκωδέστεροι από όλους τους γνήσιους σπονδύλους. Τα πέταλά τους είναι κοντά και παχιά με βαθιά την κάτω σπονδυλική εντομή. Οι ακανθώδεις αποφύσεις έχουν σχήμα τετράπλευρο και δεν καλύπτουν η μία την άλλη όπως γίνεται στους θωρακικούς σπονδύλους. Η διάταξη αυτή επιτρέπει να περάσει εύκολα βελόνα παρακέντησης ανάμεσα στα τόξα και στις υποκείμενες ακανθώδεις αποφύσεις δύο παρακειμένων οσφυϊκών σπονδύλων.

Οι εγκάρσιες αποφύσεις ονομάζονται πλευροειδείς αποφύσεις διότι είναι υπολείμματα πλευρών και έχουν στην οπίσθια επιφάνεια της βάσης τους το επικουρικό φύμα, που λείπει στους τελευταίους οσφυϊκούς σπονδύλους. Οι αρθρικές αποφύσεις είναι ισχυρότερες έναντι των υπολοίπων μοιρών της σπονδυλικής στήλης. Οι ανάντις είναι υπόκοιλες και οι κατάντις υπόκυρτες. Κοντά στις βάσεις των επάνω αρθρικών αποφύσεων και μάλιστα κοντά στα επικουρικά φύματα βρίσκονται τα θηλοειδή φύματα.



1. Σώμα σπονδύλου, 2. νοπίαιο τρήμα, 3. ανγένας, 4. Εγκάρσια απόφυση, 5. Επικουρικό φύμα, 6. Θηλοειδές φύμα, 7. Κατάντις, 8.Ανω αρθρική επιφάνεια, 9. Άνω σπονδυλική εντομή, 10. Ανάντις, 11.Θηλοειδές φύμα, 12. Ακανθώδης απόφυση, 13. Κάτω αρθρική επιφάνεια, 14. Κάτω σπονδυλική εντομή.

Figure 2.2 Ανατομία του οσφυϊκού σπονδύλου

2.4 Διάγνωση Πολλαπλού Μυελώματος

2.4.1 Κριτήρια Διάγνωσης

Τα κριτήρια για τη διάγνωση του ΠΜ χωρίζονται σε μείζονα και ελάσσονα και παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα. Επίσης, παρουσιάζονται τα κριτήρια για διάγνωση Ασυμπτωματικού ΠΜ, καθώς και μονοκλωνικής γαμμαπάθειας αγνώστου σημασίας (MGUS).

<p>ΠΜ</p> <p>Μείζονα κριτήρια</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Διάγνωση πλασματοκυτώματος από βιοψία ιστού. 2. Διήθηση μυελού των οστών από πλασματοκύτταρα σε ποσοστό >30%. 3. Παρουσία μονοκλωνικής παραπρωτεΐνης στον ορό IgG>3.5g/dL ή IgA>2.0g/dL ή παρουσία κ ή λ ελαφρών αλύσεων στα ούρα >1g/24ωρο.
<p>Ελάσσονα κριτήρια</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Διήθηση μυελού των οστών από πλασματοκύτταρα σε ποσοστό 10-29%. 2. Παρουσία μονοκλωνικής παραπρωτεΐνης στον ορό ή παρουσία κ ή λ ελαφρών αλύσεων στα ούρα σε ποσό μικρότερο από αυτό που καθορίζεται παραπάνω. 3. Παρουσία οστεολύσεων. 4. Ανοσοπάρεση, IgG<600mg/dL ή/και IgA<100mg/dL ή/και IgM<50mg/dL. <p><i>Για τη διάγνωση του ΠΜ απαιτούνται κατ' ελάχιστον δύο μείζονα κριτήρια, ή ένα μείζον και ένα ελάσσον κριτήριο ή τρία ελάσσονα κριτήρια στα οποία πρέπει οπωσδήποτε να περιλαμβάνονται τα δύο πρώτα.</i></p>
<p>Ασυμπτωματικό ΠΜ</p>	<p>Ισχύει κι εδώ ό,τι και για το ΠΜ με τις παρακάτω διαφορές:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Απουσία οστεολύσεων ή παρουσία μίας ασυμπτωτικής μονήρους οστεολύσεως. • Επίπεδα μονοκλωνικής παραπρωτεΐνης στον ορό IgG<3.5g/dL, IgA<2.0g/dL ή ελαφρών αλύσεων στα ούρα <1g/24ωρο. • Απουσία συμπτωμάτων: Αιμοσφαιρίνη >10g/dL, κρεατινίνη <1.7mg/dL, φυσιολογικό ασβέστιο ορού και απουσία λοιμώξεων.
<p>MGUS</p>	<p>Παρουσία μονοκλωνικής παραπρωτεΐνης στον ορό σε επίπεδα IgG<3.5g/dL, IgA<2.0g/dL ή ελαφρών αλύσεων στα ούρα <1g/24ωρο.</p> <p>Φυσιολογικά επίπεδα των υπόλοιπων ανοσοσφαιρινών.</p> <p>Απουσία οστεολύσεων.</p> <p>Απουσία συμπτωμάτων.</p> <p>Αποκλεισμός άλλης Β κλωνικής διαταραχής.</p>

Table 2.2 Κριτήρια για τη διάγνωση του ΠΜ, ασυμπτωματικού ΠΜ και MGUS

2.4.2 Σταδιοποίηση κατά Durie και Salmon

Το σύστημα σταδιοποίησης κατά Durie και Salmon είναι από τα πιο διαδεδομένα παγκοσμίως. Το σύστημα βασίζεται στη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης, ασβεστίου και παραπρωτεΐνης στο αίμα, στην απέκκριση πρωτεΐνης Bence-Jones στα ούρα και στον αριθμό σκελετικών αλλοιώσεων που φαίνονται στην απλή ακτινογραφία.

Στον επόμενο πίνακα παρουσιάζονται τα στάδια του ΠΜ κατά Durie και Salmon.

Στάδιο I (όλα τα επόμενα)	Αιμοσφαιρίνη > 10 g/dl Ca ορού < 12 mg/dl Ακτινογραφίες οστών : κ.φ. (στ. οστικής νόσου: 0* ή μονήρης οστική βλάβη) Μικρή ποσότητα πρωτεΐνης M: IgG < 5 g/dl, IgA < 3 g/dl, Ελαφρές άλυστοι ούρων < 4g/24ωρο
Στάδιο II	Ενδιάμεσο μεταξύ I και III
Στάδιο III (ένα ή περισσότερα από τα επόμενα)	Αιμοσφαιρίνη < 8.5 g/dl Ca ορού > 12 mg/dl Προχωρημένες οστικές βλάβες (στ. 3*) Μεγάλη ποσότητα πρωτεΐνης M: IgG > 7 g/dl, IgA > 5 g/dl, Ελαφρές άλυστοι ούρων > 12g/24ωρο
Υποδιαίρεση σταδίων	A : κρεατινίνη ορού ≤ 2 mg/dl B : κρεατινίνη ορού > 2 mg/dl

Table 2.3 Σταδιοποίηση κατά Durie και Salmon του ΠΜ

2.4.3 Διεθνές Προγνωστικό Σύστημα Σταδιοποίησης (ISS)

Το σύστημα σταδιοποίησης κατά Durie και Salmon ήταν ευρέως διαδεδομένο ως το κύριο σύστημα σταδιοποίησης του ΠΜ. Όμως, υπάρχουν αρκετές ελλείψεις και μειονεκτήματα σε αυτό το σύστημα. Ο αριθμός των λυτικών αλλοιώσεων σε ακτινογραφίες ρουτίνας, ένα σημαντικό στοιχείο του συστήματος Durie-Salmon, εξαρτάται δυστυχώς αρκετά από τον παρατηρητή (observer dependent).

Σε μια προσπάθεια να αναπτυχθεί ένα πιο αντικειμενικό σύστημα σταδιοποίησης, προτάθηκαν άλλες παράμετροι. Η β2 μικροσφαιρίνη ορού (Sβ₂M)

είναι μία παράμετρος που προκύπτει από μία εύκολα προσβάσιμη και επαναλήψιμη εργαστηριακή δοκιμή. Έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας από την εισαγωγή του περισσότερα από 25 χρόνια πριν. Επίσης, προτάθηκε η χρήση της λευκωματίνης (serum albumin).

Έτσι δημιουργήθηκε το Διεθνές Προγνωστικό Σύστημα Σταδιοποίησης (International Staging System – ISS), το οποίο χωρίζει τους ασθενείς με ΠΜ σε τρία στάδια. Ο διαχωρισμός στα στάδια αυτά παρουσιάζεται στον επόμενο πίνακα μαζί με τη μέση επιβίωση των ασθενών στο κάθε στάδιο.

Στάδιο I	$\beta_2\text{-M} < 3.5 \text{ mg/l}$ και λευκωματίνη $\geq 3.5 \text{ g/dl}$ (μέση επιβίωση 62 μήνες)
Στάδιο II	$\beta_2\text{-M} 3.5\text{-}5.5 \text{ mg/l}$ ή $\beta_2\text{-M} < 3.5 \text{ mg/l}$ και λευκωματίνη $< 3.5 \text{ g/dl}$ (μέση επιβίωση 44 μήνες)
Στάδιο III	$\beta_2\text{-M} > 5.5 \text{ mg/l}$ (μέση επιβίωση 29 μήνες)

Table 2.4 Διεθνές Προγνωστικό Σύστημα Σταδιοποίησης (ISS)

2.5 Θεραπεία Πολλαπλού Μυελώματος

Αρκετές θεραπείες βασίζονται σε αποτελέσματα μεγάλων κλινικών μελετών και έχει αποδειχθεί ότι είναι ασφαλείς και αποτελεσματικές:

Χημειοθεραπεία: Φάρμακα χρησιμοποιούμενα ενδοφλέβια ή από το στόμα. Συνήθως αναφέρονται με τη μορφή ακρωνυμίων. Τα φάρμακα αυτά σκοτώνουν τα παθολογικά κύτταρα και χορηγούνται περιοδικά, συνήθως κάθε 3-4 βδομάδες.

Ακτινοβολία: Πρόκειται για χρήση ακτίνων X υψηλής ενέργειας για την καταστροφή των παθολογικών κυττάρων. Συνήθως χρησιμοποιείται βοηθητικά της χημειοθεραπείας για την αντιμετώπιση του πόνου, την εξάλειψη των πλασματοκυττωμάτων καθώς και την πρόληψη νευρολογικών διαταραχών από πίεση νευρών, των ριζών τους ή του νωτιαίου μυελού

Μεταμόσχευση: Είναι η χορήγηση υψηλών δόσεων χημειοθεραπείας που ακολουθείται από έγχυση αιμοποιητικών κυττάρων, δηλαδή των μητρικών κυττάρων που έχουν τη δυνατότητα παραγωγής όλων των κυττάρων του αίματος. Οι υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας χορηγούνται για να καταστρέψουν κατά το δυνατόν περισσότερα παθολογικά κύτταρα, ενώ η ταυτόχρονη βαριά βλάβη του φυσιολογικού μυελού αποκαθίσταται με τη μεταμόσχευση. Το μόσχευμα μπορεί να προέρχεται από τον ίδιο τον ασθενή (αυτόλογη μεταμόσχευση) ή από άλλο δότη, συνήθως συμβατό αδελφό (αλλογενής μεταμόσχευση). Μολονότι η αλλογενής μεταμόσχευση εμπεριέχει τη δυνατότητα εκρίζωσης του νοσήματος και με άλλους μηχανισμούς, η συγκεκριμένη θεραπεία ακολουθείται συχνά από σημαντικές επιπλοκές και για το λόγο αυτό εφαρμόζεται μόνον σε ασθενείς σχετικά μικρής ηλικίας.

Θεραπείες συντήρησης: Μερικές φορές μετά το τέλος της θεραπείας εφόδου και για τη διατήρηση του καλού θεραπευτικού αποτελέσματος χορηγούνται διαφόρων ειδών θεραπείας, που συνήθως δεν είναι χημειοθεραπείες. Ο γιατρός είναι ο πιο αρμόδιος για να το αποφασίσει και να δώσει τις ανάλογες πληροφορίες.

Υποστηρικτική αγωγή: Διάφορες θεραπείες χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων και των επιπλοκών του νοσήματος. Σε αυτή περιλαμβάνονται τα διφωσφονικά (χημικές ουσίες για την ενδυνάμωση των οστών), τη χορήγηση ερυθροποιητίνης για την άνοδο του αιματοκρίτη, εμβόλια για την πρόληψη λοιμώξεων, αντιβιοτικά, παυσίπονα κ.α.

Νεότερες θεραπείες: Από τα τέλη της δεκαετίας του '90 η φαρέτρα των φαρμάκων με σημαντική αντιμυελωματική δράση ενισχύθηκε σημαντικά. Η ανακάλυψη των νέων αυτών φαρμάκων ήταν αποτέλεσμα της σημαντικής προόδου που επιτελέστηκε τα τελευταία χρόνια στην κατανόηση της βιολογίας της νόσου. Η θαλιδομίδη αρχικά, η μπορτεζομίμη (Velcade) μεταγενέστερα και πιο πρόσφατα ένα παράγωγο της θαλιδομίδης, η λεναλιδομίδη (Revlimid), που στερείται των σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών της θαλιδομίδης, αποδείχθηκαν εξαιρετικά αποτελεσματικά φάρμακα στην αντιμετώπιση των ασθενών, τόσο σαν αρχική θεραπεία όσο και στην αντιμετώπιση της υποτροπής. Ο συνδυασμός αυτών των φαρμάκων με παλαιότερα αύξησε ακόμη περισσότερο την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Έτσι παρά το γεγονός ότι όπως προαναφέρθηκε το ΠΜ είναι ανίατη νόσος, η ορθολογιστική χρήση των διαθέσιμων θεραπειών, γεγονός που προϋποθέτει παρακολούθηση της νόσου από αιματολογικό τμήμα με εμπειρία στην αντιμετώπιση του ΠΜ, θα μετατρέψει στο εγγύς μέλλον ένα νεοπλασματικό νόσημα σε χρόνιο νόσημα.

3 ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥ ΜΥΕΛΩΜΑΤΟΣ

Οι διάφορες παράμετροι του Πολλαπλού Μυελώματος χωρίζονται σε κατηγορίες και κάθε μία δίνει στοιχεία στον θεράποντα ιατρό για την κατάσταση του ασθενούς και τη βέλτιστη θεραπεία. Στο κεφάλαιο αυτό θα περιγραφούν οι παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα εργασία έτσι ώστε να γίνει κατανοητό τι αντιπροσωπεύει η κάθε μία και πώς συνδέονται μεταξύ τους.

3.1 Καμπύλη Αιμάτωσης Δυναμικής Μαγνητικής Τομογραφίας

Η Καμπύλη Αιμάτωσης Δυναμικής Μαγνητικής Τομογραφίας είναι μέρος του κύριου σκοπού αυτής της εργασίας. Το ζητούμενο είναι να βρεθούν σχέσεις και συσχετίσεις ανάμεσα στις παραμέτρους της καμπύλης και τις άλλες δύο κατηγορίες παραμέτρων (αγγειογενετικές και εργαστηριακές). Με αυτό τον τρόπο, υπάρχει η δυνατότητα να εξαχθούν σημαντικά αρχικά συμπεράσματα για τον ασθενή μόνο από την καμπύλη αιμάτωσης, η οποία προκύπτει από εύκολη και ανώδυνη εξέταση, χωρίς να είναι απαραίτητο να έχουν γίνει οι εξετάσεις και για τις υπόλοιπες παραμέτρους (κάποιες εκ των οποίων είναι αρκετά επώδυνες ή χρονοβόρες όσον αφορά την εξαγωγή αποτελεσμάτων).

3.1.1 Η Μαγνητική Τομογραφία

Η Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (Magnetic Resonance Imaging (MRI), ή αλλιώς Πυρηνικός Μαγνητικός Συντονισμός) ή, όπως είναι περισσότερο γνωστή στην Ελλάδα, Μαγνητική Τομογραφία είναι μια ακτινολογική μέθοδος απεικόνισης του εσωτερικού ενός οργανισμού.

Ο εξεταζόμενος τοποθετείται εντός ισχυρού μαγνητικού πεδίου (τουλάχιστον 1.5 Tesla-15.000 φορές ισχυρότερο από το μαγνητικό πεδίο της Γης). Υπό αυτές τις συνθήκες οι πυρήνες υδρογόνου του σώματος (που βρίσκονται σχεδόν σε όλες τις ενώσεις-νερό, λίπος και άλλες οργανικές ενώσεις) προσανατολίζονται παράλληλα ως προς της μαγνητικές γραμμές του πεδίου και εκτελούν μεταπτωτική κίνηση γύρω από τον άξονα των μαγνητικών γραμμών με συγκεκριμένη συχνότητα περιστροφής (ω_0 - συχνότητα Larmor).

$$\omega_0 = \gamma B_0$$

Η συχνότητα αυτή είναι χαρακτηριστική για κάθε άτομο. Η ποσότητα γ είναι ίση με το λόγο της μαγνητικής ροπής εξ' αιτίας του σπιν προς τη στροφορμή λόγω σπιν. Ο λόγος γ ονομάζεται γυρομαγνητικός λόγος του σπιν (gyromagnetic ratio). Το B_0 είναι η ένταση του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου.

Είναι φανερό ότι για δεδομένο εξωτερικό πεδίο κάθε τύπος ατομικού πυρήνα εκτελεί μεταπτωτική κίνηση με ορισμένη συχνότητα (ιδιοσυχνότητα), που είναι διαφορετική για κάθε άτομο. Συνεπώς η μεταπτωτική αυτή κίνηση αποτελεί ένα μέσο διερεύνησης των διαφόρων τύπων πυρήνων που εμπεριέχονται σε ένα σώμα, είτε

αυτό είναι δείγμα κάποιας βιολογικής ή χημικής ουσίας είτε είναι ιστός κάποιου εξεταζόμενου.

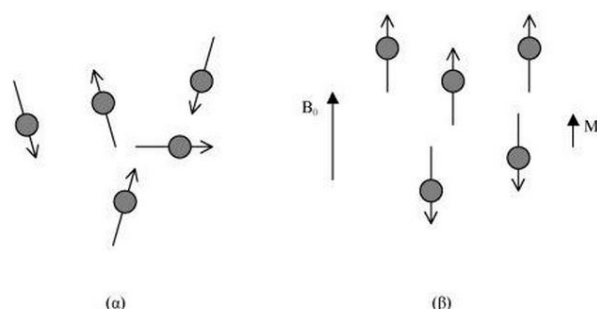


Figure 3.1 Προσανατολισμός πυρήνων κατά την (α) απουσία και (β) παρουσία εξωτερικού μαγνητικού πεδίου

Κατά την διάρκεια της εξέτασης τα πηνία ραδιοσυχνότητας του μαγνητικού τομογράφου εκπέμπουν RF (ραδιοκύματα) με συχνότητα ίση με αυτή της περιστροφής των πυρήνων (συχνότητα Larmor). Οι πυρήνες απορροφούν την ηλεκτρομαγνητική ενέργεια και αλλάζει η κατάσταση περιστροφής τους. Μετά από την διέγερση με παλμούς RF, ενώ οι τροχιές μεταπίπτουν στην αρχική τους κατάσταση, εκπέμπουν ένα αδύνατο σήμα ραδιοσυχνότητας στην συχνότητα Larmor (με μικρές αποκλίσεις). Το αδύναμο εκπεμπόμενο σήμα RF το οποίο λαμβάνουμε είναι το σήμα μαγνητικού συντονισμού. Το σήμα αυτό φθίνει με την πάροδο του χρόνου και ονομάζεται σήμα ελεύθερης επαγωγικής απόσβεσης (Free Induction Decay). Έπειτα με την εφαρμογή μετασχηματισμού Fourier στο FID (σήμα στο πεδίο του χρόνου) λαμβάνουμε το σήμα στην τελική του μορφή, δηλαδή στο πεδίο των συχνοτήτων.

Κατά την εκτέλεση εξετάσεων MRI ο χωρικός προσδιορισμός των λαμβανόμενων σημάτων γίνεται με την υπέρθεση βαθμιδωτών μαγνητικών πεδίων τα οποία αλλάζουν τοπικά την ισχύ του κύριου πεδίου με αποτέλεσμα την μικρή αλλαγή στην συχνότητα συντονισμού των πυρήνων υδρογόνου. Με αυτό τον τρόπο και την εκπομπή RF παλμών με συγκεκριμένο εύρος συχνοτήτων διεγείρονται συγκεκριμένες περιοχές και μπορεί να προσδιορισθεί η θέση τους με βάση τις διαφορές στην συχνότητα και στον ρυθμό περιστροφής των πρωτονίων.

Η κύρια συνιστώσα του συστήματος είναι ο κύριος μαγνήτης που παράγει το εξωτερικό στατικό πεδίο B_0 . Εκτός από τον βασικό μαγνήτη ένα σύστημα απεικόνισης πρέπει να διαθέτει τέσσερα ακόμα είδη πηνίων:

1. βαθμιδωτά πηνία (gradient coils), για την παραγωγή της βαθμίδας πεδίου και το χωρικό προσδιορισμό της απεικονιζόμενης περιοχής.
2. πηνία εξομάλυνσης (shim coils), για την εξομάλυνση των ανομοιογενειών του στατικού μαγνητικού πεδίου.
3. πηνία ραδιοσυχνότητας (RF coils), για παραγωγή μαγνητικών παλμών και ανίχνευση σημάτων FID.
4. πηνία επιφανείας (surface coils), για την διέγερση της επιλεγμένης περιοχής του σώματος.

Τέλος το απεικονιστικό σύστημα περιλαμβάνει έναν ισχυρό ηλεκτρονικό υπολογιστή για την ανακατασκευή και την επεξεργασία των λαμβανόμενων σημάτων.

3.1.2 Πρότυπα της Μαγνητικής Τομογραφίας

Τα πρότυπα Μαγνητικής Τομογραφίας (MRI patterns) είναι τα ακόλουθα:

- **Φυσιολογικό** (Normal): παρατηρείται παρόμοια εικόνα με εκείνη των υγιών ατόμων (Εικόνα Α).
- **Διάχυτο** (Diffuse): παρατηρείται σχεδόν ομοιογενής μείωση του σήματος των σπονδύλων στις ακολουθίες T1 προσανατολισμού (Εικόνα Β).
- **Εστιακό** (Focal): παρατηρούνται μία ή περισσότερες εστίες νόσου (focal lesions) που εκπροσωπούν αθροίσεις κακοήθων κυττάρων και περιβάλλονται από ένα λιγότερο ή περισσότερο διαφορετικό μικροπεριβάλλον μυελού των οστών (Εικόνα Γ).
- **Μικροεστιακό** (Variegated): παρατηρούνται πολλές εστίες, οι οποίες είναι συνήθως αρκετά μικρότερες από εκείνες του εστιακού προτύπου.

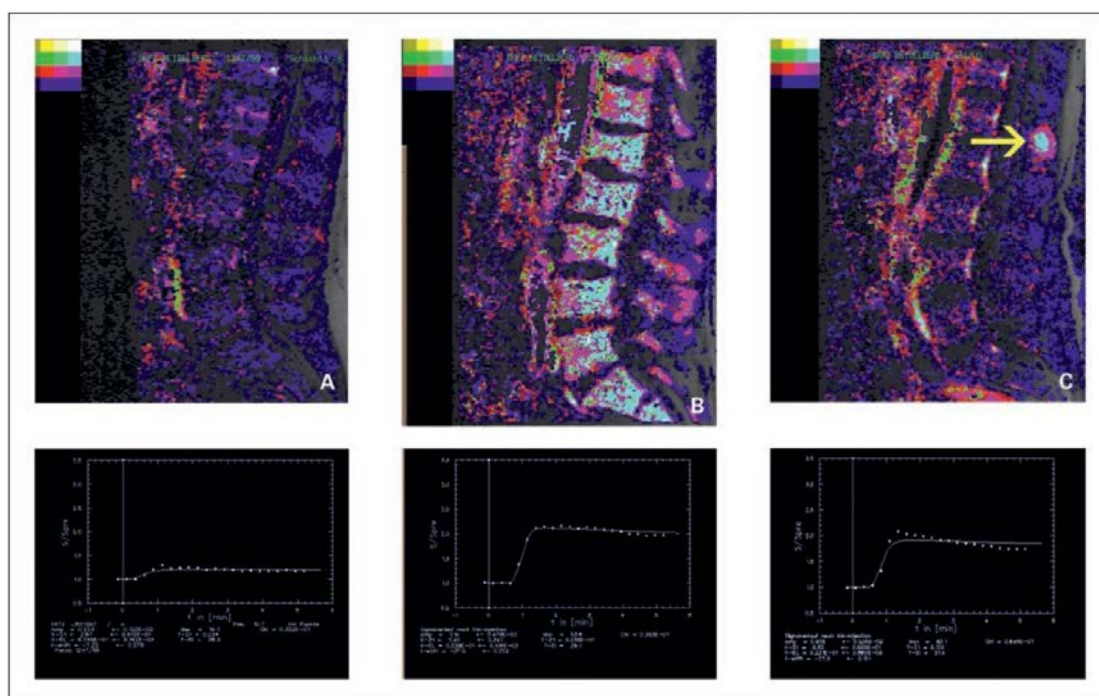


Figure 3.2 Παραδείγματα χαρτών της σπονδυλικής στήλης από MRI και οι αντίστοιχες καμπύλες αιμάτωσης

Δεν είναι απολύτως καθορισμένη η ταξινόμηση προτύπων από την ελαφρύτερη προς τη βαρύτερη νόσο, όμως είναι γενικά αποδεκτό ότι το φυσιολογικό και το μικροεστιακό πρότυπο είναι πιο ακίνδυνα σε σχέση με το διάχυτο και το εστιακό. Βέβαια, σε όλα τα προβληματικά πρότυπα παρατηρούνται στάδια, οπότε είναι πολύ πιθανό ένα αρχικού σταδίου διάχυτο να δείχνει καλύτερη εικόνα ασθενούς από ένα προχωρημένο μικροεστιακό.

3.1.3 Δυναμική Μαγνητική Τομογραφία (DCE-MRI)

Τα τελευταία χρόνια, οι ταχείες GRE ακολουθίες (GRAdient Echo sequences) έχουν χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας, για την ποσοτική αξιολόγηση της σκιαγραφικής ενίσχυσης του φυσιολογικού μυελού και παθολογικών εξεργασιών αυτού με διενέργεια μετρήσεων της έντασης του σήματος. Η μέθοδος παρέχει τη δυνατότητα λήψεων πολλών τομών (ικανοποιητική χωρική ανάλυση, spatial resolution) που επαναλαμβάνονται ανά πολύ μικρά χρονικά διαστήματα (s ή ms) μετά τη χορήγηση του σκιαγραφικού μέσου (μεγάλη χρονική ανάλυση, temporal resolution).

Η Δυναμική Απεικόνιση Μαγνητικού Τομογράφου με Χορήγηση Παραμαγνητικής Ουσίας (Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, dMRI ή DCE-MRI) παρέχει με αυτό τον τρόπο άριστες ανατομικές εικόνες της μικροκυκλοφορίας, που μπορούν με τη χρήση του αφαιρετικού αλγορίθμου που διαθέτουν οι μονάδες Μαγνητικής Τομογραφίας να αφαιρεθούν από τις αρχικές εικόνες χωρίς σκιαγραφικό μέσο και να αποτελούν καθαρούς χάρτες της μικροκυκλοφορίας στη διάρκεια του χρόνου. Μετά από τοποθέτηση περιοχών ενδιαφέροντος (region of interest, ROI) σε κάθε δυναμική εικόνα, μπορούμε να μετρήσουμε τη σκιαγραφική ενίσχυση και επομένως, την αιμοδυναμική συμπεριφορά μιας περιοχής, ως προς το χρόνο. Ακολουθεί μαθηματική επεξεργασία των δυναμικών μετρήσεων, ώστε να εξαχθούν οι παράμετροι που χαρακτηρίζουν της διακίνηση του σκιαγραφικού μέσου.

Στο ακόλουθο σχήμα παρουσιάζεται η σχηματική αναπαράσταση ιστού που αρδεύεται από αρτηρία (αριστερά) και αποχετεύεται από φλέβα (δεξιά). Οι παράμετροι που έχουν σημειωθεί στο σχήμα είναι F : αιματική ροή ανά μονάδα μάζας ιστού, C_a : συγκέντρωση σκιαγραφικού στο αρτηριακό αίμα, C_v : συγκέντρωση σκιαγραφικού στο φλεβικό αίμα, P : διαπερατότητα, S : ολική αγγειακή επιφάνεια.

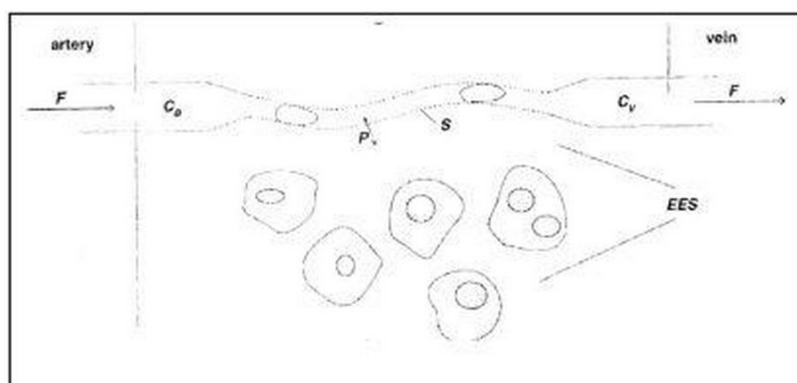


Figure 3.3 Σχηματική αναπαράσταση ιστού με κυκλοφορία αίματος

Μια ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος ποσοτικοποίησης της διακίνησης του σκιαγραφικού μέσου στους ιστούς και των φυσιολογικών παραμέτρων είναι η χρήση μιας εκθετικά τροποποιημένης εξίσωσης κανονικής (Gaussian) κατανομής (Exponentially Modified Gaussian, EMG), με ανάλυση μη γραμμικής προσαρμογής (non linear regression analysis) βασισμένη στη μέθοδο του Marquardt.

Η EMG είναι η ευρύτερα χρησιμοποιούμενη εξίσωση στη χρωματογραφία (chromatography) και στην ανάλυση ροής μετά από έγχυση (flow injection analysis), στις οποίες παρακολουθείται η διακίνηση ενός ανιχνευτικού μέσου μεταξύ δύο διαμερισμάτων. Με την εφαρμογή της EMG στη μελέτη αιμάτωσης του μυελού των οστών, η αρχική είσοδος του σκιαγραφικού μέσου στο πλάσμα (φάση έγχυσης, bolus phase) αντιστοιχεί γραφικά σε μία απότομη και στενή κανονική κατανομή, ενώ στη συνέχεια η καμπύλη σκιαγραφικής ενίσχυσης εμφανίζει σιγμοειδή μορφολογία με εκθετικά τροποποιημένο ευρύ σχήμα, αντανακλώντας την είσοδο του σκιαγραφικού μέσου από το πλάσμα στον εξωαγγειακό-εξωκυττάριο χώρο (extravascular-extracellular space, EES) (φάση εισόδου, wash-in phase) και στη συνέχεια πίσω από τον εξωαγγειακό-εξωκυττάριο χώρο προς το πλάσμα (φάση εξόδου, wash-out phase).

Η EMG περιγράφει άριστα την αρχική σιγμοειδή αύξηση της προσαρμοσμένης καμπύλης ενίσχυσης, όπως φαίνεται, στη διαθέσιμη βιβλιογραφία, από τους δείκτες μαθηματικής προσαρμογής ακόμη και με σχετικά μικρή χρονική ανάλυση και με διάφορες ομάδες ασθενών.

Η κλίση ανόδου της καμπύλης αντιπροσωπεύει το ρυθμό εισόδου του σκιαγραφικού μέσου από το πλάσμα στον ιστό, ενώ κλίση καθόδου της καμπύλης αντιπροσωπεύει τον ρυθμό απομάκρυνσης του σκιαγραφικού μέσου. Επειδή οι κλίσεις αυτές μεταβάλλονται στο χρόνο, αξιολογούνται ενδεικτικά οι μέγιστες τιμές τους (maximum wash-in, **WIN** και maximum wash-out, **WOUT**).

Εκτιμώνται ακόμη η μέγιστη σκιαγραφική ενίσχυση (maximum dynamic contrast enhancement, DCE_{max} ή για συντομία E_{max}), ο χρόνος που απαιτείται για τη μέγιστη κλίση ανόδου της καμπύλης (time to maximum slope, **TMSP**) και ο χρόνος που απαιτείται για τη μέγιστη σκιαγραφική ενίσχυση (time to peak, **TTPK**). Επίσης, θεωρείται σημαντική παράμετρος ο λόγος της μέγιστης κλίσης ανόδου προς το χρόνο που απαιτείται για τη μέγιστη κλίση ανόδου (maximum slope/time to maximum slope, **WIN/TMSP**, **WTSP**).

Ακολουθούν παραδείγματα της καμπύλης αιμάτωσης δυναμικής μαγνητικής τομογραφίας. Στον άξονα x έχουμε το χρόνο σε sec και στον άξονα y τη δυναμική ενίσχυση σήματος (dynamic signal enhancement, DSE). Τα σημεία που λαμβάνονται από τη δυναμική τομογραφία τοποθετούνται σύμφωνα με την ανάλυση μη γραμμικής προσαρμογής βασισμένη στη μέθοδο του Marquardt και ο άξονας DSE βαθμονομείται ανάλογα.

Με τη μέθοδο αυτή παρέχεται δυνατότητα αξιόπιστης ανάλυσης της φαρμακοκινητικής του σκιαγραφικού μέσου, ακόμα και σε μονάδες MT που δεν έχουν τη δυνατότητα μεγάλης χρονικής ανάλυσης.

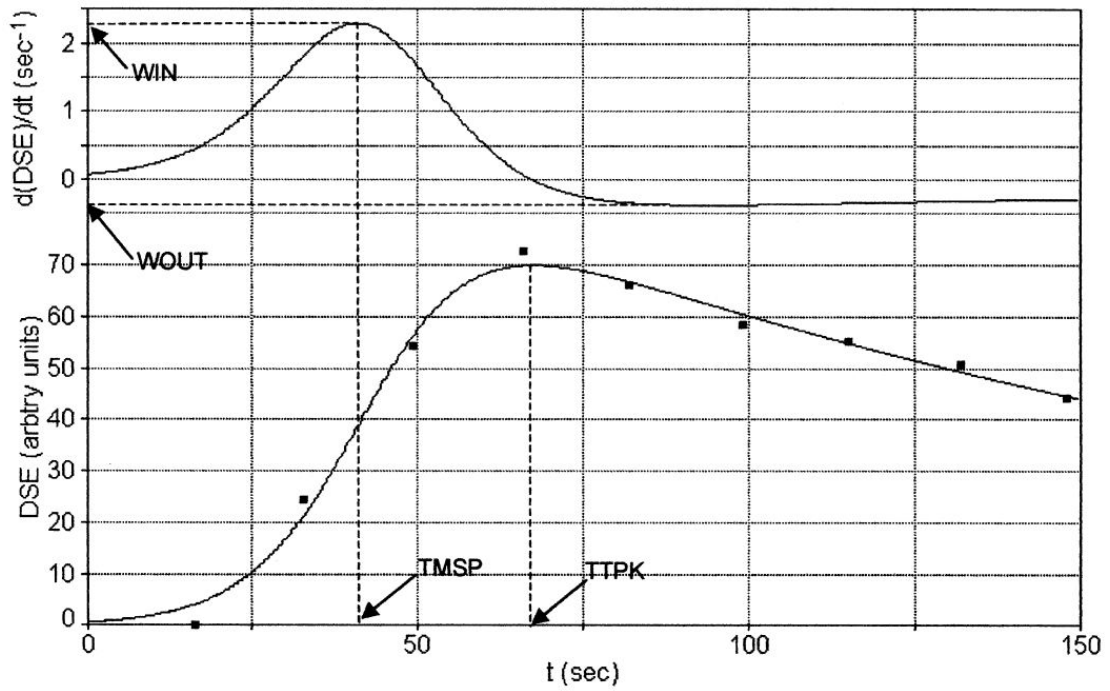


Figure 3.4 Προσαρμοσμένη καμπύλη δυναμικής σκιαγραφικής ενίσχυσης μυελού των οστών και πρώτη παράγωγος αυτής. ■=αρχικές δυναμικές μετρήσεις

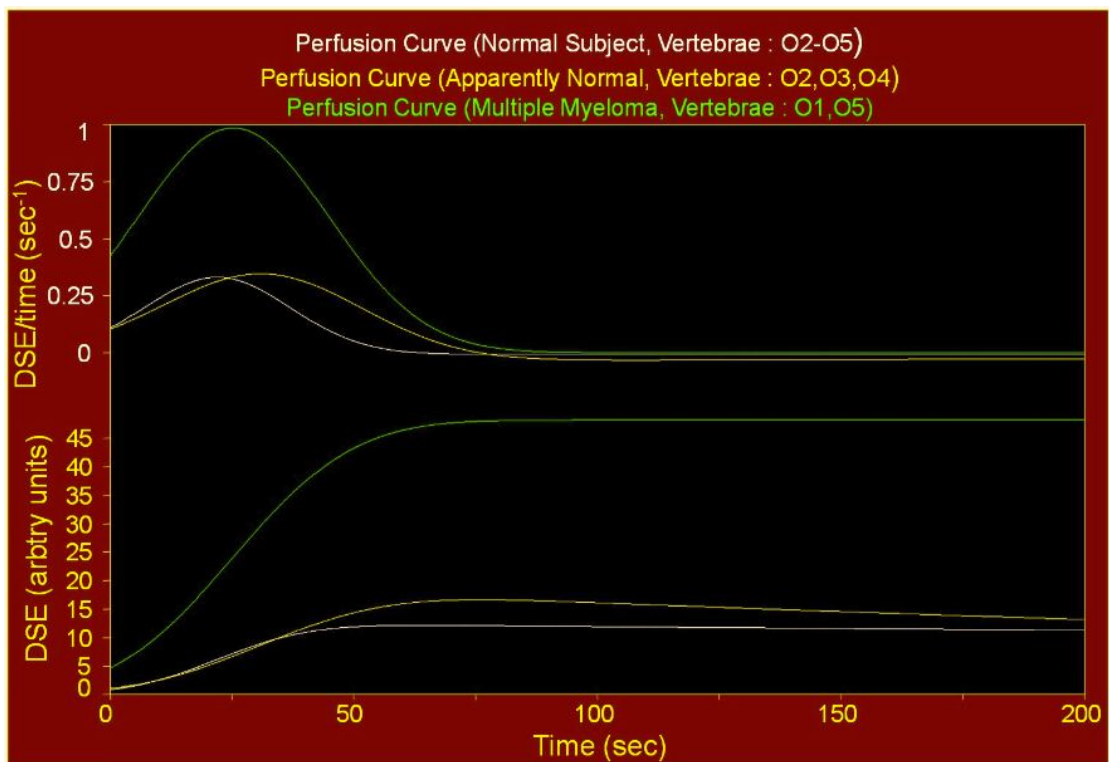


Figure 3.5 Συγκενρωτική Καμπύλη DCE-MRI τριών περιστατικών

3.2 Αγγειογένεση

Ως αγγειογένεση ορίζεται το φαινόμενο της δημιουργίας νέων αγγείων από το υφιστάμενο αγγειακό δίκτυο. Η αγγειογένεση αποτελεί φυσιολογικό μηχανισμό ο οποίος ενεργοποιείται κατά την εμβρυϊκή ζωή, στην επούλωση τραυμάτων, κατά τη διάρκεια του καταμήνιου κύκλου, καθώς και σε καταστάσεις υποξίας (έμφραγμα μυοκαρδίου, διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια κ.α.).

Σε φυσιολογικές συνθήκες, όταν το αγγειογενετικό ερέθισμα υφεθεί ή αρθεί, κινητοποιούνται αντιαγγειογενετικοί μηχανισμοί για τον τερματισμό της αγγειογενετικής διαδικασίας και απόπτωση των ενδοθηλίων.

Η έρευνα κατά τη διάρκεια των 20 τελευταίων ετών έχει καταδείξει ότι η πλειονότητα των κακοήθων όγκων χρησιμοποιεί τους αγγειογενετικούς μηχανισμούς του οργανισμού για την ανάπτυξη και διασπορά τους, αναστέλλοντας παράλληλα τις φυσιολογικές οδούς ελέγχου της αγγειογένεσης και της απόπτωσης.

Παράμετρος	Λειτουργία
Αγγειογενίνη (ANG)	<ul style="list-style-type: none">• επάγει την αγγειογένεση ενεργοποιώντας ενδοθηλιακά αγγεία και λεία μυϊκά κύτταρα και προκαλώντας μια σειρά από βιολογικές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένης της μετανάστευσης κυττάρων, της εισβολής, πολλαπλασιασμού και σχηματισμού σωληνοειδών δομών.• μετατοπίζεται μέσα στον πυρήνα καρκινικών κυττάρων και να προτρέπει τον αντίστοιχο κυτταρικό πολλαπλασιασμό.
Αγγειοποιητίνες 1 και 2 (ANG-1, ANG-2)	<ul style="list-style-type: none">• η αγγειοποιητίνη-1 μέσω της σύνδεσής της στον υποδοχέα Tie2 παρέχει σήμα αγγειακής ωρίμανσης και σταθεροποίησης. Το σήμα αυτό μπορεί να παρεμποδιστεί από την αγγειοποιητίνη-2 η οποία δρα ανταγωνιστικά για τον ίδιο υποδοχέα.• παίζουν σημαντικό ρόλο τόσο στην αγγειογένεση των συμπαγών όγκων, όσο και στη βιολογία των αιματολογικών κακοηθειών.
Αγγειακός Ενδοθηλιακός Παράγοντας Ανάπτυξης (VEGF)	<ul style="list-style-type: none">• συμμετέχει στην ανάπτυξη και διαφοροποίηση αγγειακών και λεμφαγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων.

Table 3.1 Λειτουργία των αγγειογενετικών παραμέτρων

Επίσης, θεωρείται χρήσιμο να περιλαμβάνονται στην ανάλυση αγγειογενετικών παραμέτρων και οι λόγοι των αγγειοποιητινών. Για αυτό το λόγο, στην παρούσα εργασία χρησιμοποιούνται και οι παράμετροι ANG1/ANG2 και ANG2/ANG1.

3.3 Εργαστηριακά Αποτελέσματα

Τα εργαστηριακά αποτελέσματα είναι διάφορες παράμετροι των οποίων οι τιμές εξάγονται από πολλών ειδών εξετάσεις, αιματολογικές, ούρων, βιοψία κ.α. Διαφέρουν αρκετά μεταξύ τους στην ευκολία καθορισμού της πραγματικής τιμής τους, καθώς και στη διαδικασία που πρέπει να ακολουθηθεί για την κάθε μία και το χρόνο που απαιτείται για την εξαγωγή αποτελέσματος.

Παράμετρος	Περιγραφή
Ποσοστό διήθησης μυελού %	<ul style="list-style-type: none">• αντιπροσωπεύει το ποσοστό διήθησης του μυελού των οστών από κύτταρα μυελώματος σε σχέση με τα συνολικά κύτταρα του μυελού.• παρουσιάζει άμεση συσχέτιση με την πρόγνωση της νόσου και μέσω της τιμής του ποσοστού και μέσω του τρόπου κατανομής αυτού.
Πρωτεΐνη Μ ορού	<ul style="list-style-type: none">• μονοκλωνική ομοιογενής ανοσοσφαιρίνη (παραπρωτεΐνη)• παράγεται σε μεγάλες ποσότητες από νεοπλασματικούς κλώνους με παράλληλη μείωση του ποσού φυσιολογικών πολυκλωνικών ανοσοσφαιρινών.
β2 μικροσφαιρίνη	<ul style="list-style-type: none">• αντιστοιχεί σε μία χαμηλού μοριακού βάρους πρωτεΐνη• οι συγκεντρώσεις της στον ορό και τα ούρα ασθενών με ΠΜ ανευρίσκονται κατά κανόνα αυξημένες.• παρέχει τη δυνατότητα προσδιορισμού της ανταπόκρισης των ασθενών στη χημειοθεραπεία και στη μεταμόσχευση μυελού των οστών.
Κάθαρση Κρεατινίνης	<ul style="list-style-type: none">• Η κρεατινίνη είναι ένα υπόλειμμα το οποίο δημιουργείται από τον οργανισμό κατά την δημιουργία ενέργειας στους μύες σε καθημερινή βάση και μπαίνει στην κυκλοφορία του αίματος και προωθείται προς τα νεφρά, για να αποβληθεί από τον οργανισμό μέσω του ουροποιητικού συστήματος.• Μειώνεται σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας ή άλλων ασθενειών
Ασβέστιο ορού	<ul style="list-style-type: none">• σε φυσιολογικές συνθήκες, τα επίπεδά του στο αίμα διατηρούνται μέσα σε στενά όρια (8,5 – 10,5 mg/dl).• το ΠΜ συνδέεται με υπερασβεσταιμία (τιμές ολικού ασβεστίου αίματος υπερβαίνουν τα 10,5mg/dl) και οφείλεται σε αυξημένη οστική απορρόφηση λόγω παραγωγής κατάλληλων παραγόντων από τα νεοπλασματικά κύτταρα.
Αιμοσφαιρίνη	<ul style="list-style-type: none">• πρωτεΐνη του αίματος η οποία προσδένει οξυγόνο.

-
- έχει χρησιμοποιηθεί ως σημαντική παράμετρος σταδιοποίησης του ΠΜ με τη μικρότερη τιμή να αντιστοιχεί σε σοβαρότερο στάδιο της ασθένειας.
-

Table 3.2 Περιγραφή των εργαστηριακών παραμέτρων

4 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΔΕΙΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑ

4.1 Εργαλεία διαχείρισης και ανάλυσης δεδομένων

Τα δεδομένα της στατιστικής έρευνας αποτελούνται από ένα μεγάλο πλήθος στοιχείων που αφορούν τον πληθυσμό που μας ενδιαφέρει. Τα στοιχεία αυτά στα επόμενα κεφάλαια οργανώνονται αρχικά σε μορφή πινάκων με τέτοιο τρόπο ώστε να μπορεί κανείς με μια απλή ανάγνωση να σχηματίσει μια εικόνα για το δείγμα. Στη συνέχεια για πιο αποτελεσματική παρουσίαση γίνεται χρήση γραφικών και αριθμητικών μεθόδων. Η στατιστική ανάλυση στην παρούσα διπλωματική εργασία έγινε με τη βοήθεια του εργαλείου SPSS.

Το **SPSS** είναι ένα πακέτο λογισμικού το οποίο χρησιμοποιείται για στατιστική ανάλυση. Σήμερα αποτελεί ένα προϊόν της IBM και η επίσημη ονομασία του είναι IBM SPSS Statistics. Χρησιμοποιείται ευρέως για στατιστική ανάλυση, διαχείριση και τεκμηρίωση δεδομένων σε όλες τις επιστήμες, είναι ιδιαίτερα εύχρηστο και επιπλέον παρέχει τη δυνατότητα ταχύτατης διαχείρισης πληθώρας δεδομένων. Οι περισσότερες ενέργειες είναι προσβάσιμες μέσω του μενού, ενώ για κάποιες πολύπλοκες υπάρχει και η δυνατότητα προγραμματισμού καθώς διατίθεται ειδική γλώσσα σύνταξης που δίνει το πλεονέκτημα της διαχείρισης και του χειρισμού πολύπλοκων δεδομένων. Ο συνδυασμός των έτοιμων διαδικασιών και των προγραμματιστικών εντολών κάνει το SPSS εύχρηστο και λειτουργικό και τις διαδικασίες εύκολα μετατρέψιμες.

Τα δεδομένα του SPSS παρουσιάζονται στη μορφή δισδιάστατου πίνακα όπου οι σειρές αντιπροσωπεύουν τις περιπτώσεις και οι στήλες τις μετρήσεις. Δηλαδή στην παρούσα διπλωματική οι σειρές αποτελούν τους ασθενείς και οι στήλες τις παραμέτρους. Το γραφικό περιβάλλον του χρήστη έχει δύο όψεις, μία που περιλαμβάνει όλα τα δεδομένα που παίρνουν αριθμητικές τιμές ή χαρακτήρες και μία όπου καταγράφονται όλες οι μεταβλητές και παρέχονται πληροφορίες για τον τύπο τους, το μέγεθός τους καθώς και άλλα χαρακτηριστικά τους. Και στις δύο όψεις μπορεί να γίνει επεξεργασία και αλλαγή των κελιών από το χρήστη, ο οποίος έτσι καθορίζει τη δομή του αρχείου και εισάγει δεδομένα. Τα δεδομένα μας ήταν αρχικά διαθέσιμα σε αρχείο excel αλλά έγινε η μεταφορά και η μετατροπή τους από το SPSS σε αρχείο μορφής sav ώστε να μπορούν να αξιοποιηθούν από το τελευταίο.

Το SPSS καλύπτει ένα ευρύ πεδίο στατιστικών εφαρμογών και επεξεργασίας δεδομένων όλων των κατηγοριών και επιπέδων, τα οποία χωρίζονται σε επιμέρους τμήματα. Τα τρία κύρια τμήματα του SPSS είναι τα ακόλουθα:

- ❖ Βασικό τμήμα (Base module): Αυτό περιλαμβάνει τεχνικές διαχείρισης και επεξεργασίας δεδομένων. Μία σειρά απλών στατιστικών αναλύσεων όπως κατανομές συχνότητας, πίνακες διπλής, τριπλής εισόδου και παρουσίασης αποτελεσμάτων.
- ❖ Επαγγελματικό τμήμα (Professional module) : Αυτό περιλαμβάνει στατιστικές τεχνικές παραμετρικής (π.χ. t-test, ανάλυση της διακύμανσης (Analysis of Variance), συσχέτιση (Correlation) και παλινδρόμηση (Regression) και μη παραμετρικής ανάλυσης (π.χ. Wilcoxon, , Friedman, Mann-Whitney και Kruskal –Wallis) και

- ❖ Προχωρημένο τμήμα (Advanced module): Σε αυτή την περίπτωση περιλαμβάνονται περίπλοκες στατιστικές αναλύσεις και εφαρμογές, όπως παραγοντική ανάλυση (Factor Analysis), ανάλυση κατά συστάδες (Cluster Analysis), μη γραμμική παλινδρόμηση, διακριτική ανάλυση κτλ.

Ένα από τα κυριότερα πλεονεκτήματα του SPSS είναι ότι διαθέτει πληθώρα στατιστικών κριτηρίων και δεικτών και δυνατότητες ρύθμισης των διαδικασιών στατιστικής ανάλυσης. Έτσι για την κάθε διαδικασία και για την εφαρμογή του κάθε στατιστικού κριτηρίου ρυθμίζονται οι παράμετροι από το χρήστη, ώστε να γίνεται κατάλληλη προσαρμογή στις εκάστοτε ανάγκες και ιδιαιτερότητες. Επιπλέον τα αποτελέσματα της επεξεργασίας μπορούν να παρουσιαστούν με ποικίλους τρόπους και γραφικά μέσα σε ειδικό χώρο (παράθυρο) όπου δίνονται τα δεδομένα εξόδου όλων των εργασιών που διεξάγονται με το εργαλείο, γεγονός που βοήθησε ιδιαίτερα τη γενικότερη πορεία της έρευνας αλλά και την καταγραφή των αποτελεσμάτων και συμπερασμάτων. Κάθε αποτέλεσμα είναι έτσι άμεσα διαθέσιμο και συντελείται η μετάβαση στο επόμενο βήμα έχοντας γνώση όλων των προηγούμενων. Για τους λόγους αυτούς κρίθηκε ως κατάλληλο για την επεξεργασία όλων των διαθέσιμων δεδομένων ασθενών.

4.2 Μέσα παρουσίασης αποτελεσμάτων

Αρχικά σκόπιμο είναι να αναφερθεί ο τύπος των δεδομένων που διατίθενται και στη συνέχεια να γίνει αναλυτική παρουσίαση των μέσων παρουσίασης. Το δείγμα αποτελείται από τους διαθέσιμους ασθενείς και τις τιμές των διάφορων παραμέτρων τους, δηλαδή τις παραμέτρους και το πρότυπο της MRI, τις αγγειογενετικές και τις εργαστηριακές παραμέτρους, το φύλο, την ηλικία και το στάδιο της ασθένειας. Το μέγεθος του δείγματος συμβολίζεται με N . Η κάθε παράμετρος αποτελεί μία μεταβλητή. Οι περισσότερες μεταβλητές είναι ανεξάρτητες, όμως κάποιες είναι εξαρτημένες, αφού ορίζονται ως ο λόγος δύο από τις ανεξάρτητες μεταβλητές. Διακρίνονται ανάλογα με το είδος των τιμών που μπορούν να πάρουν σε ποιοτικές και ποσοτικές. Ποσοτικές είναι όσες παίρνουν αριθμητικές τιμές, ενώ ποιοτικές ή κατηγορικές είναι όσες παίρνουν τιμές οι οποίες μπορούν απλώς να ταξινομηθούν σε κατηγορίες και δεν εκφράζουν απαραίτητα κάτι το μετρήσιμο. Όλες οι παράμετροι της καμπύλης της DCE-MRI, καθώς και οι αγγειογενετικές και οι εργαστηριακές παράμετροι είναι ποσοτικές μεταβλητές, γεγονός που επηρεάζει αρκετά τα μεγέθη και τους δείκτες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν.

Η απεικόνιση των αποτελεσμάτων γίνεται κυρίως για να εντοπιστούν τα βασικά χαρακτηριστικά του δείγματος που θα αναλυθεί, αλλά ταυτόχρονα παρέχονται γενικές πληροφορίες για τα δεδομένα. Για την απεικόνιση των αποτελεσμάτων καταγράφονται η **συχνότητα** και η **σχετική συχνότητα** σε ένα συνοπτικό πίνακα συχνοτήτων. Έστω X η τυχαία μεταβλητή-χαρακτηριστικό και x_1, x_2, \dots, x_N οι τιμές του χαρακτηριστικού για τα N άτομα του δείγματος. Συμβολίζονται με y_1, y_2, \dots, y_k οι k διαφορετικές μεταξύ του τιμές από τα x_1, x_2, \dots, x_N . Συχνότητα v_i της τιμής y_i θα λέγεται το πλήθος των x_1, x_2, \dots, x_N που είναι ίσα με y_i , ενώ σχετική συχνότητα θα λέγεται το αντίστοιχο ποσοστό.

$$f_i = \frac{v_i}{N} * 100\% , i = 1, 2, \dots, k$$

Εκτός από τους πίνακες χρησιμοποιούνται κυκλικά διαγράμματα (**pie charts**) για τη γραφική παράσταση των ποιοτικών ή ποσοτικών δεδομένων. Τα κυκλικά διαγράμματα χρησιμοποιούν ένα κύκλο χωρισμένο σε τμήματα, ώστε το κάθε ένα από αυτά να αναφέρεται σε μία κατηγορία του χαρακτηριστικού. Το κάθε τμήμα έχει τόξο α_i ανάλογο της αντίστοιχης συχνότητας ή σχετικής συχνότητας, δηλαδή:

$$\alpha_i = \frac{v_i}{N} * 360^\circ = 3.6 * f_i , i = 1, 2, \dots, k$$

Επίσης, χρησιμοποιούνται διαγράμματα διασποράς (**scatterplots**). Τα διαγράμματα αυτά αποτελούνται από ένα απλό καρτεσιανό επίπεδο, οι δύο άξονες του οποίου αντιπροσωπεύουν τις δύο μεταβλητές, των οποίων σχεδιάζεται το διάγραμμα. Μέσα στο επίπεδο τοποθετούνται όλες οι παρατηρήσεις με κουκκίδες, ανάλογα με την τιμή που λαμβάνουν ως προς τις δύο αυτές μεταβλητές.

Τέλος, γίνεται εκτεταμένη χρήση θηκόγραμμάτων (ή διάγραμμα πλαισίου απολήξεων, **boxplot**). Στην απλούστερη μορφή του, το θηκόγραμμα παρουσιάζει πέντε στατιστικά στοιχεία: το ελάχιστο, το 25^ο εκατοστημόριο, τη διάμεσο (50^ο εκατοστημόριο), το 75^ο εκατοστημόριο και το μέγιστο. Το «κουτί» (box) είναι ένα ορθογώνιο παραλληλόγραμμο το οποίο περικλείει τις τιμές από το 25^ο μέχρι και το 75^ο εκατοστημόριο, με μία γραμμή στο εσωτερικό του, κατά πλάτος, που δείχνει τη διάμεσο. Το μήκος, λοιπόν, του κουτιού δείχνει το κεντρικό 50% των παρατηρήσεων. Το πλάτος του δεν αντιπροσωπεύει τίποτα. Από τις δύο άκρες του κουτιού (κατά μήκος) βγαίνουν δύο «μουστάκια» (whiskers) που το καθένα φτάνει μέχρι το μέγιστο και το ελάχιστο του δείγματος αντίστοιχα. Η μπάρα στο τέλος του κάθε μουστακιού είναι προαιρετική και το μήκος της δεν αντιπροσωπεύει τίποτα.

Στη δική μας περίπτωση, όμως, μπορεί να υπάρχουν ακραίες τιμές. Συνεπώς, για να αποφευχθούν πολύ μεγάλα μουστάκια, τα οποία δεν μπορεί να φανεί αν οφείλονται σε ελάχιστες ακραίες τιμές ή όχι, προσθέτουμε στο θηκόγραμμα και κάποια άλλα στοιχεία.

Η διαδικασία σχεδιασμού του boxplot από το SPSS προκειμένου να φανούν οι ακραίες τιμές είναι η εξής: υπολογίζεται κανονικά το μήκος του κουτιού (κεντρικό 50% των παρατηρήσεων) και ύστερα ελέγχονται όλες οι υπόλοιπες παρατηρήσεις. Όσες απέχουν 3 φορές το μήκος του κουτιού από κάποια από τις πλευρές του παίρνουν κόκκινη κάρτα (red flag) και όσες απέχουν από 1.5 φορά το μήκος του κουτιού μέχρι 3 φορές παίρνουν κίτρινη κάρτα (yellow flag). Αυτές που πήραν κόκκινη κάρτα ονομάζονται extremes και παρουσιάζονται πάνω στο διάγραμμα με αστερίσκο και όσες πήραν κίτρινη κάρτα ονομάζονται outliers και παρουσιάζονται με κύκλο.

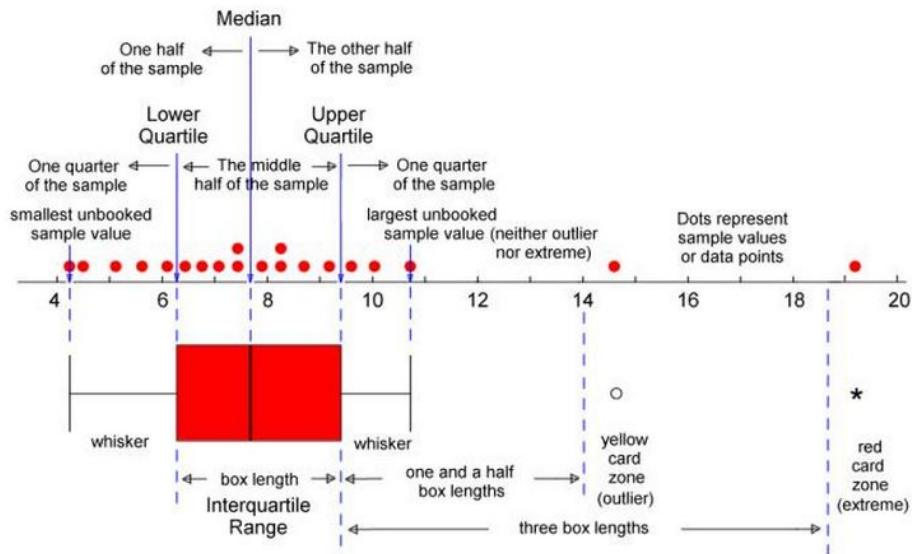


Figure 4.1 Παρουσίαση τρόπου σχεδίασης διαγράμματος κουτιού

Είναι προφανές ότι το ποσοστό των παρατηρήσεων που περικλείουν τα μουστάκια εξαρτάται από το σύνολο των παρατηρήσεων και το σύνολο των outliers και extremes. Για παράδειγμα, αν ένα δείγμα έχει 50 παρατηρήσεις και σε ένα θηκόγραμμα έχει δύο outliers και ένα extreme τότε περικλείονται 47 παρατηρήσεις στα μουστάκια, δηλαδή το 94% του δείγματος.

4.3 Αριθμητικά περιγραφικά μέσα

Τα αριθμητικά περιγραφικά μέτρα συντελούν στο να σχηματιστεί μια συνοπτική εικόνα των δεδομένων με χρήση μικρού πλήθους αριθμητικών στοιχείων και στο να εξαχθούν τα πρώτα γενικά συμπεράσματα. Χρησιμοποιούνται τόσο τα μέτρα θέσης ή κεντρικής τάσης, όσο και τα μέτρα διασποράς ή μεταβλητότητας.

Τα μέτρα θέσης που χρησιμοποιούνται είναι τα εξής:

- **Μέση τιμή**

Η μέση τιμή (mean) ορίζεται ως το άθροισμα των τιμών των παρατηρήσεων του δείγματος δια του πλήθους των παρατηρήσεων.

$$\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i$$

- **Διάμεσος**

Η διάμεσος (median) δ ενός δείγματος είναι η τιμή που το χωρίζει σε δυο ίσα μέρη έτσι ώστε ο αριθμός των παρατηρήσεων που είναι μικρότερες ή ίσες από το δ να είναι ίσος με τον αριθμό των παρατηρήσεων που είναι μεγαλύτερες ή ίσες από το δ. Έτσι αν διαταχθούν οι N παρατηρήσεις x_1, x_2, \dots, x_N και συμβολιστεί $x_1 \leq x_2 \leq \dots \leq x_N$ το αντίστοιχο διατεταγμένο δείγμα τότε η διάμεσος ορίζεται από τη σχέση

$$\delta = \begin{cases} x_{(r)} & \text{αν } N = 2r - 1 \\ \frac{x_{(r)} + x_{(r+1)}}{2} & \text{αν } N = 2r \end{cases}$$

Το μέτρο διασποράς που χρησιμοποιείται είναι:

- **Τυπική απόκλιση**

Η τυπική απόκλιση εκφράζεται ως το τετράγωνο της διασποράς και έχει ιδιαίτερη χρησιμότητα καθώς εκφράζει τη μεταβλητότητα του μεγέθους στη μονάδα μέτρησής του. Ορίζεται ως εξής:

$$s = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2}$$

Τα μεγέθη που προαναφέρθηκαν δεν χρησιμοποιούνται μόνο για την περιγραφή του δείγματος και την παρουσίαση των αποτελεσμάτων, αλλά και για τη σύγκριση των χαρακτηριστικών επιμέρους κατηγοριών. Για παράδειγμα, με χρήση αυτών γίνεται σύγκριση ανάμεσα στις τιμές της παραμέτρου WIN για τα διάφορα πρότυπα της μαγνητικής τομογραφίας.

4.4 Αποστάσεις Pearson

Ένας τρόπος για να εξεταστεί η συνάφεια δύο μεταβλητών είναι ο υπολογισμός των αποστάσεων συσχέτισης Pearson (Pearson distances). Αυτός ο δείκτης χρησιμοποιείται για αριθμητικές τυχαίες μεταβλητές και είναι ευρέως διαδεδομένος στον τομέα των πιθανοτήτων και της στατιστικής. Μία σημαντική ιδιότητα του μέτρου είναι ότι παίρνει τη μηδενική τιμή αν και μόνο αν οι δύο μεταβλητές είναι ανεξάρτητες και προκύπτει από άλλες ποσότητες και συγκεκριμένα από τη διακύμανση, την τυπική απόκλιση και τη συνδιακύμανση της απόστασης. Για τους σκοπούς της συγκεκριμένης έρευνας ο δείκτης αυτός είναι πολύ χρήσιμος, καθώς μετά τη μετατροπή των μεταβλητών σε αριθμητικές παρέχεται ένας πίνακας που περιλαμβάνει όλες τις ανά ζεύγη συσχετίσεις και έτσι μπορεί κανείς να έχει μία συνολική εικόνα για τα δεδομένα και τα πιθανά συμπεράσματα.

Ο συντελεστής της απόστασης συσχέτισης, $dCor(x,y)$, προκύπτει από τη διαίρεση της συνδιακύμανσης της απόστασης με το γινόμενο των τυπικών αποκλίσεων των αποστάσεων. Πιο συγκεκριμένα, η διαδικασία υπολογισμού του συντελεστή είναι η ακόλουθη:

Υπολογίζονται κατ' αρχήν οι επιμέρους αποστάσεις κατά ζεύγη

$$a_{jk} = \|x_j - x_k\|, j, k = 1, 2, \dots, N$$

$$b_{jk} = \|y_j - y_k\|, j, k = 1, 2, \dots, N$$

όπου το $\|\dots\|$ αποτελεί την ευκλείδεια νόρμα και προκύπτει από τους $n \times n$ πίνακες $a_{j,k}$ και $b_{j,k}$. Στη συνέχεια υπολογίζονται τα $A_{j,k}$ και $B_{j,k}$.

$$A_{j,k} = a_{jk} - \bar{a}_j - \bar{a}_{.k} + \bar{a}_{..}$$

$$B_{j,k} = b_{jk} - \bar{b}_j - \bar{b}_{.k} + \bar{b}_{..}$$

\bar{a}_j είναι η μέση τιμή της j σειράς και $\bar{a}_{.k}$ η μέση τιμή της k στήλης και $\bar{a}_{..}$ η μέση τιμή όλων των αποστάσεων του πίνακα που περιλαμβάνει τις τιμές της x μεταβλητής. Το ίδιο ισχύει και για τις αντίστοιχες τιμές της μεταβλητής y που συμβολίζονται με b .

Η συνδιακύμανση της απόστασης του δείγματος υπολογίζεται στη συνέχεια με τον τύπο:

$$dCov_N^2(x, y) = \frac{1}{N^2} \sum_{j,k=1}^N A_{j,k} B_{j,k}$$

Στη συνέχεια η συνδιακύμανση της απόστασης είναι:

$$dCov^2(x, y) = E[d_\mu(x, x') d_\nu(y, y')]$$

Όπου x μία τυχαία μεταβλητή που παίρνει τιμές σε έναν p -διάστατο ευκλείδειο χώρο με κατανομή πιθανότητας μ και y μία τυχαία μεταβλητή που παίρνει τιμές σε έναν q -διάστατο ευκλείδειο χώρο με κατανομή πιθανότητας ν . Θεωρούμε επιπλέον ότι οι δύο αυτές μεταβλητές παίρνουν πεπερασμένες προσδόκιμες τιμές. Οι προσδόκιμες τιμές δηλώνονται με το γράμμα E .

$$a_\mu(X) = E[\|x - X\|], D(\mu) = E[a_\mu(x)], d_\mu(X, X') = \|X - X'\| - a_\mu(X) - a_\mu(X')$$

όπου η X' είναι ανεξάρτητη από τη X αλλά είναι ομοιόμορφα κατανεμημένη όπως τη X .

Η διακύμανση της απόστασης $dVar^2(x)$ υπολογίζεται:

$$dVar^2(x) = E[\|x - x'\|^2] + E^2[\|x - x'\|] - 2E[\|x - x'\|][\|x - x''\|]$$

$$dVar_N^2(x) = dCov_N^2(x, x)$$

Επομένως ο συντελεστής συσχέτισης προκύπτει :

$$dCor(x, y) = \frac{dCov(x, y)}{\sqrt{dVar(x)dVar(y)}}$$

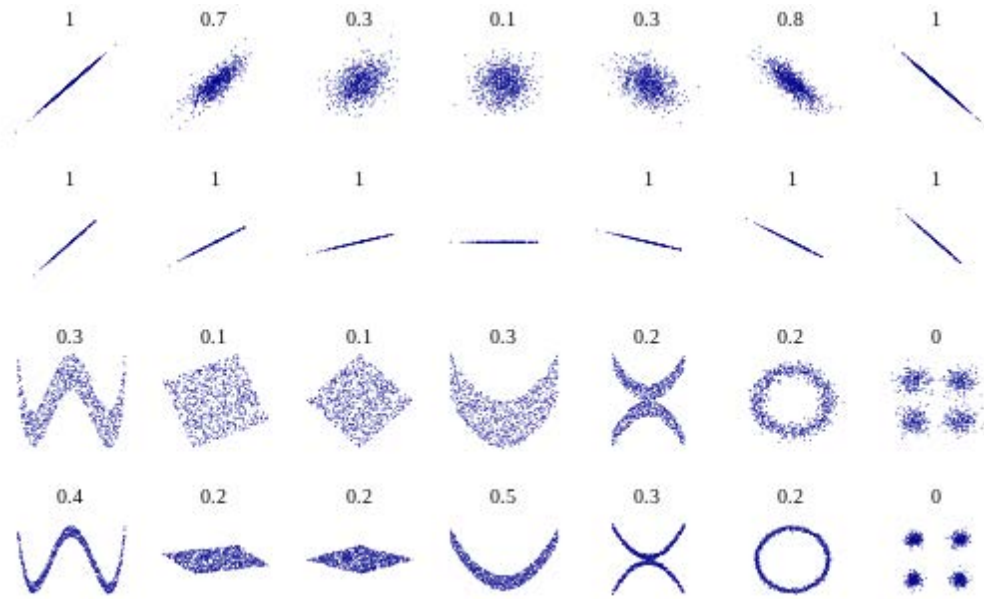


Figure 4.2 Pearson distances

Στην εικόνα φαίνονται οι τιμές που παίρνει ο συντελεστής της απόστασης συσχέτισης για τις διάφορες περιπτώσεις κατανομής των τιμών της μεταβλητής x σε σχέση με τις τιμές της y .

Ο συντελεστής του Pearson παίρνει τιμές στο κλειστό διάστημα $[-1,1]$.

Θετικές τιμές του r δεν υποδηλώνουν, κατ' ανάγκη μεγαλύτερο βαθμό γραμμικής συσχέτισης από το βαθμό γραμμικής συσχέτισης που υποδηλώνουν αρνητικές τιμές του r . Ο βαθμός γραμμικής συσχέτισης καθορίζεται από την απόλυτη τιμή του r και όχι από το πρόσημο του r . Το πρόσημο του r καθορίζει το είδος, μόνο, της συσχέτισης (θετική ή αρνητική). Μας πληροφορεί δηλαδή για το αν αύξηση της μιας μεταβλητής αντιστοιχεί σε αύξηση ή σε μείωση της άλλης μεταβλητής. Για παράδειγμα η τιμή $r = -0.9$ δείχνει ισχυρότερη γραμμική συσχέτιση από την τιμή $r = 0.8$ ενώ οι τιμές $r = 0.6$ και $r = -0.6$ δείχνουν ίδιο βαθμό γραμμικής συσχέτισης αλλά αντίθετο είδος.

4.5 Συνήθη Στατιστικά Κριτήρια και Δείκτες που δεν χρησιμοποιήθηκαν

Στη συγκεκριμένη εργασία χρησιμοποιήθηκε μόνο ο συντελεστής συσχέτισης Pearson και διάφορα αριθμητικά περιγραφικά μέσα και μέσα παρουσίασης. Στην παρούσα παράγραφο δικαιολογείται η μη χρήση άλλων ευρέως χρησιμοποιούμενων στατιστικών κριτηρίων και δεικτών.

Με το κριτήριο χ^2 τετράγωνο (χ^2) δεν μπορεί κανείς να αποφανθεί για το βαθμό κατά τον οποίο οι τιμές της μίας μεταβλητής αλλάζουν καθώς αλλάζουν και οι τιμές της άλλης μεταβλητής. Συνεπώς, δεν θεωρήθηκε χρήσιμο για το σκοπό της παρούσας εργασίας. Για τον ίδιο λόγο δεν χρησιμοποιήθηκαν και δείκτες οι οποίοι

βασίζονται στο κριτήριο χ^2 , όπως ο Phi (ϕ), ο οποίος έτσι κι αλλιώς είναι μόνο για ονομαστικά δεδομένα, ο Cramer's V (Κράμερς φι) και ο Contingency Coefficient (συντελεστής συνάφειας).

Τα κατευθυντήρια μέτρα (Directional measures) έχουν την ιδιότητα να ποσοτικοποιούν τη μείωση του σφάλματος κατά την πρόβλεψη της μεταβλητής σειράς από τη μεταβλητή στήλης και το αντίστροφο. Αυτά τα μέτρα δεν αποδεικνύονται χρήσιμα σε αυτή την εργασία, διότι ποτέ δεν θα επιθυμεί ο θεράπων ιατρός να προβλέψει τις παραμέτρους της καμπύλης της DCE-MRI από τις αγγειογενετικές ή τις εργαστηριακές παραμέτρους, ενώ το αντίθετο είναι το ζητούμενο. Τέτοια μέτρα είναι ο δείκτης λάμδα (Λ), ο δείκτης Goodman and Kruskal tau (τ) και ο Συντελεστής Αβεβαιότητας (Theil's U).

Τέλος, ο συντελεστής συσχέτισης Pearson είναι ένα από τα τρία πιο διαδεδομένα μέτρα συσχέτισης αριθμητικών μεταβλητών. Τα άλλα δύο δεν χρησιμοποιήθηκαν για τους ακόλουθους λόγους. Ο συντελεστής συσχέτισης Spearman's Rho (Σπήρμανς Ρο) είναι ένα μέγεθος για την απόδειξη ύπαρξης σχέσης μονοτονίας και υπολογίζεται αφού πρώτα τα δεδομένα έχουν καταταγεί. Η ύπαρξη σχέσης μονοτονίας δεν θα χρησίμευε για το σκοπό της παρούσας εργασίας. Ο δείκτης συσχέτισης Eta (η) εξετάζει τη συσχέτιση δύο μεταβλητών ανεξάρτητα από το εάν υπάρχει σχέση γραμμικότητας και είναι κατάλληλος στην περίπτωση που η μία μεταβλητή παίρνει αριθμητικές τιμές (π.χ. WIN) και η άλλη τιμές σε περιορισμένες κατηγορίες (π.χ. φύλο). Ούτε αυτός ο δείκτης χρειάστηκε για τις ανάγκες της εργασίας.

5 ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται τα στοιχεία των διαθέσιμων ασθενών συνολικά, καθώς και καθένα σε σχέση με τα υπόλοιπα. Για την καλύτερη απεικόνιση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιούνται πίνακες συχνοτήτων και διαγράμματα με πίτες. Επίσης, όπου υπάρχουν διαθέσιμα στατιστικά στοιχεία, ελέγχεται η αντιπροσωπευτικότητα του δείγματος.

5.1 Γενικά

Τα διαθέσιμα στοιχεία για τον κάθε ασθενή ήταν τα ακόλουθα:

- ✓ Φύλο (**sex**)
- ✓ Ηλικία (**age**)
- ✓ Πρότυπο (**pattern**) της Μαγνητικής Τομογραφίας
- ✓ Στάδιο της ασθένειας (**stage**)
- ✓ Παράμετροι της DCE-MRI
 - Wash-in (**WIN**)
 - Wash-out (**WOUT**)
 - Maximum curve point (**EMAX**)
 - Time to maximum slope (**TMSP**)
 - Time to peak (**TTPK**)
 - WIN/TMSP (**WTSP**)
- ✓ Αγγειογενετικές παράμετροι
 - Αγγειογενίνη (**ANG**)
 - Αγγειοποιητίνη-1 (**ANG-1**)
 - Αγγειοποιητίνη-2 (**ANG-2**)
 - Αγγειακός Ενδοθηλιακός Παράγοντας Ανάπτυξης (**VEGF**)
 - **ANG1/ANG2**
 - **ANG2/ANG1**
- ✓ Εργαστηριακές παράμετροι
 - Ποσοστό διήθησης μυελού % (**mf%**)
 - Πρωτεΐνη Μ ορού (**serumM**)
 - β 2 μικροσφαιρίνη (**b2**)
 - Κάθαρση Κρεατινίνης (**Crclear**)
 - Ασβέστιο ορού (**serumCa**)
 - Αιμοσφαιρίνη (**Hb**)

5.1.1 Επεξήγηση χρήσης δύο δειγμάτων ασθενών

Το διαθέσιμο δείγμα για αυτή την εργασία ήταν ιδιάζουσα περίπτωση. Ήταν ένα αρχείο 56 ασθενών με ελλιπή στοιχεία. Όλοι οι ασθενείς είχαν τις παραμέτρους της καμπύλης αιμάτωσης δυναμικής μαγνητικής τομογραφίας, όμως για τους 8 από αυτούς δεν υπήρχε το στάδιο της ασθένειας (MGUS, SMM, MM-ISS1/2/3) και κάποιες τιμές από τις αγγειογενετικές κυτοκίνες, καθώς και τις ζητούμενες εργαστηριακές παραμέτρους,

Ο στόχος της εργασίας αυτής είναι να παρουσιάσει αποτελέσματα και συσχετίσεις όσο το δυνατόν πιο κοντά στην πραγματικότητα. Όσον αφορά τη Στατιστική, αυτό επιτυγχάνεται τόσο καλύτερα όσο μεγαλύτερο είναι το διαθέσιμο δείγμα. Σε ένα δείγμα 56 περιπτώσεων οι 8 αποτελούν ένα σημαντικό 14.3% του δείγματος, οπότε αποφεύχθηκε η διαγραφή τους και έτσι χρησιμοποιήθηκαν δύο δείγματα:

- 56 ασθενείς με όλα τα στοιχεία της DCE-MRI
- 48 ασθενείς με πλήρη στοιχεία.

Συνεπώς, κρίθηκε σκόπιμο να χρησιμοποιηθεί το δείγμα των **56** ασθενών στα μέρη της ανάλυσης που χρειάζονταν μόνο οι παράμετροι της καμπύλης αιμάτωσης δυναμικής μαγνητικής τομογραφίας και το δείγμα των **48** ασθενών εκεί που είναι απαραίτητα τα πλήρη στοιχεία, προκειμένου να γίνει η βέλτιστη εκμετάλλευση των διαθέσιμων στοιχείων.

Στη συνέχεια της εργασίας, όπου κρίνεται απαραίτητο για την κατανόηση και αποφυγή παρανοήσεων από τον αναγνώστη, σημειώνεται ποιο δείγμα χρησιμοποιήθηκε για την εξαγωγή αποτελεσμάτων.

5.1.2 Στάδια του ΠΜ στο διαθέσιμο δείγμα

Οι διαθέσιμοι ασθενείς είχαν τα εξής στάδια της ασθένειας:

1. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS)
2. Smoldering Multiple Myeloma (SMM)
3. Multiple Myeloma (MM)
 - ISS I
 - ISS II
 - ISS III

Τα παραπάνω στάδια κωδικοποιήθηκαν με αριθμούς από την πιο ελαφριά στην πιο βαριά κατάσταση της νόσου. Η κωδικοποίηση φαίνεται στον ακόλουθο πίνακα.

MGUS	1
SMM	2
MM – ISS1	3
MM – ISS2	4
MM – ISS3	5

Table 5.1 Κωδικοποίηση σταδίων ασθένειας διαθέσιμων στο δείγμα

Από τη στιγμή που τα στάδια κωδικοποιήθηκαν με φυσικούς αριθμούς, είναι δυνατόν να υπολογίζεται μέσος όρος σταδίου ασθένειας. Επίσης, αφού η ταξινόμηση είναι από το καλύτερο προς το χειρότερο στάδιο της ασθένειας, γίνεται εύκολα κατανοητό ότι **όσο μεγαλύτερος είναι ο μέσος όρος σταδίου ασθένειας για μια ομάδα ασθενών, τόσο χειρότερη είναι η μέση κατάστασή τους.**

Στο σύνολο του δείγματος των 48 ασθενών παρατηρείται η ακόλουθη κατανομή.

ΣΤΑΔΙΟ	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ
MGUS	5
SMM	9
MM – ISS1	10
MM – ISS2	13
MM – ISS3	11
ΣΥΝΟΛΟ	48
mean	3.33

Table 5.2 Κατανομή σταδίου ασθένειας στο σύνολο των 48 ασθενών

Παρατηρείται ότι η μέση τιμή του σταδίου της ασθένειας για όλο το δείγμα είναι 3.33. Οπότε, όταν ένα μέρος ασθενών αυτού του δείγματος έχει **μικρότερο μέσο όρο από 3.33**, σημαίνει ουσιαστικά ότι ο μέσος ασθενής είναι πιο υγιής σε σχέση με το μέσο ασθενή του συνολικού δείγματος, ενώ αντίθετα όταν ένα μέρος ασθενών του δείγματος έχει **μεγαλύτερο μέσο όρο από 3.33**, συμπεραίνεται ότι ο μέσος ασθενής του μέρους αυτού είναι σε πιο άσχημη κατάσταση από το μέσο ασθενή του συνολικού δείγματος.

Στη συνέχεια παρουσιάζονται λεπτομερώς τα δύο χρησιμοποιηθέντα δείγματα με λεπτομερείς πίνακες ποσοστιαίας κατανομής, αλλά και με διαγράμματα πίτας (pie charts) για λόγους ταχύτητας στην κατανόηση της σύνθεσης των δειγμάτων από τον αναγνώστη.

5.2 Δείγμα των 56 ασθενών

5.2.1 Πρότυπο MRI

N=56		Συχνότητα	Ποσοστό %
ΠΡΟΤΥΠΟ	ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ	24	42.9
	ΔΙΑΧΥΤΟ	15	26.8
	ΕΣΤΙΑΚΟ	11	19.6
	ΜΙΚΡΟΕΣΤΙΑΚΟ	6	10.7

Table 5.3 Πρότυπο σε όλο το δείγμα των 56

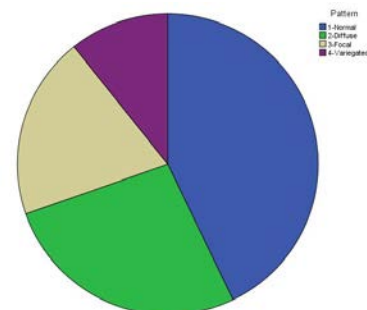


Figure 5.1 Πρότυπο στους 56

Παρατηρείται μεγάλο ποσοστό ασθενών με φυσιολογικό πρότυπο, ακολουθούν οι ασθενείς με διάχυτο pattern, εκείνοι με εστιακό και τέλος οι ασθενείς με μικροεστιακό πρότυπο της MRI.

ΦΥΛΟ		Συχνότητα %	
		Αντρας	Γυναίκα
N		26	30
ΠΡΟΤΥΠΟ	ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ	34.6	50.0
	ΔΙΑΧΥΤΟ	30.8	23.3
	ΕΣΤΙΑΚΟ	19.2	20.0
	ΜΙΚΡΟΕΣΤΙΑΚΟ	15.4	6.7

Table 5.4 Πρότυπο ανά φύλο στο δείγμα των 56

Παρατηρείται μεγαλύτερο ποσοστό γυναικών απ' ότι ανδρών με φυσιολογικό πρότυπο, ενώ το αντίθετο συμβαίνει για το διάχυτο και το μικροεστιακό πρότυπο.

ΗΛΙΚΙΑ		Συχνότητα %			
		<56	57-66	67-76	>77
N		8	17	21	10
ΠΡΟΤΥΠΟ	ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ	25.0	47.1	47.6	40.0
	ΔΙΑΧΥΤΟ	25.0	23.5	28.6	30.0
	ΕΣΤΙΑΚΟ	25.0	23.5	9.5	30.0
	ΜΙΚΡΟΕΣΤΙΑΚΟ	25.0	5.9	14.3	0

Table 5.5 Πρότυπο ανά ηλικία στο δείγμα των 56

Παρατηρείται ότι στις νεαρές ηλικίες είναι ισοκατανεμημένα τα πρότυπα, ενώ στις υπόλοιπες τρεις ηλικιακές ομάδες κυριαρχεί το φυσιολογικό πρότυπο, με πλήρη απουσία μικροεστιακού στις μεγαλύτερες ηλικίες.

5.2.2 Φύλο

Φύλο	Συχνότητα	Ποσοστό %
Άντρας	26	46.4
Γυναίκα	30	53.6

Table 5.6 Φύλο σε όλο το δείγμα των 56

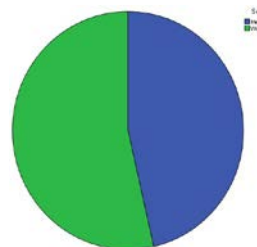


Figure 5.2 Φύλο στους 56

Εδώ κρίνεται σκόπιμο να γίνει έλεγχος της αντιπροσωπευτικότητας του δείγματος, όσον αφορά το φύλο, σύμφωνα με στατιστικά στοιχεία του EUCAN. Τα στοιχεία αυτά αναφέρονται στον πληθυσμό της Ελλάδας για το έτος 2012.

Φύλο	Νέα περιστατικά	Θάνατοι
Άντρας	3.4	2.3
Γυναίκα	2.4	1.6
Αναμενόμενο ποσοστό ανδρών	$\frac{(3.4 - 2.3)}{(3.4 - 2.3) + (2.4 - 1.6)} = 58\%$	

Table 5.7 Φύλο στα νέα περιστατικά ΠΜ και στους θανάτους από ΠΜ στην Ελλάδα για το 2012

Τα στατιστικά στοιχεία του παραπάνω πίνακα αναφέρονται σε νέα περιστατικά και θανάτους ανά 100.000 άτομα του συνολικού πληθυσμού. Παρατηρούμε ότι το διαθέσιμο δείγμα δεν είναι αντιπροσωπευτικό, όσον αφορά το φύλο των ασθενών, αφού το αναμενόμενο ποσοστό ανδρών είναι 58%, ενώ στο διαθέσιμο δείγμα το ποσοστό των ανδρών είναι μόλις 46.4%.

5.2.3 Ηλικία

Ηλικία	Συχνότητα	Ποσοστό %
<56	8	14.3
57-66	17	30.4
67-76	21	37.5
>77	10	17.9

Table 5.8 Ηλικία σε όλο το δείγμα των 56

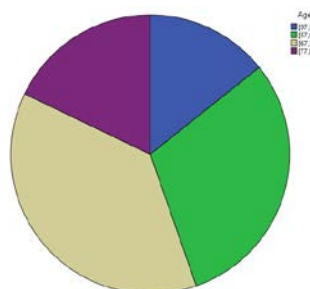


Figure 5.3 Ηλικία στους 56

Το EUCAN δεν παρέχει στατιστικά στοιχεία για την ηλικία των ασθενών με ΠΜ στις χώρες της Ευρώπης. Τα στοιχεία για το φύλο που παρουσιάστηκαν παραπάνω είναι εξαγμένα με τυποποιημένο ποσοστό ηλικίας ανά 100.000 (age standardised rate per 100,000). Συνεπώς, για τον έλεγχο της αντιπροσωπευτικότητας του δείγματος ως προς την ηλικία, χρησιμοποιούνται στατιστικά στοιχεία από το Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER), το οποίο αφορά κατοίκους των ΗΠΑ.

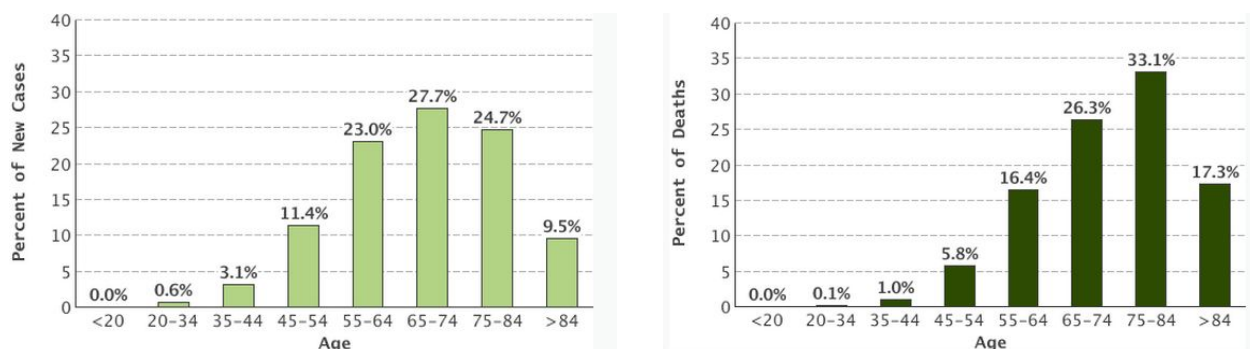


Figure 5.4 Ηλικία στα νέα περιστατικά ΠΜ και στους θανάτους από ΠΜ στις ΗΠΑ για το 2014

Παρατηρείται ότι το διαθέσιμο δείγμα είναι αρκετά αντιπροσωπευτικό όσον αφορά την ηλικία, αν υποθεθεί ότι τα στατιστικά στοιχεία για τους κατοίκους των ΗΠΑ κινούνται σε παρόμοια επίπεδα με εκείνα για τους κατοίκους της Ελλάδας.

ΦΥΛΟ		Συχνότητα %	
		Άντρας	Γυναίκα
N		26	30
ΗΛΙΚΙΑ	<56	23.1	6.7
	57-66	34.6	26.7
	67-76	30.8	43.3
	>77	11.5	23.3

Table 5.9 Ηλικία ανά φύλο στο δείγμα των 56

Παρατηρείται ότι υπάρχουν περισσότεροι ασθενείς με ΠΜ σε νεαρή ηλικία που είναι άντρες, ενώ όσο ξεπερνάμε τα 67 έτη παρατηρούνται περισσότερες γυναίκες. Το γεγονός αυτό ίσως να συνδέεται και με το προσδόκιμο ζωής, το οποίο για τη χώρα μας είναι 77.59 έτη για τους άντρες και 82.93 για τις γυναίκες (σύμφωνα με τις εκτιμήσεις για το 2013 από το World Factbook της CIA).

5.3 Δείγμα των 48 ασθενών

5.3.1 Στάδιο Μυελώματος

N=48		Συχνότητα	Ποσοστό %
ΣΤΑΔΙΟ	MGUS	5	10.4
	SMM	9	18.8
	MM-ISS1	10	20.8
	MM-ISS2	13	27.1
	MM-ISS3	11	22.9

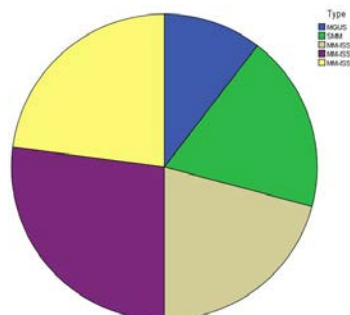


Table 5.10 Στάδιο ασθένειας σε όλο το δείγμα των 48

Figure 5.5 Στάδιο ασθένειας στους 48

Παρατηρείται ότι σε όλο το διαθέσιμο δείγμα (των 48 ασθενών) το στάδιο 2 του ΠΜ έχει τη μεγαλύτερη συχνότητα. Ακολουθούν, αρκετά κοντά μεταξύ τους, το στάδιο 3, το στάδιο 1 και το Υφέρπον Μυέλωμα. Το μικρότερο ποσοστό παρουσιάζουν οι ασθενείς με Μονοκλωνική Γαμμαπάθεια Αγνώστου Σημασίας.

ΠΡΟΤΥΠΟ		Συχνότητα %			
		Φυσιολογικό	Διάχυτο	Εστιακό	Μικροεστιακό
N		18	12	11	7
ΣΤΑΔΙΟ	MGUS	22.2	8.3	0	0
	SMM	38.9	8.3	0	14.3
	MM-ISS1	11.1	25.0	27.3	28.6
	MM-ISS2	22.2	8.3	36.4	57.1
	MM-ISS3	5.6	50.0	36.4	0

Table 5.11 Στάδιο ασθένειας ανά πρότυπο της MRI στο δείγμα των 48

Παρατηρείται ότι για φυσιολογικό πρότυπο της Μαγνητικής Τομογραφίας είναι σχεδόν 40% οι ασθενείς με Υφέρπον Μυέλωμα. Στο διάχυτο πρότυπο παρατηρείται 50% ασθενών στο στάδιο 3 του ΠΜ. Στο μικροεστιακό φτάνουν το 57% οι ασθενείς του σταδίου 2 του ΠΜ, ενώ δεν υπάρχουν καθόλου ασθενείς στο στάδιο 3 ή με MGUS. Τέλος, στο εστιακό πρότυπο, παρατηρείται πολύ επιθετική εικόνα της ασθένειας με τους ασυμπτωματικούς (MGUS, SMM) να καταλαμβάνουν 0% και ίσο μεγάλο ποσοστό στα στάδια 2 και 3 του ΠΜ. Συμπεραίνεται, λοιπόν, ότι πιθανότατα το εστιακό δείχνει τη χειρότερη κατάσταση ασθενούς από τα τέσσερα πρότυπα της MRI.

ΦΥΛΟ		Συχνότητα %	
		Άντρας	Γυναίκα
N		22	26
ΣΤΑΔΙΟ	MGUS	4.5	15.4
	SMM	18.2	19.2
	MM-ISS1	31.8	11.5
	MM-ISS2	27.3	26.9
	MM-ISS3	18.2	26.9

Table 5.12 Στάδιο ασθένειας ανά φύλο στο δείγμα των 48

Συμπεραίνεται ότι στους άντρες είναι πιο σύνηθες το στάδιο 1 και 2 του ΠΜ, με το MGUS να είναι σε πολύ μικρό ποσοστό, ενώ στις γυναίκες παρατηρούνται ίδια ποσοστά των σταδίων 2 και 3 και κανένα στάδιο της ασθένειας δεν είναι σε μονοψήφιο ποσοστό.

ΗΛΙΚΙΑ		Συχνότητα %			
		<56	57-66	67-76	>77
N		8	16	15	9
ΣΤΑΔΙΟ	MGUS	12.5	12.5	6.7	11.1
	SMM	25.0	18.8	13.3	22.2
	MM-ISS1	50.0	31.3	6.7	0
	MM-ISS2	12.5	18.8	40.0	33.3
	MM-ISS3	0	18.8	33.3	33.3

Table 5.13 Στάδιο ασθένειας ανά ηλικία στο δείγμα των 48

Παρατηρείται ότι στους νεαρούς ασθενείς (<56) είναι ανύπαρκτο το στάδιο 3 του ΠΜ και το στάδιο 1 κυριαρχεί με ποσοστό 50%. Στην επόμενη ηλικιακή ομάδα είναι αρκετά ισοκατανομημένα τα στάδια της ασθένειας με το στάδιο 1 πάλι να κυριαρχεί και το MGUS να παρουσιάζει το μικρότερο ποσοστό. Οι ηλικίες 67-76 παρουσιάζουν τη χειρότερη εικόνα με το 73.3% των ασθενών να είναι στο στάδιο 2 ή 3 του ΠΜ. Η τελευταία ηλικιακή ομάδα παρουσιάζει επίσης μεγάλο ποσοστό ασθενών στα στάδια 2 και 3, με μηδενικό ποσοστό στο στάδιο 1, αλλά ένα μεγάλο 33.3% στους ασυμπτωμικούς (MGUS και SMM).

5.3.2 Πρότυπο MRI

N=48		Συχνότητα	Ποσοστό %
ΠΡΟΤΥΠΟ	<i>ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ</i>	18	37.5
	<i>ΔΙΑΧΥΤΟ</i>	12	25.0
	<i>ΕΣΤΙΑΚΟ</i>	11	22.9
	<i>ΜΙΚΡΟΕΣΤΙΑΚΟ</i>	7	14.6

Table 5.14 Πρότυπο σε όλο το δείγμα των 48

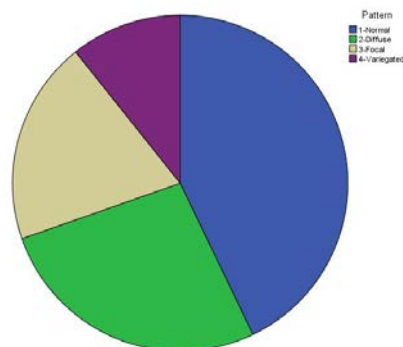


Figure 5.6 Πρότυπο στους 48

Παρατηρείται ότι το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με κοινό πρότυπο της MRI είναι 37.5%, που το κατέχουν εκείνοι με φυσιολογικό πρότυπο. Ακολουθούν οι ασθενείς με διάχυτο, εστιακό και τέλος μικροεστιακό πρότυπο.

ΦΥΛΟ		Συχνότητα %	
		<i>Αντρας</i>	<i>Γυναίκα</i>
<i>N</i>		22	26
ΠΡΟΤΥΠΟ	<i>ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ</i>	31.8	42.3
	<i>ΔΙΑΧΥΤΟ</i>	22.7	26.9
	<i>ΕΣΤΙΑΚΟ</i>	22.7	23.1
	<i>ΜΙΚΡΟΕΣΤΙΑΚΟ</i>	22.7	7.7

Table 5.15 Πρότυπο ανά φύλο στο δείγμα των 48

Παρατηρείται μεγαλύτερο ποσοστό γυναικών απ' ότι ανδρών με φυσιολογικό πρότυπο, ενώ το αντίθετο συμβαίνει για το μικροεστιακό πρότυπο. Επίσης, παρουσιάζει ενδιαφέρον η ισοκατανομή στους άνδρες των τριών προτύπων, πέραν του φυσιολογικού.

ΗΛΙΚΙΑ		Συχνότητα %			
		<i><56</i>	<i>57-66</i>	<i>67-76</i>	<i>>77</i>
<i>N</i>		8	16	15	9
ΠΡΟΤΥΠΟ	<i>ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ</i>	25.0	43.8	40.0	33.3
	<i>ΔΙΑΧΥΤΟ</i>	25.0	25.0	26.7	22.2
	<i>ΕΣΤΙΑΚΟ</i>	25.0	25.0	13.3	33.3
	<i>ΜΙΚΡΟΕΣΤΙΑΚΟ</i>	25.0	6.3	20.0	11.1

Table 5.16 Πρότυπο ανά ηλικία στο δείγμα των 48

Παρατηρείται ότι στις νεαρές ηλικίες είναι ισοκατανεμημένα τα πρότυπα, ενώ στις υπόλοιπες τρεις ηλικιακές ομάδες κυριαρχεί το φυσιολογικό πρότυπο, με το εστιακό να παρουσιάζει ίδιο ποσοστό με το φυσιολογικό στις μεγαλύτερες ηλικίες.

5.3.3 Φύλο

Φύλο	Συχνότητα	Ποσοστό %
Άντρας	22	45.8
Γυναίκα	26	54.2

Table 5.17 Φύλο σε όλο το δείγμα των 48

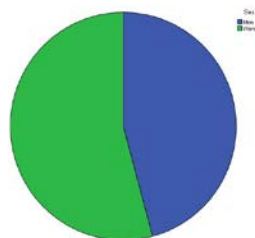


Figure 5.7 Φύλο στους 48

5.3.4 Ηλικία

Ηλικία	Συχνότητα	Ποσοστό %
<56	8	16.7
57-66	16	33.3
67-76	15	31.3
>77	9	18.8

Table 5.18 Ηλικία σε όλο το δείγμα των 48

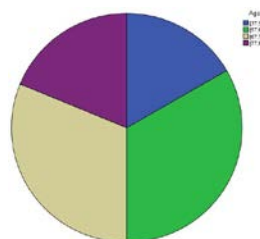


Figure 5.8 Ηλικία στους 48

ΦΥΛΟ		Συχνότητα %	
		Άντρας	Γυναίκα
N		22	26
ΗΛΙΚΙΑ	<56	27.3	7.7
	57-66	40.9	26.9
	67-76	18.2	42.3
	>77	13.6	23.1

Table 5.19 Ηλικία ανά φύλο στο δείγμα των 48

Σύμφωνα με τα στατιστικά στοιχεία της προηγούμενης παραγράφου, συμπεραίνεται ότι και το δείγμα των 48 ασθενών δεν είναι αντιπροσωπευτικό, όσον αφορά το φύλο των ασθενών, όμως είναι όσον αφορά την ηλικία. Επίσης, παρατηρούνται περισσότεροι άνδρες στις ηλικίες 57-66 και αντίστοιχα περισσότερες γυναίκες στις ηλικίες 67-76.

6 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε στο διαθέσιμο δείγμα έχει ως στόχο να δείξει και να ποσοτικοποιήσει σχέσεις ανάμεσα στα διάφορα χαρακτηριστικά του ασθενή, με τρόπο που να αποδεικνύεται χρήσιμος στο έργο της διάγνωσης και θεραπείας των ασθενών με Πολλαπλό Μυέλωμα.

Η παρούσα ανάλυση χωρίζεται σε τρία διακριτά μέρη:

- ❖ Μέρος 1: Διερεύνηση ύπαρξης συσχέτισης ανάμεσα στις παραμέτρους της DCE-MRI και στις αγγειογενετικές και εργαστηριακές παραμέτρους και επιπλέον διερεύνηση και σύγκριση με 10% αφαίρεση παρατηρήσεων (δείγμα 48 ασθενών).
- ❖ Μέρος 2: Ανάλυση και παρουσίαση των ορίων των παραμέτρων της DCE-MRI σε σχέση με το πρότυπο της MRI του ασθενούς, το στάδιο της ασθένειας, το φύλο και την ηλικία του (δείγμα 56 και 48 ασθενών).
- ❖ Μέρος 3: Εύρεση βέλτιστου συντελεστή συσχέτισης για κάθε ζεύγος παραμέτρων της DCE-MRI με τις αγγειογενετικές και τις εργαστηριακές παραμέτρους με εκάστοτε 50% αφαίρεση δείγματος και σύγκριση δημογραφικών στοιχείων του ευρεθέντος υποσυνόλου με το συνολικό δείγμα (δείγμα 48 ασθενών).

Ακολουθεί παρουσίαση και σχολιασμός των αποτελεσμάτων των τριών μερών της στατιστικής ανάλυσης.

6.1 Μέρος 1: Πίνακες Συσχέτισης Pearson

6.1.1 Μεθοδολογία

Αρχικά, καταγράφονται οι συντελεστές γραμμικής συσχέτισης Pearson για όλα τα ζεύγη των παραμέτρων της καμπύλης αιμάτωσης δυναμικής μαγνητικής τομογραφίας με τις αγγειογενετικές και τις εργαστηριακές παραμέτρους σε κατάλληλους πίνακες. Με πράσινο χρωματίζονται οι τιμές του συντελεστή με απόλυτη τιμή μεγαλύτερη του 0.3 και με πορτοκαλί οι τιμές με απόλυτη τιμή μεγαλύτερη του 0.5.

Στη συνέχεια, γίνεται προσπάθεια να βελτιωθούν οι συντελεστές γραμμικής συσχέτισης Pearson αφαιρώντας ένα **10%** των ασθενών. Για κάθε ζευγάρι παραμέτρων αφαιρούνται διαφορετικοί ασθενείς. Το κριτήριο με το οποίο επιλέγονται ποιοι θα αφαιρεθούν κάθε φορά είναι η όσο το δυνατόν μεγαλύτερη βελτίωση του συντελεστή.

Συνολικά, το διαθέσιμο δείγμα περιλαμβάνει 48 ασθενείς. Το 10% αυτών είναι 5 ασθενείς. Συνεπώς, στο δεύτερο κομμάτι του μέρους 1 της ανάλυσης το εκάστοτε συνολικό δείγμα περιλαμβάνει 43 ασθενείς.

6.1.2 Χρησιμότητα – Σκοπός

Στο μέρος αυτό, πέρα από την απλή παρουσίαση των συντελεστών συσχέτισης των ζητούμενων ζευγών, πραγματοποιείται και μια διαδικασία αφαίρεσης ασθενών και επανέυρεσης των αντίστοιχων συντελεστών. Ο λόγος που αυτή η διαδικασία κρίθηκε χρήσιμη είναι ότι ο συντελεστής Pearson εξ' ορισμού επηρεάζεται πολύ από ακραίες τιμές που μπορεί να απέχουν αρκετά από το υπόλοιπο δείγμα και κατά συνέπεια από τη μέση αναμενόμενη εικόνα του δείγματος.

Συνεπώς, αφαιρούνται οι εκάστοτε ακραίες τιμές, προκειμένου να αποκτηθεί μία πιο ρεαλιστική εικόνα της συσχέτισης μεταξύ των διάφορων παραμέτρων και να μη χάνεται ένα πιθανώς σημαντικό συμπέρασμα συσχέτισης λόγω ελάχιστων ακραίων περιπτώσεων.

6.1.3 Παρουσίαση Αποτελεσμάτων

Τα αποτελέσματα του συντελεστή γραμμικής συσχέτισης του Pearson στα διαθέσιμα δεδομένα για το δείγμα των **48** ασθενών είναι τα ακόλουθα:

	<i>WIN</i>	<i>WOUT</i>	<i>EMAX</i>	<i>TMSP</i>	<i>TTPK</i>	<i>WTSP</i>
<i>ANG</i>	.021	-.048	.203	-.099	-.121	.014
<i>ANG-1</i>	-.073	.007	-.016	.135	.191	-.027
<i>ANG-2</i>	.144	-.209	.185	-.240	-.310	.003
<i>VEGF</i>	.111	-.184	.116	-.049	-.093	.033
<i>ANG1/ANG2</i>	-.171	.174	-.189	.235	.302	-.056
<i>ANG2/ANG1</i>	.070	-.008	-.026	-.297	-.337	.028

Table 6.1 Pearson των παραμέτρων της DCE-MRI με τις αγγειογενετικές κυτοκίνες για 48 ασθενείς

	<i>WIN</i>	<i>WOUT</i>	<i>EMAX</i>	<i>TMSP</i>	<i>TTPK</i>	<i>WTSP</i>
<i>mf%</i>	.111	-.092	.119	-.231	-.292	-.021
<i>serumM</i>	.353	-.417	.454	-.279	-.313	.238
<i>b2</i>	.142	-.163	.230	-.134	-.258	-.030
<i>Crclear</i>	-.198	.235	-.314	-.073	.050	.088
<i>serumCa</i>	-.039	.130	.005	-.018	.046	.036
<i>Hb</i>	-.042	.065	-.104	.135	.137	-.063

Table 6.2 Pearson των παραμέτρων της DCE-MRI με τις εργαστηριακές παραμέτρους για 48 ασθενείς

Στους ακόλουθους πίνακες, σημειώνονται οι βελτιωμένοι συντελεστές γραμμικής συσχέτισης Pearson για **43** ασθενείς:

	<i>WIN</i>	<i>WOUT</i>	<i>EMAX</i>	<i>TMSP</i>	<i>TTPK</i>	<i>WTSP</i>
<i>ANG</i>	.237	-.100	.311	-.146	-.198	.111
<i>ANG-1</i>	-.257	.127	-.226	.397	.450	-.347

ANG-2	.448	-.451	.408	-.473	-.482	.454
VEGF	.257	-.398	.347	-.235	-.327	.376
ANG1/ANG2	-.268	.253	-.293	.363	.433	-.078
ANG2/ANG1	.212	-.268	.129	-.363	-.477	.263

Table 6.3 Pearson των παραμέτρων της DCE-MRI με τις αγγειογενετικές κυτοκίνες για 43 ασθενείς

	WIN	WOUT	EMAX	TMSP	TTPK	WTSP
mf%	.401	-.315	.273	-.479	-.519	.393
serumM	.558	-.537	.571	-.456	-.452	.542
b2	.418	-.322	.378	-.308	-.461	.363
Crclear	-.557	.459	-.571	.243	.363	-.520
serumCa	.064	.048	-.036	-.164	-.045	.131
Hb	-.198	.184	-.460	.317	.344	-.298

Table 6.4 Pearson των παραμέτρων της DCE-MRI με τις εργαστηριακές παραμέτρους για 43 ασθενείς

Παρατηρείται μία τεράστια βελτίωση στους συντελεστές συσχέτισης Pearson με μόνο 10% αφαίρεση από το συνολικό δείγμα. Προηγουμένως, φαινόταν σε ελάχιστα ζευγάρια μια πολύ μικρή συσχέτιση, με μέγιστη τιμή το 0.454 ανάμεσα στο EMAX και την πρωτεΐνη M ορού και τις περισσότερες στατιστικά σημαντικές τιμές να αγγίζουν οριακά το 0.3.

Αντίθετα, μετά την αφαίρεση φαίνεται στα περισσότερα ζευγάρια στατιστικά σημαντική συσχέτιση, με τις περισσότερες τιμές του συντελεστή να είναι μεγαλύτερες από 0.3 και αρκετές να ξεπερνούν το 0.5 στα ζευγάρια των παραμέτρων της DCE-MRI με τα εργαστηριακά αποτελέσματα (μέγιστη τιμή 0.571 ανάμεσα στο EMAX και την πρωτεΐνη M ορού, καθώς και -0.571 ανάμεσα στο EMAX και την Κάθαρση Κρεατινίνης).

6.1.4 Συμπεράσματα

Από αυτούς τους πίνακες μπορεί να εξαχθεί συμπέρασμα για το ποιες παράμετροι συσχετίζονται θετικά και ποιες αρνητικά μεταξύ τους. Παρατηρούμε ότι για μεγάλη τιμή των παραμέτρων WIN, EMAX και WTSP μπορούμε να αναμένουμε και μεγάλη τιμή στις παραμέτρους ANG, ANG-2, VEGF, ANG2/ANG1, ποσοστό διήθησης μυελού %, πρωτεΐνη M ορού, β2 μικροσφαιρίνη και Ca ορού, ενώ αντίθετα μικρή τιμή στις παραμέτρους ANG-1, ANG1/ANG2, clearance κρεατινίνης και αιμοσφαιρίνη. Το αντίθετο συμβαίνει για τις παραμέτρους WOUT, TMSP και TTPK.

Να σημειωθεί ότι το WOUT χρειάζεται λίγη προσοχή, επειδή λαμβάνει αρνητικές τιμές. Οπότε, όταν λέμε μικρότερη τιμή του WOUT εννοούμε μεγαλύτερη κατ' απόλυτο τιμή, δηλαδή μεγαλύτερη αρνητική κλίση της καμπύλης της DCE-MRI μετά το μέγιστο σημείο.

Το παραπάνω συμπέρασμα παρουσιάζεται στον ακόλουθο πίνακα. Με το σύμβολο «+» παρουσιάζεται η θετική συσχέτιση, ενώ αντίθετα με το σύμβολο «-» η αρνητική.

	<i>WIN</i>	<i>WOUT</i>	<i>EMAX</i>	<i>TMSP</i>	<i>TTPK</i>	<i>WTSP</i>
<i>ANG</i>	+	-	+	-	-	+
<i>ANG-1</i>	-	+	-	+	+	-
<i>ANG-2</i>	+	-	+	-	-	+
<i>VEGF</i>	+	-	+	-	-	+
<i>ANG1/ANG2</i>	-	+	-	+	+	-
<i>ANG2/ANG1</i>	+	-	+	-	-	+
<i>mf%</i>	+	-	+	-	-	+
<i>serumM</i>	+	-	+	-	-	+
<i>b2</i>	+	-	+	-	-	+
<i>Crclear</i>	-	+	-	+	+	-
<i>serumCa</i>	+	-	+	-	-	+
<i>Hb</i>	-	+	-	+	+	-

Table 6.5 Κατεύθυνση συσχέτισης των παραμέτρων της DCE-MRI με τις αγγειογενετικές και τις εργαστηριακές παραμέτρους

Βέβαια το πόσο μεγάλες ή πόσο μικρές είναι κάποιες τιμές παραμέτρων είναι εξ' ολοκλήρου σχετικό με το εύρος των τιμών που λαμβάνει η κάθε παράμετρος. Συνεπώς, κρίνω σκόπιμο να παραθέσω και ένα πίνακα με τα όρια που λαμβάνουν οι 18 παράμετροι μετά την αφαίρεση του 10% του δείγματος. Προανέφερα ότι δεν αφαιρέσα τους ίδιους ασθενείς για κάθε ζευγάρι, όμως η γενική μεθοδολογία ήταν η αφαίρεση των ακραίων τιμών. Αυτό είχε ως παράπλευρο αποτέλεσμα τα όρια των παραμέτρων να καταλήγουν περίπου στα ίδια επίπεδα μετά την αφαίρεση των εκάστοτε 5 ασθενών με ακραίες τιμές.

Ακολουθεί ο πίνακας με το εύρος των τιμών που λαμβάνει η κάθε παράμετρος μετά την αφαίρεση του 10% του δείγματος.

<i>WIN</i>	<i>WOUT</i>	<i>EMAX</i>	<i>TMSP</i>	<i>TTPK</i>	<i>WTSP</i>
[0,100]	[-3,0]	[0,1000]	[10,80]	[20,100]	[0,3]
<i>ANG</i>	<i>ANG-1</i>	<i>ANG-2</i>	<i>VEGF</i>	<i>ANG1/ANG2</i>	<i>ANG2/ANG1</i>
$[2,12]*10^5$	$[0,1]*10^5$	[0,5000]	[0,2000]	[0,100]	[0,0.2]
<i>mf%</i>	<i>serumM</i>	<i>b2</i>	<i>Crclear</i>	<i>serumCa</i>	<i>Hb</i>
[0,100]	[0,8]	[0,12]	[20,140]	[8.5,10.5]	[6,16]

Table 6.6 Εύρος τιμών της κάθε παραμέτρου μετά την 10% αφαίρεση

6.2 Μέρος 2: Στατιστικά των παραμέτρων της DCE-MRI σε σχέση με Πρότυπο, Στάδιο, Φύλο και Ηλικία

6.2.1 Μεθοδολογία

Στο μέρος αυτό, παρουσιάζονται στατιστικά μεγέθη των 6 παραμέτρων της καμπύλης αιμάτωσης δυναμικής μαγνητικής τομογραφίας για όλο το δείγμα καθώς και για κάθε ένα από τα πρότυπα της MRI, τα στάδια της ασθένειας, το φύλο και την ηλικία των ασθενών.

Για κάθε περίπτωση (case) καταγράφονται ο αριθμός των παρατηρήσεων που ανήκουν στο συγκεκριμένο κομμάτι του δείγματος (N), η μέση τιμή (mean), η τυπική απόκλιση (std. dev.), το εύρος (range), η μέγιστη τιμή των παρατηρήσεων (max), το 75^ο εκατοστημόριο (p75), η διάμεσος (median), το 25^ο εκατοστημόριο (p25) και η ελάχιστη τιμή των παρατηρήσεων (min).

Κάτω από τον κάθε πίνακα παρατίθεται και το αντίστοιχο θηκόγραμμα (boxplot), για να μπορεί ο αναγνώστης γρήγορα να κατανοήσει την κατανομή των διάφορων τιμών των παρατηρήσεων στα εκάστοτε κομμάτια του δείγματος. Το κουτί για ολόκληρο το δείγμα δεν παρουσιάζεται.

Επίσης, να σημειωθεί ότι για τους πίνακες και τα θηκογράμματα των παραμέτρων με τα πρότυπα, το φύλο και την ηλικία, χρησιμοποιήθηκε το δείγμα των 56 ασθενών, γεγονός που φαίνεται στον κάθε πίνακα από το $N = 56$ για $case = all$. Αντίθετα, στους πίνακες και τα θηκογράμματα των παραμέτρων με τα στάδια της ασθένειας χρησιμοποιήθηκε το δείγμα των 48 ασθενών ($N_{all} = 48$). Ο λόγος για αυτή τη διαφοροποίηση έχει περιγραφεί σε προηγούμενο κεφάλαιο.

6.2.2 Χρησιμότητα – Σκοπός

Αυτό το μέρος της ανάλυσης πραγματοποιείται για να διερευνηθεί η ύπαρξη αυστηρών ορίων των παραμέτρων της DCE-MRI μέσα στα οποία είναι καθορισμένο το πρότυπο της MRI και το στάδιο ασθένειας. Σε περίπτωση τέτοιας ύπαρξης θα είναι αρκετά εύκολο να εξάγεται συμπέρασμα κατά τη διάγνωση ενός νέου περιστατικού, μόνο με την καμπύλη αιμάτωσης δυναμικής μαγνητικής τομογραφίας.

Σε αντίθετη περίπτωση, δεν θα είναι δυνατόν να εξαχθεί άμεσο συμπέρασμα. Όμως, θα είναι δυνατόν να αναπτυχθεί αλγόριθμος που να χρησιμοποιεί τα στατιστικά μεγέθη και από τις 6 παραμέτρους και να εξάγει πιθανότερο πρότυπο και στάδιο ασθένειας με αρκετά μεγάλη επιτυχία.

6.2.3 Παρουσίαση Αποτελεσμάτων

WIN – PATTERN					
case	all	normal	diffuse	focal	variegated
N	56	24	15	11	6
mean	22.37	7.87	29.51	43.91	22.99

std. dev.	25.54	10.62	29.10	29.70	18.36
range	110.56	51.32	95.55	105.27	50.62
max	111.69	52.66	96.68	111.69	52.65
p75	30.44	8.56	43.13	61.87	36.22
median	15.30	4.56	17.76	41.90	22.99
p25	4.18	2.70	9.12	22.38	5.43
min	1.13	1.33	1.13	6.42	2.03

Table 6.7 Στατιστικά WIN με Πρότυπο

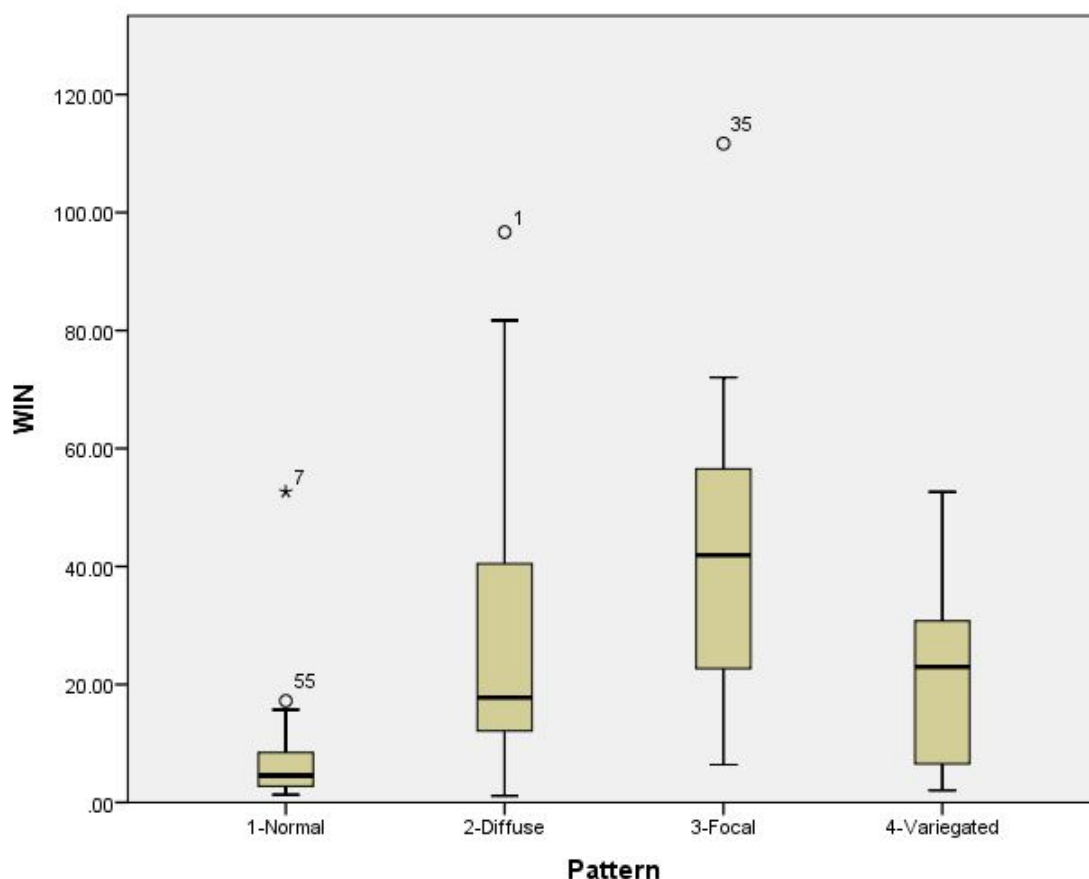


Figure 6.1 Θηκόγραμμα WIN με Πρότυπο

Παρατηρείται ότι η παράμετρος Wash-in είναι πιο μικρή για φυσιολογική εικόνα μαγνητικής τομογραφίας και ανεβαίνει όσο πηγαίνουμε από μικροεστιακή σε διάχυτη και εστιακή. Επίσης, το εύρος είναι περίπου το ίδιο για φυσιολογική και μικροεστιακή (range ≈ 50), όπως και για διάχυτη και εστιακή (range ≈ 100).

WIN – STAGE						
case	all	MGUS	SMM	ISS1	ISS2	ISS3
N	48	5	9	10	13	11
mean	23.26	2.80	10.14	31.64	26.10	32.32
std. dev.	26.19	1.92	9.82	33.91	23.62	30.07
range	110.56	3.88	29.42	109.70	69.89	92.11

max	111.69	5.01	30.75	111.69	72.04	96.68
p75	30.44	4.88	17.50	51.55	47.52	41.90
median	16.20	1.67	5.74	19.95	18.74	20.54
p25	4.41	1.27	2.92	3.60	6.15	15.72
min	1.13	1.13	1.33	1.99	2.15	4.57

Table 6.8 Στατιστικά WIN με Στάδιο ασθένειας

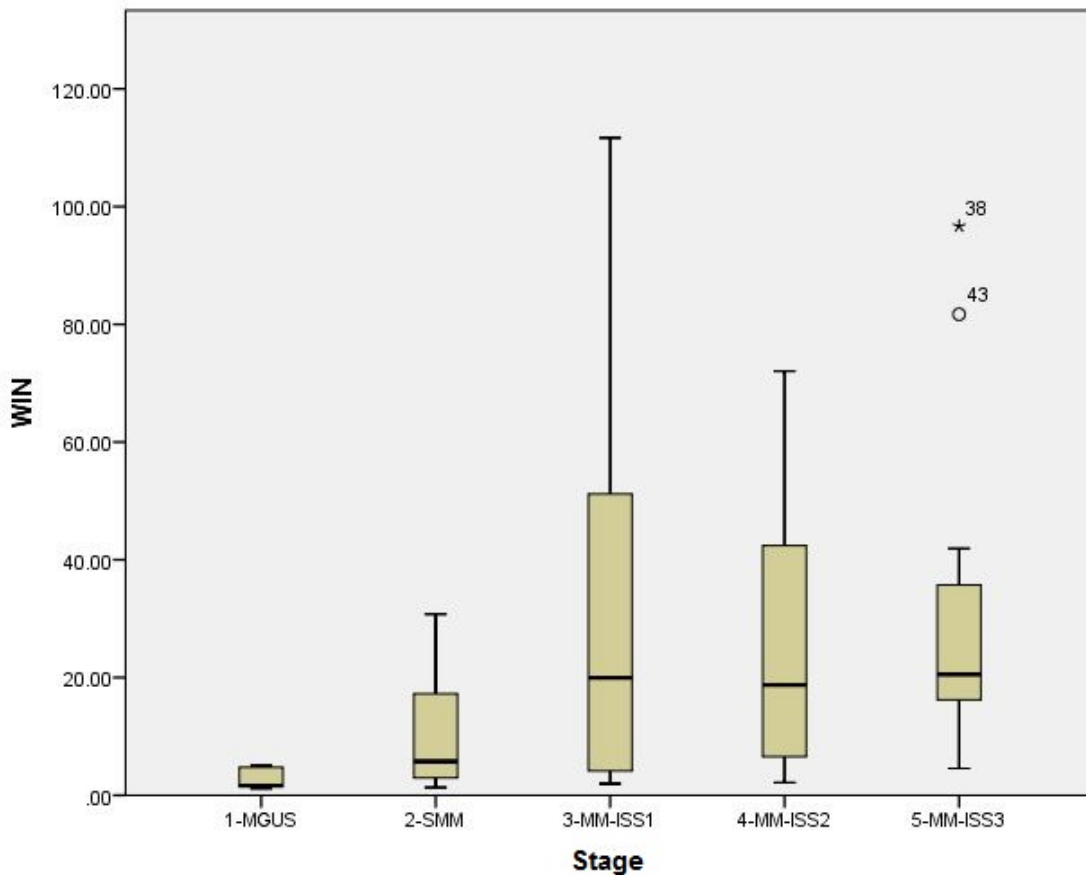


Figure 6.2 Θηκόγραμμα WIN με Στάδιο ασθένειας

Στον παραπάνω πίνακα ερευνούνται σε μεγαλύτερο βάθος οι διακυμάνσεις της παραμέτρου Wash-in για τις διάφορες ομάδες ασθενών, οι οποίες ορίζονται από το στάδιο της ασθένειας. Οι ομάδες MGUS και SMM συνθέτουν τους ασυμπτωματικούς, και οι συμπτωματικοί διαχωρίζονται σε στάδιο 1, 2, 3, σύμφωνα με το πρότυπο ISS.

Παρατηρείται ότι η παράμετρος λαμβάνει πολύ μικρές τιμές για τους ασθενείς με MGUS και κάπως μεγαλύτερες για τους ασθενείς με SMM.

Όσον αφορά τα τρία στάδια των συμπτωματικών ασθενών, δεν μπορεί να εξαχθεί κάποια σημαντική διαφορά στις τιμές της παραμέτρου Wash-in, πέρα από το γεγονός ότι στο στάδιο 2 οι τιμές είναι πιο περιορισμένες σε σχέση με το στάδιο 1 και στο στάδιο 3 είναι πιο περιορισμένες (πέρα από κάποιες ακραίες τιμές) και από τα δύο άλλα στάδια.

WIN – SEX – AGE							
case	all	men	women	[37,56]	[57,66]	[67,76]	[77,88]
N	56	26	30	8	17	21	10
mean	22.37	19.33	24.99	37.51	14.40	17.85	33.26
std. dev.	25.54	18.92	30.22	34.80	14.41	22.67	32.09
range	110.56	58.63	110.56	108.72	50.05	80.09	95.25
max	111.69	59.96	111.69	111.68	51.18	81.69	96.68
p75	30.44	38.80	27.81	50.09	20.57	23.00	57.50
median	15.30	12.30	15.42	34.25	10.74	7.99	20.07
p25	4.18	3.86	4.31	7.98	2.01	3.59	5.54
min	1.13	1.33	1.13	2.96	1.13	1.60	1.42

Table 6.9 Στατιστικά WIN με Φύλο και Ηλικία

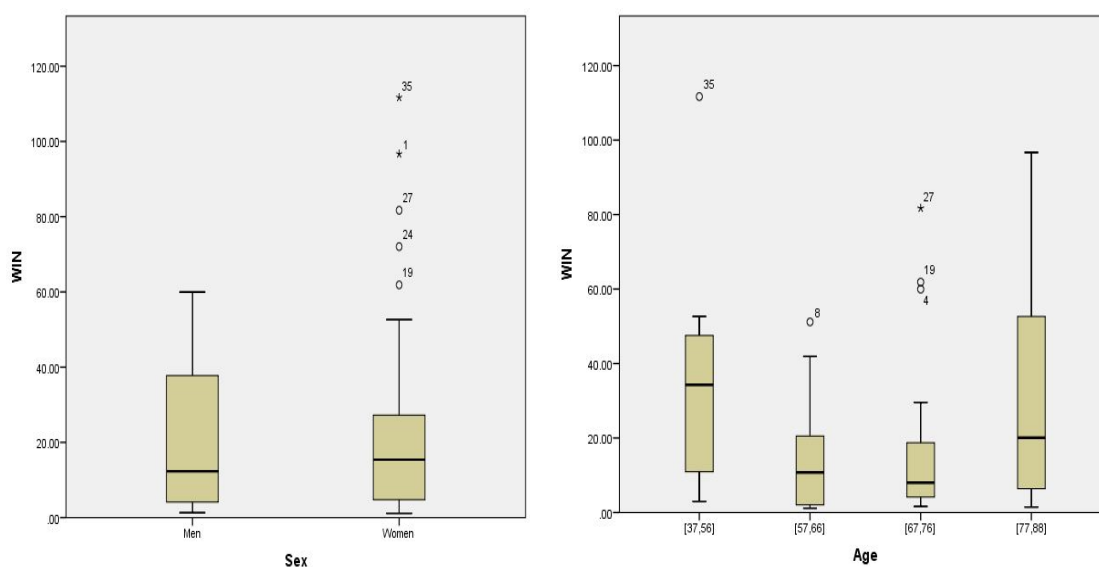


Figure 6.3 Θηκογράμματα WIN με Φύλο και Ηλικία

Στον παραπάνω πίνακα ελέγχεται αν υπάρχουν διαφορές της παραμέτρου Wash-in στους άντρες σε σχέση με τις γυναίκες, καθώς και σε σχέση με την ηλικία του ασθενούς.

Παρατηρείται ότι στους άντρες η διάμεσος είναι μικρότερη απ' ότι στις γυναίκες, όμως το εύρος, αν εξαιρεθούν οι ακραίες τιμές, είναι περίπου το ίδιο.

Όσον αφορά τις ηλικίες, παρατηρείται ότι η παράμετρος Wash-in λαμβάνει μεγαλύτερες τιμές στις ακραίες περιοχές από ότι στο κέντρο των ηλικιών του δείγματος.

WOUT – PATTERN					
case	all	normal	diffuse	focal	variegated
N	56	24	15	11	6

mean	-0.74	-0.29	-0.84	-1.67	-0.56
std. dev.	0.72	0.20	0.65	0.82	0.34
range	3.06	0.94	2.25	2.66	0.90
max	-0.02	-0.02	-0.02	-0.42	-0.11
p75	-0.25	-0.14	-0.40	-1.19	-0.20
median	-0.50	-0.27	-0.75	-1.47	-0.61
p25	-1.00	-0.36	-1.04	-2.19	-0.84
min	-3.08	-0.96	-2.27	-3.08	-1.01

Table 6.10 Στατιστικά WOUT με Πρότυπο

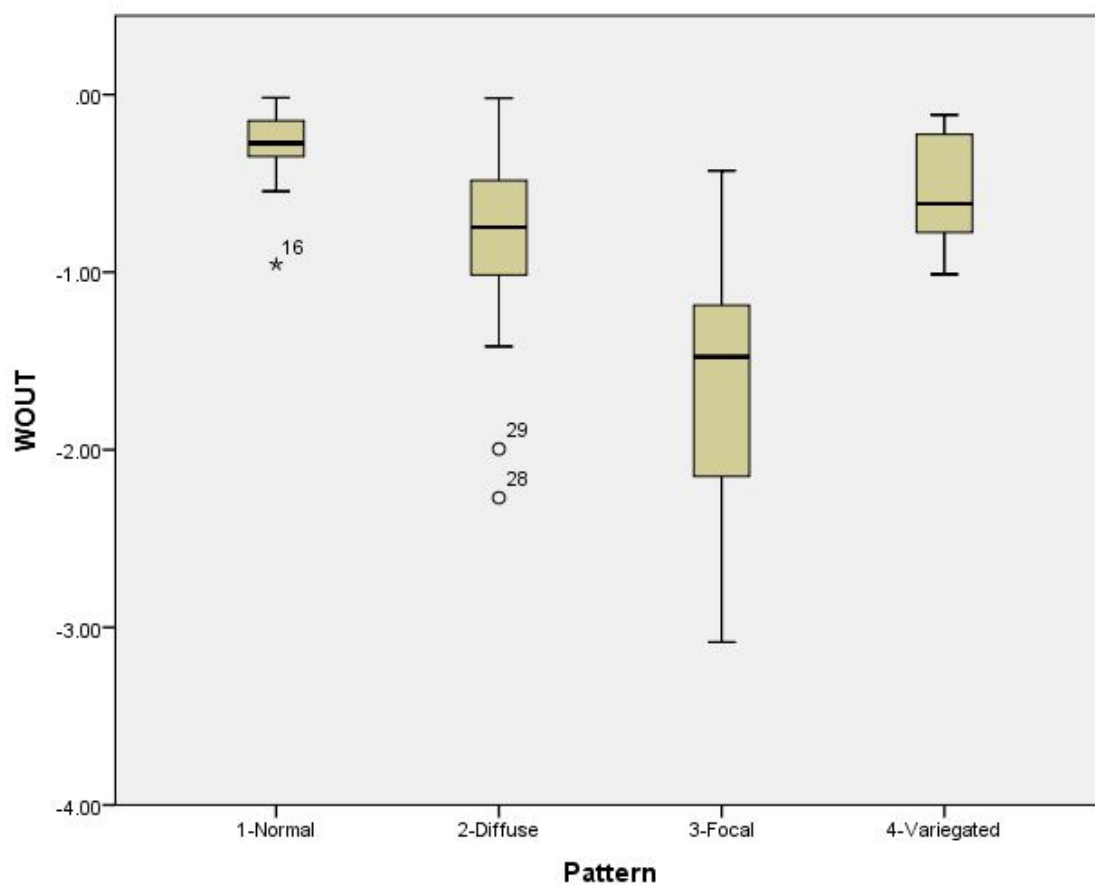


Figure 6.4 Θηκόγραμμα WOUT με Πρότυπο

Η παράμετρος Wash-out αντιπροσωπεύει την κλίση της καμπύλης κατά την πτώση αφού φτάσει το μέγιστο σημείο της, οπότε παίρνει μόνο αρνητικές τιμές. Συνεπώς, όταν σημειώνονται μεγαλύτερες τιμές της παραμέτρου θα εννοούνται μεγαλύτερες κατ' απόλυτη τιμή, δηλαδή μεγαλύτερη αρνητική κλίση της καμπύλης (πτώση με ταχύτερο ρυθμό).

Όσον αφορά τα πρότυπα της μαγνητικής τομογραφίας, η παράμετρος WOUT λαμβάνει τις μικρότερες τιμές στους ασθενείς που παρουσιάζουν φυσιολογικό pattern και τις μεγαλύτερες σε εκείνους με εστιακό πρότυπο. Το διάχυτο και το μικροεστιακό παρουσιάζουν παρόμοιες τιμές, με το μικροεστιακό να έχει λίγο μικρότερη διάμεσο και εύρος.

Επίσης, όταν παρατηρείται πολύ μικρός ρυθμός πτώσης της καμπύλης, μπορεί σχεδόν να αποκλειστεί η πιθανότητα να είναι εστιακό το πρότυπο της MRI, μιας και η ελάχιστη τιμή του WOUT για τους ασθενείς με focal pattern είναι κοντά στο -0.50, αρκετά κάτω από το 0 σε σχέση με τα άλλα τρία πρότυπα.

WOUT – STAGE						
case	all	MGUS	SMM	ISS1	ISS2	ISS3
N	48	5	9	10	13	11
mean	-0.76	-0.23	-0.38	-0.90	-0.85	-1.06
std. dev.	0.73	0.17	0.22	0.69	0.90	0.82
range	3.06	0.42	0.62	2.11	3.06	2.73
max	-0.02	-0.08	-0.13	-0.08	-0.02	-0.15
p75	-0.23	-0.10	-0.23	-0.22	-0.21	-0.40
median	-0.50	-0.18	-0.31	-0.86	-0.53	-1.00
p25	-1.03	-0.39	-0.60	-1.50	-1.28	-1.42
min	-3.08	-0.50	-0.75	-2.19	-3.08	-2.88

Table 6.11 Στατιστικά WOUT με Στάδιο ασθένειας

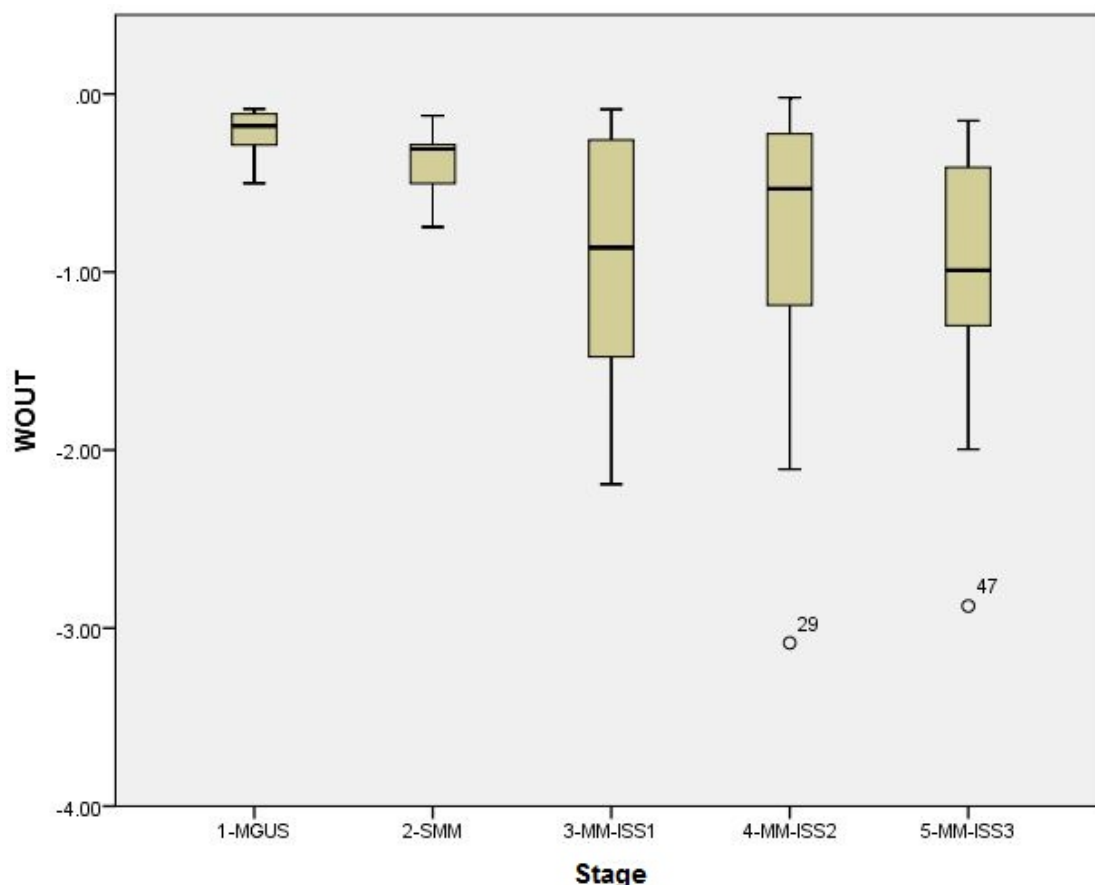


Figure 6.5 Θηκόγραμμα WOUT με Στάδιο ασθένειας

Στο παραπάνω θηκόγραμμα φαίνεται ξεκάθαρα ότι οι ασθενείς με MGUS και SMM παρουσιάζουν παρόμοιες τιμές της παραμέτρου Wash-out, αρκετά μικρότερες

(κατ' απόλυτη τιμή) από τους ασθενείς με MM οποιουδήποτε σταδίου. Ένα ακόμα αξιοσημείωτο εύρημα είναι ότι η διάμεσος των ασθενών με MM στάδιο 2 είναι μικρότερη από τους ασθενείς των σταδίων 1 και 3.

WOUT – SEX – AGE							
case	all	men	women	[37,56]	[57,66]	[67,76]	[77,88]
N	56	26	30	8	17	21	10
mean	-0.74	-0.67	-0.79	-0.95	-0.68	-0.67	-0.79
std. dev.	0.72	0.70	0.75	0.57	0.75	0.82	0.59
range	3.06	2.86	3.06	1.89	2.79	3.06	2.00
max	-0.02	-0.02	-0.02	-0.30	-0.09	-0.02	-0.11
p75	-0.25	-0.21	-0.25	-0.55	-0.18	-0.14	-0.36
median	-0.50	-0.41	-0.54	-0.86	-0.32	-0.29	-0.68
p25	-1.00	-0.93	-1.08	-1.14	-1.21	-0.88	-1.07
min	-3.08	-2.88	-3.08	-2.19	-2.88	-3.08	-2.11

Table 6.12 Στατιστικά WOUT με Φύλο και Ηλικία

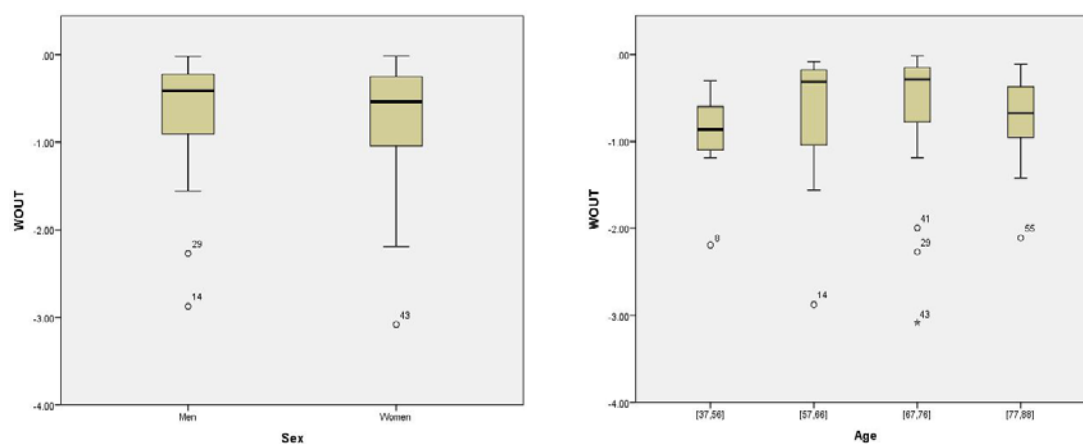


Figure 6.6 Θηκογράμματα WOUT με Φύλο και Ηλικία

Η παράμετρος Wash-out λαμβάνει τις ίδιες τιμές ανεξάρτητα από το φύλο του ασθενούς. Όσον αφορά την ηλικία, παρατηρείται λίγο μεγαλύτερη διάμεσος στα ακραία διαστήματα, χωρίς όμως άλλες σημαντικές διαφορές.

EMAX – PATTERN					
case	all	normal	diffuse	focal	variegated
N	56	24	15	11	6
mean	244.17	117.89	291.37	485.20	189.35
std. dev.	230.34	83.95	253.27	264.96	128.68
range	1027.94	331.17	1027.94	959.60	347.31
max	1050.03	364.53	1050.03	1030.07	397.85
p75	363.64	134.27	376.92	660.71	312.12

median	154.78	87.21	267.60	470.58	152.09
p25	76.98	58.90	89.54	233.75	87.58
min	22.08	33.36	22.08	70.47	50.54

Table 6.13 Στατιστικά EMAX με Πρότυπο

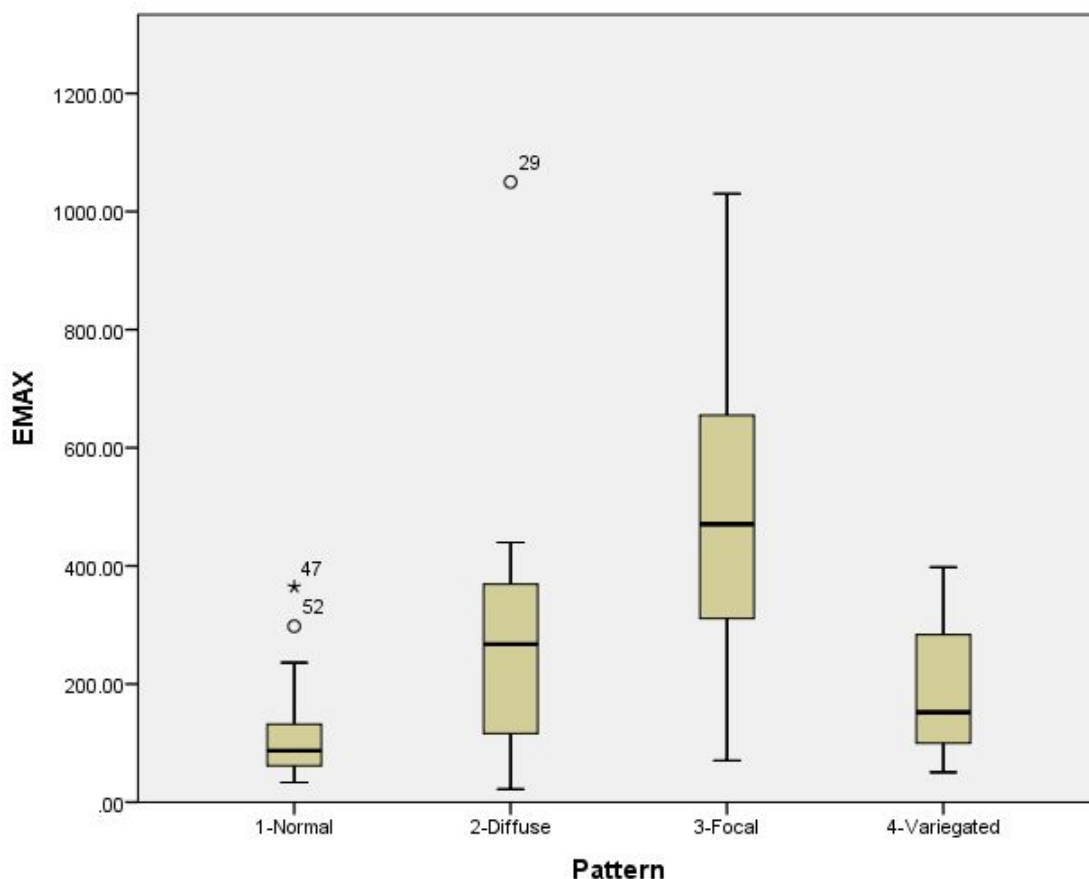


Figure 6.7 Θηκόγραμμα EMAX με Πρότυπο

Το E_{max} αντιπροσωπεύει τη μέγιστη τιμή της καμπύλης της δυναμικής μαγνητικής τομογραφίας. Παρατηρείται ότι τις μικρότερες τιμές αυτής της παραμέτρου λαμβάνουν ασθενείς με MRI που χαρακτηρίζεται από φυσιολογικό πρότυπο και αμέσως μετά εκείνοι με μικροεστιακό. Οι ασθενείς με διάχυτο pattern έχουν ακόμα μεγαλύτερη διάμεσο και αγγίζουν υψηλότερες τιμές. Όμως, η καμπύλη των ασθενών με εστιακό πρότυπο χαρακτηρίζεται από αισθητά μεγαλύτερες μέγιστες τιμές, συμπέρασμα που εξάγεται από την αρκετά μεγάλη τιμή διαμέσου (50^ο εκατοστημόριο), από το πολύ μεγαλύτερο εύρος, καθώς και από το μεγάλο μήκος κουτιού (κεντρικό 50% των παρατηρήσεων).

EMAX – STAGE						
case	all	MGUS	SMM	ISS1	ISS2	ISS3
N	48	5	9	10	13	11
mean	243.30	98.79	161.17	240.85	251.01	369.30

std. dev.	214.02	81.90	103.46	177.06	204.87	302.31
range	1008	200.60	297.68	599	619.36	1008
max	1030.08	236.30	364.53	649.54	670.84	1030.08
p75	373.82	173.84	242.53	319.19	420.43	491.78
median	177.47	56.25	126.75	230.74	137.92	376.92
p25	76.39	45.00	76.53	71.86	70.57	86.36
min	22.08	35.70	66.85	50.54	51.48	22.08

Table 6.14 Στατιστικά EMAX με Στάδιο ασθένειας

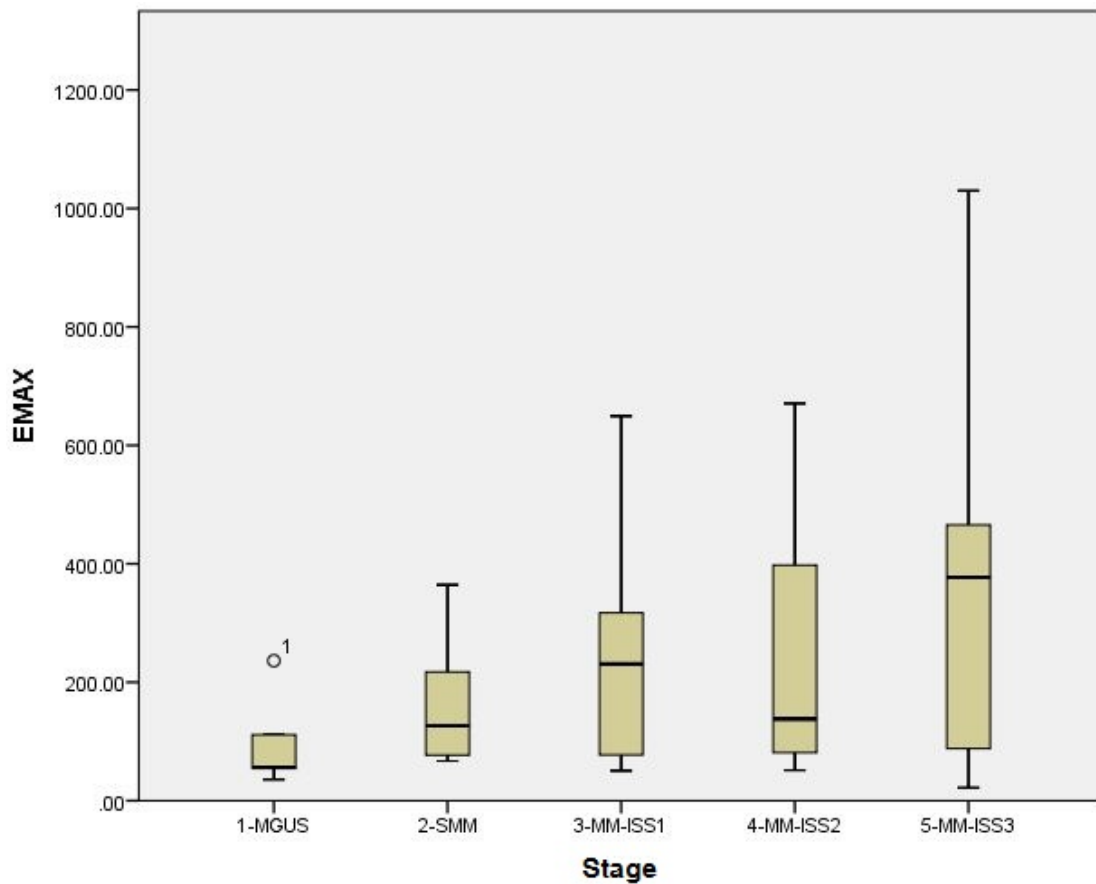


Figure 6.8 Θηκόγραμμα EMAX με Στάδιο ασθένειας

Παρατηρείται ότι τις μικρότερες τιμές της παραμέτρου E_{\max} λαμβάνουν οι ασθενείς με MGUS και ακολουθούν εκείνοι με SMM, δηλαδή οι δύο ομάδες που συνθέτουν τους ασυμπτωματικούς ασθενείς. Οι ασθενείς που βρίσκονται στα στάδια 1 ή 2 παρουσιάζουν παρόμοιες τιμές με τη διαφορά ότι η διάμεσος εκείνων που βρίσκονται στο στάδιο 2 είναι αρκετά μικρότερη της διαμέσου των ασθενών του σταδίου 1. Στο στάδιο 3 εμφανίζονται οι υψηλότερες τιμές της παραμέτρου.

Παρουσιάζει ενδιαφέρον το γεγονός ότι και τα πέντε κουτιά του διαγράμματος ξεκινούν από τιμές κοντά στο 0. Αυτό δείχνει ότι δεν μπορεί να μας βοηθήσει ιδιαίτερα η τιμή του μέγιστου σημείου της καμπύλης στη διάγνωση, όταν εκείνο λαμβάνει χαμηλή τιμή. Όσο υψηλότερη τιμή λαμβάνει, τόσο πιο πολύ βοηθάει τον θεράποντα ιατρό να σκέφτεται πιο προχωρημένα στάδια της νόσου, όμως να

τονιστεί ότι η χαμηλή τιμή δεν πρέπει να οδηγεί σε εφησυχασμό. Άλλωστε, το 50% όσων βρίσκονται στο στάδιο 2 παρουσιάζουν τιμή E_{max} μικρότερη του 140.

EMAX – SEX – AGE							
case	all	men	women	[37,56]	[57,66]	[67,76]	[77,88]
N	56	26	30	8	17	21	10
mean	244.17	229.69	256.70	280.53	205.64	247.54	273.11
std. dev.	230.34	269.49	194.08	191.30	258.39	265.73	155.63
range	1027.94	1027.94	637.49	572.75	994.37	1027.94	437.46
max	1050.03	1050.03	670.85	649.55	1030.07	1050.03	491.78
p75	363.64	293.95	390.99	413.49	275.52	379.42	401.41
median	154.78	105.64	222.60	236.15	89.54	137.32	282.52
p25	76.98	69.57	83.97	125.09	55.61	76.87	91.66
min	22.08	22.08	33.36	76.81	35.70	22.08	54.32

Table 6.15 Στατιστικά EMAX με Φύλο και Ηλικία

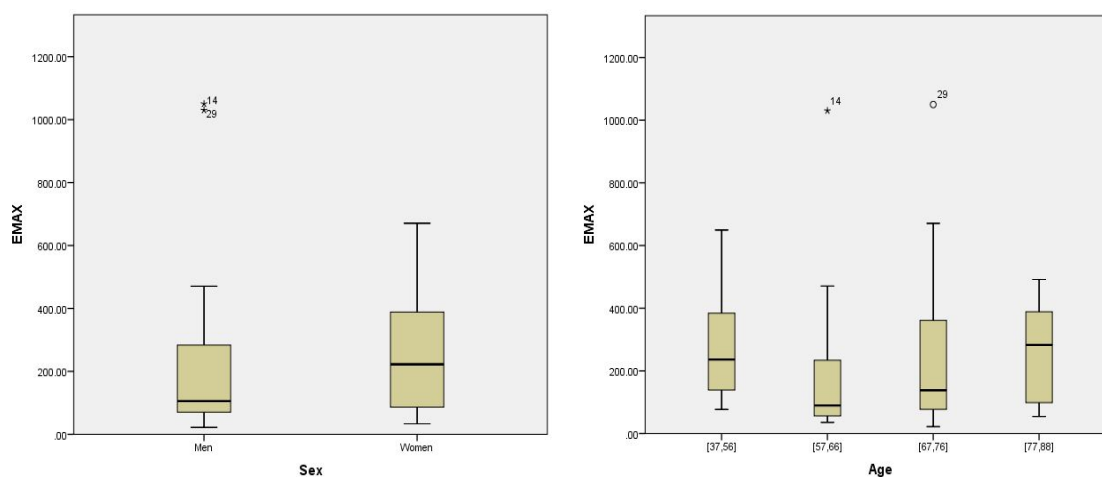


Figure 6.9 Θηκογράμματα EMAX με Φύλο και Ηλικία

Η διάμεσος της παραμέτρου E_{max} των ανδρών είναι αισθητά μικρότερη απ' ότι των γυναικών. Το ίδιο συμβαίνει και με το εύρος, αν εξαιρεθούν δύο ακραίες τιμές.

Όσον αφορά τις ηλικιακές ομάδες, παρατηρείται πολύ μικρή διάμεσος στους ασθενείς που είναι 57 με 66 ετών και αρκετά μεγαλύτερη στις ακραίες ηλικίες.

TMSP – PATTERN					
case	all	normal	diffuse	focal	variegated
N	56	24	15	11	6
mean	36.00	41.29	33.07	31.79	29.85
std. dev.	10.69	10.17	5.65	11.48	13.57
range	59.77	48.27	24.63	36.00	31.96

max	71.24	71.24	47.43	47.47	47.13
p75	42.70	45.97	35.11	44.01	45.31
median	34.70	40.97	31.54	29.95	27.41
p25	29.97	34.88	30.22	26.24	16.73
min	11.47	22.97	22.80	11.47	15.17

Table 6.16 Στατιστικά TMSP με Πρότυπο

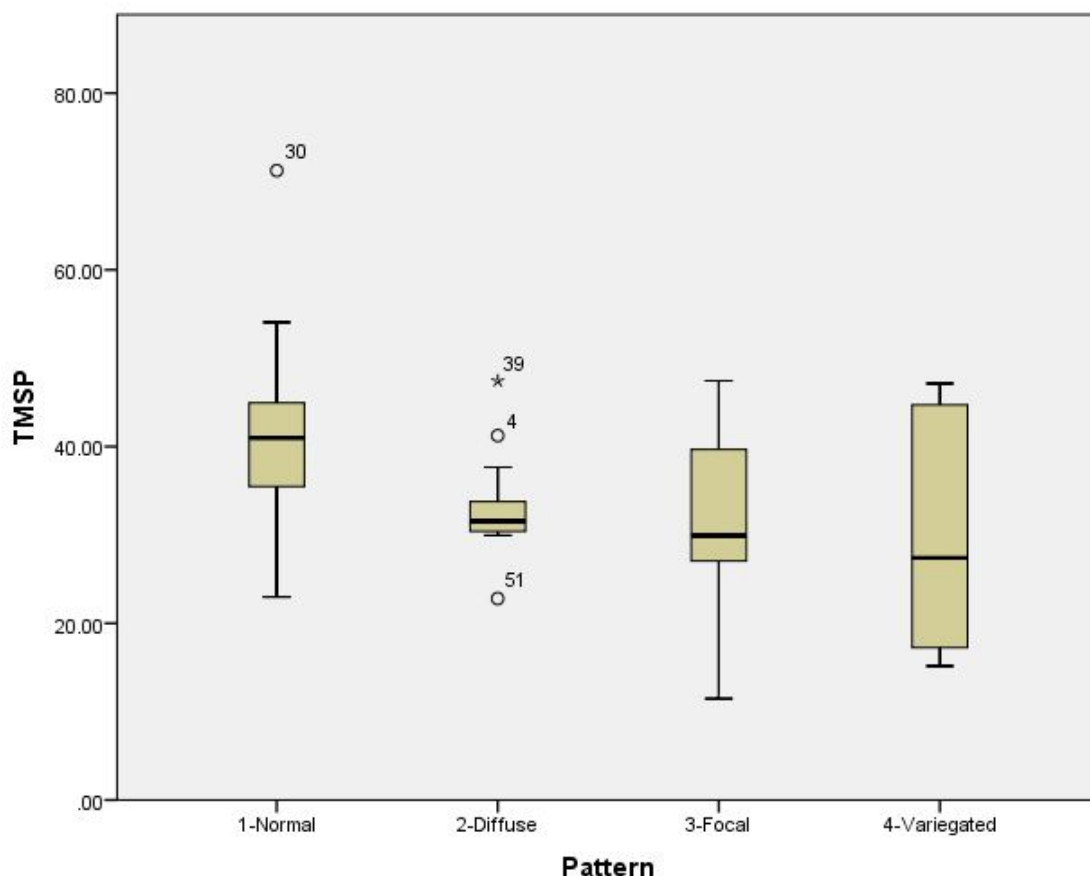


Figure 6.10 Θηκόγραμμα TMSP με Πρότυπο

Η παράμετρος TMSP – Time to Maximum Slope δείχνει για την καμπύλη δυναμικής μαγνητικής τομογραφίας το χρόνο από την αρχή μέχρι το σημείο που η καμπύλη φτάνει τη μέγιστη κλίση ανόδου (το σημείο που μετράται και το Wash-in).

Παρατηρούνται σημαντικές διαφορές στα κουτιά του παραπάνω θηκογράμματος. Το πιο αξιοσημείωτο είναι ότι οι 12 από τις 15 τιμές του διάχυτου προτύπου, δηλαδή το 80%, παίρνουν τιμές περίπου από 30 μέχρι 38. Αυτό το εύρος περιλαμβάνεται και στα άλλα πρότυπα, οπότε αυτό το εύρημα δε μας βοηθάει για έναν ασθενή με τιμή TMSP μέσα στο διάστημα [30,38]. Όμως, αν έχει τιμή εκτός αυτών των ορίων μπορούμε να σκεφτόμαστε λιγότερο την πιθανότητα να είναι διάχυτο το πρότυπό του.

Επίσης, για το μικροεστιακό πρότυπο παρατηρείται ότι το ακραίο 50% των παρατηρήσεων (0-25% και 75-100%) είναι πολύ κοντά στα όρια που θέτει το κεντρικό 50%, γεγονός που δεν συμβαίνει συχνά. Ακόμα, η διάμεσος των ασθενών με normal pattern είναι σχετικά μεγαλύτερη από τη διάμεσο των ασθενών με focal και

variegated patterns. Οπότε, για μεγαλύτερες τιμές του TMSP ίσως μπορούμε να τείνουμε προς φυσιολογικό πρότυπο.

TMSP – STAGE						
case	all	MGUS	SMM	ISS1	ISS2	ISS3
N	48	5	9	10	13	11
mean	36.16	50.10	38.27	30.40	34.44	35.37
std. dev.	11.50	12.06	10.38	11.85	11.90	6.47
range	59.77	29.33	31.26	35.66	38.95	19.60
max	71.24	71.24	54.05	47.13	56.20	47.45
p75	43.75	59.33	47.52	38.48	45.74	42.76
median	34.26	46.98	38.10	33.28	30.02	32.41
p25	29.95	42.43	30.11	16.72	27.19	30.62
min	11.47	41.91	22.80	11.47	17.25	27.85

Table 6.17 Στατιστικά TMSP με Στάδιο ασθένειας

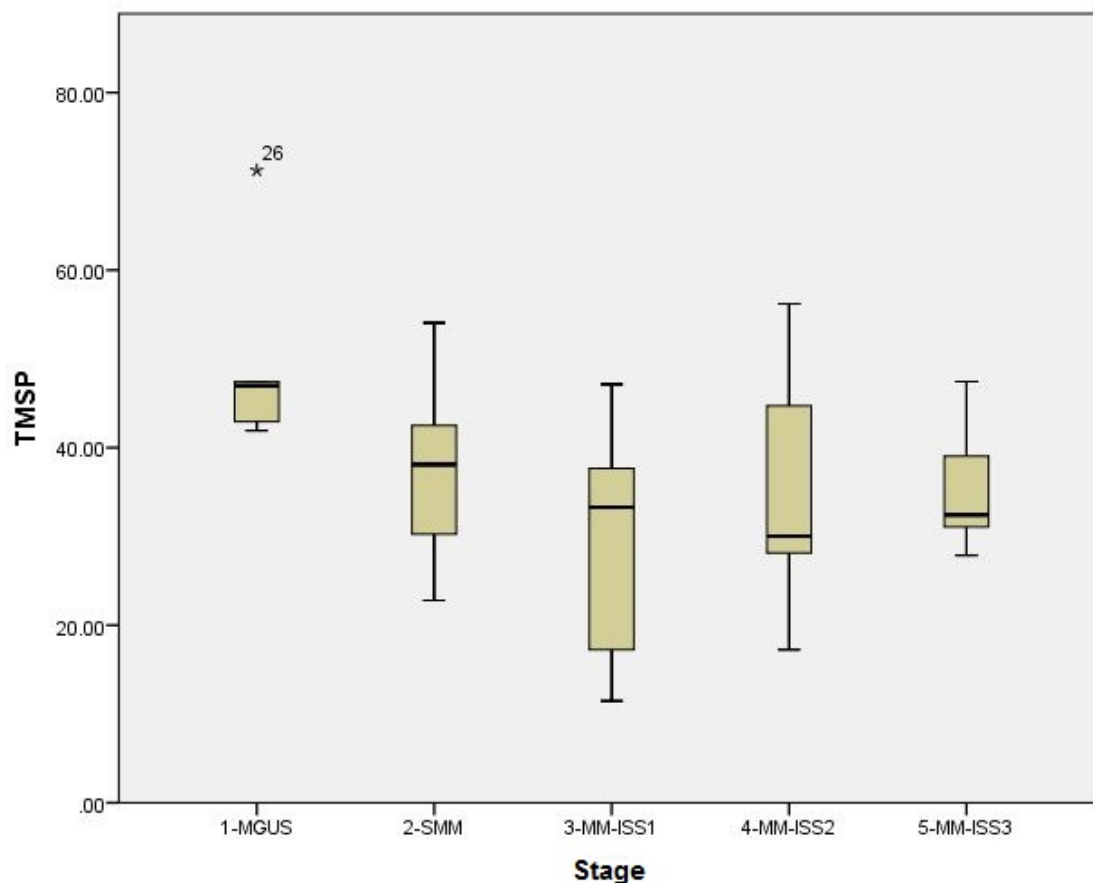


Figure 6.11 Θηκόγραμμα TMSP με Στάδιο ασθένειας

Παρατηρείται ότι οι ασθενείς με MGUS έχουν πολύ περιορισμένο εύρος τιμών της παραμέτρου TMSP, το οποίο περιέχει και αρκετά υψηλές τιμές. Τις χαμηλότερες τιμές παρουσιάζουν οι ασθενείς με Πολλαπλό Μυέλωμα σταδίου 1, αν

και η διάμεσος αυτών είναι αρκετά κοντά στη διάμεσο των ασθενών με στάδιο 2 και 3, καθώς και με SMM.

Η γενική εικόνα αυτού του θηκογράμματος δείχνει ότι η παράμετρος TMSP δεν είναι ιδιαίτερα βοηθητική ως επιπλέον παράγοντας που διαχωρίζει τους ασθενείς σύμφωνα με τα στάδιά τους.

TMSP – SEX – AGE							
case	all	men	women	[37,56]	[57,66]	[67,76]	[77,88]
N	56	26	30	8	17	21	10
mean	36.00	35.27	36.62	28.62	38.09	37.55	35.07
std. dev.	10.69	9.65	11.65	11.40	9.67	11.49	8.64
range	59.77	38.88	59.77	35.51	36.81	53.99	25.15
max	71.24	54.05	71.24	46.98	54.05	71.24	47.95
p75	42.70	40.99	43.21	36.05	46.95	42.64	43.30
median	34.70	33.70	34.70	30.11	36.65	39.32	31.35
p25	29.97	30.17	29.95	17.94	31.37	30.32	29.42
min	11.47	15.17	11.47	11.47	17.24	17.25	22.80

Table 6.18 Στατιστικά TMSP με Φύλο και Ηλικία

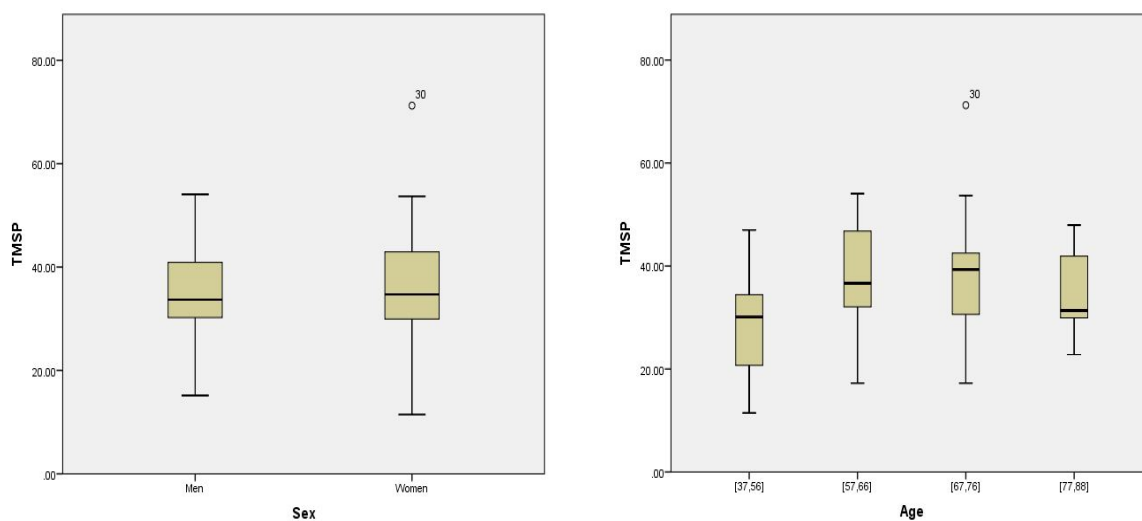


Figure 6.12 Θηκογράμματα TMSP με Φύλο και Ηλικία

Όσον αφορά το φύλο, το εύρος τιμών των γυναικών είναι ελαφρώς μεγαλύτερο, όμως τα υπόλοιπα στατιστικά μεγέθη είναι αρκετά κοντά και για τα δύο φύλα.

Παρατηρείται ότι οι ασθενείς 37 με 56 ετών χαρακτηρίζονται από ίδιο εύρος τιμών με τους ασθενείς 57 με 76 ετών, αλλά σχετικά χαμηλότερες τιμές. Οι ασθενείς που είναι 77 με 88 ετών παρουσιάζουν κάπως μικρότερο εύρος τιμών, με τη διάμεσό τους να είναι κοντά στη διάμεσο της νεότερης ηλικιακής ομάδας.

TTPK – PATTERN					
case	all	normal	diffuse	focal	variegated
N	56	24	15	11	6
mean	54.13	64.51	48.52	45.71	42.09
std. dev.	19.38	19.00	12.93	18.39	19.66
range	102.48	56.93	41.23	52.42	45.51
max	120.57	120.57	77.74	70.51	66.83
p75	67.27	72.73	57.29	67.41	64.90
median	56.36	64.67	47.06	40.23	38.57
p25	37.42	54.49	37.30	35.81	22.60
min	18.09	33.65	36.52	18.09	21.32

Table 6.19 Στατιστικά TTPK με Πρότυπο

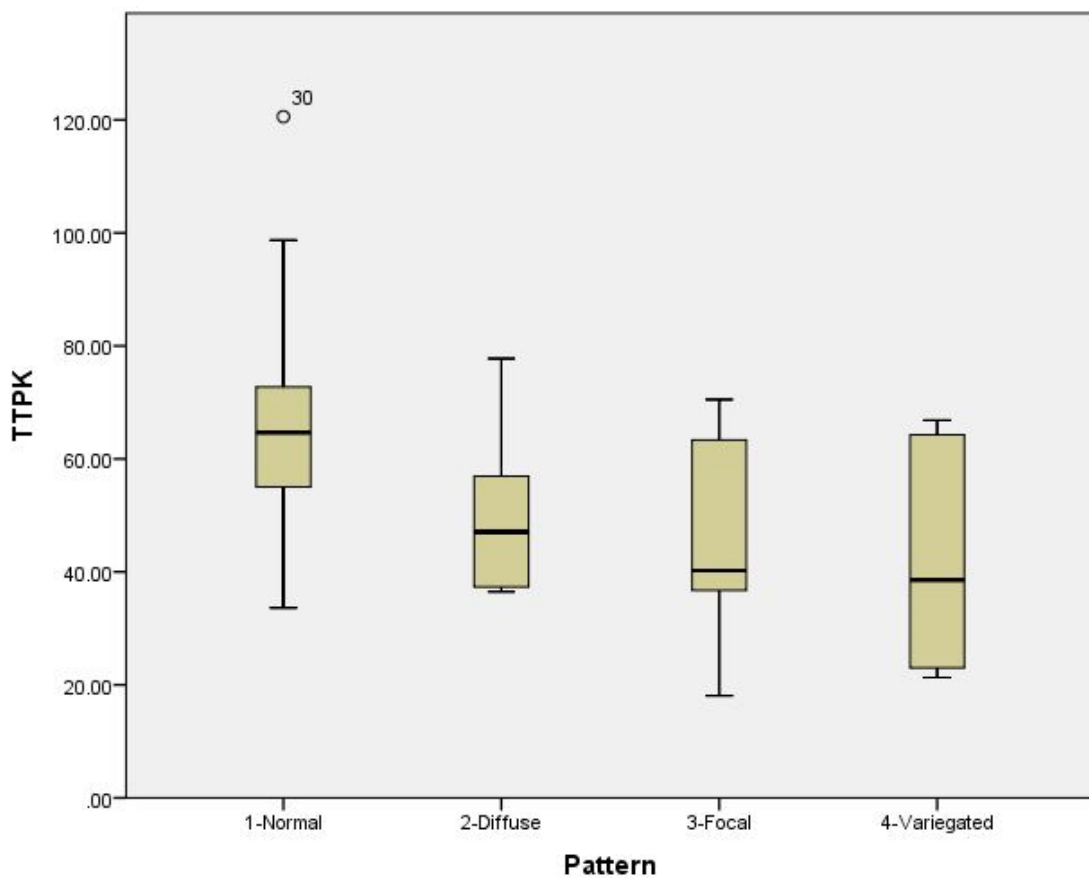


Figure 6.13 Θηκόγραμμα TTPK με Πρότυπο

Η παράμετρος TTPK – Time to Peak δείχνει για την καμπύλη δυναμικής μαγνητικής τομογραφίας το χρόνο από την αρχή μέχρι το σημείο που η καμπύλη φτάνει τη μέγιστη τιμή της (το σημείο που μετράται το E_{max}).

Από τον παραπάνω πίνακα και το θηκόγραμμα παρατηρείται ότι οι ασθενείς με φυσιολογικό πρότυπο μαγνητικής τομογραφίας παρουσιάζουν σχετικά υψηλότερες συνολικά τιμές. Οι ασθενείς με τα άλλα τρία patterns έχουν περίπου ίση διάμεσο, όμως φτάνουν σε αρκετά χαμηλότερες τιμές εκείνοι με εστιακό και μικροεστιακό πρότυπο.

Συνεπώς, μία τιμή της παραμέτρου TTPK έως περίπου 30sec μπορεί να υποψιάζει το θεράποντα ιατρό προς εστιακό και μικροεστιακό πρότυπο, ενώ όσο περισσότερο ξεπερνάει η τιμή τα 70sec, τόσο πιο πιθανό είναι να είναι φυσιολογικό το πρότυπο του ασθενούς.

TTPK – STAGE						
case	all	MGUS	SMM	ISS1	ISS2	ISS3
N	48	5	9	10	13	11
mean	53.93	83.60	61.50	44.32	48.88	48.95
std. dev.	20.49	21.12	18.66	18.57	18.20	12.82
range	102.48	53.05	62.40	47.22	53.24	34.00
max	120.57	120.57	98.72	65.31	76.26	70.51
p75	67.50	99.54	70.68	60.65	67.98	59.26
median	55.61	77.74	60.38	49.28	40.23	48.58
p25	36.92	70.59	46.21	21.97	36.20	37.30
min	18.09	67.52	36.32	18.09	23.02	36.51

Table 6.20 Στατιστικά TTPK με Στάδιο ασθένειας

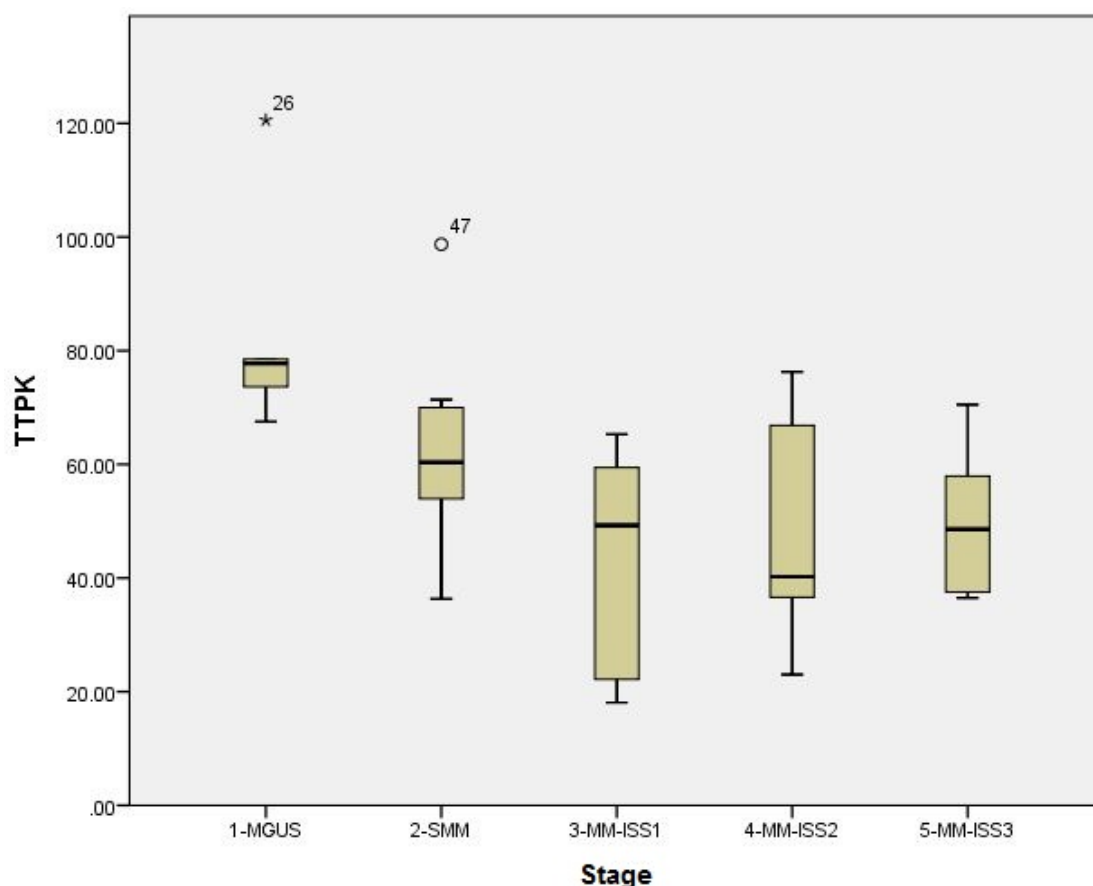


Figure 6.14 Θηκόγραμμα TTPK με Στάδιο ασθένειας

Η εικόνα της παραμέτρου TTPK διαχωρίζοντας τους ασθενείς με κριτήριο το στάδιο της ασθένειάς τους είναι αρκετά παρόμοια με την αντίστοιχη εικόνα της παραμέτρου TMSP.

Το εύρος του χρόνου TTPK των ασθενών με MGUS είναι πολύ μικρό και η παράμετρος λαμβάνει αρκετά υψηλές τιμές. Οι χαμηλότερες τιμές αντιστοιχούν στα στάδια 1 και 2, με μεγαλύτερη πιθανότητα μια χαμηλή τιμή να ανήκει στο στάδιο 2, μιας και η διάμεσος του ISS-2 είναι μικρότερη εκείνης του ISS-1. Το στάδιο 3 χαρακτηρίζεται από μικρό εύρος και μάλιστα σε περιοχή τιμών που υπερκαλύπτεται πλήρως από όλα τα άλλα στάδια της ασθένειας.

TTPK – SEX – AGE							
case	all	men	women	[37,56]	[57,66]	[67,76]	[77,88]
N	56	26	30	8	17	21	10
mean	54.13	52.27	55.75	41.11	57.31	57.98	51.05
std. dev.	19.38	18.03	20.64	17.31	18.95	20.00	17.90
range	102.48	77.40	102.48	49.43	76.54	97.55	42.71
max	120.57	98.72	120.57	67.52	98.72	120.57	78.52
p75	67.27	65.42	70.11	56.45	70.26	67.12	71.06
median	56.36	56.68	55.60	37.21	59.26	59.38	38.53
p25	37.42	37.17	38.29	25.07	40.64	43.70	37.21
min	18.09	21.32	18.09	18.09	22.18	23.02	35.81

Table 6.21 Στατιστικά TTPK με Φύλο και Ηλικία

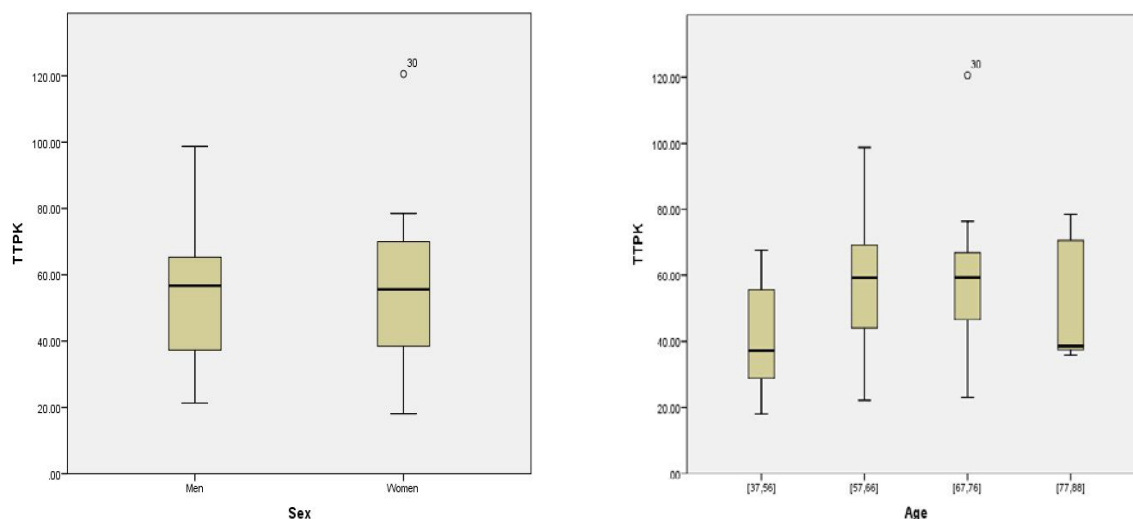


Figure 6.15 Θηκογράμματα TTPK με Φύλο και Ηλικία

Η παράμετρος TTPK παρουσιάζεται σε μεγαλύτερο εύρος τιμών στους άντρες σε σχέση με τις γυναίκες (αν εξαιρεθεί μία ακραία τιμή στις γυναίκες), όμως η διάμεσος και η μέση τιμή κυμαίνεται στα ίδια επίπεδα.

Στις ηλικίες 77 με 88 παρατηρείται ένας συνωστισμός του μικρότερου 50% των τιμών κοντά στα 40sec. Όπως συμβαίνει και σε άλλες παραμέτρους, οι διάμεσοι των ακραίων ηλικιών είναι αρκετά κοντά και χαμηλότερα από τις διαμέσους των

κεντρικών ηλικιών του δείγματος. Οι ασθενείς από 57 έως 66 ετών παρουσιάζουν τις υψηλότερες τιμές, πέραν μίας ακραίας τιμής. Όμως, οι χαμηλότερες τιμές της παραμέτρου ανήκουν και στις τρεις μικρότερες ηλικιακές ομάδες, οπότε δεν εξάγεται συμπέρασμα για τάση κάποιων ηλικιών να έχουν χαμηλότερες τιμές.

WTSP – PATTERN					
case	all	normal	diffuse	focal	variegated
N	56	24	15	11	6
mean	0.70	0.22	0.92	1.27	1.13
std. dev.	0.87	0.35	0.89	0.95	1.27
range	3.45	1.71	2.96	2.74	3.43
max	3.47	1.73	2.98	2.97	3.47
p75	1.02	0.32	1.43	2.19	2.05
median	0.38	0.10	0.61	0.93	0.72
p25	0.08	0.06	0.29	0.46	0.21
min	0.02	0.02	0.02	0.23	0.04

Table 6.22 Στατιστικά WTSP με Πρότυπο

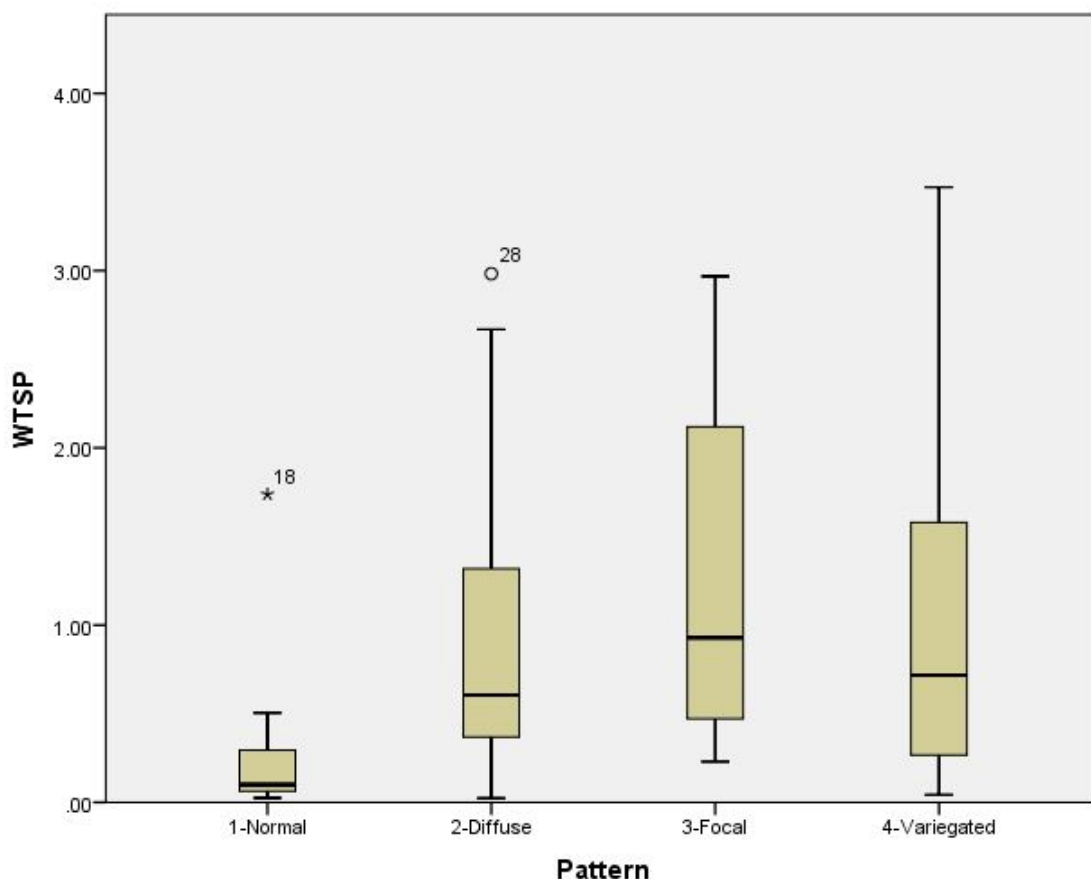


Figure 6.16 Θηκόγραμμα WTSP με Πρότυπο

Παρατηρείται ότι οι τιμές του λόγου των παραμέτρων Wash-in και Time to Maximum Slope είναι κατά πολύ μικρότερες για το φυσιολογικό πρότυπο μαγνητικής

τομογραφίας σε σχέση με τα άλλα τρία, στα οποία παρατηρούνται σχετικά παρόμοιες τιμές. Το μόνο σημαντικό για τα άλλα τρία πρότυπα είναι ότι η διάμεσος για τους ασθενείς με εστιακό είναι λίγο μεγαλύτερη και ότι το κεντρικό 50% αυτών φτάνει σε μεγαλύτερες τιμές σε σχέση με το διάχυτο και το μικροεστιακό.

WTSP – STAGE						
case	all	MGUS	SMM	ISS1	ISS2	ISS3
N	48	5	9	10	13	11
mean	0.74	0.05	0.32	1.05	0.90	0.95
std. dev.	0.90	0.03	0.35	1.29	0.85	0.97
range	3.45	0.09	0.99	3.43	2.35	2.84
max	3.47	0.11	1.01	3.47	2.41	2.99
p75	1.14	0.09	0.61	3.09	1.68	1.19
median	0.44	0.04	0.15	0.57	0.44	0.60
p25	0.10	0.03	0.08	0.90	0.19	0.37
min	0.02	0.02	0.02	0.04	0.05	0.15

Table 6.23 Στατιστικά WTSP με Στάδιο ασθένειας

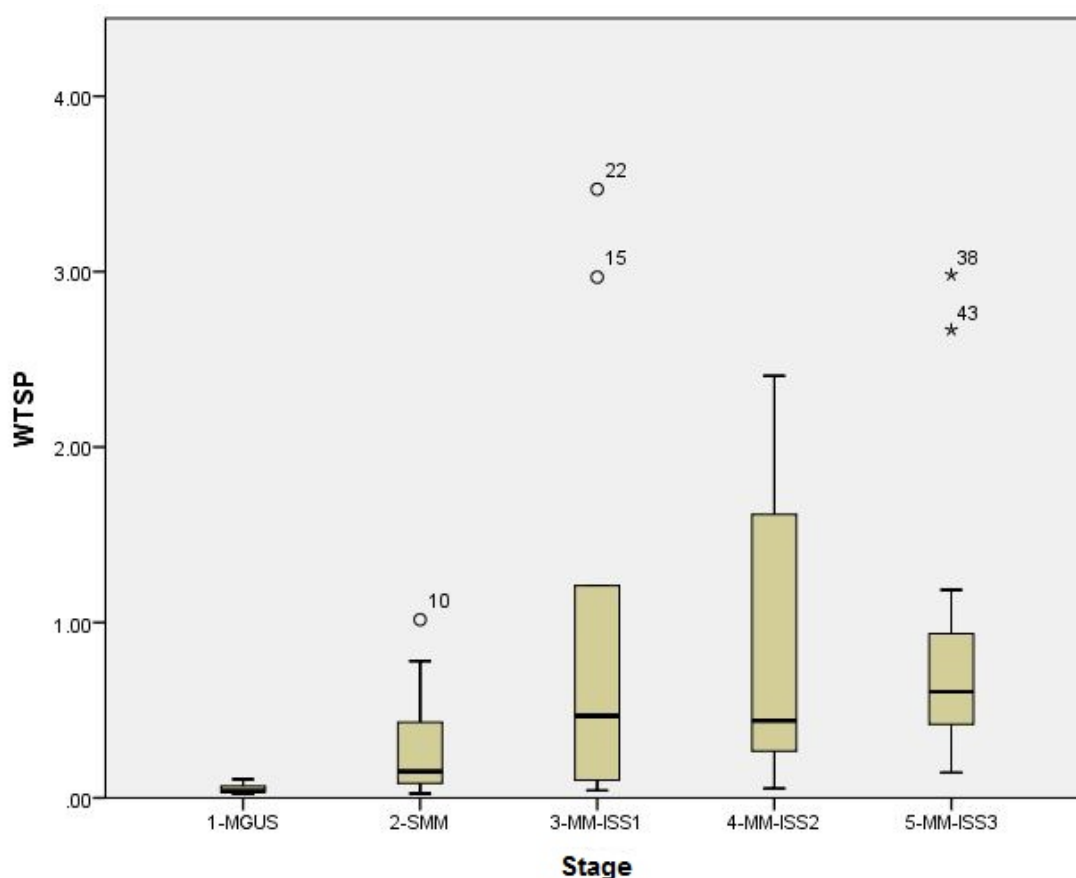


Figure 6.17 Θηκόγραμμα WTSP με Στάδιο ασθένειας

Παρατηρείται ότι οι τιμές της παραμέτρου WTSP για ασθενείς με MGUS είναι πάρα πολύ μικρές σε σχέση με τους υπόλοιπους. Για ασθενείς με SMM είναι

μεγαλύτερες από MGUS αλλά μικρότερες από εκείνους που είναι σε κάποιο από τα άλλα τρία στάδια. Επίσης, έχει ενδιαφέρον το γεγονός ότι οι διάμεσοι και για τα τρία στάδια του Πολλαπλού Μυελώματος είναι πολύ κοντά, όμως για το 3^ο το κεντρικό 50% των ασθενών έχει αρκετά μικρότερο εύρος από το αντίστοιχο εύρος των άλλων δύο σταδίων (μικρότερο κουτί). Αυτό οδηγεί και στην παρατήρηση δύο extremes στο διάγραμμα του σταδίου 3.

WTSP – SEX – AGE							
case	all	men	women	[37,56]	[57,66]	[67,76]	[77,88]
N	56	26	30	8	17	21	10
mean	0.70	0.70	0.70	1.14	0.50	0.55	1.06
std. dev.	0.87	0.90	0.86	1.17	0.71	0.74	1.03
range	3.45	3.45	2.96	3.37	2.94	2.63	2.95
max	3.47	3.47	2.98	3.47	2.97	2.67	2.98
p75	1.02	1.20	0.73	1.62	0.64	0.57	1.91
median	0.38	0.36	0.38	1.01	0.38	0.26	0.63
p25	0.08	0.08	0.08	0.11	0.05	0.07	0.19
min	0.02	0.02	0.02	0.10	0.02	0.04	0.03

Table 6.24 Στατιστικά WTSP με Φύλο και Ηλικία

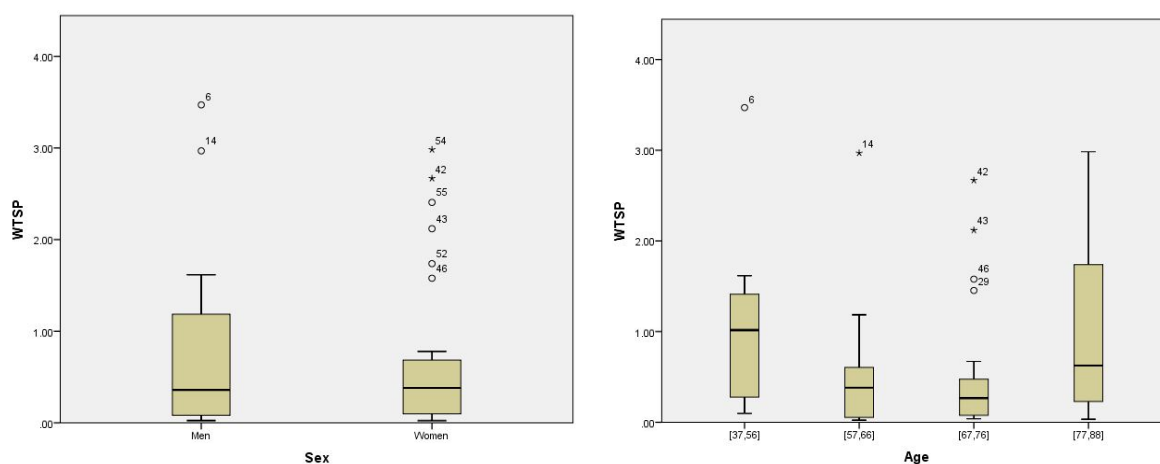


Figure 6.18 Θηκογράμματα WTSP με Φύλο και Ηλικία

Οι άντρες και οι γυναίκες λαμβάνουν παρόμοιες τιμές της παραμέτρου WTSP, όμως οι γυναίκες έχουν αρκετά πιο περιορισμένο εύρος του κεντρικού 50% τους.

Όσον αφορά τις διάφορες ηλικιακές ομάδες, οι μεγαλύτεροι ασθενείς παρουσιάζουν μεγαλύτερες τιμές, ενώ η αμέσως προηγούμενη ομάδα παρουσιάζει περιορισμένο εύρος του κεντρικού 50% αλλά αρκετές ακραίες τιμές. Τις πιο μικρές τιμές συνολικά έχουν οι ασθενείς που είναι 57 με 66 ετών.

6.2.4 Συμπεράσματα

Από την παρουσίαση των αποτελεσμάτων του μέρους αυτού της στατιστικής ανάλυσης, εξάγεται το συμπέρασμα ότι δεν υπάρχουν αυστηρά όρια των παραμέτρων της DCE-MRI μέσα στα οποία είναι καθορισμένο το πρότυπο της MRI και το στάδιο ασθένειας. Κυρίως για το φυσιολογικό πρότυπο και το MGUS είναι πολύ στενά τα όρια των παραμέτρων, όμως οι τιμές αυτών των ορίων περιλαμβάνονται και στα άλλα πρότυπα και στάδια αντίστοιχα. Στα τελικά συμπεράσματα παρουσιάζεται με μεγαλύτερη λεπτομέρεια η σύνδεση της εικόνας της καμπύλης με την κατάσταση του ασθενούς. Σε κάθε περίπτωση δεν είναι δυνατόν να εξαχθεί λεπτομερές συμπέρασμα «με το μάτι» κοιτώντας την καμπύλη αιμάτωσης δυναμικής μαγνητικής τομογραφίας.

Αφού ισχύει το παραπάνω, κρίνεται σκόπιμο να αναπτυχθεί αλγόριθμος που να χρησιμοποιεί κατάλληλα τα αποτελέσματα του παρόντος μέρους της ανάλυσης για να εξάγει πιθανότερο πρότυπο της MRI και στάδιο ασθένειας. Ο αλγόριθμος αυτός θα παρουσιαστεί σε επόμενο κεφάλαιο.

6.3 Μέρος 3: Δημογραφικά Στοιχεία για το κάθε ζεύγος παραμέτρων της DCE-MRI με τις Αγγειογενετικές και τις Εργαστηριακές παραμέτρους

6.3.1 Μεθοδολογία

Στο μέρος αυτό της στατιστικής ανάλυσης καταγράφονται τα δημογραφικά στοιχεία (φύλο και ηλικία), καθώς και το στάδιο μυελώματος και το πρότυπο της μαγνητικής τομογραφίας του δείγματος των 48 ασθενών (αφού κρίνεται χρήσιμο και το στάδιο της ασθένειας).

Ερευνάται κάθε ζεύγος παραμέτρων της DCE-MRI με τις αγγειογενετικές και εργαστηριακές παραμέτρους (συνολικά 72 ζεύγη). Παρουσιάζονται για όλο το δείγμα (N=48) το ποσοστό των ανδρών, η μέση τιμή, η διάμεσος και την τυπική απόκλιση των ηλικιών των ασθενών, η μέση τιμή του σταδίου της ασθένειας, η ποσοστιαία κατανομή των προτύπων της MRI, καθώς και ο συντελεστή συσχέτισης Pearson του ζεύγους (για N=48).

Στη συνέχεια, αφαιρείται ένα κατάλληλο 10% των παρατηρήσεων (5 ασθενείς), με γνώμονα να επιτευχθεί η βέλτιστη τιμή του συντελεστή συσχέτισης Pearson. Η διαδικασία είναι η ίδια που ακολουθήθηκε και στο μέρος 1 της στατιστικής ανάλυσης. Για το βελτιωμένο δείγμα των 43 ασθενών σημειώνονται εκ νέου το ποσοστό των ανδρών, η μέση τιμή, η διάμεσος και η τυπική απόκλιση των ηλικιών των ασθενών και η μέση τιμή του σταδίου της ασθένειας, καθώς και ο νέος συντελεστή Pearson.

Έπειτα, αφαιρείται συνολικά το 50% του αρχικού δείγματος (δηλαδή μένει αριθμός περιστατικών N=24) προκειμένου να λάβει τη μέγιστη δυνατή τιμή ο συντελεστή συσχέτισης. Για το τελικό 50% σημειώνεται ποσοστό ανδρών, μέση τιμή, διάμεσος και τυπική απόκλιση των ηλικιών των ασθενών, μέση τιμή του σταδίου της

ασθένειας, ποσοστιαία κατανομή των προτύπων της MRI, ο τελικός συντελεστής Pearson, καθώς και η ευθεία πάνω στην οποία επιτεύχθηκε.

Ο πίνακας που χρησιμοποιήθηκε και συμπληρώθηκε για τα 72 ζεύγη είναι ο ακόλουθος.

παράμετρος x – παράμετρος y

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	
43						
24						
			normal	diffuse	focal	variegated
Pattern (N=48)			37.5	25.0	22.9	14.6
Pattern (N=24)						
Εξίσωση ευθείας			$x = ay + b$			

Table 6.25 Template πίνακα δημογραφικών στοιχείων

Επεξήγηση πίνακα:

- 1^η γραμμή: Όλοι οι διαθέσιμοι ασθενείς.
- 2^η γραμμή: 10% αφαίρεση προς εξαγωγή ισχυρότερης συσχέτισης.
- 3^η γραμμή: 50% αφαίρεση για να ελεγχθεί αν υπάρχει διαφορά στα δημογραφικά στοιχεία μεταξύ του συνόλου των ασθενών και εκείνων για τους οποίους είναι ισχυρή η συσχέτιση του συγκεκριμένου ζεύγους παραμέτρων.
- 4^η γραμμή: Κατανομή του συνόλου των ασθενών σε σχέση με το πρότυπο της μαγνητικής τομογραφίας.
- 5^η γραμμή: Κατανομή των ασθενών σε σχέση με το πρότυπο της μαγνητικής τομογραφίας μετά την 50% αφαίρεση της 3^{ης} γραμμής.
- 6^η γραμμή: Η εξίσωση της ευθείας γύρω από την οποία βρίσκονται οι περισσότερες παρατηρήσεις μετά την αφαίρεση του 50% του δείγματος και τη βελτίωση του συντελεστή Pearson. Στον άξονα x είναι πάντα η παράμετρος της καμπύλης αιμάτωσης της δυναμικής μαγνητικής τομογραφίας και στον άξονα y η άλλη παράμετρος του ζεύγους (αγγειογενετική ή εργαστηριακή παράμετρος).

Για τις τρεις πρώτες γραμμές:

- 1^η στήλη: Αριθμός ασθενών σε κάθε φάση της διαδικασίας αφαίρεσης
- 2^η στήλη: Ποσοστό ανδρών (το ποσοστό γυναικών είναι το συμπληρωματικό)
- 3^η στήλη: Μέσος όρος (mean) ηλικίας ασθενών στην αντίστοιχη φάση
- 4^η στήλη: Διάμεσος (median) ηλικίας ασθενών
- 5^η στήλη: Τυπική απόκλιση (standard deviation) ηλικίας ασθενών
- 6^η στήλη: Μέσος όρος σταδίου ασθένειας (stage-mean)
- 7^η στήλη: Συντελεστής συσχέτισης Pearson (Pearson correlation coefficient)

Σημειώνονται με πράσινο τα κουτιά της 3^{ης} γραμμής στα οποία οι τιμές παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με τις τιμές των αντίστοιχων κουτιών της 1^{ης} γραμμής. Επίσης, σημειώνεται με πράσινο όταν συμβαίνει το αντίστοιχο για το ζεύγος 4^η και 5^η γραμμή.

Τα στοιχεία για ολόκληρο το δείγμα (N=48) είναι σε όλους τους πίνακες τα ίδια, εκτός από τον συντελεστή συσχέτισης που αλλάζει ανάλογα με το ζεύγος παραμέτρων.

6.3.2 Χρησιμότητα – Σκοπός

Τα τελικά δημογραφικά στοιχεία του 50% των ασθενών με το βέλτιστο συντελεστή Pearson εξυπηρετούν τον ακόλουθο σκοπό. Όποιος νέος ασθενής παρουσιαστεί και οι τιμές των παραμέτρων του ανήκουν πάνω στην αντίστοιχη ευθεία ή είναι πολύ κοντά σε αυτήν, μπορεί με μεγάλη βεβαιότητα να ειπωθεί ότι είναι αρκετά πιθανό να ανήκει στο σύνολο του συγκεκριμένου 50% των ασθενών.

Το σύνολο αυτό μπορεί να έχει αρκετά διαφορετική κατανομή των προτύπων της MRI, οπότε να μπορούμε να εξάγουμε συμπέρασμα για το πιθανότερο πρότυπο του. Επίσης, είναι πιθανό να έχει μέση τιμή σταδίου ασθένειας αρκετά μικρότερη ή μεγαλύτερη από τη μέση τιμή για όλο το δείγμα των 48 ασθενών (stage-mean = 3.33), οπότε να μπορούμε να υποθέσουμε με ασφάλεια ότι είναι σε καλύτερη ή χειρότερη κατάσταση, αντίστοιχα, σε σχέση με τον μέσο ασθενή του γενικού δείγματος.

Τέλος, αν τα δημογραφικά χαρακτηριστικά (φύλο και ηλικία) του νέου ασθενούς ταιριάζουν με τα χαρακτηριστικά του συγκεκριμένου 50% των ασθενών, τότε ισχυροποιούνται τα συμπεράσματα.

Ο αναγνώστης στο σημείο αυτό μπορεί να αναρωτηθεί γιατί να μην επιλεγεί ένα συγκεκριμένο 50% των ασθενών, για παράδειγμα εκείνοι που είναι στα στάδια 2 και 3 του ΠΜ ή εκείνοι που χαρακτηρίζονται όλοι από εστιακό πρότυπο ή οποιοδήποτε άλλο υποσύνολο του δείγματος θέλουμε.

Η απάντηση είναι ότι είναι άκρως σημαντικό να επιτευχθεί συντελεστής Pearson όσο πιο κοντά στη μονάδα, προκειμένου να είναι δυνατόν να εξαχθεί συμπέρασμα ότι ο νέος ασθενής ανήκει στο συγκεκριμένο υποσύνολο αν τύχει οι τιμές των κατάλληλων παραμέτρων του να ανήκουν πολύ κοντά στην αντίστοιχη ευθεία. Ο βέλτιστος συντελεστής Pearson δεν μπορεί να επιτευχθεί κρατώντας συγκεκριμένα στάδια της ασθένειας ή πρότυπα της MRI, μπορεί να παρουσιαστεί μόνο με την εμπειρία μελετώντας το διάγραμμα διασποράς (scatter dot graph), επιλέγοντας την ευθεία στην οποία μπορεί να επιτευχθεί ο καλύτερος συντελεστής συσχέτισης και αφαιρώντας τις κατάλληλες παρατηρήσεις προκειμένου να επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα.

Επίσης, αυτή η διαδικασία ακολουθήθηκε για όλα τα πιθανά ζεύγη των παραμέτρων της DCE-MRI με τις αγγειογενετικές και εργαστηριακές παραμέτρους για να είναι διαθέσιμα όσο το δυνατόν περισσότερα στοιχεία, προκειμένου να εξαχθεί συμπέρασμα για το στάδιο της ασθένειας και το πρότυπο της MRI του ασθενούς.

Τα ακόλουθα αποτελέσματα δεν μπορούν εύκολα να χρησιμοποιηθούν από άνθρωπο για τη γρήγορη εξαγωγή συμπερασμάτων παρατηρώντας την εικόνα ενός νέου ασθενούς. Όμως, μπορούν να χρησιμοποιηθούν από υπολογιστικό σύστημα μέσω κατάλληλου αλγόριθμου. Ο αλγόριθμος που χρησιμοποιεί τα αποτελέσματα του μέρους αυτού της στατιστικής ανάλυσης για να εξάγει συμβουλευτικές προτάσεις στον θεράποντα ιατρό περιγράφεται στο κεφάλαιο του σχεδιασμού της συμβουλευτικής εφαρμογής.

6.3.3 Παρουσίαση σημαντικότερων αποτελεσμάτων

Στη συνέχεια, παρατίθενται οι πίνακες των ζευγών που παρουσίασαν τα πιο σημαντικά αποτελέσματα, με σύντομο σχολιασμό. Σημαντικά αποτελέσματα θεωρούνται εκείνα που παρατηρείται μεγάλη διαφορά ανάμεσα στη μέση τιμή σταδίου ασθένειας ή στο πρότυπο της MRI για ολόκληρο το δείγμα και το κατάλληλα επιλεγμένο 50% αυτού (όπως περιγράφηκε παραπάνω). Οι υπόλοιποι πίνακες παρατίθενται στο παράρτημα.

- ❖ Αρχικά, παρουσιάζονται οι πίνακες με θετικά αποτελέσματα για την κατάσταση του εκάστοτε υποσυνόλου του δείγματος και στη συνέχεια οι πίνακες με αρνητικά αποτελέσματα.

WTSP – ANG-2

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	0.003
43	46.5	66.98	68	10.95	3.26	0.454
24	41.7	66.54	67	11.88	2.71	0.808
			normal	diffuse	focal	variegated
Pattern (N=48)		37.5	25.0	22.9	14.6	
Pattern (N=24)	41.7		25.0	16.7	16.7	
Εξίσωση ευθείας			$x = 7.5 * 10^{-4}y - 0.375$			

Table 6.26 Δημογραφικά WTSP - ANG-2

Το ζεύγος αυτό παρουσιάζει τη μικρότερη μέση τιμή σταδίου ασθένειας που βρέθηκε. Τα υπόλοιπα δημογραφικά χαρακτηριστικά, καθώς και η κατανομή των προτύπων της MRI δεν παρουσιάζουν ιδιαίτερες διαφορές σε σχέση με ολόκληρο το δείγμα.

WOUT – ANG2/ANG1

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	-0.008
43	48.8	66.05	66	11.80	3.26	-0.268
24	37.5	68.25	71	11.54	2.75	-0.852
			normal	diffuse	focal	variegated
Pattern (N=48)		37.5	25.0	22.9	14.6	
Pattern (N=24)	45.8		29.2	12.5	12.5	
Εξίσωση ευθείας			$x = -10y$			

Table 6.27 Δημογραφικά WOUT – ANG2/ANG1

EMAX – β2 μικροσφαιρίνη ορού

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	0.230

43	51.2	65.51	65	11.49	3.37	0.378
24	45.8	63.58	63	11.41	2.75	0.897
			normal	diffuse	focal	variegated
Pattern (N=48)		37.5		25.0	22.9	14.6
Pattern (N=24)		37.5		20.8	29.2	12.5
Εξίσωση ευθείας	$x = 200y - 200$					

Table 6.28 Δημογραφικά EMAX – β2

Παρατηρείται και στους δύο πίνακες μέση τιμή σταδίου ασθένειας ίση με 2.75, που υποδεικνύει καλή μέση κατάσταση ασθενών υποσυνόλου. Στην πρώτη περίπτωση παρατηρείται, επίσης, μικρό ποσοστό ανδρών και μεγάλη διάμεσος ηλικίας, καθώς και πολύ μικρότερο ποσοστό του εστιακού προτύπου της MRI.

Συνεπώς, αν τύχει μία ασθενής να είναι γυναίκα μεγάλης ηλικίας και οι τιμές της για WOUT και ANG2/ANG1 δημιουργούν σημείο που ανήκει στην ευθεία $x = -10y$, τότε μπορεί με ασφάλεια να υποτεθεί ότι πιθανότατα το πρότυπο της MRI της δεν είναι εστιακό και ότι είναι αρκετά καλύτερα από τον μέσο ασθενή, δηλαδή είναι αρκετά πιθανό να είναι ασυμπτωμική ή αν έχει Πολλαπλό Μυέλωμα να είναι στο στάδιο 1 (σύμφωνα με το ISS).

Στη δεύτερη περίπτωση λαμβάνεται μόνο ένα σημαντικό επιπλέον στοιχείο, η μικρή τιμή της διαμέσου της ηλικίας των ασθενών του συγκεκριμένου υποσυνόλου.

WIN – ποσοστό διήθησης μυελού %

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	0.111
43	46.5	66.02	66.0	11.53	3.30	0.401
24	37.5	65.88	70.5	11.20	2.79	0.813
			normal	diffuse	focal	variegated
Pattern (N=48)		37.5		25.0	22.9	14.6
Pattern (N=24)		54.2		12.5	16.7	16.7
Εξίσωση ευθείας	$x = 0.5y$					

Table 6.29 Δημογραφικά WIN – mf%

WOUT – ANG

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	-0.048
43	48.8	65.60	65	11.98	3.26	-0.100
24	50.0	65.63	64	11.79	2.79	-0.799
			normal	diffuse	focal	variegated
Pattern (N=48)		37.5		25.0	22.9	14.6
Pattern (N=24)		58.3		12.5	12.5	16.7
Εξίσωση ευθείας	$x = -1.2 * 10^{-6}y + 0.24$					

Table 6.30 Δημογραφικά WOUT – ANG

Στον πρώτο πίνακα φαίνεται μικρή μέση τιμή σταδίου ασθένειας και μεγάλο ποσοστό φυσιολογικού προτύπου της MRI με αντίστοιχο μικρό ποσοστό διάχυτου και εστιακού προτύπου. Επίσης, παρατηρείται μεγάλη διάμεσος και μικρή μέση τιμή ηλικιών στο συγκεκριμένο υποσύνολο, γεγονός που υποδεικνύει ακραίες μικρές τιμές ηλικιών, αλλά τις μισές πάνω από 70 έτη.

Στο δεύτερο πίνακα παρατηρείται ίδια μέση τιμή σταδίου ασθένειας και ακόμα μεγαλύτερο ποσοστό φυσιολογικού προτύπου της MRI με ακόμα μικρότερο ποσοστό διάχυτου και εστιακού προτύπου. Οι ηλικίες και η κατανομή φύλων είναι εδώ περίπου ίδια με το αρχικό δείγμα.

WIN – Cr Clearance

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	-0.198
43	44.2	66.77	67	10.79	3.28	-0.557
24	50.0	65.96	65	10.30	2.83	-0.773
			normal	diffuse	focal	variegated
Pattern (N=48)		37.5	25.0	22.9	14.6	
Pattern (N=24)		58.3	20.8	4.2	16.7	
Εξίσωση ευθείας		$x = -0.25y + 35$				

Table 6.31 Δημογραφικά WIN – Cr Clearance

EMAX – ANG

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	0.203
43	44.2	66.40	66	11.84	3.23	0.311
24	45.8	65.67	67.5	13.82	2.83	0.791
			normal	diffuse	focal	variegated
Pattern (N=48)		37.5	25.0	22.9	14.6	
Pattern (N=24)		50.0	16.7	16.7	16.7	
Εξίσωση ευθείας		$x = 10^{-3}y - 200$				

Table 6.32 Δημογραφικά EMAX – ANG

EMAX – ANG2/ANG1

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	-0.026
43	46.5	65.79	66	12.15	3.16	0.129
24	45.8	62.33	63	11.97	2.83	0.790
			normal	diffuse	focal	variegated
Pattern (N=48)		37.5	25.0	22.9	14.6	
Pattern (N=24)		33.3	16.7	37.5	12.5	
Εξίσωση ευθείας		$x = 10^4y$				

Table 6.33 Δημογραφικά EMAX – ANG2/ANG1

Στον πρώτο πίνακα παρατηρείται μικρή μέση τιμή σταδίου ασθένειας, καθώς και ιδιαίτερα μεγάλο ποσοστό ασθενών με φυσιολογικό πρότυπο της MRI, ενώ αντίθετα είναι μικρό το ποσοστό εκείνων με εστιακό πρότυπο.

Παρόμοια αποτελέσματα περιλαμβάνει και ο δεύτερος πίνακας με σχετικά μικρότερη αντίθεση ανάμεσα στο φυσιολογικό και το εστιακό πρότυπο. Επίσης, εδώ παρατηρείται μεγάλη τυπική απόκλιση ηλικίας των ασθενών, γεγονός που δείχνει ότι το υποσύνολο αυτό του δείγματος περιλαμβάνει ασθενείς περίπου όλου του εύρους ηλικιών που περιλαμβάνει και ολόκληρο το δείγμα.

Στον πίνακα των δημογραφικών της παραμέτρου Emax με το λόγο ANG2/ANG1 παρατηρείται η ίδια ακριβώς κατάσταση, όσον αφορά το στάδιο της ασθένειας, όμως είναι μικρότερες οι ηλικίες των ασθενών, και τέλος, παρατηρείται το κάπως περίεργο αποτέλεσμα του μεγάλου ποσοστού ασθενών με εστιακό πρότυπο.

TTPK – serum-M protein

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	-0.313
43	41.9	66.86	68	10.84	3.40	-0.452
24	41.7	64.71	64.5	10.94	2.88	-0.849
			normal	diffuse	focal	variegated
Pattern (N=48)			37.5	25.0	22.9	14.6
Pattern (N=24)			50.0	25.0	12.5	12.5
Εξίσωση ευθείας			$x = -16.67y + 100$			

Table 6.34 Δημογραφικά TTPK – serum-M

Παρατηρείται η πλέον συνηθισμένη εικόνα της μικρής μέσης τιμής σταδίου ασθένειας, σε συνδυασμό με μεγάλο ποσοστό ασθενών με φυσιολογικό πρότυπο της MRI και μικρό ποσοστό ασθενών με εστιακό πρότυπο. Επίσης, το υποσύνολο αυτό περιλαμβάνει περισσότερες γυναίκες σε σχέση με το αρχικό δείγμα, καθώς και σχετικά μικρότερες ηλικίες.

WIN – ANG-2

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	0.144
43	46.5	66.98	68	10.95	3.26	0.448
24	37.5	66.08	67	11.84	2.92	0.838
			normal	diffuse	focal	variegated
Pattern (N=48)			37.5	25.0	22.9	14.6
Pattern (N=24)			37.5	25.0	25.0	12.5
Εξίσωση ευθείας			$x = 0.025y - 12.5$			

Table 6.35 Δημογραφικά WIN – ANG-2

WIN – serum-M protein

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	0.353
43	46.5	66.12	67	10.96	3.30	0.558
24	33.3	63.08	64	11.05	2.92	0.905
			normal	diffuse	focal	variegated
Pattern (N=48)		37.5	25.0	22.9	14.6	
Pattern (N=24)		50.0	20.8	16.7	12.5	
Εξίσωση ευθείας		$x = 11.43y$				

Table 6.36 Δημογραφικά WIN – serum-M

WTSP – serum-M protein

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	0.238
43	44.2	66.09	67	10.92	3.30	0.542
24	37.5	63.38	64	10.20	2.92	0.875
			normal	diffuse	focal	variegated
Pattern (N=48)		37.5	25.0	22.9	14.6	
Pattern (N=24)		58.3	20.8	16.7	4.2	
Εξίσωση ευθείας		$x = 0.25y$				

Table 6.37 Δημογραφικά WTSP – serum-M

Στο πρώτο ζεύγος, η μόνη σημαντική διαφορά από το αρχικό δείγμα είναι το μικρότερο ποσοστό ανδρών.

Στο δεύτερο παρατηρείται πολύ μικρό ποσοστό ανδρών και σχετικά μικρότερες ηλικίες ασθενών.

Στο τρίτο παρατηρείται μεγάλο ποσοστό ασθενών με φυσιολογικό πρότυπο της MRI και πολύ μικρό ποσοστό ασθενών με μικροεστιακό πρότυπο, σχετικά μικρότερες ηλικίες ασθενών, καθώς και μικρότερο ποσοστό ανδρών.

- ❖ Στη συνέχεια, παρατίθενται πίνακες ζευγών, όπου το αντίστοιχο υποσύνολο παρουσιάζει μεγαλύτερη μέση τιμή σταδίου ασθένειας από ολόκληρο το δείγμα.

TMSP – ANGI/ANG2

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	0.235
43	44.2	67.63	68	10.57	3.30	0.363
24	37.5	68.75	70	9.98	3.92	0.843
			normal	diffuse	focal	variegated
Pattern (N=48)		37.5	25.0	22.9	14.6	

Pattern (N=24)	37.5	29.2	20.8	12.5
Εξίσωση ευθείας	$x = 2.33y + 10$			

Table 6.38 Δημογραφικά TMSP – ANG1/ANG2

Το ζεύγος αυτό παρουσιάζει τη μεγαλύτερη μέση τιμή σταδίου ασθένειας που βρέθηκε. Επίσης, αντιπροσωπεύει υποσύνολο του αρχικού δείγματος με μεγαλύτερο ποσοστό γυναικών και μεγαλύτερη μέση ηλικία με μικρή τυπική απόκλιση.

TTPK – serum Ca

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	0.046
43	44.2	65.74	66	11.87	3.47	-0.045
24	50.0	63.71	64.5	14.07	3.88	-0.698
			normal	diffuse	focal	variegated
Pattern (N=48)		37.5	25.0	22.9	14.6	
Pattern (N=24)		25.0	29.2	33.3	12.5	
Εξίσωση ευθείας	$x = -30y + 325$					

Table 6.39 Δημογραφικά TTPK – serum Ca

Παρατηρείται η δεύτερη μεγαλύτερη μέση τιμή σταδίου ασθένειας, χωρίς κάποια άλλη ιδιαίτερη αλλαγή δημογραφικού χαρακτηριστικού. Η μεγάλη τυπική απόκλιση δείχνει ακριβώς ότι δεν έχει μειωθεί ιδιαίτερα το εύρος των ηλικιών σε σχέση με το αρχικό δείγμα των 48 ασθενών.

Επίσης, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι, για το συγκεκριμένο ζεύγος παραμέτρων, δεν έχει επιτευχθεί ιδιαίτερα υψηλός συντελεστής συσχέτισης Pearson σε σχέση με τα υπόλοιπα ζεύγη. Συνήθως επιτυγχάνεται συντελεστής μεγαλύτερος του 0.8, εδώ όμως αγγίζει οριακά το 0.7 (κατ' απόλυτη τιμή). Η σημασία αυτού του γεγονότος εξηγείται στον αντίστοιχο αλγόριθμο στο κεφάλαιο σχεδιασμού της συμβουλευτικής εφαρμογής.

TMSP – VEGF

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	-0.049
43	48.8	67.14	67	10.24	3.40	-0.235
24	54.2	67.46	68.5	9.51	3.79	-0.704
			normal	diffuse	focal	variegated
Pattern (N=48)		37.5	25.0	22.9	14.6	
Pattern (N=24)		33.3	29.2	16.7	20.8	
Εξίσωση ευθείας	$x = -0.1y + 70$					

Table 6.40 Δημογραφικά TMSP – VEGF

Στο ζεύγος αυτό παρατηρείται πάλι σχετικά μικρός συντελεστής συσχέτισης Pearson, με μεγάλη μέση τιμή σταδίου ασθένειας και μεγαλύτερο ποσοστό ανδρών σε σχέση με ολόκληρο το δείγμα.

TMSP – ANG-1

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	0.135
43	44.2	66.53	67	11.24	3.28	0.397
24	37.5	67.25	67.5	12.03	3.71	0.785
			normal	diffuse	focal	variegated
Pattern (N=48)		37.5	25.0	22.9	14.6	
Pattern (N=24)		29.2	33.3	20.8	16.7	
Εξίσωση ευθείας	$x = 8 * 10^{-4}y + 10$					

Table 6.41 Δημογραφικά TMSP – ANG-1

WIN – serum Ca

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	-0.039
43	48.8	65.21	65	11.35	3.28	0.064
24	54.2	63.83	64	13.40	3.71	0.734
			normal	diffuse	focal	variegated
Pattern (N=48)		37.5	25.0	22.9	14.6	
Pattern (N=24)		33.3	20.8	33.3	12.5	
Εξίσωση ευθείας	$x = 30y - 255$					

Table 6.42 Δημογραφικά WIN – serum Ca

Στους δύο παραπάνω πίνακες παρατηρείται ίδια μέση τιμή σταδίου ασθένειας, όμως παρουσιάζουν αρκετές διαφορές στα υπόλοιπα χαρακτηριστικά τους τα δύο υποσύνολα. Στο πρώτο οι ασθενείς χαρακτηρίζονται από μικρότερο ποσοστό ανδρών και μεγαλύτερο ποσοστό διάχυτου προτύπου της MRI. Στο δεύτερο παρατηρείται μεγάλο ποσοστό ανδρών, μικρότερη μέση ηλικία (με μεγάλη τυπική απόκλιση) και μεγαλύτερο ποσοστό εστιακού προτύπου σε σχέση με το αρχικό δείγμα.

EMAX – serum Ca

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	0.005
43	46.5	65.79	66	12.00	3.37	-0.036
24	45.8	65.96	70	12.08	3.63	0.595
			normal	diffuse	focal	variegated
Pattern (N=48)		37.5	25.0	22.9	14.6	
Pattern (N=24)		25.0	20.8	41.7	12.5	
Εξίσωση ευθείας	$x = 1000y - 8600$					

Table 6.43 Δημογραφικά EMAX – serum Ca

Εδώ παρατηρείται ότι η υψηλή μέση τιμή σταδίου ασθένειας συνοδεύεται από υψηλή διάμεσο ηλικίας, αλλά χαμηλές ακραίες τιμές (εξ ου και η χαμηλή μέση τιμή), πολύ μικρό συντελεστή Pearson για τα δεδομένα της αφαίρεσης του 50% του δείγματος, καθώς και από ιδιαίτερα μεγάλο ποσοστό ασθενών με εστιακό πρότυπο της MRI.

TMSP – serum Ca

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	-0.018
43	46.5	64.65	64	11.44	3.42	-0.164
24	40.0	63.64	63	12.22	3.56	-0.630
			normal	diffuse	focal	variegated
Pattern (N=48)		37.5	25.0	22.9	14.6	
Pattern (N=24)		32.0	24.0	36.0	8.0	
Εξίσωση ευθείας	$x = -25y + 272.5$					

Table 6.44 Δημογραφικά TMSP – serum Ca

Στο ζεύγος αυτό ο μέγιστος συντελεστής συσχέτισης Pearson που επιτεύχθηκε είναι αρκετά μικρός, όμως έχει ενδιαφέροντα αποτελέσματα. Η μέση τιμή σταδίου ασθένειας είναι μεγάλη, η μέση ηλικία των ασθενών είναι μικρότερη από το αρχικό δείγμα και το ποσοστό των ασθενών με εστιακό πρότυπο της MRI είναι αρκετά μεγάλο.

WIN – VEGF

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	0.111
43	48.8	66.37	67	11.32	3.30	0.257
24	50.0	68.54	69.5	10.32	3.54	0.844
			normal	diffuse	focal	variegated
Pattern (N=48)		37.5	25.0	22.9	14.6	
Pattern (N=24)		50.0	29.2	12.5	8.3	
Εξίσωση ευθείας	$x = 0.067y$					

Table 6.45 Δημογραφικά WIN – VEGF**WTSP – VEGF**

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	0.033
43	48.8	66.58	67	10.84	3.33	0.376
24	58.3	67.00	68	10.27	3.54	0.925
			normal	diffuse	focal	variegated

Pattern (N=48)	37.5	25.0	22.9	14.6
Pattern (N=24)	50.0	16.7	20.8	12.5
Εξίσωση ευθείας	$x = 10^{-3}y$			

Table 6.46 Δημογραφικά WTSP – VEGF

TMSP – ANG-2

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	-0.240
43	46.5	66.07	66	10.51	3.33	-0.473
24	33.3	67.92	70.5	10.85	3.54	-0.654
			normal	diffuse	focal	variegated
Pattern (N=48)		37.5		25.0	22.9	14.6
Pattern (N=24)		41.7		20.8	20.8	16.7
Εξίσωση ευθείας	$x = -0.032y + 128$					

Table 6.47 Δημογραφικά TMSP – ANG-2

Οι παραπάνω τρεις πίνακες παρουσιάζουν τη μικρότερη μέση τιμή σταδίου ασθένειας που θεωρούμε στατιστικά σημαντική ως μεγαλύτερη της αντίστοιχης τιμής ολόκληρου του δείγματος.

Στους πρώτους δύο παρατηρούνται παρόμοια χαρακτηριστικά, μιας και είναι οι παράμετροι WIN και WTSP (WIN/TMSP) με την ίδια αγγειογενετική παράμετρο (VEGF). Η μέση ηλικία των ασθενών είναι σχετικά αυξημένη, όπως και το ποσοστό των ασθενών με φυσιολογικό πρότυπο της MRI. Στο ζεύγος WIN-VEGF παρατηρείται, επίσης, μικρό ποσοστό ασθενών με εστιακό πρότυπο. Στο ζεύγος WTSP-VEGF είναι αρκετά μικρό το ποσοστό ασθενών με διάχυτο πρότυπο, καθώς και το ποσοστό των ανδρών.

Στον τρίτο πίνακα παρατηρείται πολύ μικρό ποσοστό ανδρών, καθώς και μεγάλη διάμεσο ηλικιών των ασθενών του συγκεκριμένου υποσυνόλου του αρχικού δείγματος.

TMSP – ποσοστό διήθησης μυελού %

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	-0.231
43	46.5	66.07	67	11.67	3.33	-0.479
24	50.0	66.71	66.5	10.54	3.29	-0.911
			normal	diffuse	focal	variegated
Pattern (N=48)		37.5		25.0	22.9	14.6
Pattern (N=24)		33.3		45.8	12.5	8.3
Εξίσωση ευθείας	$x = -0.25y + 50$					

Table 6.48 Δημογραφικά TMSP – mf%

Στον τελευταίο πίνακα που παρατίθεται σε αυτό το μέρος της εργασίας παρατηρείται το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με διάχυτο πρότυπο της MRI που βρέθηκε σε όλα τα ερευνηθέντα ζεύγη παραμέτρων. Αυτό, δυστυχώς, δεν συνοδεύεται από άλλη στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με το αρχικό δείγμα.

6.3.4 Συμπεράσματα

Τελικά, παρατηρείται ότι είναι πολύ πιο σύνηθες να υπάρχει αρκετά μικρότερη μέση τιμή σταδίου ασθένειας, παρά αρκετά μεγαλύτερη. Γι' αυτό, άλλωστε, παρατέθηκαν οι πίνακες των ζευγών που είχαν *stage mean* < 2.93, δηλαδή μικρότερη από την αντίστοιχη τιμή όλου του δείγματος των 48 ασθενών κατά 0.4 μονάδες, ενώ όσον αφορά τη μεγαλύτερη μέση τιμή, παρουσιάστηκαν όσα ζεύγη είχαν *stage mean* > 3.53, δηλαδή μεγαλύτερη από την αντίστοιχη τιμή όλου του δείγματος των 48 ασθενών κατά 0.2 μονάδες μόνο. Μεγαλύτερη μέση τιμή κατά 0.4 μονάδες έχουν μόνο 3 ζεύγη, ενώ μικρότερη κατά τις ίδιες μονάδες έχουν 12 ζεύγη (4 φορές περισσότερα).

Επίσης, παρατηρήθηκε ότι 4 από τα 6 ζεύγη της εργαστηριακής παραμέτρου ασβέστιο ορού (serum Ca) με τις παραμέτρους της DCE-MRI παρουσίασαν σημαντική αύξηση στη μέση τιμή σταδίου ασθένειας μετά την 50% αφαίρεση, σε σχέση με το αρχικό δείγμα. Κάτι παρόμοιο παρατηρείται και για την παράμετρο TMSF, της οποίας 5 ζεύγη παρουσίασαν σημαντική υψηλή μέση τιμή σταδίου ασθένειας, ενώ κανένα δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική χαμηλή τιμή. Όσον αφορά τις μικρότερες μέσες τιμές σταδίου ασθένειας, δεν παρατηρήθηκε κάτι παρόμοιο.

Ακόμη, στις περισσότερες περιπτώσεις μεγαλύτερης μέσης τιμής σταδίου ασθένειας, παρατηρείται και μειωμένο ποσοστό φυσιολογικού προτύπου της MRI. Αντίθετα, στις περισσότερες περιπτώσεις μικρότερης μέσης τιμής σταδίου ασθένειας, παρατηρείται αυξημένο ποσοστό φυσιολογικού προτύπου της MRI. Το γεγονός αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα, το οποίο έχει ήδη εκφραστεί σε ένα βαθμό από την ιατρική κοινότητα και έχει φανεί και στο κεφάλαιο περιγραφής του διαθέσιμου δείγματος, ότι το φυσιολογικό πρότυπο της MRI συνδέεται με πιο πρώιμα στάδια της νόσου.

Αντίστοιχο συμπέρασμα για τα άλλα τρία πρότυπα δεν μπορεί να εξαχθεί με ασφάλεια. Το μόνο που μπορεί να σημειωθεί, με επιφύλαξη, είναι ότι για μικρότερη μέση τιμή σταδίου ασθένειας είναι μεγάλη η πιθανότητα να παρατηρηθεί μικρότερο ποσοστό διάχυτου ή/και εστιακού προτύπου της MRI. Αυτό δικαιολογείται, αφού τα συγκεκριμένα πρότυπα συνδέονται με βαρύτερα στάδια της νόσου.

Όπως προαναφέρθηκε, τα παραπάνω αποτελέσματα δεν μπορούν εύκολα να χρησιμοποιηθούν από άνθρωπο για τη γρήγορη εξαγωγή συμπερασμάτων παρατηρώντας την εικόνα ενός νέου ασθενούς. Όμως, μπορούν να χρησιμοποιηθούν από υπολογιστικό σύστημα μέσω κατάλληλου αλγόριθμου. Ο αλγόριθμος που χρησιμοποιεί τα αποτελέσματα του μέρους αυτού της στατιστικής ανάλυσης για να εξάγει συμβουλευτικές προτάσεις στον θεράποντα ιατρό περιγράφεται στο κεφάλαιο του σχεδιασμού της συμβουλευτικής εφαρμογής.

7 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ

7.1 Εισαγωγή

7.1.1 Η Τεχνολογία Λογισμικού

Ο εικοστός πρώτος αιώνας, ως αποκορύφωμα της Ψηφιακής Επανάστασης, χαρακτηρίζεται από μια υπερπληθώρα εφαρμογών λογισμικού, που συμμετέχουν σε κάθε πτυχή της προσωπικής και επαγγελματικής ζωής. Έτσι, ο μέσος πολίτης μιας αναπτυγμένης χώρας, ανεξαρτήτως εξοικείωσης με τις νέες τεχνολογίες, καλείται σε καθημερινή βάση να χειριστεί διαδικτυακά ή άλλα πληροφοριακά συστήματα, προκειμένου να εξυπηρετηθεί μέσω υπηρεσιών ρουτίνας, όπως είναι η εξόφληση ενός λογαριασμού ή μία συνδιαλλαγή σε αυτόματο μηχάνημα ανάληψης μετρητών, αλλά και σε προσωπικό επίπεδο, μέσω π.χ. ηλεκτρονικής αλληλογραφίας και κοινωνικών δικτύων. Η συχνή αυτή επαφή συνεπάγεται μία συνειδητή ή ασυνείδητη αύξηση των απαιτήσεων των καταναλωτών απέναντι στα προϊόντα λογισμικού που χρησιμοποιούν. Οι απαιτήσεις αυτές σχετίζονται τόσο με τη λειτουργικότητα όσο και με την ευχρηστία και το αισθητικό αποτέλεσμα της εφαρμογής.

Είναι λοιπόν σαφές ότι η ευθύνη του δημιουργού λογισμικού στο σημείο αυτό είναι μεγάλη. Μία από τις μεγαλύτερες παγίδες για ένα νέο προγραμματιστή αποτελεί ο ενθουσιασμός από μία καινούρια ιδέα και η τάση προς αποφυγή της θεωρίας, που μπορούν να τον παρασύρουν και να τον οδηγήσουν σε μία άτακτη συγγραφή κώδικα, χωρίς κεντρικό άξονα και συνοχή. Προκύπτει συνεπώς επιτακτική η ανάγκη ενός προσεκτικού σχεδιασμού του συστήματος λογισμικού που καλείται κανείς να υλοποιήσει, προκειμένου να εξασφαλιστεί η λειτουργικότητα και βιωσιμότητα της τελικής εφαρμογής. Την ανάγκη αυτή έρχεται να καλύψει το πεδίο της Τεχνολογίας Λογισμικού.

Σύμφωνα με την ΙΕΕΕ, η Τεχνολογία Λογισμικού αποτελεί τον τομέα που πραγματεύεται τεχνικές, μεθοδολογίες, πρακτικές και εργαλεία για τη συστηματική, μεθοδική και ποσοτικοποιημένη προδιαγραφή, σχεδίαση, υλοποίηση, έλεγχο, και συντήρηση συστημάτων λογισμικού υψηλής ποιότητας και εντός δεδομένου προϋπολογισμού και χρόνου εκτέλεσης. Η Τεχνολογία Λογισμικού είναι μια πολυεπίπεδη τεχνολογία, που στηρίζεται στην οργάνωση και δίνει έμφαση στην υψηλή ποιότητα. Όπως φαίνεται και στο ακόλουθο σχήμα, βασίζεται στο επίπεδο της διαδικασίας, το οποίο καθορίζει το πλαίσιο το απαιτείται για την αποτελεσματικότητα της τεχνολογίας λογισμικού. Ακολουθούν οι μέθοδοι, που παρέχουν την τεχνική ανάπτυξης λογισμικού και περιλαμβάνουν δραστηριότητες μοντελοποίησης και άλλες περιγραφικές τεχνικές. Τέλος, τα εργαλεία αποτελούν αυτοματοποιημένα συστήματα υποστήριξης για τη διαδικασία και τις μεθόδους.



Figure 7.1 Η δομή της Τεχνολογίας Λογισμικού

Η Τεχνολογία Λογισμικού αναπόφευκτα περιλαμβάνει το πεδίο της Αλληλεπίδρασης Ανθρώπου-Μηχανής (Human-Computer Interaction). Το επιστημονικό πεδίο Αλληλεπίδραση (ή Επικοινωνία) Ανθρώπου-Υπολογιστή μελετά την αλληλεπίδραση του ανθρώπου με τους υπολογιστές, με έμφαση στο σχεδιασμό, ανάπτυξη και αξιολόγηση διαδραστικών υπολογιστικών συστημάτων (interactive computer systems), δηλαδή συστημάτων που αλληλεπιδρούν σε μεγάλο βαθμό με τους χρήστες τους. Για το σκοπό αυτό απαιτείται η σύγκλιση διαφορετικών περιοχών, συχνά αρκετά διαφορετικών μεταξύ τους, όπως για παράδειγμα της Πληροφορικής, της Γνωστικής Ψυχολογίας, της Κοινωνικής Ψυχολογίας, της Εργονομίας, της Τεχνητής και Υπολογιστικής Νοημοσύνης και της Γραφικής.

7.1.2 Στόχος της Συμβουλευτικής Εφαρμογής

Ο στόχος της συμβουλευτικής εφαρμογής είναι να χρησιμοποιήσει με κατάλληλους πρωτότυπους αλγορίθμους τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης που παρουσιάστηκε παραπάνω και να εξάγει συμβουλευτικά ένα Πρότυπο της MRI και ένα Στάδιο ασθένειας. Τα αποτελέσματα αυτά θα είναι τα πιθανότερα για τον συγκεκριμένο ασθενή, του οποίου τα στοιχεία εισήγαγε ο χρήστης.

Επίσης, έχει τη δυνατότητα, εφόσον το επιθυμεί ο χρήστης, να υπολογίσει τα όρια των πιθανότερων τιμών των αγγειογενετικών και εργαστηριακών παραμέτρων του ασθενούς, χρησιμοποιώντας μόνο τις παραμέτρους της DCE-MRI. Τα όρια αυτά, αφού υπολογιστούν, είναι δυνατόν, πάλι μόνο αν το επιθυμεί ο χρήστης, να χρησιμοποιηθούν στην εύρεση προτύπου και σταδίου ασθένειας, σε περίπτωση που είναι άγνωστες οι πραγματικές τιμές κάποιων αγγειογενετικών ή/και εργαστηριακών παραμέτρων. Με τον τρόπο αυτό, βελτιώνεται σημαντικά το αποτέλεσμα της διαδικασίας.

Να σημειωθεί ότι η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων της εφαρμογής είναι περιορισμένη λόγω μικρού διαθέσιμου δείγματος ασθενών κατά τη στατιστική ανάλυση, καθώς και έλλειψης δοκιμαστικού δείγματος (testing sample) κατά το σχεδιασμό της εφαρμογής.

Ακολουθεί παρουσίαση των πρωτότυπων αλγορίθμων που θα χρησιμοποιεί η Συμβουλευτική Εφαρμογή.

7.2 Αλγόριθμοι

Ακολουθεί διάγραμμα ροής για γραφική παρουσίαση των εισόδων και εξόδων της συμβουλευτικής εφαρμογής, καθώς και της διαδικασίας που ακολουθεί για εξαγωγή αποτελεσμάτων. Ύστερα, αναλύονται οι κατάλληλοι πρωτότυποι αλγόριθμοι που θα χρησιμοποιεί η εφαρμογή για την εξαγωγή αποτελεσμάτων.

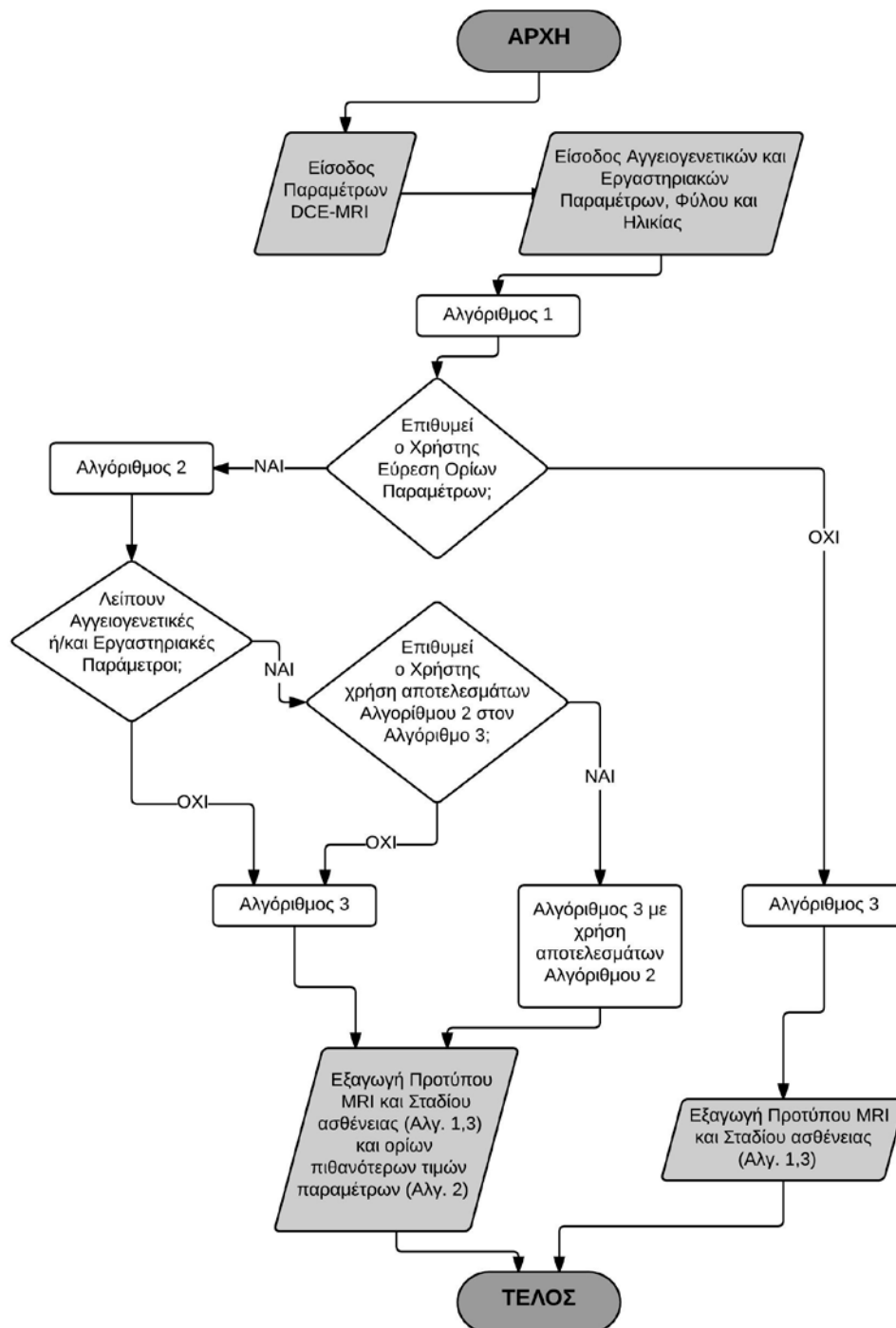


Figure 7.2 Διάγραμμα ροής – Είσοδοι, διαδικασία και έξοδοι εφαρμογής

Οι αλγόριθμοι που χρησιμοποιούνται είναι τρεις. Ο πρώτος υπολογίζει πιθανότερο πρότυπο (pattern) της μαγνητικής τομογραφίας και στάδιο της ασθένειας κάνοντας χρήση των αποτελεσμάτων του μέρους 2 της στατιστικής ανάλυσης, δηλαδή των στατιστικών μεγεθών των 6 παραμέτρων της DCE-MRI στο σύνολο των ασθενών και σε σχέση με το πρότυπο και το στάδιο της ασθένειάς τους.

Ο δεύτερος αλγόριθμος χρησιμοποιεί τα αποτελέσματα του μέρους 1 της στατιστικής ανάλυσης, δηλαδή τους δείκτες συσχέτισης Pearson μεταξύ των ζευγών των παραμέτρων της DCE-MRI με τις αγγειογενετικές και τις εργαστηριακές παραμέτρους. Για την ακρίβεια, χρησιμοποιεί τους δείκτες που έχουν παρουσιαστεί ύστερα από την αφαίρεση του 10% του δείγματος των ασθενών, γιατί, όπως εξήγησα και στο αντίστοιχο κεφάλαιο, εκείνοι είναι πιο κοντά στην πραγματικότητα, αφού έχουν αφαιρεθεί οι εκάστοτε ακραίες τιμές. Χρησιμοποιείται όταν λείπουν τιμές κάποιων αγγειογενετικών ή/και εργαστηριακών παραμέτρων για τον συγκεκριμένο ασθενή. Με τους δείκτες αυτούς, λοιπόν, υπολογίζει ένα εύρος τιμών στο οποίο είναι πιθανότερο να βρίσκεται η τιμή της άγνωστης παραμέτρου. Έτσι, μπορεί ο θεράπων ιατρός να έχει μια ιδέα για το εύρος τιμών άγνωστων, μέχρι στιγμής, παραμέτρων του ασθενούς, αλλά και να είναι δυνατόν να εκτελεστεί ο τρίτος αλγόριθμος, ο οποίος χρησιμοποιεί και τις 18 παραμέτρους με τις οποίες ασχοληθήκαμε σε αυτή την εργασία.

Ο τρίτος αλγόριθμος, λοιπόν, χρησιμοποιεί τα αποτελέσματα του μέρους 3 της στατιστικής ανάλυσης για να υπολογίσει πιθανότερο πρότυπο (pattern) της μαγνητικής τομογραφίας και στάδιο της ασθένειας. Συνεπώς, μπορεί να εξαχθεί στο χρήστη διπλό αποτέλεσμα για τα ίδια μεγέθη, υπολογισμένο με δύο διαφορετικούς τρόπους. Επίσης, μπορεί να χρησιμοποιήσει κατάλληλα τα αποτελέσματα του δεύτερου αλγόριθμου σε περίπτωση που είναι άγνωστες οι τιμές κάποιων αγγειογενετικών ή εργαστηριακών παραμέτρων και μόνο αν ο επιθυμεί ο χρήστης.

7.2.1 Αλγόριθμος 1: Εύρεση πιθανότερου προτύπου MRI και σταδίου ασθένειας μόνο με τις παραμέτρους της DCE-MRI

Ο πρώτος αλγόριθμος της εφαρμογής έχει στόχο να εξαγάγει πιθανότερο πρότυπο και στάδιο ασθένειας για τον ασθενή με τη συγκεκριμένη καμπύλη DCE-MRI. Για να το πετύχει αυτό, χρησιμοποιεί τα αποτελέσματα του μέρους 2 της στατιστικής ανάλυσης που παρουσιάστηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο.

Χρησιμοποιεί λοιπόν από τους πίνακες της κάθε παραμέτρου με το πρότυπο και το στάδιο της ασθένειας τα εξής στοιχεία:

STATISTIC	ABBREVIATION
Total values	N
Maximum value	max
75 th percentile	p75
Median value	med
25 th percentile	p25

Minimum value	min
---------------	-----

Table 7.1 Στατιστικά μεγέθη για Αλγόριθμο 1

Στη συνέχεια τοποθετεί την τιμή της παραμέτρου σε σχέση με τις τιμές των παραπάνω στατιστικών μεγεθών και υπολογίζει ένα νέο μέγεθος.

Ας ασχοληθούμε πρώτα με την προσπάθεια εύρεσης του πιθανότερου προτύπου MRI του ασθενή του οποίου τα στοιχεία εισήγαγε ο χρήστης. Έχουμε 6 παραμέτρους της καμπύλης και 4 πρότυπα. Για κάθε πρότυπο θα υπολογίσουμε 6 τιμές του ίδιου μεγέθους και ύστερα θα τις αθροίσουμε. Έτσι, θα καταλήξουμε να έχουμε 4 συγκρίσιμες τιμές για τα 4 πρότυπα.

Το μέγεθος που θα υπολογίσουμε συνολικά 24 φορές δείχνει πόσο πιθανό είναι να ανήκει η τιμή μιας παραμέτρου στο κάθε 25% του καθενός από τα 4 πρότυπα. Ορίζουμε λοιπόν το ακόλουθο μέγεθος:

$$c_{i,j} = \frac{N_j/4}{x - y}$$

$i \in [1,6]$ και αντιπροσωπεύει την παράμετρο της καμπύλης

$j \in [N, D, F, V]$ είναι το πρότυπο (pattern) της MRI

x και y είναι καθεμία εκ των $[\max, p75, \text{med}, p25, \min]$, με $x > y$ και δείχνουν μέσα σε ποιο διάστημα ανήκει η τιμή της εκάστοτε παραμέτρου.

N_j είναι το σύνολο των παρατηρήσεων που ανήκουν στο πρότυπο j .

Το νόημα της εξίσωσης αυτής είναι να φανεί πόσο πιθανό είναι να βρίσκεται η τιμή μιας παραμέτρου του νέου ασθενή σε κάποιο διάστημα του κάθε προτύπου. Αν είχαν εντελώς ξεχωριστά όρια τα 4 πρότυπα είναι προφανές ότι δεν θα χρειαζόταν τέτοιος υπολογισμός και απλά θα βλέπαμε κάθε φορά πού ανήκει η κάθε νέα τιμή. Όμως, από τη στιγμή που υπάρχουν κοινές τιμές, πρέπει να υπολογιστεί με διαφορετικό τρόπο το πιθανότερο πρότυπο.

Η σκέψη πίσω από αυτό τον τρόπο φαίνεται στο επόμενο σχήμα.

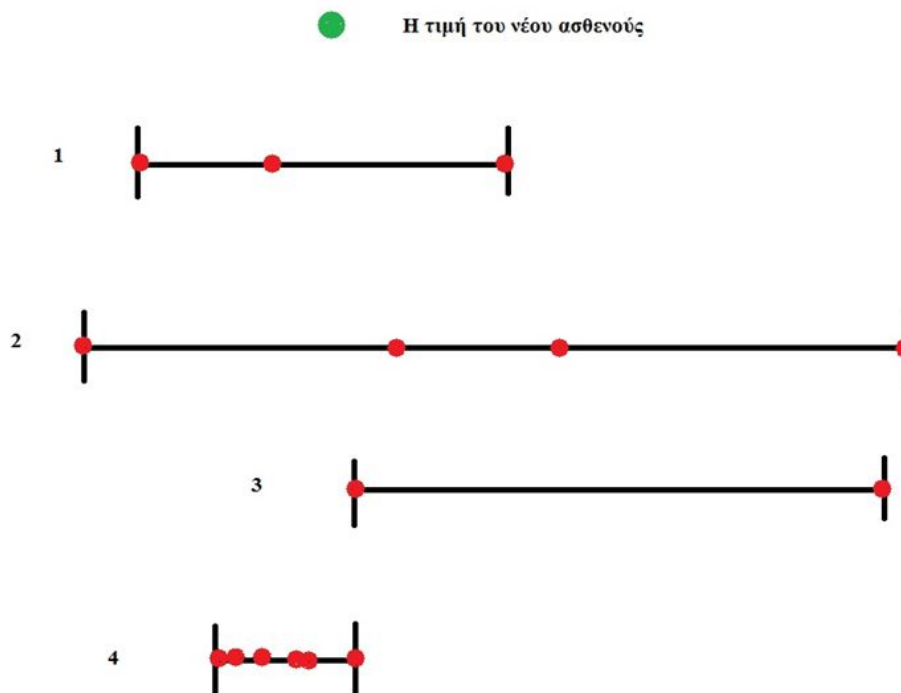


Figure 7.3 Παράδειγμα κατανομής παρατηρήσεων ανά quartile προτύπου

Έστω ότι έχουμε αυτά τα 4 πρότυπα (1,2,3,4) το καθένα με τις παρατηρήσεις που περιέχουν (κόκκινες κουκίδες). Καλούμαστε να σκεφτούμε σε ποιο πρότυπο είναι πιο πιθανό να ανήκει η εισαχθείσα παρατήρηση (πράσινη κουκίδα). Το προφανές είναι να πούμε στο πρότυπο 4, μιας και έχει τις περισσότερες παρατηρήσεις συμπυκνωμένες στο μικρότερο χώρο, σε σχέση με τα άλλα 3 πρότυπα.

Αυτό που μας φαίνεται προφανές με το μάτι, μεταφέρεται αλγοριθμικά στον υπολογιστή με την εξίσωση που διατυπώθηκε παραπάνω. Η ποσότητα $(x-y)$ δείχνει αυτά τα όρια του ενός τετάρτου στο οποίο ανήκει η νέα τιμή για κάθε πρότυπο και η ποσότητα $N/4$ δείχνει πόσες παρατηρήσεις ανήκουν στα όρια αυτά για κάθε πρότυπο.

Παρατηρούμε ότι όσο μικρότερα τα όρια και όσο μεγαλύτερο το πλήθος των παρατηρήσεων που περικλείουν, τόσο μεγαλύτερη η ποσότητα c . Επίσης, αν μία νέα τιμή είναι εντελώς εκτός εύρους των παρατηρήσεων ενός προτύπου, τότε έχουμε $N = 0$, οπότε και $c = 0$.

Θα μπορούσαμε για λόγους απλότητας να διαιρέσουμε το μισό του εύρους κάθε προτύπου με το μισό των παρατηρήσεων που ανήκουν σε αυτό ή ακόμα και όλο το εύρος κάθε προτύπου με όλες τις παρατηρήσεις του, όμως το αποτέλεσμα είναι σαφώς καλύτερο με τα τέταρτα (quartiles) των προτύπων, γεγονός που φαίνεται εύκολα από το πόσο άνισα είναι κατανεμημένα τα 4 τέταρτα των κουτιών των προτύπων στα περισσότερα boxplots.

Επίσης, είναι πιθανό σε κάποιο τέταρτο σχεδόν όλες οι παρατηρήσεις να είναι συγκεντρωμένες σε ένα σημείο. Στην πραγματικότητα όμως, δεν μπορούμε να γνωρίζουμε ακριβώς πού είναι η κάθε παρατήρηση, οπότε κάνουμε την παραδοχή ότι είναι ισοκατανεμημένα και χρησιμοποιούμε το $N/4$ για το 25% των παρατηρήσεων (ένα quartile).

Αφού υπολογίσουμε τις 24 τιμές των $c_{i,j}$, υπολογίζουμε για κάθε πρότυπο j το άθροισμα των $c_{i,j}$ για $i = 1..6$ και έχουμε το παρακάτω μέγεθος:

$$C_j = \sum_{i=1}^6 c_{i,j}$$

,όπου $j \in [N, D, F, V]$

Έτσι, καταλήγουμε με 4 μεγέθη C_N, C_D, C_F, C_V , που το καθένα αντιπροσωπεύει ένα πρότυπο της MRI (Normal, Diffuse, Focal, Variegated). Το μεγαλύτερο από αυτά τα 4 μεγέθη είναι εκείνο που θα εξαχθεί ως αποτέλεσμα στο χρήστη.

Ακριβώς η ίδια διαδικασία ακολουθείται και για την εξαγωγή πιθανότερου σταδίου της ασθένειας, μόνο που η μεταβλητή j λαμβάνει τιμές από 1 έως 5, αφού έχουμε 5 διαφορετικά στάδια της ασθένειας.

Τέλος, να σημειωθεί ότι αυτός ο αλγόριθμος προέκυψε από τη συγκεκριμένη στατιστική ανάλυση με το συγκεκριμένο δείγμα ασθενών και δεν ήταν δυνατόν να δοκιμαστεί γιατί το δείγμα ήταν πολύ μικρό για να αφαιρεθούν ασθενείς για λόγους δοκιμής και επαλήθευσης.

7.2.2 Μελέτη Εφαρμογής – Case Study

Για να γίνει καλύτερα κατανοητός ο παραπάνω αλγόριθμος περιγράφεται ένα παράδειγμα με το WIN. Ακολουθούν οι πίνακες του WIN με τα πρότυπα από το μέρος 2 της στατιστικής ανάλυσης, καθώς και το αντίστοιχο θηκόγραμμα.

WIN – PATTERN					
case	all	normal	diffuse	focal	variegated
N	56	24	15	11	6
mean	22.37	7.87	29.51	43.91	22.99
std. dev.	25.54	10.62	29.10	29.70	18.36
range	110.56	51.32	95.55	105.27	50.62
max	111.69	52.66	96.68	111.69	52.65
p75	30.44	8.56	43.13	61.87	36.22
median	15.30	4.56	17.76	41.90	22.99
p25	4.18	2.70	9.12	22.38	5.43
min	1.13	1.33	1.13	6.42	2.03

Table 7.2 Στατιστικά WIN με Πρότυπο

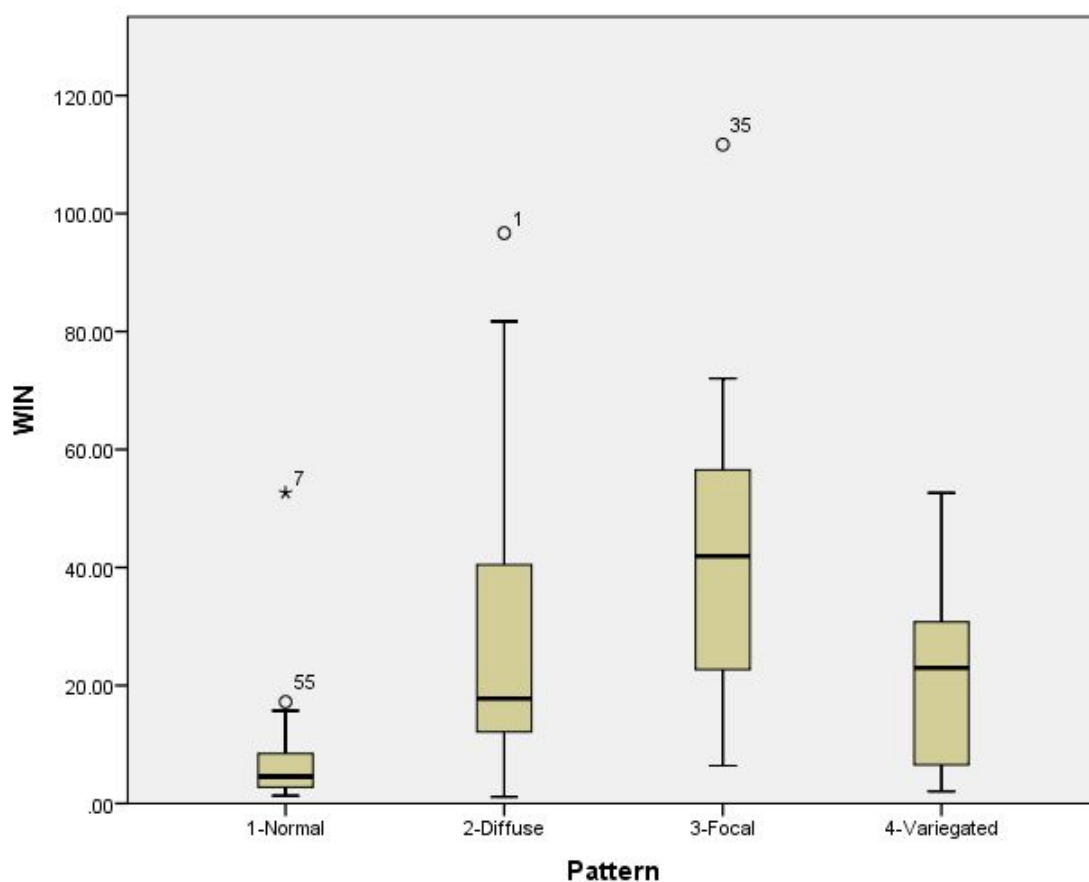


Figure 7.4 Θηκόγραμμα WIN με Πρότυπο

Έστω ότι ο ασθενής του οποίου τα στοιχεία εισήγαγε ο χρήστης έχει τιμή της παραμέτρου $WIN = 6$. Υπολογίζονται, λοιπόν, οι 4 τιμές $c_{1,j}$ για τα 4 πρότυπα της MRI.

Πρώτα ελέγχεται για κάθε πρότυπο μέσα σε ποιο τέταρτο ανήκει η τιμή 6. Για το φυσιολογικό πρότυπο είναι ανάμεσα στο median και στο p75, για το διάχυτο ανάμεσα στα min και p25, στο εστιακό είναι εκτός εύρους (μικρότερο από το min) και για το μικροεστιακό είναι ανάμεσα στα p25 και median.

Συνεπώς, ισχύει:

$$c_{1,N} = \frac{24/4}{8.56 - 4.56} = 1.5$$

$$c_{1,D} = \frac{15/4}{9.12 - 1.13} = 0.469$$

$$c_{1,F} = 0$$

$$c_{1,V} = \frac{6/4}{22.99 - 5.43} = 0.085$$

Φαίνεται ξεκάθαρα ότι είναι πιο πιθανό να ανήκει στο φυσιολογικό πρότυπο, αφού η τιμή του $c_{1,N}$ είναι μεγαλύτερη από τις υπόλοιπες. Όμως, δεν αρκεί αυτό, πρέπει να υπολογιστούν με τον ίδιο τρόπο και τους αντίστοιχους πίνακες όλες οι ποσότητες $c_{i,j}$, να γίνουν τα κατάλληλα αθροίσματα και στο τέλος να εξαχθεί συμπέρασμα και να δοθεί στο χρήστη.

7.2.3 Αλγόριθμος 2: Υπολογισμός εύρους πιθανότερων τιμών αγγειογενετικών και εργαστηριακών παραμέτρων με χρήση των παραμέτρων της DCE-MRI

Μία βοηθητική λειτουργία της συμβουλευτικής εφαρμογής είναι να υπολογίζει τα όρια μέσα στα οποία είναι πιθανότερο να βρίσκονται οι τιμές των αγγειογενετικών και εργαστηριακών παραμέτρων του ασθενούς (value range), σε περίπτωση που δεν υπάρχουν ακόμα διαθέσιμα. Αυτό μπορεί να συμβαίνει επειδή δεν έχουν βγει ακόμα τα αποτελέσματα των αντίστοιχων εξετάσεων ή ακόμα και επειδή δεν έχουν πραγματοποιηθεί καν οι κατάλληλες εξετάσεις.

Με αυτό τον τρόπο μπορεί ο θεράπων ιατρός να έχει μία ιδέα των τιμών των παραμέτρων αυτών πριν βγουν τα αποτελέσματα των εξετάσεων, σε περίπτωση που είναι επείγον να κάνει γρήγορα τη διάγνωση και να αποφασίσει για τη θεραπεία. Επίσης, είναι πιθανό να μπορέσουν να αποφευχθούν κάποιες εξετάσεις οι οποίες είναι είτε αδύνατον να πραγματοποιηθούν (λόγω έλλειψης κατάλληλων νοσοκομειακών εγκαταστάσεων ή προσωπικού), είτε είναι πολύ επίπονες για τον ασθενή.

Ο αλγόριθμος για αυτή τη λειτουργία της εφαρμογής βασίζεται στους δείκτες συσχέτισης Pearson που παρουσιάστηκαν στο Μέρος 1 της στατιστικής ανάλυσης. Από όλα τα διαγράμματα διασποράς και τους αντίστοιχους δείκτες συσχέτισης Pearson παρατηρήθηκε το εξής:

Έστω το παρακάτω διάγραμμα διασποράς (scatter dot) των μεταβλητών x και y , όπου οι άξονες είναι βαθμονομημένοι με το ποσοστό του εύρους των μεταβλητών αυτών και όχι με τις πραγματικές τους τιμές. Η ευθεία που χωρίζει το διάγραμμα είναι η $x = y$ και δεν αντιπροσωπεύει τη θέση των τιμών του διαγράμματος, αλλά έχει τοποθετηθεί για λόγους παρουσίασης του αλγορίθμου.

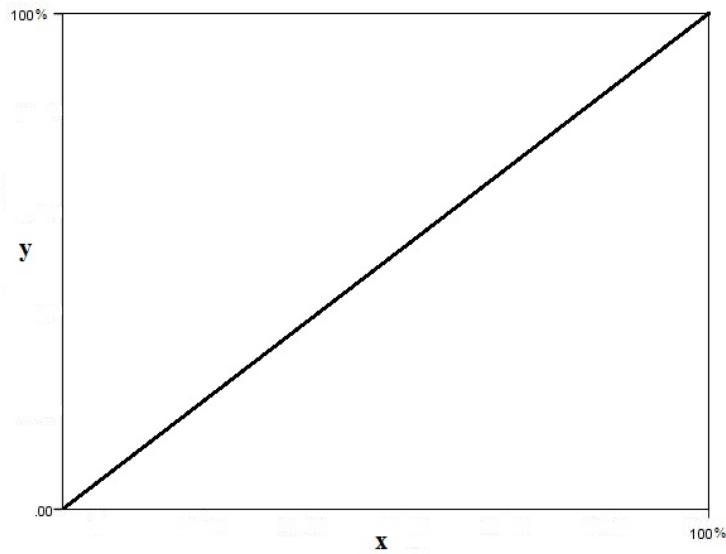


Figure 7.5 Κενό Διάγραμμα Διασποράς

Σύμφωνα με τον ορισμό του συντελεστή συσχέτισης Pearson, για $r = 0$ δεν υπάρχει καμία συσχέτιση, ενώ για $r = 1$ η συσχέτιση είναι απόλυτη, δηλαδή όλες οι τιμές στο διάγραμμα ανήκουν στην ευθεία $x = y$.

Το αντίστοιχο συμβαίνει και για $r = -1$, μόνο που αφορά την ευθεία $x = -y$. Ακολουθώς, επεξηγούνται μόνο θετικές τιμές του συντελεστή Pearson, επειδή για τις αρνητικές συμβαίνουν ακριβώς τα ίδια αλλά με διαφορετικό πρόσημο.

Συνεπώς, για $r = 0$ δεν λαμβάνεται κανένα στοιχείο για την πιθανή τιμή της μεταβλητής y για συγκεκριμένη τιμή της μεταβλητής x . Στο παρακάτω διάγραμμα παρουσιάζεται ακριβώς αυτό. Με γκριζό χρώμα σημειώνεται η περιοχή μέσα στην οποία αναμένεται να βρεθεί σημείο του πραγματικού διαγράμματος για $r = 0$.

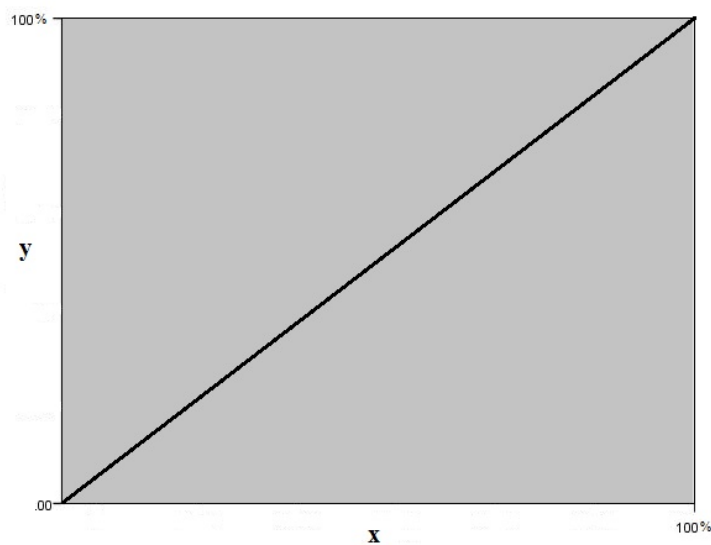


Figure 7.6 Περιοχή πιθανότερης εύρεσης σημείων ($r = 0$)

Αντίθετα, για $r = 1$ υπάρχει επακριβής πληροφόρηση για την τιμή της μεταβλητής y για συγκεκριμένη τιμή της μεταβλητής x . Το σημείο στο αντίστοιχο διάγραμμα θα ανήκει ακριβώς πάνω στην ευθεία $x = y$. Δηλαδή, αν χρωματίζονταν με γκρίζο οι περιοχές εκείνες του διαγράμματος που θα αναμενόταν να βρεθεί σημείο, θα εξαγόταν το παρακάτω αποτέλεσμα.

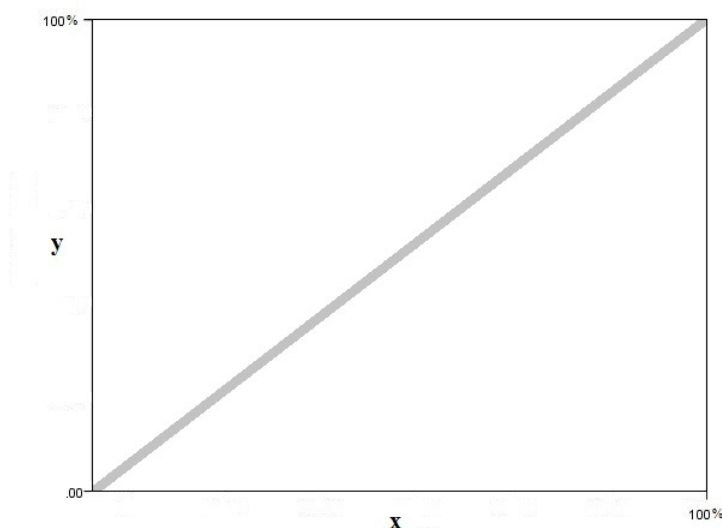


Figure 7.7 Περιοχή πιθανότερης εύρεσης σημείων ($r = 1$)

Δυστυχώς, στην παρούσα εργασία, δεν παρατηρείται πουθενά συντελεστής συσχέτισης Pearson ίσος με τη μονάδα. Σε περίπτωση, λοιπόν, που ο συντελεστής Pearson είναι κάπου ανάμεσα στο 0 και στο 1 (γεγονός που παρατηρείται τις περισσότερες φορές), είναι δυνατόν και πάλι να περιοριστεί ο χώρος του διαγράμματος διασποράς μέσα στον οποίο αναμένεται να βρεθεί σημείο.

Να σημειωθεί ότι η παρακάτω εξίσωση δεν έχει βρεθεί στη βιβλιογραφία, όμως διατυπώθηκε με μελέτη της εξίσωσης μέσω της οποίας υπολογίζεται ο συντελεστής συσχέτισης Pearson, καθώς και με δοκιμή σε πολλά αντίστοιχα διαγράμματα διασποράς.

Έστω ότι η τιμή της μεταβλητής x είναι γνωστή και εκφρασμένη σε ποσοστό του εύρους των τιμών της μεταβλητής x . Δηλαδή η τιμή x που πρέπει να αντικατασταθεί στις παρακάτω εξισώσεις υπολογίζεται με τον ακόλουθο τρόπο.

$$x = \frac{|\text{πραγματική τιμή μεταβλητής } x| - |\text{minimum value of } x|}{|\text{maximum value of } x| - |\text{minimum value of } x|}$$

Οι ελάχιστες και οι μέγιστες τιμές των 6 παραμέτρων της DCE-MRI έχουν παρουσιαστεί σε μορφή εύρους τιμών των παραμέτρων αυτών στο Μέρος 1 της Στατιστικής Ανάλυσης.

Οι απόλυτες τιμές χρησιμοποιούνται επειδή η παράμετρος WOUT λαμβάνει μη θετικές τιμές. Για αυτή την εξίσωση θεωρούμε ως μέγιστο του εύρους της

παραμέτρου WOUT εκείνη την τιμή που η απόλυτη τιμή της είναι η μέγιστη. Δηλαδή: $|maximum\ value\ of\ WOUT| = |-3| = 3$ και

$$|minimum\ value\ of\ WOUT| = |0| = 0.$$

Η μεταβλητή y , εκφρασμένη σε ποσοστό του εύρους των πραγματικών τιμών της y , αναμένεται να έχει τιμή μέσα στο παρακάτω διάστημα:

$[x - (1 - r), x + (1 - r)]$	$r > 0$
$[(1 - x) - (1 + r), (1 - x) + (1 + r)]$	$r < 0$

Table 7.3 Οι εξισώσεις υπολογισμού του εύρους των πιθανότερων τιμών των αγγειογενετικών και εργαστηριακών παραμέτρων με χρήση των παραμέτρων της DCE-MRI

Η μεταβλητή r είναι ο συντελεστής Pearson της παραμέτρου x με την y . Στη δική μας περίπτωση, η μεταβλητή y θα είναι πάντα μεγαλύτερη ή ίση του μηδενός, αφού οι αγγειογενετικές και εργαστηριακές παράμετροι με τις οποίες ασχολούμαστε (12 σε σύνολο) λαμβάνουν πάντα μη αρνητικές τιμές.

Επίσης, αν σε κάποια περίπτωση τύχει το κατώτερο άκρο του υπολογισμένου διαστήματος να είναι μικρότερο του μηδενός ή το ανώτερο άκρο να είναι μεγαλύτερο του 1, τότε το ένα εξισώνεται με το 0 και το άλλο με το 1, μιας και σπάνια η ζητούμενη παράμετρος ξεφεύγει από τα όρια.

Το κάθε ένα από αυτά τα όρια μετατρέπεται από ποσοστό εύρους στην πραγματική τιμή της παραμέτρου y με την ακόλουθη εξίσωση.

$$πραγματική\ τιμή\ παραμέτρου\ y = [y * (max - min)] + min$$

Για παράδειγμα, σύμφωνα με τις παραπάνω εξισώσεις, οι περιοχές πιθανότερης εύρεσης σημείων στο αντίστοιχο scatter dot διάγραμμα για $r = 0.5$ και $r = 0.8$ παρουσιάζονται παρακάτω. Για $r < 0$ τα διαγράμματα είναι αντίστοιχα, μόνο που η βοηθητική ευθεία είναι η $x = -y$.

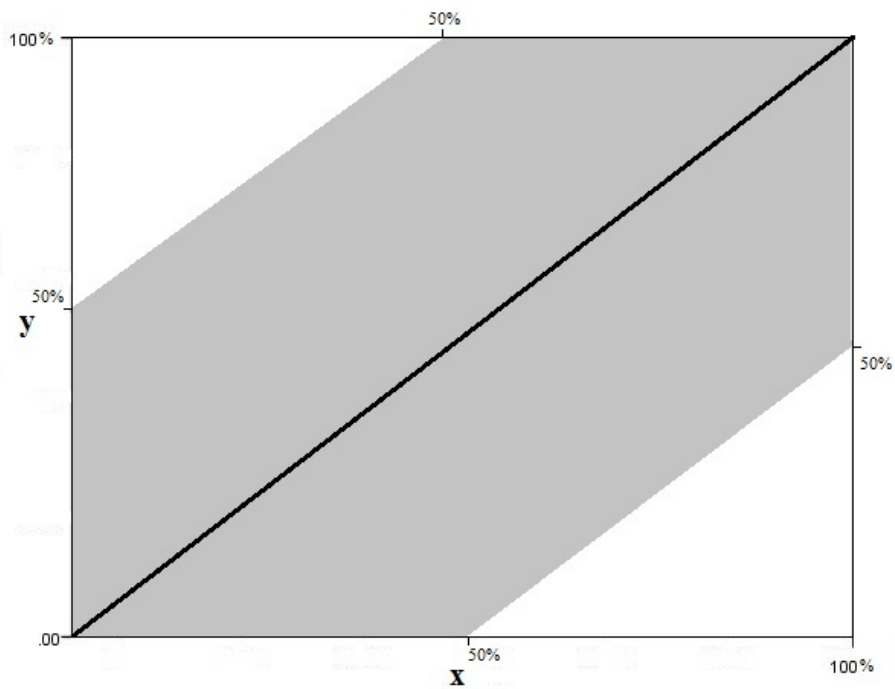


Figure 7.8 Περιοχή πιθανότερης εύρεσης σημείων ($r = 0.5$)

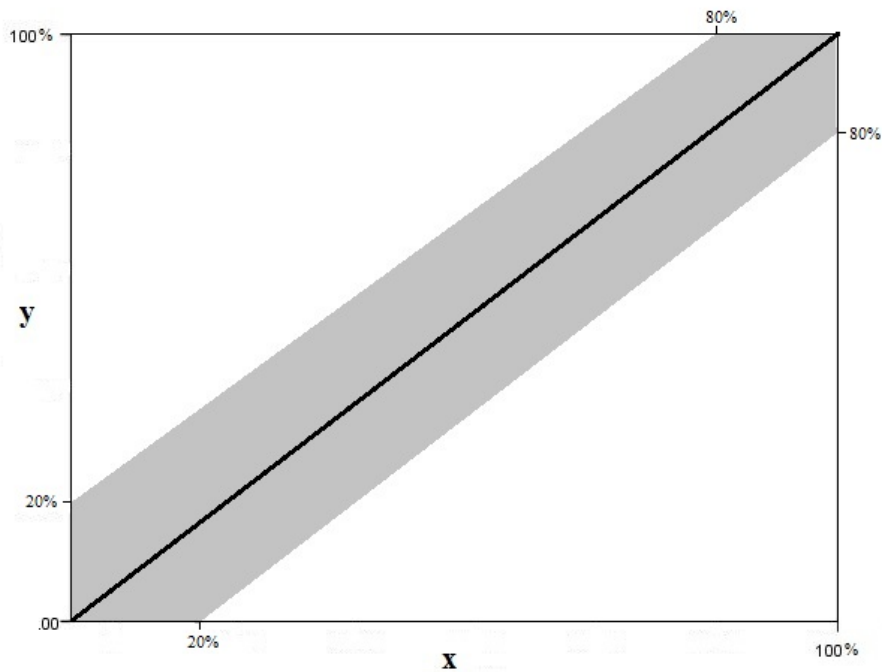


Figure 7.9 Περιοχή πιθανότερης εύρεσης σημείων ($r = 0.8$)

Η εφαρμογή θα υπολογίζει 6 διαφορετικά διαστήματα για την αγγειογενετική ή εργαστηριακή παράμετρο, για την οποία ο χρήστης επιθυμεί να δει το πιθανότερο εύρος τιμών. Το κάθε ένα από αυτά θα υπολογίζεται μέσω μίας από τις 6 παραμέτρους της DCE-MRI. Στο τέλος, αφού υπολογιστούν και τα 6 διαστήματα,

υπολογίζεται η τομή αυτών και παρουσιάζεται στο χρήστη ως πιθανότερο εύρος τιμών της συγκεκριμένης παραμέτρου για το συγκεκριμένο ασθενή.

Να σημειωθεί ότι θα γίνεται χρήση των συντελεστών συσχέτισης Pearson του Μέρους 1 της Στατιστικής Ανάλυσης μετά από την αφαίρεση του 10% των ασθενών. Αυτό συμβαίνει διότι είναι πολύ μεγαλύτεροι συντελεστές από τους αντίστοιχους συντελεστές ολόκληρου του δείγματος, καθώς και παρουσιάζουν καλύτερα την πραγματική αναμενόμενη κατάσταση ενός ασθενούς, μιας και έχουν αφαιρεθεί τα ακραία περιστατικά.

Ακολουθεί παράδειγμα για την καλύτερη κατανόηση του αλγορίθμου.

7.2.4 Μελέτη Εφαρμογής – Case Study

Έστω ότι ο χρήστης εισάγει τα ακόλουθα στοιχεία της καμπύλης αιμάτωσης δυναμικής μαγνητικής τομογραφίας ασθενούς και επιθυμεί να δει το πιθανότερο εύρος της κάθαρσης κρεατινίνης (Cr Clearance) του ασθενούς. Στον παρακάτω πίνακα καταγράφονται τα στοιχεία του ασθενούς που εισήγαγε ο χρήστης, τα όρια της αντίστοιχης παραμέτρου, καθώς και ο συντελεστής συσχέτισης Pearson της κάθε παραμέτρου με τη ζητούμενη εργαστηριακή παράμετρο Cr Clearance.

Παράμετρος	WIN	WOUT	EMAX	TMSP	TTPK	WTSP	Crclear
Τιμή	96.68	-1.42	439.56	32.41	37.76	2.98	[?,?]
Όρια	[0,100]	[-3,0]	[0,1000]	[10,80]	[20,100]	[0,3]	[20,140]
Pearson	-.557	.459	-.571	.243	.363	-.520	1

Table 7.4 Πίνακας τιμών, ορίων και συντελεστή Pearson για παράδειγμα

Το πρώτο βήμα είναι να μετατραπεί η πραγματική τιμή των παραμέτρων της DCE-MRI σε ποσοστό του εύρους τους, σύμφωνα με την εξίσωση που παρουσιάστηκε παραπάνω.

$$x = \frac{\text{πραγματική τιμή μεταβλητής } x - \text{minimum value of } x}{\text{maximum value of } x - \text{minimum value of } x}$$

Συνεπώς:

$$x_{WIN} = \frac{96.68 - 0}{100 - 0} = 0.9668$$

$$x_{WOUT} = \frac{1.42 - 0}{3 - 0} = 0.4733$$

$$x_{TMSP} = \frac{32.41 - 10}{80 - 10} = 0.3201$$

και με τον ίδιο τρόπο υπολογίζονται οι μεταβλητές x όλων των παραμέτρων, οι οποίες σημειώνονται στον παρακάτω πίνακα.

Παράμετρος	WIN	WOUT	EMAX	TMSP	TTPK	WTSP
x	0.9668	0.4733	0.4396	0.3201	0.2220	0.9933

Υστερα υπολογίζονται τα όρια της εργαστηριακής παραμέτρου Cr Clearance σύμφωνα με τις κατάλληλες εξισώσεις ανάλογα με το πρόσημο του δείκτη συσχέτισης Pearson.

$$WIN: [(1 - 0.9668) - (1 - 0.557), (1 - 0.9668) + (1 - 0.557)] \rightarrow [-0.41, 0.48]$$

,όπου το κατώτερο όριο είναι μικρότερο του μηδενός, άρα μηδενίζεται. Τελικά, από την παράμετρο WIN υπολογίζεται το διάστημα $[0, 0.48]$.

Αντίστοιχα υπολογίζονται και τα υπόλοιπα 5 διαστήματα και σημειώνονται στον ακόλουθο πίνακα.

Παράμετρος	WIN	WOUT	EMAX	TMSP	TTPK	WTSP
Διάστημα	$[0, 0.48]$	$[0, 1]$	$[0.13, 0.99]$	$[0, 1]$	$[0, 0.86]$	$[0, 0.49]$

Έπειτα, υπολογίζεται η τομή των υπολογισμένων διαστημάτων και μετατρέπονται τα όρια του τελικού διαστήματος σε πραγματικές τιμές της παραμέτρου σύμφωνα με την κατάλληλη προαναφερθείσα εξίσωση.

$$Τομή Διαστημάτων = [0.13, 0.48]$$

Τελικά:

$$y_{min} = [0.48 * (140 - 20)] + 20 = 35.6$$

$$y_{max} = [0.48 * (140 - 20)] + 20 = 77.6$$

Συνεπώς, στον χρήστη θα εξαχθεί ως αποτέλεσμα ότι η τιμή της παραμέτρου Cr Clearance για τον συγκεκριμένο ασθενή αναμένεται να βρίσκεται μέσα στο διάστημα

$$\Delta_{Crcl} = [35.6, 77.6].$$

Παρατηρείται ότι όσο μικρότερο συντελεστή Pearson έχει μία παράμετρος της DCE-MRI με τη ζητούμενη από το χρήστη παράμετρο, τόσο λιγότερες πληροφορίες παρέχει για την άγνωστη μεταβλητή (δηλαδή τόσο πιο μεγάλο διάστημα πιθανότερων τιμών). Το γεγονός αυτό είναι αναμενόμενο, μιας και όσο πιο ισχυρή συσχέτιση έχουν δύο παράμετροι, τόσο πιο πολλές και έγκυρες πληροφορίες μπορούν να εξαχθούν από τη μία για την άλλη.

Αυτό έχει ως αποτέλεσμα ο αλγόριθμος αυτός να μην εξάγει κάποιο σημαντικό αποτέλεσμα στο χρήστη όταν ζητάει πιθανότερο εύρος παραμέτρων που δεν έχουν καλούς συντελεστές Pearson με τις παραμέτρους της DCE-MRI (π.χ. ANG και ασβέστιο ορού), ενώ για άλλες παραμέτρους μπορεί να εξάγει πολύ καλά αποτελέσματα (π.χ. ANG-2, M-πρωτεΐνη ορού και κάθαρση κρεατινίνης).

7.2.5 Αλγόριθμος 3: Εύρεση πιθανότερου προτύπου MRI και σταδίου ασθένειας με όλες τις παραμέτρους

Ο τρίτος αλγόριθμος της εφαρμογής έχει στόχο να εξάγει πιθανότερο πρότυπο MRI και στάδιο ασθένειας για τον ασθενή με τη συγκεκριμένη καμπύλη DCE-MRI, χρησιμοποιώντας όλες τις παραμέτρους του (καμπύλης, αγγειογενετικές και εργαστηριακές, φύλο και ηλικία). Για να το πετύχει αυτό, χρησιμοποιεί τα αποτελέσματα του μέρους 3 της στατιστικής ανάλυσης που παρουσιάστηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο.

Διακρίνονται δύο περιπτώσεις:

- ο χρήστης έδωσε τις πραγματικές τιμές και των 18 παραμέτρων του ασθενούς.
- ο χρήστης έδωσε όλες τις παραμέτρους της DCE-MRI, όμως λείπουν από μία έως και όλες οι υπόλοιπες παράμετροι.

Πρώτα θα περιγραφεί και θα αναλυθεί η πρώτη περίπτωση και ύστερα η δεύτερη.

Είναι, λοιπόν, διαθέσιμες οι τιμές των 18 παραμέτρων του ασθενούς. Για κάθε ζεύγος των παραμέτρων της καμπύλης της DCE-MRI με τις αγγειογενετικές και τις εργαστηριακές παραμέτρους, υπάρχει ένας πίνακας με στατιστικά στοιχεία από το τρίτο μέρος της στατιστικής ανάλυσης.

Ο πρώτος στόχος είναι να τοποθετηθεί το σημείο που αντιπροσωπεύει κάθε ζεύγος των πραγματικών τιμών των παραμέτρων του ασθενούς σε σχέση με την ευθεία που σημειώνεται για το ζεύγος αυτό στον αντίστοιχο πίνακα της στατιστικής ανάλυσης, λαμβάνοντας υπ' όψιν και το συντελεστή συσχέτισης Pearson του ζεύγους.

Σε περίπτωση που κάποιο σημείο ζεύγους πραγματικών τιμών ανήκει ακριβώς πάνω στην ευθεία και ο συντελεστής Pearson είναι ίσος με τη μονάδα, τότε συμπεραίνεται ότι ο συγκεκριμένος ασθενής ανήκει στο συγκεκριμένο υποσύνολο του δείγματος που αντιπροσωπεύεται από αυτή την ευθεία και αυτό το συντελεστή συσχέτισης. Δηλαδή, μπορεί να σημειωθεί ότι έχει τα ίδια χαρακτηριστικά με το υποσύνολο αυτό, όπως εκείνα έχουν καταγραφεί στους κατάλληλους πίνακες.

Στην πραγματικότητα, όμως, ο συντελεστής Pearson δεν είναι ίσος με τη μονάδα για κανένα ζεύγος παραμέτρων. Συνεπώς, ελέγχεται αν το σημείο των πραγματικών τιμών ενός ζεύγους παραμέτρων ανήκει στην περιοχή πιθανότερης εύρεσης σημείων του ζεύγους αυτού, όπως αυτή έχει οριστεί στον αλγόριθμο 2. Στην περίπτωση που ανήκει, συμπεραίνεται ότι υπάρχει μια πιθανότητα να ακολουθεί τα χαρακτηριστικά του συγκεκριμένου υποσυνόλου και η πιθανότητα αυτή έχει άμεση σχέση με τον συντελεστή συσχέτισης Pearson.

Για παράδειγμα, αν σε κάποιο ζεύγος έχει επιτευχθεί το 50% των παρατηρήσεων να έχει συντελεστή $r = 0.95$, ενώ κάποιο άλλο ζεύγος έχει μόνο

$r = 0.6$, τότε είναι πολύ πιο σημαντικό εύρημα και προσφέρει πιο πολλές πληροφορίες ένα σημείο που είναι μέσα στην περιοχή πιθανότερης εύρεσης σημείων του πρώτου ζεύγους, παρά ένα σημείο που είναι στην αντίστοιχη περιοχή του δεύτερου ζεύγους.

Συνεπώς, κρίνεται απαραίτητο να οριστεί ένα νέο μέγεθος το οποίο αντιπροσωπεύει την ομοιότητα των χαρακτηριστικών του νέου ασθενούς με ένα υποσύνολο περιστατικών που προέκυψε ύστερα από την αφαίρεση του 50% του δείγματος (μέρος 3 στατιστικής ανάλυσης).

Να σημειωθεί ότι στον αλγόριθμο αυτό ήταν αδύνατη η δοκιμή πλήρων αποτελεσμάτων, χωρίς την πραγματική ανάπτυξη της εφαρμογής. Συνεπώς, κάποιες τιμές που δίνονται σε παραμέτρους και μεγέθη είναι πιθανό να χρειάζονται μικρές αλλαγές. Το γεγονός αυτό θα φανεί με συνεχόμενες δοκιμές του αλγορίθμου με πραγματικά δοκιμαστικά περιστατικά που δεν υπήρχαν στο διαθέσιμο δείγμα της παρούσας εργασίας.

Το προαναφερθέν μέγεθος είναι το ακόλουθο:

$$g_i = r * s * a \quad , i = 1, 2, \dots, 72$$

Τα μεγέθη r , s , a λαμβάνουν διαφορετικές τιμές για κάθε ζεύγος παραμέτρων. Η χρησιμότητα και η λειτουργία τους περιγράφονται παρακάτω.

Το μέγεθος r είναι ίσο με το συντελεστή συσχέτισης Pearson, όταν το σημείο των πραγματικών τιμών του i ζεύγους παραμέτρων ανήκει στην περιοχή πιθανότερης εύρεσης σημείων του ζεύγους αυτού. Η κατάλληλη διαδικασία έχει περιγραφεί στον αλγόριθμο 2. Αντίθετα, σε περίπτωση που το σημείο δεν βρίσκεται μέσα στην περιοχή πιθανότερης εύρεσης σημείων του ζεύγους, το μέγεθος r ισούται με το μηδέν.

$$r = \begin{cases} \text{Pearson coefficient} & \text{, σημείο μέσα στην κατάλληλη περιοχή} \\ 0 & \text{, σημείο εκτός κατάλληλης περιοχής} \end{cases}$$

Το μέγεθος s αντιπροσωπεύει την αυξημένη ή μειωμένη πιθανότητα να ανήκει ο ασθενής στο εκάστοτε υποσύνολο σε σχέση με το φύλο του (sex). Ο τρόπος υπολογισμού της πιθανότητας αυτής έχει σχέση με την κατανομή φύλων του υποσυνόλου σε σχέση με την κατανομή φύλων του συνολικού διαθέσιμου δείγματος (ποσοστό ανδρών = 45.8%, ποσοστό γυναικών = 54.2%).

Η λογική είναι ότι σε υποσύνολο με 48% άνδρες, ενώ το διαθέσιμο δείγμα χαρακτηρίζεται από 45.8% άνδρες, είναι πιο πιθανό να ανήκει ο ασθενής αν είναι άνδρας, αν και το ποσοστό δεν είναι πάνω από 50%. Η σύγκριση, δηλαδή, πρέπει να γίνεται με το αρχικό ποσοστό και όχι με το καθαρά μαθηματικό 50%. Αυτό συμβαίνει διότι, σε περίπτωση που, κατά την αφαίρεση του μισού δείγματος, αφαιρέθηκαν περισσότερες γυναίκες από άνδρες, είναι πιθανότερο να ανήκει στο υποσύνολο ένας άρρεν ασθενής, ακόμα κι αν το τελικό ποσοστό ανδρών δεν ξεπερνά το 50%.

Συνεπώς, είναι επιθυμητή η προσαύξηση του συντελεστή πιθανότητας g_i όταν το τελικό ποσοστό ανδρών του εκάστοτε υποσυνόλου είναι μεγαλύτερο από το αρχικό 45.8% και ο ασθενής είναι άνδρας. Πρέπει να συμβαίνει αντίστοιχη μείωση σε περίπτωση που αναφερόμαστε σε γυναίκα. Οπότε, καταλήγουμε στη σχέση:

και σταδίου ασθένειας. Αρχικά, κρίνεται απαραίτητο να οριστούν τα ακόλουθα μεγέθη.

N_i	ποσοστό ασθενών με φυσιολογικό πρότυπο μετά την αφαίρεση του 50%
D_i	ποσοστό ασθενών με διάχυτο πρότυπο μετά την αφαίρεση του 50%
F_i	ποσοστό ασθενών με εστιακό πρότυπο μετά την αφαίρεση του 50%
V_i	ποσοστό ασθενών με μικροεστιακό πρότυπο μετά την αφαίρεση του 50%
T_i	μέση τιμή σταδίου ασθένειας στο υποσύνολο μετά την αφαίρεση του 50%

Για την εξαγωγή πιθανότερου προτύπου στο χρήστη της εφαρμογής, υπολογίζεται το άθροισμα των γινομένων του κάθε συντελεστή g_i με το κάθε ένα από τα αντίστοιχα προαναφερθέντα μεγέθη που αφορούν πρότυπο της MRI για κάθε ζεύγος. Υπολογίζονται, λοιπόν, 4 αθροίσματα που το καθένα αφορά ένα πρότυπο. Εξάγεται ως τελικό αποτέλεσμα πιθανότερου προτύπου εκείνο που σχετιζόταν με το μεγαλύτερο άθροισμα.

$$G_X = \sum_{i=1}^{72} g_i * X_i \quad , \text{όπου } X \in (N, D, F, V)$$

Εξάγεται στο χρήστη το πρότυπο X με μέγιστο G_X .

Για την εξαγωγή πιθανότερου σταδίου ασθένειας υπολογίζεται το μέγεθος:

$$G_T = \sum_{i=1}^{72} g_i * (T_i - 3.33)$$

,όπου 3.33 είναι η μέση τιμή σταδίου ασθένειας σε ολόκληρο το διαθέσιμο δείγμα. Αν $G_T > 0$, τότε ο ασθενής είναι σε χειρότερη κατάσταση από τον μέσο ασθενή του αρχικού δείγματος. Αντίθετα, αν $G_T < 0$, τότε ο ασθενής είναι σε καλύτερη κατάσταση από τον μέσο ασθενή του αρχικού δείγματος. Όπως έχει προαναφερθεί, ο μέσος ασθενής του διαθέσιμου δείγματος χαρακτηρίζεται από την ακόλουθη κατανομή σταδίων της ασθένειας:

ΣΤΑΔΙΟ	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ
MGUS	5
SMM	9
MM – ISS1	10
MM – ISS2	13
MM – ISS3	11
ΣΥΝΟΛΟ	48
mean	3.33

Table 7.5 Κατανομή σταδίου ασθένειας στο σύνολο των 48 ασθενών

Για να βρεθεί το στάδιο ακριβώς του νέου ασθενή πρέπει να δοκιμαστεί εκτενώς ο αλγόριθμος και να βρεθούν όρια του G_T μέσα στα οποία κινείται το κάθε στάδιο. Το σίγουρο είναι ότι όσο μεγαλύτερη η τιμή του G_T , τόσο πιο πιθανό είναι να βρίσκεται ο ασθενής στα στάδια 2 ή 3 του ΠΜ, ενώ όσο μικρότερη η τιμή του, τόσο πιθανότερο να είναι σε πολύ πρώιμο στάδιο της ασθένειας (MGUS ή και SMM).

Στην περίπτωση που θα λείπουν κάποιες ή όλες οι αγγειογενετικές ή και οι εργαστηριακές παράμετροι, ο χρήστης θα έχει την επιλογή είτε να μην συμπεριληφθούν στους υπολογισμούς τα ζεύγη αυτών με τις παραμέτρους της DCE-MRI, είτε να υπολογιστεί το πιθανότερο εύρος τιμών τους (αλγόριθμος 2) και απλά να εμφανιστεί στο τέλος, είτε να υπολογιστεί το πιθανότερο εύρος τιμών τους (αλγόριθμος 2) και να χρησιμοποιηθεί στην εύρεση πιθανότερου προτύπου και σταδίου ασθένειας με όλες τις παραμέτρους (αλγόριθμος 3).

Αν έχουν εισαχθεί μόνο οι 6 παράμετροι της καμπύλης της DCE-MRI και ο χρήστης δεν επιθυμεί να γίνει χρήση των αποτελεσμάτων του δεύτερου αλγορίθμου κατά την εκτέλεση του τρίτου, τότε ο τρίτος αλγόριθμος δεν μπορεί να εκτελεστεί. Αυτό συμβαίνει διότι ο τρίτος αλγόριθμος βασίζει τις λειτουργίες του στους πίνακες των 72 ζευγών του τρίτου μέρους της στατιστικής ανάλυσης. Αν δεν υπάρχει τιμή (ούτε πραγματική, ούτε εύρος πιθανότερων τιμών) για κάποια από τις αγγειογενετικές ή εργαστηριακές παραμέτρους, τότε δεν μπορεί να οριστεί κανένα ζεύγος παραμέτρων.

Σε περίπτωση που έχουν εισαχθεί οι παράμετροι της καμπύλης της DCE-MRI και κάποιες από τις αγγειογενετικές ή και τις εργαστηριακές παραμέτρους (όχι όλες) και ο χρήστης δεν επιθυμεί να γίνει χρήση των αποτελεσμάτων του δεύτερου αλγορίθμου κατά την εκτέλεση του τρίτου, τότε ο τρίτος αλγόριθμος εκτελείται με τη μεταβλητή i να λαμβάνει τιμές σε μικρότερο διάστημα. Για παράδειγμα, είναι άγνωστες όλες οι αγγειογενετικές παράμετροι. Θα χρησιμοποιηθούν μόνο τα ζεύγη των εργαστηριακών παραμέτρων με τις παραμέτρους της καμπύλης της DCE-MRI (36 ζεύγη). Συνεπώς, στα τελικά αθροίσματα η μεταβλητή i θα λαμβάνει τιμές στο κλειστό διάστημα [1,32]. Όπως είναι προφανές, σε αυτή την περίπτωση το τελικό αποτέλεσμα έχει υψηλή πιθανότητα σφάλματος, αφού έχουν παραληφθεί πλήρως τα μισά διαθέσιμα ζεύγη.

Στην τελευταία περίπτωση, όπου ο χρήστης επιθυμεί να γίνει χρήση των αποτελεσμάτων του δεύτερου αλγορίθμου κατά την εκτέλεση του τρίτου, η διαδικασία παραμένει όπως περιγράφηκε στην περίπτωση καμίας άγνωστης παραμέτρου, εκτός από τον τρόπο υπολογισμού του μεγέθους r .

Το μέγεθος r εξ' ορισμού αντιπροσωπεύει την ύπαρξη ή μη του σημείου ενός ζεύγους παραμέτρων μέσα στην περιοχή πιθανότερων τιμών του διαγράμματος διασποράς του ζεύγους αυτού για την ευθεία και τον αντίστοιχο συντελεστή Pearson του. Σε περίπτωση που δεν είναι διαθέσιμο το μοναδικό πραγματικό σημείο, αλλά έχει βρεθεί ένα εύρος πιθανών σημείων, πρέπει να ελεγχθεί τι πιθανότητα υπάρχει να ανήκει ένα τυχαίο πιθανό σημείο του ζεύγους στην περιοχή πιθανότερων τιμών του διαγράμματος διασποράς.

Η παραπάνω πρόταση εξηγείται γραφικά παρακάτω. Στο πρώτο διάγραμμα ανήκουν όλα τα πιθανά σημεία μέσα στο εύρος της ευθείας και του συντελεστή Pearson (γκρι περιοχή). Στο δεύτερο διάγραμμα δεν ανήκει κανένα σημείο, ενώ στο τρίτο ανήκουν ακριβώς τα μισά.

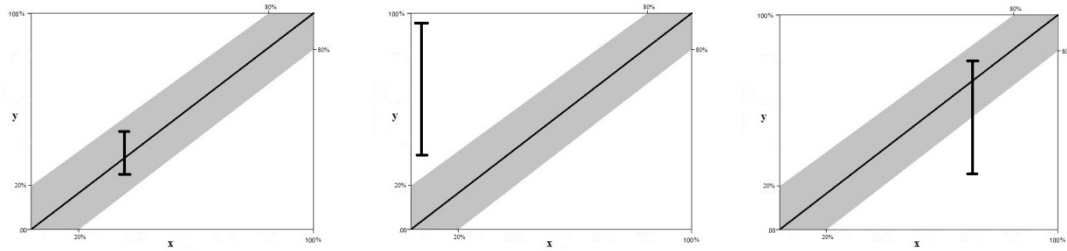


Figure 7.10 Διαγράμματα Διασποράς – εύρος πιθανότερου σημείου ζεύγους και εύρος πιθανότερων σημείων γύρω από την ευθεία του υποσυνόλου

Στην πρώτη περίπτωση θεωρείται $r = \text{Pearson coefficient}$, στη δεύτερη $r = 0$ και στην τρίτη $r = 0.5 * \text{Pearson coefficient}$. Συνεπώς, ισχύει η ακόλουθη σχέση:

$$r = \frac{\kappa \cap \lambda}{\kappa} * \text{Pearson coefficient}$$

,όπου κ είναι το εύρος πιθανών τιμών της παραμέτρου y , όπως υπολογίστηκε από τον αλγόριθμο 2 και λ το εύρος πιθανότερων σημείων γύρω από την ευθεία, για τη συγκεκριμένη τιμή της παραμέτρου x .

7.2.6 Μελέτη Εφαρμογής – Case Study

Ακολουθεί ένα παράδειγμα εφαρμογής για την καλύτερη κατανόηση του αλγορίθμου 3. Χρησιμοποιούνται τα ίδια στοιχεία που εισήγαγε ο χρήστης στο παράδειγμα εφαρμογής του αλγορίθμου 2. Θα μελετηθεί μόνο το ζεύγος της παραμέτρου WIN με την Κάθαρση Κρεατινίνης (Cr Clearance). Παρατίθεται ξανά, για λόγους ευκολίας, ο πίνακας των δημογραφικών στοιχείων του συγκεκριμένου ζεύγους και σχεδιάζεται και η κατάλληλη ευθεία με το χώρο πιθανότερης εύρεσης σημείων.

WIN – Cr Clearance

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	-0.198
43	44.2	66.77	67	10.79	3.28	-0.557
24	50.0	65.96	65	10.30	2.83	-0.773
			normal	diffuse	focal	variegated
Pattern (N=48)		37.5	25.0	22.9	14.6	
Pattern (N=24)		58.3	20.8	4.2	16.7	
Εξίσωση ευθείας		$x = -0.25y + 35$				

Table 7.6 Δημογραφικά WIN – Cr Clearance

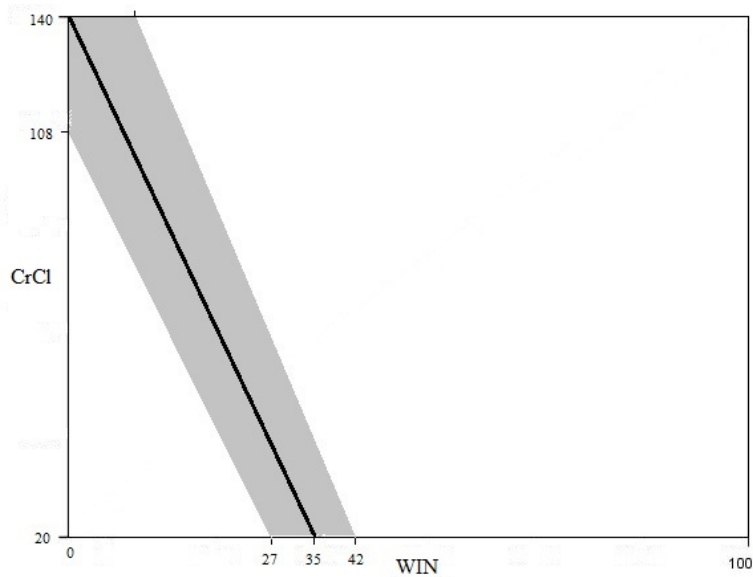


Figure 7.11 Περιοχή πιθανότερης εύρεσης σημείων WIN-CrCl

Ο σχεδιασμός του διαγράμματος έγινε σύμφωνα με τον αλγόριθμο 2. Η τιμή της παραμέτρου WIN είναι 96.68, σύμφωνα με την προηγούμενη μελέτη εφαρμογής. Ο ασθενής είναι άνδρας ηλικίας 72 ετών.

Επίσης, θεωρούνται και οι δύο περιπτώσεις για τον υπολογισμό της μεταβλητής r .

- Έστω Cr Clearance = 3.67. Το σημείο (96.68, 3.67) δεν ανήκει περιοχή πιθανότερης εύρεσης σημείων WIN-CrCl, συνεπώς $r = 0$.
- Έστω άγνωστη η τιμή της Cr Clearance. Χρησιμοποιείται το υπολογισθέν εύρος $\Delta_{CrCl} = [35.6, 77.6]$. Για $WIN = 96.68$ κανένα πιθανό σημείο δεν ανήκει στον γκρι χώρο, άρα και σε αυτή την περίπτωση ισχύει $r = 0$.

Συνεπώς, $g_{11} = 0$, αν υποθεθεί ότι το ζεύγος WIN-CrCl είναι το ενδέκατο ζεύγος. Δυστυχώς, για τον συγκεκριμένο υποτιθέμενο ασθενή, το ζεύγος αυτό δεν παρέχει πληροφορίες. Παρόλαυτα, καταγράφονται και τα υπόλοιπα μεγέθη για καλύτερη κατανόηση.

s	1.042
α	$1 + (-0.03) + 0.1$
N_i	58.3
D_i	20.8
F_i	4.2
V_i	16.7
T_i	2.83

7.3 Προδιαγραφές απαιτήσεων λογισμικού

7.3.1 Γενικά

Η εφαρμογή θα ζητάει από το χρήστη ως είσοδο τις 5 παραμέτρους της καμπύλης αιμάτωσης δυναμικής μαγνητικής τομογραφίας (WIN, WOUT, EMAX, TMSP, TTPK) και θα υπολογίζει και την $6^{\text{η}}$ (WTSP = WIN/TMSP).

Τις παραμέτρους αυτές ο χρήστης θα πρέπει να τις εισάγει αριθμητικά και θα είναι οι πρώτες τιμές που θα ζητάει η εφαρμογή, καθώς χωρίς αυτές δεν θα μπορεί να επιτελέσει καμία λειτουργία.

Ύστερα ο χρήστης έχει την επιλογή να εισάγει όσες παραμέτρους έχει διαθέσιμες από τις:

- ANG, ANG-1, ANG-2, VEGF
- Ποσοστό διήθησης μυελού %, Πρωτεΐνη Μ ορού, $\beta 2$ μικροσφαιρίνη, Ca ορού, Κάθαρση Κρεατινίνης (Cr Clearance), Αιμοσφαιρίνη (Hb).

Αν δεν τις εισάγει όλες, η εφαρμογή τον ρωτάει αν θέλει να υπολογιστούν τα όρια των τιμών των υπόλοιπων μη εισαχθεισών παραμέτρων, να εξαχθούν στα αποτελέσματα, καθώς και να χρησιμοποιηθούν με τον κατάλληλα διαμορφωμένο τρόπο στα σημεία που θα χρησιμοποιούνταν οι πραγματικές τιμές αν είχαν εισαχθεί.

Ο χρήστης έχει λοιπόν τις ακόλουθες τρεις επιλογές:

- Δεν θέλω να υπολογιστούν τα όρια των παραμέτρων που λείπουν.
- Θέλω να υπολογιστούν τα όρια των παραμέτρων που λείπουν και να εξαχθούν ως αποτέλεσμα, αλλά να μη χρησιμοποιηθούν πουθενά για άλλους υπολογισμούς.
- Θέλω να υπολογιστούν τα όρια των παραμέτρων που λείπουν, να εξαχθούν ως αποτέλεσμα και να χρησιμοποιηθούν όπου τα χρειάζεται η εφαρμογή.

Η εφαρμογή πλέον έχει όλα τα στοιχεία για να επιτελέσει τις λειτουργίες της. Στο τέλος, λοιπόν, θα εξάγει ένα Πρότυπο της MRI και ένα Στάδιο της ασθένειας, τα οποία έχει υπολογίσει ότι είναι πιο πιθανά για το συγκεκριμένο ασθενή.

Προφανώς μπορεί τελικά να αποδειχθεί λάθος το αποτέλεσμα, όμως η εφαρμογή κάνει την καλύτερη δυνατή χρήση των αποτελεσμάτων της στατιστικής ανάλυσης για να εξάγει συμβουλευτικά αποτελέσματα. Έτσι κι αλλιώς, δεν είναι δυνατόν να αντικαταστήσει την εμπειρία και τη σκέψη του θεράποντος ιατρού, στοχεύει απλά να του δώσει ένα ακόμα στοιχείο για να χρησιμοποιήσει στο δύσκολο έργο της διάγνωσης.

7.3.2 Σενάρια Χρήσης

Κατά το σχεδιασμό ενός πληροφοριακού συστήματος, η Τεχνολογία Λογισμικού αρχικά επιβάλλει τον καθορισμό των δραστών που αλληλεπιδρούν με το σύστημα. Ωστόσο, στην παρούσα εφαρμογή ως δράστης (actor) ορίζεται μόνο ο Χρήστης (User) της εφαρμογής και για το λόγο αυτό δε θα δοθεί ιδιαίτερη έκταση

στο τμήμα αυτό. Με τον όρο «Χρήστης» στο εξής θα αναφερόμαστε σε οποιοδήποτε πρόσωπο καλείται να χειριστεί την εφαρμογή μέσω του πληροφοριακού συστήματος στο οποίο θα ανήκει.

Κρίνεται ωστόσο απαραίτητο να αναπτυχθούν στην ενότητα αυτή τα διαφορετικά σενάρια χρήσης (Use Case Scenarios) που είναι δυνατό να προκύψουν κατά την αλληλεπίδραση του Χρήστη με τη συμβουλευτική εφαρμογή. Αναλυτικά, τα σενάρια παρατίθενται στη συνέχεια. Στην ανάλυση κάθε σεναρίου περιλαμβάνεται και η περιγραφή του μέσω του μοντέλου GOMS. Το μοντέλο GOMS είναι ένα ακρωνύμιο των Σκοπών (Goals), Λειτουργιών (Operators), Μεθόδων (Methods) και Κανόνων Επιλογής (Selection Rules) και αποτελεί μία ιεραρχική δομή που περιλαμβάνει όλα τα παραπάνω σε επίπεδο εφαρμογής.

Σενάριο 1: Εισαγωγή τιμών παραμέτρων DCE-MRI

Περιγραφή

Στο παρόν σενάριο εντάσσεται η αρχική εισαγωγή δεδομένων από το Χρήστη. Ο Χρήστης βρίσκεται στην αρχική σελίδα, όπου γίνεται η εισαγωγή των χαρακτηριστικών του ασθενούς, όσον αφορά την καμπύλη αιμάτωσης της δυναμικής μαγνητικής τομογραφίας. Στα κατάλληλα πεδία ζητείται η εισαγωγή των τιμών των παραμέτρων WOUT, WIN, EMAX, TMSP και TTPK. Η τιμή της παραμέτρου WTSP δεν χρειάζεται να δοθεί από το Χρήστη, αφού υπολογίζεται πολύ εύκολα με μία απλή διαίρεση (WIN/TMSP). Αφού συμπληρώσει τα ζητούμενα πεδία, πατάει στο κουμπί «Συνέχεια» στο κάτω δεξιά μέρος της οθόνης για να προχωρήσει στην επόμενη οθόνη.

Μοντέλο GOMS

- Μετάβαση στην αρχική σελίδα της συμβουλευτικής εφαρμογής
- Εισαγωγή τιμών παραμέτρων DCE-MRI ασθενούς
 - Υποβολή τιμής μέγιστης κλίσης ανόδου (WIN)
 - Υποβολή τιμής μέγιστης κλίσης καθόδου (WOUT)
 - Υποβολή μέγιστης τιμής καμπύλης (EMAX)
 - Υποβολή χρόνου μέχρι το σημείο μέγιστης κλίσης ανόδου (TMSP)
 - Υποβολή χρόνου μέχρι τη μέγιστη τιμή καμπύλης (TTPK)
 - <Click> στο κουμπί *Συνέχεια*
 - Αν λανθασμένα ή ελλιπή στοιχεία, επανάληψη εκτέλεσης στόχου ύστερα από κατάλληλη υπόδειξη σφάλματος
- Μετάβαση στην οθόνη εισαγωγής τιμών αγγειογενετικών και εργαστηριακών παραμέτρων, φύλου και ηλικίας

Σενάριο 2: Εισαγωγή τιμών αγγειογενετικών και εργαστηριακών παραμέτρων, φύλου και ηλικίας ασθενούς

Περιγραφή

Στο σενάριο αυτό ο Χρήστης καλείται να εισάγει όσες τιμές διαθέτει από τις 4 αγγειογενετικές παραμέτρους (ANG, ANG-1, ANG-2, VEGF) και τις 6 εργαστηριακές παραμέτρους (ποσοστό διήθησης μυελού %, πρωτεΐνη Μ ορού, β2

μικροσφαιρίνη, ασβέστιο ορού, κάθαρση κρεατινίνης και αιμοσφαιρίνη) που χρησιμοποιεί η εφαρμογή στους υπολογισμούς της. Επίσης, υπάρχουν και κατάλληλα πεδία για συμπλήρωση φύλου και ηλικίας του ασθενούς. Οι δύο από τις 6 αγγειογενετικές παραμέτρους (ANG1/ANG2, ANG2/ANG1) υπολογίζονται από την εφαρμογή, οπότε δεν χρειάζεται να τις εισάγει ο Χρήστης.

Τα παραπάνω στοιχεία δεν είναι απαραίτητα για την εκτέλεση της εφαρμογής, όμως κάποιες λειτουργίες της δεν μπορούν να επιτελεστούν ελλείψει αυτών και συνεπώς τα τελικά αποτελέσματα θα είναι λιγότερα. Αφού συμπληρώσει τα ζητούμενα πεδία, πατάει στο κουμπί «Συνέχεια» στο κάτω δεξιά μέρος της οθόνης για να προχωρήσει στην επόμενη οθόνη. Υπάρχει, ακόμα, και κουμπί «Επιστροφή» στο κάτω αριστερά μέρος της οθόνης για να γυρίσει στην αρχική οθόνη σε περίπτωση που θελήσει να διορθώσει κάποιο λάθος στην εισαγωγή ή να σιγουρευτεί για τις τιμές που εισήγαγε.

Μοντέλο GOMS

- Μετάβαση στην οθόνη εισαγωγής τιμών αγγειογενετικών και εργαστηριακών παραμέτρων
- Εισαγωγή τιμών αγγειογενετικών και εργαστηριακών παραμέτρων, φύλου και ηλικίας
 - Υποβολή τιμής Αγγειογενίνης (ANG)
 - Υποβολή τιμής Αγγειοποιητίνης 1 (ANG-1)
 - Υποβολή τιμής Αγγειοποιητίνης 2 (ANG-2)
 - Υποβολή τιμής Αγγειακού Ενδοθηλιακού Παράγοντα Ανάπτυξης (VEGF)
 - Υποβολή ποσοστού διήθησης μυελού % (marrow filtration %)
 - Υποβολή τιμής πρωτεΐνης Μ ορού (serum-M protein)
 - Υποβολή τιμής β2 μικροσφαιρίνης (β2 microglobulin)
 - Υποβολή τιμής ασβεστίου ορού (serum Ca)
 - Υποβολή τιμής κάθαρσης κρεατινίνης (Cr Clearance)
 - Υποβολή τιμής αιμοσφαιρίνης (hemoglobin)
 - Υποβολή φύλου (sex)
 - Υποβολή ηλικίας (age)
 - Αν <Click> στο κουμπί *Επιστροφή*, μετάβαση στην αρχική οθόνη
 - <Click> στο κουμπί *Συνέχεια*
 - Αν λανθασμένα στοιχεία, επανάληψη εκτέλεσης στόχου ύστερα από κατάλληλη υπόδειξη σφάλματος
- Μετάβαση στην οθόνη επιλογής τρόπου εκτέλεσης

Σενάριο 3: Επιλογή τρόπου εκτέλεσης

Περιγραφή

Στο παρόν σενάριο ο Χρήστης καλείται να αποφασίσει τον τρόπο εκτέλεσης κάποιων αλγορίθμων. Η πρώτη επιλογή του είναι αν επιθυμεί να εκτελεστεί ο δεύτερος αλγόριθμος και να εμφανιστούν τα πιθανότερα εύρη τιμών των αγγειογενετικών και εργαστηριακών παραμέτρων. Η δεύτερη επιλογή του δίνει τη δυνατότητα, σε περίπτωση που υπάρχουν άγνωστες αγγειογενετικές ή/και εργαστηριακές παράμετροι, να αποφασίσει αν επιθυμεί να εκτελεστεί ο τρίτος

αλγόριθμος χρησιμοποιώντας για τις άγνωστες παραμέτρους τα αποτελέσματα του δεύτερου αλγορίθμου.

Αυτές τις επιλογές τις παρέχουμε στο Χρήστη για τον εξής λόγο. Σε περίπτωση που είναι ελλιπής η κατηγορία των 12 παραμέτρων πέρα από τις παραμέτρους της DCE-MRI, ο τρίτος αλγόριθμος δεν μπορεί να χρησιμοποιήσει και τα 72 ζεύγη παραμέτρων, αλλά μόνο τα διαθέσιμα. Για παράδειγμα, αν λείπει η κάθαρση κρεατινίνης και η αιμοσφαιρίνη, θα χρησιμοποιηθούν μόνο 60 από τα 72 ζεύγη, οπότε θα υπάρχει μεγαλύτερο περιθώριο σφάλματος και θα είναι πιο αναξιόπιστα τα αποτελέσματα.

Για αυτό το λόγο, η εφαρμογή μπορεί να χρησιμοποιήσει κατάλληλα τα ευρεθέντα πιθανότερα όρια τιμών των άγνωστων παραμέτρων, προκειμένου να χρησιμοποιηθούν και τα 72 ζεύγη. Ο Χρήστης, όμως, μπορεί, για οποιοδήποτε λόγο, να μην επιθυμεί τέτοιου είδους αποτελέσματα, αλλά να θέλει αποτελέσματα μόνο με χρήση των πραγματικών τιμών. Συνεπώς, του προσφέρουμε αυτή τη δυνατότητα σε αυτό το σενάριο με χρήση τριών προτάσεων εκ των οποίων επιλέγει τη μία.

Αφού επιλέξει μία πρόταση, πατάει στο κουμπί «Συνέχεια» στο κάτω δεξιά μέρος της οθόνης για να προχωρήσει στην επόμενη οθόνη. Υπάρχει πάλι και κουμπί «Επιστροφή» στο κάτω αριστερά μέρος της οθόνης για να γυρίσει στην προηγούμενη οθόνη αν επιθυμεί να ελέγξει ή να διορθώσει κάτι.

Μοντέλο GOMS

- Μετάβαση στην οθόνη επιλογής τρόπου εκτέλεσης
- Επιλογή μίας από τις παρακάτω τρεις προτάσεις
 - Δεν θέλω να υπολογιστούν όρια πιθανότερων τιμών των αγγειογενετικών και εργαστηριακών παραμέτρων.
 - Θέλω να υπολογιστούν όρια πιθανότερων τιμών των αγγειογενετικών και εργαστηριακών παραμέτρων και να εξαχθούν ως αποτέλεσμα, αλλά να μην χρησιμοποιηθούν στην εύρεση πιθανότερου προτύπου της MRI και σταδίου της ασθένειας.
 - Θέλω να υπολογιστούν όρια πιθανότερων τιμών των αγγειογενετικών και εργαστηριακών παραμέτρων και να εξαχθούν ως αποτέλεσμα, καθώς και να χρησιμοποιηθούν κατάλληλα ως τιμές των αγνώστων παραμέτρων στην εύρεση πιθανότερου προτύπου της MRI και σταδίου της ασθένειας.
 - <Click> σε μία από τις τρεις
 - Αν <Click> σε άλλη επιλογή, σβήνεται η προηγούμενη
 - Αν <Click> στο κουμπί *Επιστροφή*, μετάβαση στην προηγούμενη οθόνη
 - <Click> στο κουμπί *Συνέχεια*
 - Αν καμία επιλεγμένη πρόταση, επανάληψη εκτέλεσης στόχου ύστερα από κατάλληλη υπόδειξη σφάλματος
- Μετάβαση στην οθόνη των αποτελεσμάτων

Σενάριο 4: Εμφάνιση αποτελεσμάτων

Περιγραφή

Στο σενάριο αυτό ο Χρήστης μπορεί να δει τα αποτελέσματα της εκτέλεσης της συμβουλευτικής εφαρμογής. Τα αποτελέσματα περιλαμβάνουν το ευρεθέν

πιθανότερο πρότυπο της MRI και στάδιο της ασθένειας για τον συγκεκριμένο ασθενή του οποίου τα στοιχεία εισήχθησαν. Το συγκεκριμένο αποτέλεσμα παρουσιάζεται δύο φορές, μιας και η εφαρμογή χρησιμοποιεί δύο αλγορίθμους για την εύρεση των ίδιων στοιχείων. Το επιθυμητό είναι και τα δύο αποτελέσματα να προτείνουν το ίδιο πρότυπο και στάδιο ασθένειας, όμως είναι πιθανό να μην συμβαίνει αυτό, μιας και τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης εξήχθησαν από δύο δείγματα 56 και 48 ασθενών, τα οποία είναι αρκετά μικρά για να είμαστε σίγουροι ότι είναι αντιπροσωπευτικά.

Επίσης, παρουσιάζονται τα όρια πιθανότερων τιμών των αγγειογενετικών και εργαστηριακών παραμέτρων σε περίπτωση που επέλεξε ο Χρήστης ότι επιθυμεί να υπολογιστούν και να εξαχθούν στα αποτελέσματα.

Ακόμα, υπάρχει η επιλογή εξαγωγής των αποτελεσμάτων της συμβουλευτικής εφαρμογής σε αρχείο κειμένου txt. Πατώντας στην επιλογή «Εξαγωγή» που βρίσκεται στο πάνω δεξιά μέρος της οθόνης, εμφανίζεται ένα παράθυρο εισαγωγής του ονόματος του αρχείου που θα παραχθεί και επιλογής του προορισμού αποθήκευσης. Επικυρώνοντας την επιλογή του και εφόσον δεν υπάρχει άλλο με το ίδιο όνομα στον προορισμό, το αρχείο παράγεται και αποθηκεύεται και ο Χρήστης παραμένει στην οθόνη αποτελεσμάτων. Το txt αρχείο περιλαμβάνει όλα τα εισαχθέντα χαρακτηριστικά του ασθενούς, την επιλογή του τρόπου εκτέλεσης και όλα τα αποτελέσματα της εκτέλεσης.

Στο κάτω μέρος της οθόνης υπάρχει το κουμπί «Επιστροφή» στα αριστερά για επιστροφή στην οθόνη επιλογής τρόπου εκτέλεσης, χωρίς να χαθούν οι εισαχθέντες τιμές παραμέτρων, το κουμπί «Αρχική Οθόνη» στο κέντρο για επανέναρξη της εφαρμογής με κενά όλα τα πεδία των παραμέτρων, καθώς και το κουμπί «Έξοδος» στα δεξιά για έξοδο από την εφαρμογή.

Μοντέλο GOMS

- Μετάβαση στην οθόνη των αποτελεσμάτων
 - Αν <Click> στο κουμπί Εξαγωγή
 - Επιλογή ονόματος και προορισμού εξαγόμενου αρχείου
 - Εισαγωγή επιθυμητού ονόματος
 - Εισαγωγή επιθυμητού προορισμού
 - <OK>
 - Αν λανθασμένη επέκταση αρχείου, μη έγκυρο όνομα ή λανθασμένος προορισμός, επανάληψη εκτέλεσης στόχου ύστερα από κατάλληλη υπόδειξη σφάλματος
 - Αν <Click> στο κουμπί *Επιστροφή*, μετάβαση στην προηγούμενη οθόνη
 - Αν <Click> στο κουμπί *Αρχική Οθόνη*, μετάβαση στην αρχική οθόνη της συμβουλευτικής εφαρμογής
 - Αν <Click> στο κουμπί *Έξοδος*, έξοδος από εφαρμογή

7.3.3 Προδιαγραφές Ευχρηστίας

Στην παράγραφο αυτή αναλύονται οι προδιαγραφές ευχρηστίας της παρούσας εφαρμογής ανά λειτουργική προδιαγραφή. Σύμφωνα με το Διεθνή Οργανισμό

Προτυποποίησης (ISO), ως ευχρηστία ορίζεται η ικανότητα του συστήματος να παρέχει αποτελεσματικότητα (effectiveness), αποδοτικότητα (efficiency) και υποκειμενική ικανοποίηση (satisfaction) στους χρήστες. Ως επιμέρους χαρακτηριστικά της ευχρηστίας, μπορούν να θεωρηθούν η ευκολία εκμάθησης (learnability), η ευκολία κατανόησης (understandability) και η ευκολία λειτουργίας (operability). Παρακάτω παρουσιάζονται σε μορφή πίνακα οι λειτουργικές προδιαγραφές και προδιαγραφές ευχρηστίας που θα τεθούν ανά λειτουργική απαίτηση της εφαρμογής.

Λειτουργικές Απαιτήσεις	Λειτουργικές Προδιαγραφές	Προδιαγραφές Ευχρηστίας
<p>Εισαγωγή Παραμέτρων της Καμπύλης Αιμάτωσης Δυναμικής Μαγνητικής Τομογραφίας, Αγγειογενετικών και Εργαστηριακών Παραμέτρων, Φύλου και Ηλικίας</p>	<p>Εμφάνιση πεδίων για εισαγωγή απαιτούμενων παραμέτρων και χαρακτηριστικών</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Απεικόνιση σε μορφή λίστας για βέλτιστη αναγνωσιμότητα • Συνοδεία κάθε πεδίου με σύντομη ετικέτα που προσδιορίζει την αναμενόμενη τιμή • Έλεγχος εγκυρότητας υποβαλλόμενων στοιχείων με επανεμφάνιση της οθόνης με ανάδειξη εσφαλμένης τιμής, σε περίπτωση λάθους • Πραγματοποίηση υποβολής εισαχθέντων στοιχείων μέσω μεγάλου κουμπιού με ανάλογη επιγραφή
<p>Επιλογή Τρόπου Εκτέλεσης</p>	<p>Εμφάνιση διαφορετικών επιλογών</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Απεικόνιση σε μορφή λίστας για βέλτιστη αναγνωσιμότητα • Αντιστοίχιση επιλογών με κουτάκια (checkboxes) για εύκολη κατανόηση τρόπου επιλογής • Επαρκές κενό ανάμεσα στις επιλογές για καλύτερη οπτική αναπαράσταση και διαχωρισμό • Διαγραφή του check μίας επιλογής σε περίπτωση νέου check σε άλλη επιλογή για εξοικονόμηση χρόνου και αποφυγή λαθών • Έλεγχος αν έχει επιλεγθεί κάποια πρόταση και επανεμφάνιση της οθόνης με επιπλέον βοηθητικό μήνυμα, σε περίπτωση έλλειψης επιλογής

<p>Παρουσίαση Αποτελεσμάτων</p>	<p>Εμφάνιση πινάκων με τα αποτελέσματα</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Εμφάνιση πιθανότερου προτύπου της MRI και σταδίου της ασθένειας, όπως βρέθηκε από τους αλγόριθμους 1 και 3 • Εμφάνιση ορίων πιθανότερων τιμών αγγειογενετικών και εργαστηριακών παραμέτρων, όπως υπολογίστηκαν από τον αλγόριθμο 2 • Ανοιχτό γκριζο χρώμα και έντονη γραμματοσειρά στους τίτλους των διαφορετικών μερών των αποτελεσμάτων • Λευκό χρώμα στις ευρεθείσες τιμές
<p>Εξαγωγή Αποτελεσμάτων σε Αρχείο Κειμένου</p>	<p>Δημιουργία ενός αρχείου txt με τα αποτελέσματα της εφαρμογής</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Άμεση εξαγωγή μέσω κουμπιού στο πάνω δεξιά μέρος της οθόνης αποτελεσμάτων • Επιλογή ονόματος αρχείου από το χρήστη • Επιλογή προορισμού αποθήκευσης από το χρήστη • Έλεγχος για την εγκυρότητα του επιλεγμένου ονόματος και προορισμού • Ειδοποίηση και επιστροφή στην οθόνη αποτελεσμάτων σε περίπτωση σφάλματος • Εμπλουτισμός του αρχείου με όλα τα δεδομένα που παρείχε ο χρήστης για τον ασθενή και τον τρόπο εκτέλεσης που επέλεξε • Αποθήκευση αρχείου στον επιλεγμένο προορισμό • Ειδοποίηση χρήστη με μήνυμα για την ολοκλήρωση της διαδικασίας και

		επιστροφή στην οθόνη αποτελεσμάτων
Επιστροφή σε Προηγούμενη Οθόνη	Δυνατότητα επιστροφής στην προηγούμενη οθόνη	<ul style="list-style-type: none"> Επιστροφή στην εκάστοτε προηγούμενη οθόνη χωρίς απώλεια των εισαχθεισών τιμών παραμέτρων ή του τρόπου εκτέλεσης
Επιστροφή στην Αρχική Οθόνη	Δυνατότητα επιστροφής στην αρχική οθόνη	<ul style="list-style-type: none"> Επιστροφή στην αρχική οθόνη της εφαρμογής με διαγραφή όλων των εισαχθέντων στοιχείων για εύκολη και γρήγορη επανάληψη της διαδικασίας για νέο ασθενή
Έξοδος από την Εφαρμογή	Δυνατότητα εξόδου από την εφαρμογή	<ul style="list-style-type: none"> Άμεση έξοδος μέσω επιλογής κάτω από τους πίνακες αποτελεσμάτων στην οθόνη αποτελεσμάτων

Table 7.7 Απαιτήσεις και Προδιαγραφές

7.3.4 Διαγράμματα UML

Στην ενότητα αυτή παρουσιάζονται τα σενάρια χρήσης που αναλύθηκαν στην προηγούμενη παράγραφο, σε μορφή διαγραμμάτων.

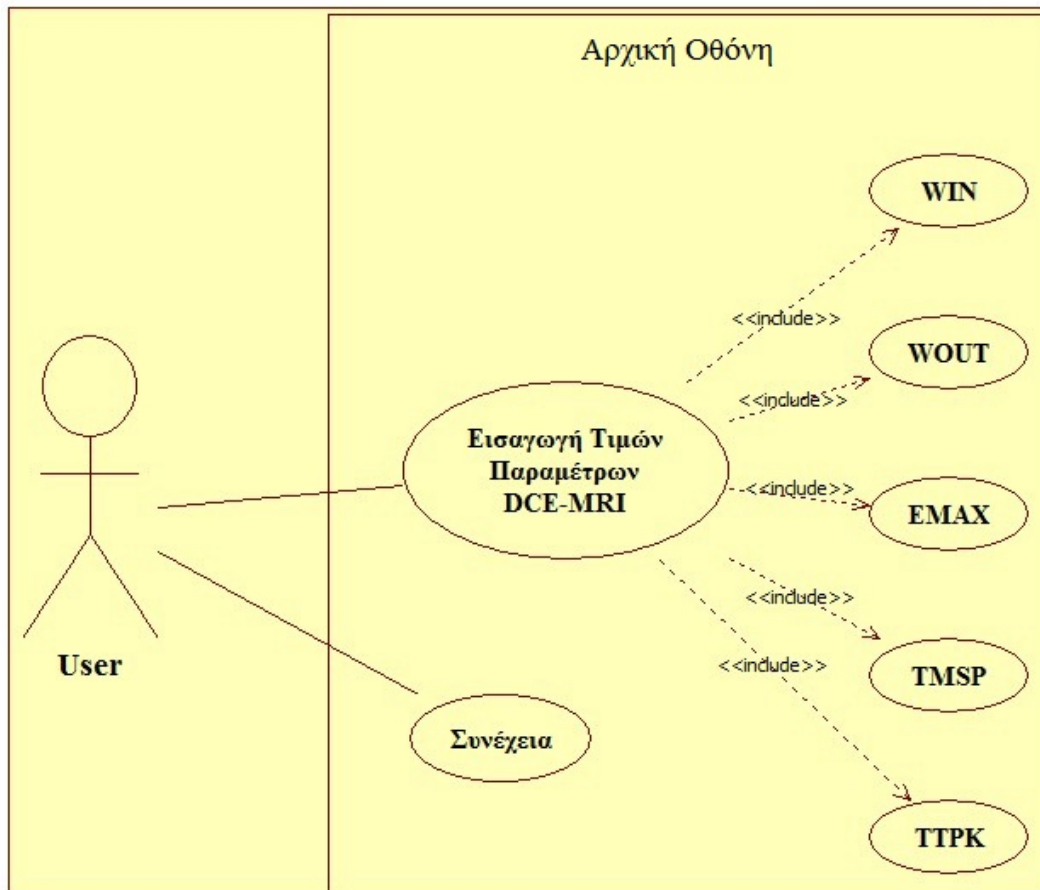


Figure 7.12 Διάγραμμα Χρήσης – Αρχική Οθόνη

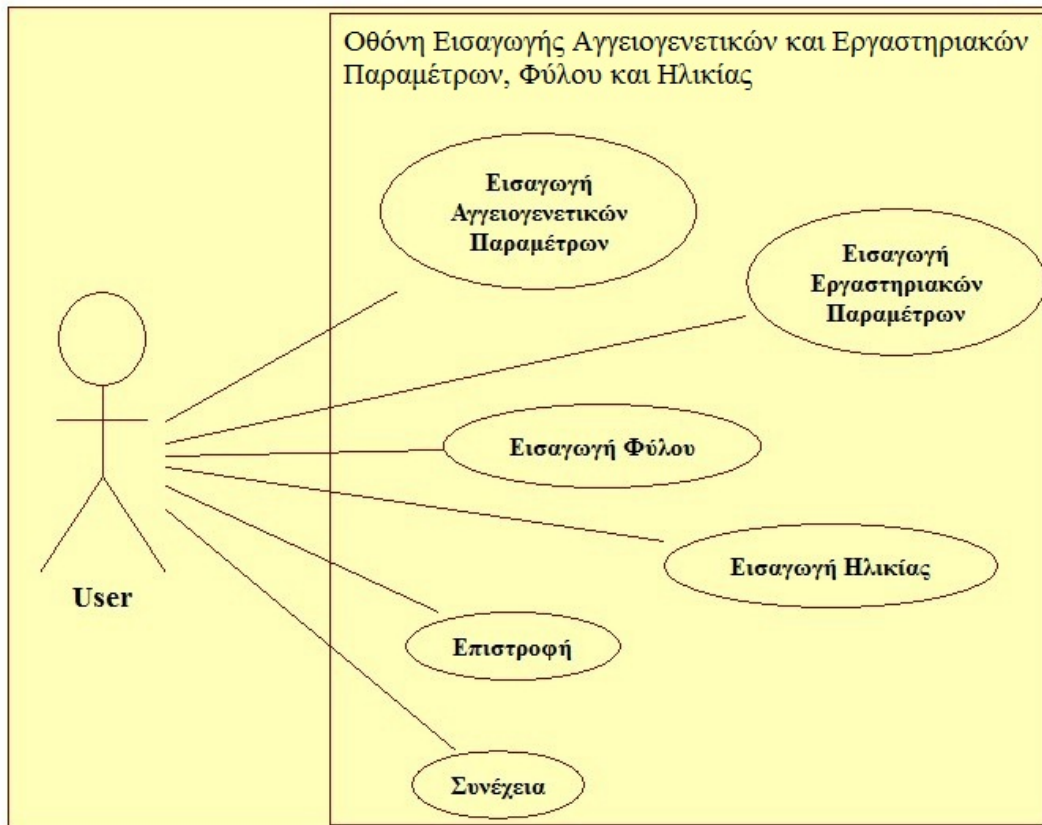


Figure 7.13 Διάγραμμα Χρήσης – Οθόνη Εισαγωγής Αγγειογενετικών και Εργαστηριακών Παραμέτρων, Φύλου και Ηλικίας

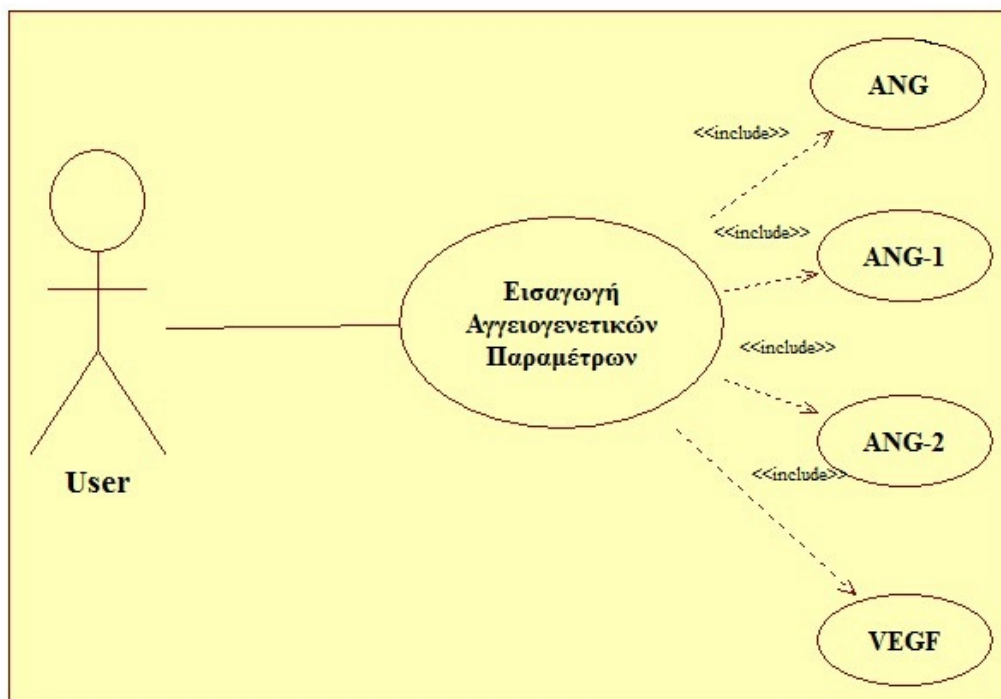


Figure 7.14 Διάγραμμα Χρήσης – Εισαγωγή Αγγειογενετικών Παραμέτρων

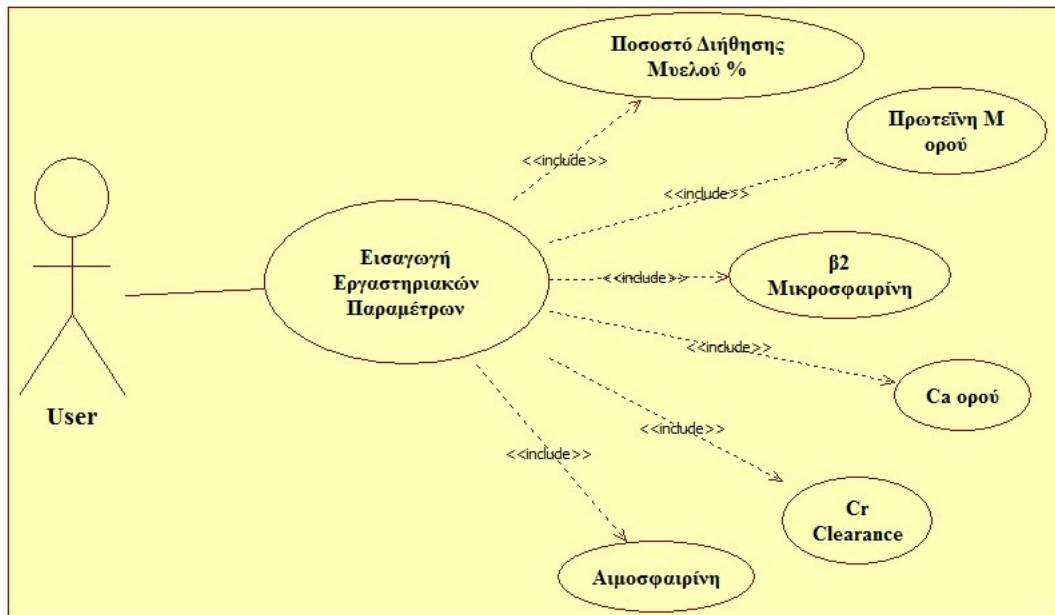


Figure 7.15 Διάγραμμα Χρήσης – Εισαγωγή Εργαστηριακών Παραμέτρων

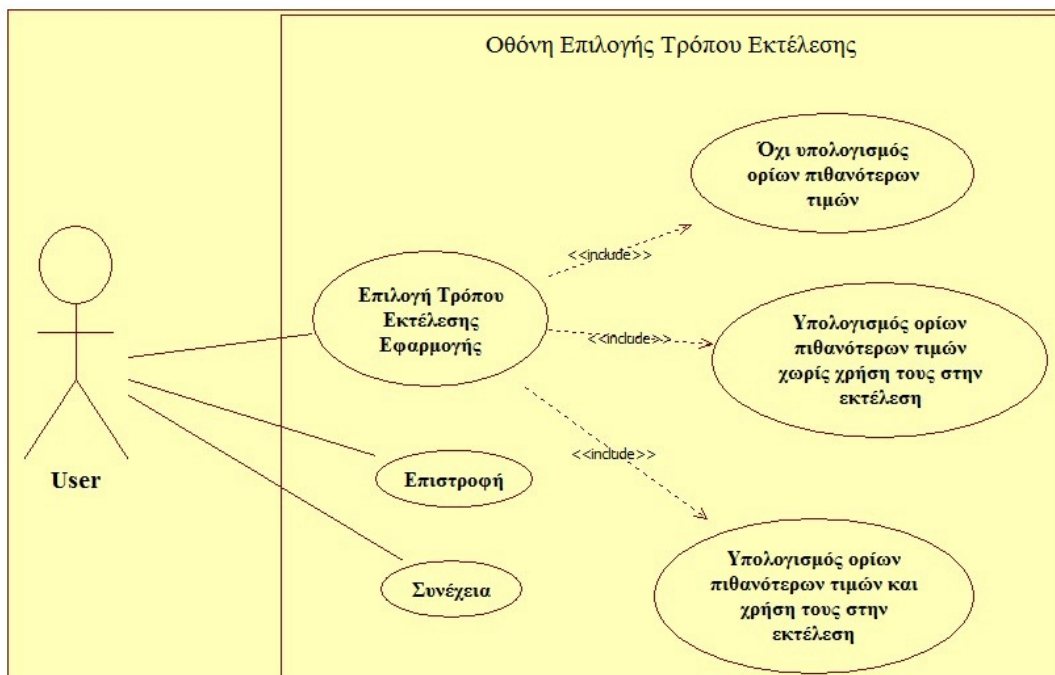


Figure 7.16 Διάγραμμα Χρήσης – Οθόνη Επιλογής Τρόπου Εκτέλεσης

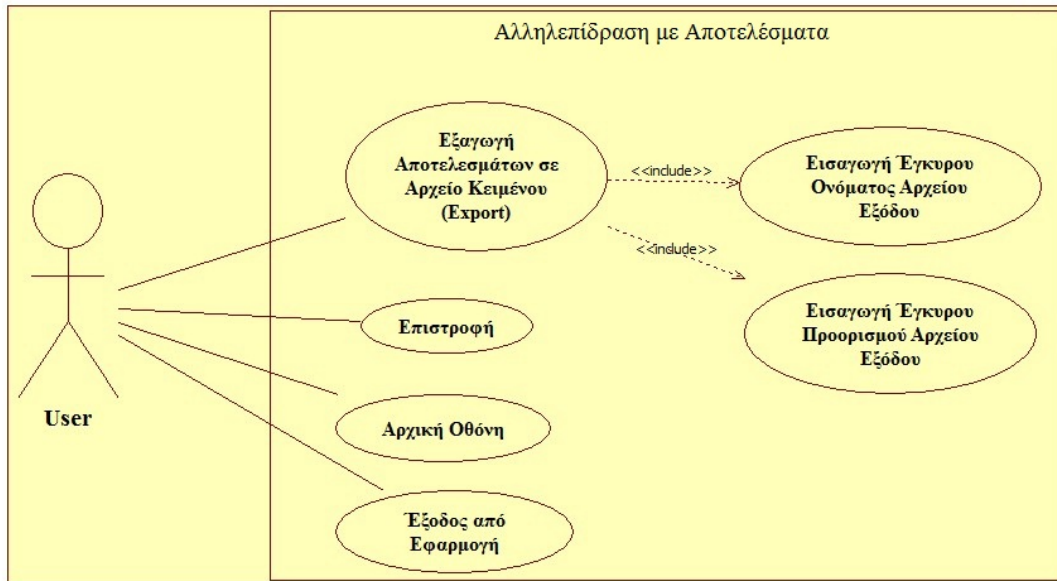
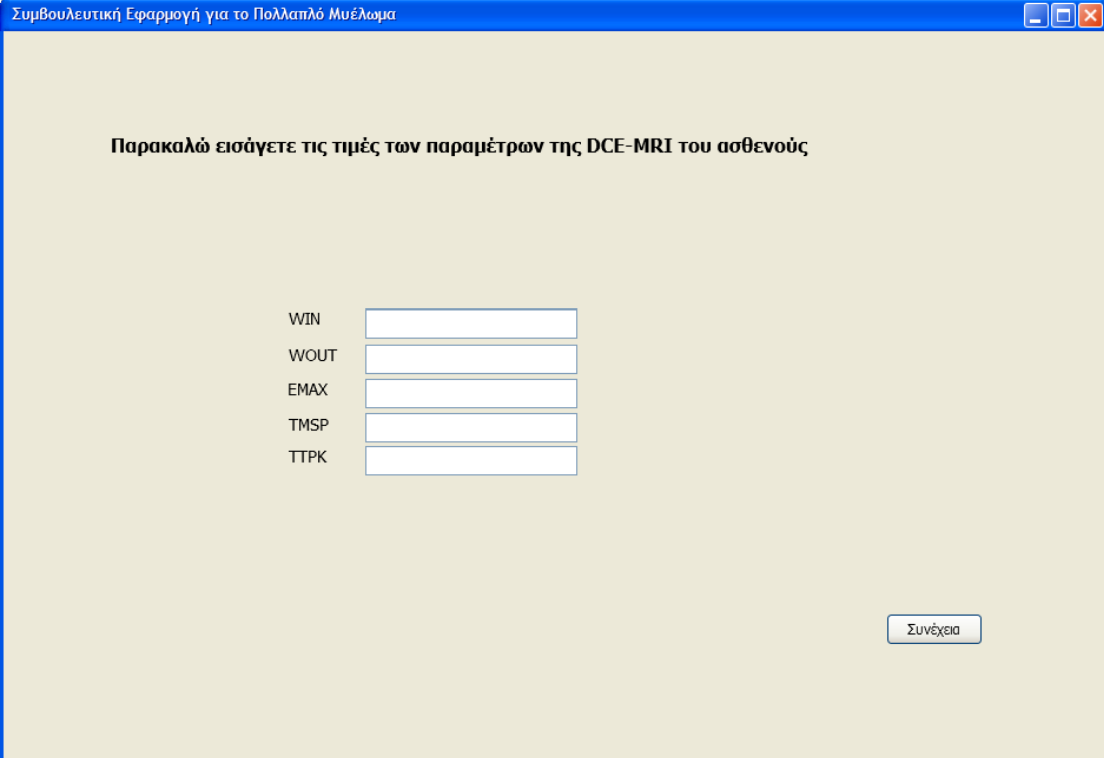


Figure 7.17 Διάγραμμα Χρήσης – Αλληλεπίδραση με Αποτελέσματα Εφαρμογής

7.4 Σχεδίαση Διεπαφής

Στο στάδιο αυτό, αφού έχει καθοριστεί η βασική δομή της εφαρμογής, με ορισμό των απαραίτητων βασικών χαρακτηριστικών, όπως απορρέουν από τη μελέτη των προδιαγραφών και τη δημιουργία των αντίστοιχων UML διαγραμμάτων, προκύπτει η ανάγκη σχεδιασμού των οθονών της διεπαφής.

Ακολουθούν screenshots που δείχνουν πώς θα είναι η εφαρμογή αν υλοποιηθεί στο μέλλον.



Συμβουλευτική Εφαρμογή για το Πολλαπλό Μυέλωμα

Παρακαλώ εισάγετε τις τιμές των παραμέτρων της DCE-MRI του ασθενούς

WIN	<input type="text"/>
WOUT	<input type="text"/>
EMAX	<input type="text"/>
TMSP	<input type="text"/>
TTPK	<input type="text"/>

Συνέχεια

Figure 7.18 Screenshot της Αρχικής Οθόνης

Συμβουλευτική Εφαρμογή για το Πολλαπλό Μυέλωμα

Παρακαλώ εισάγετε τις τιμές των Αγγειογενετικών και Εργαστηριακών παραμέτρων του ασθενούς

ANG	<input type="text"/>	Ποσοστό διήθησης μυελού %	<input type="text"/>
ANG-1	<input type="text"/>	Πρωτεΐνη Μ ορού	<input type="text"/>
ANG-2	<input type="text"/>	β2 μικροσφαιρίνη	<input type="text"/>
VEGF	<input type="text"/>	Ασβέστιο ορού	<input type="text"/>
		Clearance Κρεατινίνης	<input type="text"/>
		Αιμοσφαιρίνη	<input type="text"/>

Παρακαλώ εισάγετε την ηλικία και το φύλο του ασθενούς

Ηλικία Φύλο

Figure 7.19 Screenshot της Οθόνης Εισαγωγής Αγγειογενετικών και Εργαστηριακών Παραμέτρων, Φύλου και Ηλικίας

Συμβουλευτική Εφαρμογή για το Πολλαπλό Μυέλωμα

Παρακαλώ επιλέξτε τον τρόπο εκτέλεσης της εφαρμογής

Δεν θέλω να υπολογιστούν όρια πιθανότερων τιμών των αγγειογενετικών και εργαστηριακών παραμέτρων.

Θέλω να υπολογιστούν όρια πιθανότερων τιμών των αγγειογενετικών και εργαστηριακών παραμέτρων, αλλά να μη χρησιμοποιηθούν κατά την εκτέλεση της εφαρμογής

Θέλω να υπολογιστούν όρια πιθανότερων τιμών των αγγειογενετικών και εργαστηριακών παραμέτρων, καθώς και να χρησιμοποιηθούν κατά την εκτέλεση της εφαρμογής στη θέση των άγνωστων παραμέτρων

Figure 7.20 Screenshot της Οθόνης Επιλογής Τρόπου Εκτέλεσης

Συμβουλευτική Εφαρμογή για το Πολλαπλό Μυέλωμα

Αποτελέσματα Εφαρμογής

Με χρήση μόνο των παραμέτρων της DCE-MRI

Πρότυπο MRI

Στάδιο ΠΜ

Με χρήση όλων των παραμέτρων

Πρότυπο MRI

Στάδιο ΠΜ

Εύρος πιθανότερων τιμών παραμέτρων

ANG

ANG-1

ANG-2

VEGF

Ποσοστό διήθησης μυελού %

Πρωτεΐνη Μ ορού

β2 μικροσφαιρίνη

Ασβέστιο ορού

Clearance Κρεατινίνης

Αιμοσφαιρίνη

Figure 7.21 Screenshot της Οθόνης Αποτελεσμάτων

8 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΕΚΤΑΣΕΙΣ

8.1 Συνοπτικά Συμπεράσματα της Εργασίας

Στα πλαίσια της παρούσας διπλωματικής εργασίας έχει γίνει προσπάθεια να διερευνηθούν οι σχέσεις των παραμέτρων της καμπύλης αιμάτωσης δυναμικής μαγνητικής τομογραφίας με διάφορες άλλες παραμέτρους και χαρακτηριστικά ασθενών με Πολλαπλό Μυέλωμα. Προκειμένου να επιτευχθεί αυτός ο στόχος, πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση των παραμέτρων διαθέσιμου δείγματος ασθενών με ΠΜ. Στη συνέχεια έγινε ο σχεδιασμός μίας συμβουλευτικής εφαρμογής που να χρησιμοποιεί κατάλληλα τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης για εξαγωγή συμπερασμάτων χρήσιμων στον θεράποντα ιατρό.

Ένα από τα σημαντικότερα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης ήταν η κατεύθυνση συσχέτισης των παραμέτρων της DCE-MRI με τις αγγειογενετικές και εργαστηριακές παραμέτρους, καθώς και το μέγεθος αυτής της συσχέτισης από το **πρώτο μέρος** της στατιστικής ανάλυσης. Παρουσιάζεται αναλυτικά στους δύο επόμενους πίνακες και συνοπτικά στον τρίτο πίνακα.

Στους δύο πρώτους πίνακες, με πράσινο χρωματίζονται οι τιμές του συντελεστή με απόλυτη τιμή μεγαλύτερη του 0.3 και με πορτοκαλί οι τιμές με απόλυτη τιμή μεγαλύτερη του 0.5. Στον τρίτο, με το σύμβολο «+» παρουσιάζεται η θετική συσχέτιση, ενώ αντίθετα με το σύμβολο «-» η αρνητική. Επίσης, το μέγεθος συσχέτισης συμβολίζεται χρωματικά και ακολουθεί την ανισότητα λευκό < πράσινο < πορτοκαλί.

	WIN	WOUT	EMAX	TMSP	TTPK	WTSP
ANG	.237	-.100	.311	-.146	-.198	.111
ANG-1	-.257	.127	-.226	.397	.450	-.347
ANG-2	.448	-.451	.408	-.473	-.482	.454
VEGF	.257	-.398	.347	-.235	-.327	.376
ANG1/ANG2	-.268	.253	-.293	.363	.433	-.078
ANG2/ANG1	.212	-.268	.129	-.363	-.477	.263

Table 8.1 Pearson των παραμέτρων της DCE-MRI με τις αγγειογενετικές κυτοκίνες

	WIN	WOUT	EMAX	TMSP	TTPK	WTSP
mf%	.401	-.315	.273	-.479	-.519	.393
serumM	.558	-.537	.571	-.456	-.452	.542
b2	.418	-.322	.378	-.308	-.461	.363
Crclear	-.557	.459	-.571	.243	.363	-.520
serumCa	.064	.048	-.036	-.164	-.045	.131
Hb	-.198	.184	-.460	.317	.344	-.298

Table 8.2 Pearson των παραμέτρων της DCE-MRI με τις εργαστηριακές παραμέτρους

	<i>WIN</i>	<i>WOUT</i>	<i>EMAX</i>	<i>TMSP</i>	<i>TTPK</i>	<i>WTSP</i>
<i>ANG</i>	+	-	+	-	-	+
<i>ANG-1</i>	-	+	-	+	+	-
<i>ANG-2</i>	+	-	+	-	-	+
<i>VEGF</i>	+	-	+	-	-	+
<i>ANG1/ANG2</i>	-	+	-	+	+	-
<i>ANG2/ANG1</i>	+	-	+	-	-	+
<i>mf%</i>	+	-	+	-	-	+
<i>serumM</i>	+	-	+	-	-	+
<i>b2</i>	+	-	+	-	-	+
<i>CrClear</i>	-	+	-	+	+	-
<i>serumCa</i>	+	-	+	-	-	+
<i>Hb</i>	-	+	-	+	+	-

Table 8.3 Κατεύθυνση και Μέγεθος ευρεθισών συσχετίσεων παραμέτρων

Συνολικά, παρατηρούνται μεγαλύτερες συσχετίσεις στα ζεύγη των παραμέτρων της DCE-MRI με τις εργαστηριακές παραμέτρους, σε σχέση με τα ζεύγη των παραμέτρων της DCE-MRI με τις αγγειογενετικές παραμέτρους. Όμως, σε επίπεδο παραμέτρου, οι μικρότερες συσχετίσεις παρατηρούνται στο ασβέστιο ορού (*serum Ca*) και στην αγγειογενίνη (*ANG*) και οι μεγαλύτερες στην παραπρωτεΐνη (*serum-M*) και στην κάθαρση κρεατινίνης (*CrClear*).

Στη συνέχεια, παρατηρείται ότι οι παράμετροι *WIN*, *EMAX* και *WTSP* σχετίζονται με όλες τις υπόλοιπες παραμέτρους με την αντίθετη κατεύθυνση απ' ότι οι *WOUT*, *TMSP* και *TTPK*. Αν λάβει κανείς υπ' όψιν τους ορισμούς των εργαστηριακών παραμέτρων και τα συστήματα σταδιοποίησης, γίνεται κατανοητό ότι αντιπροσωπεύει βαρύτερη κατάσταση της νόσου η μεγαλύτερη τιμή ποσοστού διήθησης μυελού, πρωτεΐνης-M, $\beta 2$ μικροσφαιρίνης και ασβεστίου στο αίμα, καθώς και η μικρότερη τιμή κάθαρσης κρεατινίνης και αιμοσφαιρίνης.

Συνεπώς, ένα αρχικό συμπέρασμα είναι ότι όσο μεγαλύτερες είναι οι τιμές των *WIN*, *EMAX* και *WTSP* και όσο μικρότερες οι τιμές των *WOUT*, *TMSP* και *TTPK*, τόσο βαρύτερη η κατάσταση του ασθενούς. Δυστυχώς, όμως, το συμπέρασμα αυτό δεν ισχύει απόλυτα, γεγονός που φαίνεται από τα αποτελέσματα του **δεύτερου μέρους** της στατιστικής ανάλυσης. Υπάρχει πολύ μεγάλη επικάλυψη τιμών της κάθε παραμέτρου σε σχέση με τα πρότυπα και τα στάδια ασθένειας. Οπότε, είναι αδύνατον να εξαχθούν απλές οδηγίες που να συνδέουν όρια τιμών των παραμέτρων της DCE-MRI με τη βαρύτητα της νόσου. Όμως, με κατάλληλη εύρεση πιθανότητας να συνδέεται καθεμία τιμή παραμέτρου με το κάθε πρότυπο της MRI και στάδιο της ασθένειας, είναι δυνατόν να εξαχθεί συμπέρασμα για το πρότυπο και το στάδιο ενός ασθενούς. Το συμπέρασμα αυτό θα υπόκειται σε σφάλμα, αφού, όπως προαναφέρθηκε, τα όρια δεν είναι ανεξάρτητα, αλλά υπερκαλύπτονται σε πολύ μεγάλο βαθμό.

Παρά την επικάλυψη τιμών, μπορούν να εξαχθούν κάποια συμπεράσματα σχετικά με την τιμή των παραμέτρων της DCE-MRI και κατ' επέκταση την

πραγματική εικόνα της καμπύλης και το πρότυπο της MRI, καθώς και το στάδιο της ασθένειας.

Γεγονός	Συμπέρασμα
Αυξάνεται η κλίση ανόδου της καμπύλης (WIN)	φυσιολογικό→μικροεστιακό→διάχυτο→εστιακό MGUS→SMM→ISS3→ISS2→ISS1
Αυξάνεται η κλίση καθόδου της καμπύλης (WOUT)	φυσιολογικό→μικροεστιακό→διάχυτο→εστιακό MGUS→SMM→ISS2→ISS1,ISS3
Αυξάνεται η κορυφή της καμπύλης (EMAX)	φυσιολογικό→μικροεστιακό→διάχυτο→εστιακό MGUS→SMM→ISS2→ISS1→ISS3
Μειώνεται ο χρόνος για τη μέγιστη κλίση ανόδου (TMSP)	φυσιολογικό→διάχυτο→μικροεστιακό→εστιακό MGUS→SMM→ISS3→ISS2→ISS1
Μειώνεται ο χρόνος για την κορυφή (TTPK)	φυσιολογικό→μικροεστιακό→διάχυτο,εστιακό MGUS→SMM→ISS3→ISS1→ISS2
Αυξάνεται ο λόγος μέγιστης κλίσης προς χρόνο μέχρι τη μέγιστη κλίση (WTSP)	φυσιολογικό→ διάχυτο→ μικροεστιακό→εστιακό MGUS→SMM→ISS3→ISS2→ISS1

Table 8.4 Περιγραφή σημασίας μορφής καμπύλης

Παρατηρείται ένα γενικότερο πρότυπο που ακολουθεί η καμπύλη. Για μικρές κλίσεις ανόδου και καθόδου, χαμηλή κορυφή και μεγάλους χρόνους συμπεραίνεται με σχετική ασφάλεια (σχετική, λόγω συχνής εμφάνισης υπερκαλύψεων) καλή εικόνα του ασθενούς, δηλαδή πρώιμο στάδιο και φυσιολογική εικόνα σπονδυλικής στήλης. Όσο γίνεται πιο έντονη η καμπύλη, δηλαδή γίνονται πιο απότομες οι κλίσεις, αυξάνεται η κορυφή και μειώνονται οι σχετικοί χρόνοι, χειροτερεύει και η εικόνα του ασθενούς. Το τελευταίο συμπέρασμα δεν είναι απόλυτο, όπως φαίνεται από τις διαφορετικές ακολουθίες σταδίων στον παραπάνω πίνακα και από τις ισχυρές υπερκαλύψεις τιμών στα σχετικά θηκογράμματα της στατιστικής ανάλυσης. Όμως, είναι σίγουρο ότι μία καμπύλη με έντονα χαρακτηριστικά δεν είναι ενθαρρυντική για την κατάσταση του ασθενούς.

Στη συνέχεια, από το **τρίτο μέρος** της στατιστικής ανάλυσης εξήχθη πλήθος πινάκων, που δεν μπορούν οι ίδιοι εύκολα να χρησιμοποιηθούν από τον θεράποντα ιατρό. Μπορούν, όμως, με κατάλληλη χρήση από υπολογιστή να αποδειχτούν πολύ χρήσιμοι. Είναι δυνατόν να οδηγήσουν στην εξαγωγή πιθανότερου προτύπου της MRI και σταδίου της ασθένειας ενός νέου ασθενή, αρκεί να εισαχθούν οι παράμετροί του (DCE-MRI, αγγειογενετικές και εργαστηριακές).

Ακόμα, σε περίπτωση που δεν είναι διαθέσιμες όλες οι αγγειογενετικές και εργαστηριακές παράμετροι του ασθενούς, είναι δυνατόν να υπολογιστεί ένα πιθανότερο εύρος τιμών στο οποίο βρίσκονται. Αυτή η διαδικασία καθίσταται δυνατή χάρη στους πίνακες συσχέτισης Pearson του πρώτου μέρους της στατιστικής ανάλυσης.

Τα παραπάνω θέματα καλείται να επιλύσει η συμβουλευτική εφαρμογή που σχεδιάστηκε στην παρούσα εργασία και οι πρωτότυποι αλγόριθμοι που χρησιμοποιεί. Πραγματικά αποτελέσματα της εφαρμογής δεν υπάρχουν, διότι δεν υλοποιήθηκε στα πλαίσια της εργασίας, αλλά ούτε ήταν επαρκώς μεγάλο το διαθέσιμο δείγμα, προκειμένου να χωριστεί και να υπάρξει δοκιμαστικό δείγμα (testing sample). Ακολουθεί το διάγραμμα ροής της εφαρμογής, στο οποίο φαίνονται οι είσοδοι, οι έξοδοι, καθώς και η διαδικασία εκτέλεσής της.

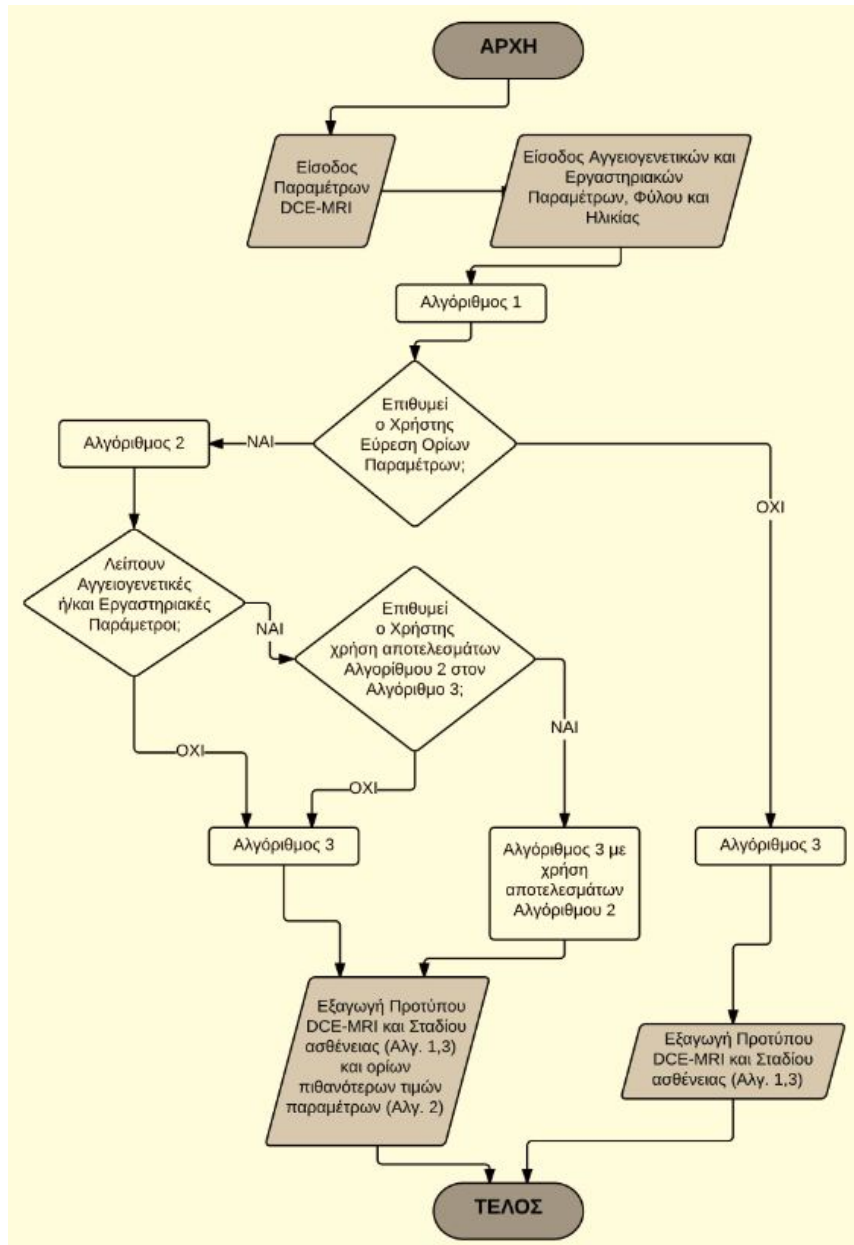


Figure 8.1 Λιάγραμμα ροής – Είσοδοι, διαδικασία και έξοδοι εφαρμογής

Ο σχεδιασμός της εφαρμογής είναι πλήρης και περιλαμβάνει τρόπους να χρησιμοποιηθούν όλα τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης. Με σωστή υλοποίηση, η εφαρμογή θα έχει τη δυνατότητα να εξάγει πιθανότερο πρότυπο της MRI, αλλά και στάδιο της ασθένειας για οποιονδήποτε ασθενή, αρκεί να εισαχθούν οι παράμετροι της καμπύλης αιμάτωσης από την εξέταση δυναμικής μαγνητικής τομογραφίας του.

Επίσης, μπορούν να υπολογιστούν όρια μέσα στα οποία είναι πιθανότερο να κινούνται οι τιμές κάποιων άγνωστων παραμέτρων του ασθενούς, προκειμένου να μπορεί ο θεράπων ιατρός να εκτιμήσει καλύτερα την κατάσταση πριν βγουν τα αποτελέσματα χρονοβόρων εξετάσεων, ή ακόμα και χωρίς καν να πραγματοποιηθούν.

Χάρη σε αυτή τη λειτουργία, η εφαρμογή θα έχει τη δυνατότητα να εξάγει για δεύτερη φορά πιθανότερο πρότυπο της MRI και στάδιο της ασθένειας, χρησιμοποιώντας τα αποτελέσματα του τρίτου μέρους της στατιστικής ανάλυσης, ακόμα και αν δεν είναι διαθέσιμες οι πραγματικές τιμές κάποιων ή και όλων των αγγειογενετικών και εργαστηριακών παραμέτρων. Βέβαια, είναι σίγουρο ότι τα αποτελέσματα της εφαρμογής θα είναι τόσο πιο έγκυρα, όσο περισσότερες αγγειογενετικές και εργαστηριακές παράμετροι εισαχθούν (από τις 12 που ήταν διαθέσιμες στο δείγμα της παρούσας εργασίας). Η δεύτερη εξαγωγή των ίδιων αποτελεσμάτων με διαφορετικό τρόπο βελτιώνει το τελικό αποτέλεσμα προσφέροντας τρόπο επαλήθευσης. Δηλαδή, σε περίπτωση που τα δύο αποτελέσματα είναι ακριβώς ίδια, βελτιώνεται η αξιοπιστία της εφαρμογής, ενώ αν είναι διαφορετικά αλλά κοντινά (για παράδειγμα στάδιο 2 και 3), πάλι το τελικό αποτέλεσμα μπορεί να θεωρηθεί αρκετά χρήσιμο.

8.2 Μελλοντικές Προεκτάσεις

Η διερεύνηση των σχέσεων των παραμέτρων της καμπύλης αιμάτωσης δυναμικής μαγνητικής τομογραφίας με τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά ενός ασθενή με Πολλαπλό Μυέλωμα είναι ένα πολύ σημαντικό πεδίο στην βελτίωση της διάγνωσης και της θεραπείας της συγκεκριμένης ασθένειας. Η δυναμική μαγνητική τομογραφία είναι μία απλή και ανώδυνη εξέταση που μπορεί να πραγματοποιηθεί σε μεγάλο πλήθος ιατρικών κέντρων. Η δυνατότητα διάγνωσης μόνο με τις παραμέτρους των αποτελεσμάτων της εξέτασης αυτής μπορεί να συντελέσει σε μεγάλο βαθμό στην πρόγνωση ή τη διάγνωση πρώιμου σταδίου της ασθένειας σε μεγάλο ποσοστό πιθανών ασθενών.

Τα αποτελέσματα της έρευνας δείχνουν ότι τέτοιες σχέσεις υπάρχουν και μπορούν να αξιοποιηθούν προς τη σωστή κατεύθυνση. Το σημαντικότερο στοιχείο που πρέπει να ληφθεί υπόψη είναι το μέγεθος και η αντιπροσωπευτικότητα του διαθέσιμου δείγματος. Στο μέλλον, μπορεί να επαναληφθεί η παρούσα στατιστική ανάλυση με μεγαλύτερο και πιο αντιπροσωπευτικό δείγμα, προκειμένου να εξαχθούν καλύτερα αποτελέσματα.

Επίσης, θεωρείται ιδιαίτερα σημαντική η υλοποίηση της συμβουλευτικής εφαρμογής που σχεδιάστηκε στην παρούσα εργασία, καθώς και η δοκιμή της με ξεχωριστό δοκιμαστικό δείγμα ασθενών. Η εφαρμογή αυτή θα μπορούσε να αποτελεί μέρος μίας μεγαλύτερης συγκεντρωτικής νοσοκομειακής πλατφόρμας, η οποία να περιλαμβάνει διάφορες άλλες εφαρμογές και λειτουργίες.

Ακόμα, θα ήταν ιδιαίτερα χρήσιμο να υλοποιηθεί με τέτοιο τρόπο που να είναι δυνατή η εισαγωγή νέων ασθενών στο διαθέσιμο δείγμα της στατιστικής ανάλυσης, χωρίς να είναι απαραίτητη η επανάληψή της από άνθρωπο. Δυστυχώς, αυτό θα ήταν αρκετά δύσκολο να υλοποιηθεί, μιας και κάποια μέρη της στατιστικής ανάλυσης δεν έγιναν με αυτοματοποιημένη διαδικασία. Όμως, δεν είναι αδύνατο, αφού θα

μπορούσε ο υπεύθυνος υλοποίησης της εφαρμογής να εκτελεί για κάθε νέο στοιχείο μόνο τις μη αυτοματοποιήσιμες διαδικασίες και να εισάγει στην υπάρχουσα στατιστική ανάλυση τα ευρήματά του. Οι υπόλοιπες διεργασίες θα πραγματοποιούνται από τον υπολογιστή και θα ανανεώνονται τα τελικά αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης. Με τον τρόπο αυτό, θα βελτιώνονται συνεχώς τα τελικά συμπεράσματα της συμβουλευτικής εφαρμογής, χωρίς να χρειάζεται συχνή επανάληψη ολόκληρης της στατιστικής ανάλυσης που παρουσιάστηκε στην παρούσα εργασία.

9 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Antonio Palumbo, M.D., and Kenneth Anderson, M.D.. Medical Progress, Multiple Myeloma. N Engl J Med 2011;364:1046-60.
- Nikhil C. Munshi and Sundar Jagannath. Part 7: Hematologic Malignancies; Ch. 85: Plasma Cell Neoplasms; 1303-37.
- Conor D. Collins. Multiple Myeloma Review. Cancer Imaging 2004;4:S47-S53.
- Κωνσταντίνος Γ. Χατζηλεοντής. Πολλαπλούν Μυέλωμα, Ιστοπαθολογία και Προγνωστικοί Δείκτες. Διδακτορική Διατριβή. ΑΠΘ 2006;Αριθ. 1896.
- L. A. Mouloupoulos, T. G. Maris, N. Papanikolaou, G. Panagi, L. Vlahos & M. A. Dimopoulos. Detection of malignant bone marrow involvement with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. Annuals of Oncology 2003;14:152-158.
- Κωνσταντίνος Αθ. Αναργύρου. Μελέτη της Προγνωστικής Αξίας της Αγγειογένεσης του Μυελού των Οστών σε ασθενείς με Πολλαπλούν Μυέλωμα. Διδακτορική Διατριβή. ΕΚΠΑ 2008.
- Xiangwei Gao and Zhengping Xu. Mechanisms of action of angiogenin. Acta Biochim Biophys Sin 2008:619-624.
- Ρέγκλη Αρετή, Γιαβόρεκ Καρολίνα, Μανώλικά Μαρία-Ελένη, Καλαργύρου Κατερίνα, Μαλλής Παναγιώτης και Μάτσης Κωνσταντίνος. Επιγενετικοί μοριακοί μηχανισμοί στο Πολλαπλούν Μυέλωμα. E-JST 2009;11:39-40.
- Alexanian R. Diagnosis and management of multiple myeloma in Wiernik PH, Canellos GP, Kyle RA et al. Neoplastic Diseases of the Blood (ed 2). New York, Churchill Livingstone 1991; 453-66.
- Alexanian R, Dimopoulos M. The treatment of multiple myeloma. N Engl J Med 1994; 330:484-8.
- Bartl R, Frisch B, Burkhardt R, et al. Bone marrow histology in myeloma: it's importance in diagnosis, prognosis, classification and staging. Br J Haematol 1982; 51:361-9.
- Committee of the Chronic Leukemia-Myeloma Task Force, National Cancer Institute: Proposed quidlines for protocol studies. II. Plasma Cell Myeloma. Cancer Chemother Rep 1973 ; 4 :145-57.
- V. Savvopoulou, T.G. Maris, L. Vlahos, L.A. Mouloupoulos. Differences in perfusion parameters between upper and lower lumbar vertebral segments with

dynamic contrast-enhanced MRI (DCE MRI). *Eur Radiol* (2008);18:1876-1883

- Feiner HD, Bannan M, Marsh E, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance.. A morphologic and immunophenotypic study of bone marrow. *Mod Pathol* 1992; 5:372-9.
- Γεώργιος Τσιράκης. Ο Ρόλος του CD105, CD40-LIGAND και άλλων Αγγειογενετικών Κυτταροκινών στην Ανάπτυξη του Πολλαπλού Μυελώματος. Διδακτορική Διατριβή. Πανεπιστήμιο Κρήτης 2012.
- Ruiz de Almodovar C, et al. Role and therapeutic potential of VEGF in the nervous system. *Physiol Rev.* 2009;89:607-648.
- Μιχαήλ Ι. Μαζωνάκης. Εφαρμογή σύγχρονων μεθόδων ανασύνθεσης και επεξεργασίας εικόνων στην υπολογιστική και μαγνητική τομογραφία. Διδακτορική Διατριβή. Πανεπιστήμιο Κρήτης 2001.
- Κρυστάλλω Χρ. Δερμιτζάκη. Κυτταρογενετική Μελέτη στο Πολλαπλό Μυελώμα. Διδακτορική Διατριβή. Πανεπιστήμιο Πατρών 1994.
- Σαββοπούλου Βασιλική. Απεικόνιση του Φυσιολογικού Μυελού των Οστών και των Εκφυλιστικών Αλλοιώσεων των Επιφυσιακών Πλακών των Οσφυϊκών Σπονδύλων με Δυναμική Μαγνητική Τομογραφία (MT). Διδακτορική Διατριβή. ΕΚΠΑ 2010.
- Jens Hillengass, Klaus Wasser, Stefan Delorme, et al. Lumbar Bone Marrow Microcirculation Measurements from Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging Is a Predictor of Event-Free Survival in Progressive Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res* 2007;13:475-481.
- Δεσίπρη Α. Κωνσταντίνα. Καθοριστικοί παράγοντες κατανάλωσης ηλεκτρικής ενέργειας και ενεργειακής συμπεριφοράς στον ελληνικό οικιακό τομέα. Διπλωματική Εργασία. ΕΜΠ 2014.
- J.B. McQueen, "Some Methods for Classification and Analysis of Multivariate Observations", *Proc. of the 5th Berkley Symposium on Mathematical Statistics and Probability*, pp. 281-297, 1994
- Σκιαδά Φωτεινή, Ράπτης Αχιλλέας. ForeDroid: Ανάπτυξη Εφαρμογής Προβλέψεων Χρονοσειρών για Φορητές Συσκευές. Διπλωματική Εργασία. ΕΜΠ 2013.
- Φώτιος Πετρόπουλος, Βασίλειος Ασημακόπουλος. Επιχειρησιακές Προβλέψεις. εκδόσεις Συμμετρία, Αθήνα 2011.

10 ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Παρατίθενται όλοι οι πίνακες των ζευγών παραμέτρων από το Μέρος 3 της Στατιστικής Ανάλυσης, εκτός από όσους έχουν ήδη παρατεθεί στο αντίστοιχο κεφάλαιο.

❖ καμπύλη - αγγειογενετικά

WIN – ANG

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	0.021
43	51.2	65.49	65	11.56	3.23	0.237
24	54.2	66.79	69	11.71	3.08	0.894
			normal	diffuse	focal	variegated
Pattern (N=48)			37.5	25.0	22.9	14.6
Pattern (N=24)			54.2	12.5	20.8	12.5
Εξίσωση ευθείας		$x = 5 * 10^{-4}y - 10$				

WIN – ANG-1

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	-0.073
43	44.2	67.30	68	10.93	3.40	-0.257
24	41.7	68.42	70.5	8.84	3.25	-0.749
			normal	diffuse	focal	variegated
Pattern (N=48)			37.5	25.0	22.9	14.6
Pattern (N=24)			54.2	25.0	4.2	16.7
Εξίσωση ευθείας		$x = -0.005y + 30$				

WIN – ANG1/ANG2

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	-0.171
43	51.2	66.88	67	11.29	3.28	-0.268
24	41.7	67.63	71	11.77	3.13	-0.557
			normal	diffuse	focal	variegated
Pattern (N=48)			37.5	25.0	22.9	14.6
Pattern (N=24)			29.2	20.8	33.3	16.7
Εξίσωση ευθείας		$x = -3.33y + 116.67$				

WIN – ANG2/ANG1

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	0.070
43	48.8	66.02	66	11.18	3.26	0.212
24	50.0	67.04	66.5	9.14	3.21	0.846

	normal	diffuse	focal	variegated
Pattern (N=48)	37.5	25.0	22.9	14.6
Pattern (N=24)	58.3	25.0	4.2	12.5
Εξίσωση ευθείας	$x = 100y$			

WTSP – ANG

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	0.014
43	50.0	66.12	65.5	10.79	3.29	0.111
24	54.2	66.50	66.5	10.16	3.00	0.855
		normal	diffuse	focal	variegated	
Pattern (N=48)		37.5	25.0	22.9	14.6	
Pattern (N=24)		54.2	25.0	8.3	12.5	
Εξίσωση ευθείας		$x = 7 * 10^{-7}y - 0.14$				

WTSP – ANG-1

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	-0.027
43	41.9	66.93	68	11.51	3.37	-0.347
24	50.0	66.42	67	12.84	3.25	-0.735
		normal	diffuse	focal	variegated	
Pattern (N=48)		37.5	25.0	22.9	14.6	
Pattern (N=24)		37.5	20.8	25.0	16.7	
Εξίσωση ευθείας		$x = 8 * 10^{-5}y + 4.8$				

WTSP – ANGI/ANG2

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	-0.056
43	46.5	67.63	69	11.00	3.49	-0.078
24	37.5	68.75	70.5	8.05	3.38	-0.745
		normal	diffuse	focal	variegated	
Pattern (N=48)		37.5	25.0	22.9	14.6	
Pattern (N=24)		37.5	25.0	25.0	12.5	
Εξίσωση ευθείας		$x = -0.05y + 2$				

WTSP – ANG2/ANG1

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	0.028
43	46.5	66.79	67	10.88	3.33	0.263
24	50.0	67.04	66.5	8.85	3.13	0.858

	normal	diffuse	focal	variegated
Pattern (N=48)	37.5	25.0	22.9	14.6
Pattern (N=24)	58.3	25.0	4.2	12.5
Εξίσωση ευθείας	$x = 2.8y$			

WOUT - ANG-1

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	0.007
43	46.5	66.37	66	11.76	3.21	0.127
24	33.3	66.21	64.5	12.61	3.25	0.628
			normal	diffuse	focal	variegated
Pattern (N=48)			37.5	25.0	22.9	14.6
Pattern (N=24)			33.3	33.3	20.8	12.5
Εξίσωση ευθείας	$x = 2.5 * 10^5 y - 2.5$					

WOUT - ANG-2

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	-0.209
43	48.8	66.26	67	11.86	3.23	-0.451
24	50.0	66.88	64	11.45	3.13	-0.920
			normal	diffuse	focal	variegated
Pattern (N=48)			37.5	25.0	22.9	14.6
Pattern (N=24)			33.3	25.0	29.2	12.5
Εξίσωση ευθείας	$x = -7.5 * 10^{-4} y + 0.375$					

WOUT - VEGF

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	-0.184
43	48.8	66.07	66	11.75	3.23	-0.398
24	54.2	69.58	70.5	9.33	3.33	-0.823
			normal	diffuse	focal	variegated
Pattern (N=48)			37.5	25.0	22.9	14.6
Pattern (N=24)			41.7	20.8	20.8	16.7
Εξίσωση ευθείας	$x = 1.67 * 10^{-3} y$					

WOUT - ANGI/ANG2

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	0.174
43	46.5	66.05	66	12.11	3.19	0.253
24	41.7	67.63	71	12.10	3.29	0.662

	normal	diffuse	focal	variegated
Pattern (N=48)	37.5	25.0	22.9	14.6
Pattern (N=24)	33.3	25.0	25.0	16.7
Εξίσωση ευθείας	$x = 0.067y - 2.33$			

EMAX – ANG-1

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	-0.016
43	44.2	66.56	67	11.64	3.26	-0.226
24	33.3	66.38	68	12.67	3.00	-0.715
		normal	diffuse	focal	variegated	
Pattern (N=48)		37.5	25.0	22.9	14.6	
Pattern (N=24)		33.3	37.5	12.5	16.7	
Εξίσωση ευθείας		$x = -5 * 10^{-3}y + 500$				

EMAX – ANG-2

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	0.185
43	44.2	66.02	67	12.21	3.19	0.408
24	45.8	65.92	63.5	11.01	3.04	0.849
		normal	diffuse	focal	variegated	
Pattern (N=48)		37.5	25.0	22.9	14.6	
Pattern (N=24)		33.3	25.0	29.2	12.5	
Εξίσωση ευθείας		$x = 0.3y - 300$				

EMAX – VEGF

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	0.116
43	48.8	66.47	67	11.92	3.30	0.347
24	62.5	66.38	65	10.89	3.21	0.905
		normal	diffuse	focal	variegated	
Pattern (N=48)		37.5	25.0	22.9	14.6	
Pattern (N=24)		54.2	16.7	16.7	12.5	
Εξίσωση ευθείας		$x = 0.25y$				

EMAX – ANGI/ANG2

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	-0.189
43	46.5	66.05	66	12.11	3.19	-0.293
24	37.5	68.17	71	12.19	3.13	-0.692

	normal	diffuse	focal	variegated
Pattern (N=48)	37.5	25.0	22.9	14.6
Pattern (N=24)	33.3	33.3	20.8	12.5
Εξίσωση ευθείας	$x = -16.67y + 583.33$			

TMSP – ANG

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	-0.099
43	46.5	67.00	67	11.03	3.37	-0.146
24	54.2	66.3	65	9.95	3.21	-0.716
			normal	diffuse	focal	variegated
Pattern (N=48)		37.5	25.0	22.9	14.6	
Pattern (N=24)		50.0	20.8	20.8	8.3	
Εξίσωση ευθείας		$x = -4 * 10^{-5}y + 68$				

TMSP – ANG2/ANG1

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	-0.297
43	44.2	67.56	68	10.54	3.33	-0.363
24	37.5	66.29	65.5	10.96	3.13	-0.712
			normal	diffuse	focal	variegated
Pattern (N=48)		37.5	25.0	22.9	14.6	
Pattern (N=24)		54.2	37.5	8.3	0	
Εξίσωση ευθείας		$x = -125y + 50$				

TTPK – ANG

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	-0.121
43	46.5	66.79	67	10.88	3.33	-0.198
24	50.0	66.58	66.5	9.99	3.25	-0.836
			normal	diffuse	focal	variegated
Pattern (N=48)		37.5	25.0	22.9	14.6	
Pattern (N=24)		45.8	20.8	20.8	12.5	
Εξίσωση ευθείας		$x = -5 * 10^{-5}y + 90$				

TTPK – ANG-1

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	0.191
43	41.9	67.77	69	11.00	3.37	0.450
24	33.3	65.13	63.5	10.92	3.38	0.794
			normal	diffuse	focal	variegated
Pattern (N=48)		37.5	25.0	22.9	14.6	
Pattern (N=24)		37.5	37.5	16.7	8.3	
Εξίσωση ευθείας	$x = 5 * 10^{-4}y + 30$					

TTPK - ANG-2

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	-0.310
43	64.5	66.81	67	10.88	3.44	-0.482
24	41.7	67.71	69.5	8.79	3.21	-0.880
			normal	diffuse	focal	variegated
Pattern (N=48)		37.5	25.0	22.9	14.6	
Pattern (N=24)		45.8	29.2	4.2	20.8	
Εξίσωση ευθείας	$x = -0.015y + 95$					

TTPK - VEGF

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	-0.093
43	48.8	66.84	67	11.08	3.44	-0.327
24	58.3	67.67	67.5	8.51	3.46	-0.715
			normal	diffuse	focal	variegated
Pattern (N=48)		37.5	25.0	22.9	14.6	
Pattern (N=24)		45.8	20.8	16.7	16.7	
Εξίσωση ευθείας	$x = -0.2y + 130$					

TTPK - ANGI/ANG2

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	0.302
43	46.5	66.88	67	11.12	3.42	0.433
24	41.7	68.00	67	10.46	3.38	0.860
			normal	diffuse	focal	variegated
Pattern (N=48)		37.5	25.0	22.9	14.6	
Pattern (N=24)		41.7	29.2	16.7	12.5	
Εξίσωση ευθείας	$x = 1.5y + 20$					

TTPK - ANG2/ANG1

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	-0.337
43	44.2	67.19	68	11.05	3.44	-0.477
24	41.7	65.46	65.5	9.51	3.13	-0.868
			normal	diffuse	focal	variegated

Pattern (N=48)	37.5	25.0	22.9	14.6
Pattern (N=24)	50.0	29.2	12.5	8.3
Εξίσωση ευθείας	$x = -200y + 80$			

❖ **καμπύλη – εργαστηριακά**

WIN – β2 μικροσφαιρίνη ορού

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	0.142
43	48.8	65.53	66	11.49	3.21	0.418
24	45.8	65.29	64.5	9.78	3.00	0.846
			normal	diffuse	focal	variegated
Pattern (N=48)	37.5	25.0	22.9	14.6		
Pattern (N=24)	50.0	20.8	16.7	12.5		
Εξίσωση ευθείας	$x = 6.25y - 6.25$					

WIN – Hb

N	men%	age-mean	age-median	age-stddev	stage-mean	Pearson
48	45.8	66.04	66.5	11.66	3.33	-0.042
43	48.8	66.23	67	11.60	3.33	-0.198
24	45.8	68.33	69.5	8.61	3.17	-0.837
			normal	diffuse	focal	variegated
Pattern (N=48)	37.5	25.0	22.9	14.6		
Pattern (N=24)	45.8	20.8	12.5	20.8		
Εξίσωση ευθείας	$x = -3y + 48$					

~~~~~

**WTSP – ποσοστό διήθησης μυελού %**

| N               | men%         | age-mean | age-median | age-stddev | stage-mean | Pearson    |
|-----------------|--------------|----------|------------|------------|------------|------------|
| 48              | 45.8         | 66.04    | 66.5       | 11.66      | 3.33       | -0.021     |
| 43              | 46.5         | 66.02    | 66         | 11.53      | 3.30       | 0.393      |
| 24              | 37.5         | 64.96    | 64         | 9.36       | 2.96       | 0.875      |
|                 |              |          | normal     | diffuse    | focal      | variegated |
| Pattern (N=48)  | 37.5         | 25.0     | 22.9       | 14.6       |            |            |
| Pattern (N=24)  | 62.5         | 25.0     | 8.3        | 4.2        |            |            |
| Εξίσωση ευθείας | $x = 0.007y$ |          |            |            |            |            |

**WTSP – β2 μικροσφαιρίνη ορού**

| N  | men% | age-mean | age-median | age-stddev | stage-mean | Pearson |
|----|------|----------|------------|------------|------------|---------|
| 48 | 45.8 | 66.04    | 66.5       | 11.66      | 3.33       | -0.030  |

|                 |      |              |        |         |       |            |
|-----------------|------|--------------|--------|---------|-------|------------|
| 43              | 44.2 | 67.16        | 68     | 10.23   | 3.35  | 0.363      |
| 24              | 50.0 | 66.75        | 68     | 10.55   | 3.08  | 0.785      |
|                 |      |              | normal | diffuse | focal | variegated |
| Pattern (N=48)  |      | 37.5         |        | 25.0    | 22.9  | 14.6       |
| Pattern (N=24)  |      | 58.3         |        | 20.8    | 8.3   | 12.5       |
| Εξίσωση ευθείας |      | $x = 0.058y$ |        |         |       |            |

#### *WTSP – Cr Clearance*

| N               | men% | age-mean             | age-median | age-stddev | stage-mean | Pearson    |
|-----------------|------|----------------------|------------|------------|------------|------------|
| 48              | 45.8 | 66.04                | 66.5       | 11.66      | 3.33       | 0.088      |
| 43              | 46.5 | 66.98                | 67         | 11.02      | 3.28       | -0.520     |
| 24              | 45.8 | 64.46                | 63.5       | 12.21      | 3.17       | -0.869     |
|                 |      |                      | normal     | diffuse    | focal      | variegated |
| Pattern (N=48)  |      | 37.5                 |            | 25.0       | 22.9       | 14.6       |
| Pattern (N=24)  |      | 37.5                 |            | 20.8       | 25.0       | 16.7       |
| Εξίσωση ευθείας |      | $x = -0.033y + 4.33$ |            |            |            |            |

#### *WTSP – serum Ca*

| N               | men% | age-mean            | age-median | age-stddev | stage-mean | Pearson    |
|-----------------|------|---------------------|------------|------------|------------|------------|
| 48              | 45.8 | 66.04               | 66.5       | 11.66      | 3.33       | 0.036      |
| 43              | 48.8 | 65.21               | 65         | 11.35      | 3.28       | 0.131      |
| 24              | 50.0 | 65.25               | 66         | 12.63      | 3.46       | 0.447      |
|                 |      |                     | normal     | diffuse    | focal      | variegated |
| Pattern (N=48)  |      | 37.5                |            | 25.0       | 22.9       | 14.6       |
| Pattern (N=24)  |      | 37.5                |            | 20.8       | 29.2       | 12.5       |
| Εξίσωση ευθείας |      | $x = 1.54y - 13.08$ |            |            |            |            |

#### *WTSP – Hb*

| N               | men% | age-mean              | age-median | age-stddev | stage-mean | Pearson    |
|-----------------|------|-----------------------|------------|------------|------------|------------|
| 48              | 45.8 | 66.04                 | 66.5       | 11.66      | 3.33       | -0.063     |
| 43              | 46.5 | 66.79                 | 68         | 11.77      | 3.37       | -0.298     |
| 24              | 45.8 | 66.42                 | 68         | 9.98       | 3.17       | -0.777     |
|                 |      |                       | normal     | diffuse    | focal      | variegated |
| Pattern (N=48)  |      | 37.5                  |            | 25.0       | 22.9       | 14.6       |
| Pattern (N=24)  |      | 54.2                  |            | 16.7       | 12.5       | 16.7       |
| Εξίσωση ευθείας |      | $x = -0.088y + 1.313$ |            |            |            |            |

---

#### *WOUT – ποσοστό διήθησης μυελού %*

| N  | men% | age-mean | age-median | age-stddev | stage-mean | Pearson |
|----|------|----------|------------|------------|------------|---------|
| 48 | 45.8 | 66.04    | 66.5       | 11.66      | 3.33       | -0.092  |

|                 |      |       |        |               |       |            |
|-----------------|------|-------|--------|---------------|-------|------------|
| 43              | 46.5 | 66.86 | 69     | 11.89         | 3.30  | -0.315     |
| 24              | 41.7 | 65.38 | 64.5   | 11.51         | 3.00  | -0.883     |
|                 |      |       | normal | diffuse       | focal | variegated |
| Pattern (N=48)  |      | 37.5  |        | 25.0          | 22.9  | 14.6       |
| Pattern (N=24)  |      | 58.3  |        | 25.0          | 8.3   | 8.3        |
| Εξίσωση ευθείας |      |       |        | $x = -0.015y$ |       |            |

**WOUT – serum-M protein**

| N               | men% | age-mean | age-median | age-stddev   | stage-mean | Pearson    |
|-----------------|------|----------|------------|--------------|------------|------------|
| 48              | 45.8 | 66.04    | 66.5       | 11.66        | 3.33       | -0.417     |
| 43              | 46.5 | 66.86    | 69         | 11.89        | 3.30       | -0.537     |
| 24              | 37.5 | 64.38    | 65.5       | 11.20        | 3.00       | -0.958     |
|                 |      |          | normal     | diffuse      | focal      | variegated |
| Pattern (N=48)  |      | 37.5     |            | 25.0         | 22.9       | 14.6       |
| Pattern (N=24)  |      | 54.2     |            | 20.8         | 8.3        | 16.7       |
| Εξίσωση ευθείας |      |          |            | $x = -0.15y$ |            |            |

**WOUT – β2 μικροσφαιρίνη ορού**

| N               | men% | age-mean | age-median | age-stddev            | stage-mean | Pearson    |
|-----------------|------|----------|------------|-----------------------|------------|------------|
| 48              | 45.8 | 66.04    | 66.5       | 11.66                 | 3.33       | -0.163     |
| 43              | 51.2 | 65.56    | 65         | 11.50                 | 3.23       | -0.322     |
| 24              | 37.5 | 68.13    | 68         | 10.71                 | 3.08       | -0.795     |
|                 |      |          | normal     | diffuse               | focal      | variegated |
| Pattern (N=48)  |      | 37.5     |            | 25.0                  | 22.9       | 14.6       |
| Pattern (N=24)  |      | 50.0     |            | 20.8                  | 12.5       | 16.7       |
| Εξίσωση ευθείας |      |          |            | $x = -0.188y + 0.188$ |            |            |

**WOUT – Cr Clearance**

| N               | men% | age-mean | age-median | age-stddev           | stage-mean | Pearson    |
|-----------------|------|----------|------------|----------------------|------------|------------|
| 48              | 45.8 | 66.04    | 66.5       | 11.66                | 3.33       | 0.235      |
| 43              | 44.2 | 67.37    | 68         | 10.96                | 3.28       | 0.459      |
| 24              | 41.7 | 69.42    | 72         | 10.99                | 3.25       | 0.867      |
|                 |      |          | normal     | diffuse              | focal      | variegated |
| Pattern (N=48)  |      | 37.5     |            | 25.0                 | 22.9       | 14.6       |
| Pattern (N=24)  |      | 41.7     |            | 29.2                 | 12.5       | 16.7       |
| Εξίσωση ευθείας |      |          |            | $x = 0.175y - 1.925$ |            |            |

**WOUT – serum Ca**

| N              | men% | age-mean | age-median | age-stddev | stage-mean | Pearson    |
|----------------|------|----------|------------|------------|------------|------------|
| 48             | 45.8 | 66.04    | 66.5       | 11.66      | 3.33       | 0.130      |
| 43             | 44.2 | 66.07    | 66         | 11.87      | 3.30       | 0.048      |
| 24             | 45.8 | 66.00    | 70         | 12.71      | 3.50       | -0.600     |
|                |      |          | normal     | diffuse    | focal      | variegated |
| Pattern (N=48) |      | 37.5     |            | 25.0       | 22.9       | 14.6       |
| Pattern (N=24) |      | 33.3     |            | 25.0       | 29.2       | 12.5       |

|                 |                        |
|-----------------|------------------------|
| Εξίσωση ευθείας | $x = -1.786y + 15.357$ |
|-----------------|------------------------|

**WOUT - Hb**

| N               | men%                 | age-mean | age-median | age-stddev | stage-mean | Pearson    |
|-----------------|----------------------|----------|------------|------------|------------|------------|
| 48              | 45.8                 | 66.04    | 66.5       | 11.66      | 3.33       | 0.065      |
| 43              | 46.5                 | 66.40    | 67         | 12.02      | 3.30       | 0.184      |
| 24              | 41.7                 | 66.63    | 68         | 12.56      | 3.13       | 0.743      |
|                 |                      |          | normal     | diffuse    | focal      | variegated |
| Pattern (N=48)  |                      |          | 37.5       | 25.0       | 22.9       | 14.6       |
| Pattern (N=24)  |                      |          | 41.7       | 20.8       | 16.7       | 20.8       |
| Εξίσωση ευθείας | $x = 0.188y - 2.813$ |          |            |            |            |            |

**EMAX - ποσοστό διήθησης μυελού %**

| N               | men%     | age-mean | age-median | age-stddev | stage-mean | Pearson    |
|-----------------|----------|----------|------------|------------|------------|------------|
| 48              | 45.8     | 66.04    | 66.5       | 11.66      | 3.33       | 0.119      |
| 43              | 44.2     | 66.16    | 66         | 11.71      | 3.23       | 0.273      |
| 24              | 33.3     | 65.04    | 64         | 12.06      | 2.96       | 0.881      |
|                 |          |          | normal     | diffuse    | focal      | variegated |
| Pattern (N=48)  |          |          | 37.5       | 25.0       | 22.9       | 14.6       |
| Pattern (N=24)  |          |          | 45.8       | 29.2       | 16.7       | 8.3        |
| Εξίσωση ευθείας | $x = 5y$ |          |            |            |            |            |

**EMAX - serum-M protein**

| N               | men%        | age-mean | age-median | age-stddev | stage-mean | Pearson    |
|-----------------|-------------|----------|------------|------------|------------|------------|
| 48              | 45.8        | 66.04    | 66.5       | 11.66      | 3.33       | 0.454      |
| 43              | 41.9        | 65.98    | 66         | 11.86      | 3.21       | 0.571      |
| 24              | 37.5        | 65.46    | 65.5       | 10.13      | 3.38       | 0.897      |
|                 |             |          | normal     | diffuse    | focal      | variegated |
| Pattern (N=48)  |             |          | 37.5       | 25.0       | 22.9       | 14.6       |
| Pattern (N=24)  |             |          | 41.7       | 20.8       | 20.8       | 16.7       |
| Εξίσωση ευθείας | $x = 87.5y$ |          |            |            |            |            |

**EMAX - Cr Clearance**

| N               | men%                  | age-mean | age-median | age-stddev | stage-mean | Pearson    |
|-----------------|-----------------------|----------|------------|------------|------------|------------|
| 48              | 45.8                  | 66.04    | 66.5       | 11.66      | 3.33       | -0.314     |
| 43              | 46.5                  | 66.56    | 67         | 11.90      | 3.21       | -0.571     |
| 24              | 37.5                  | 66.13    | 70         | 11.59      | 3.13       | -0.916     |
|                 |                       |          | normal     | diffuse    | focal      | variegated |
| Pattern (N=48)  |                       |          | 37.5       | 25.0       | 22.9       | 14.6       |
| Pattern (N=24)  |                       |          | 37.5       | 20.8       | 29.2       | 12.5       |
| Εξίσωση ευθείας | $x = -5.83y + 816.67$ |          |            |            |            |            |



**EMAX – Hb**

| N               | men% | age-mean           | age-median | age-stddev | stage-mean | Pearson    |
|-----------------|------|--------------------|------------|------------|------------|------------|
| 48              | 45.8 | 66.04              | 66.5       | 11.66      | 3.33       | -0.104     |
| 43              | 48.8 | 65.93              | 66         | 12.03      | 3.30       | -0.460     |
| 24              | 37.5 | 66.33              | 67.5       | 12.46      | 3.08       | -0.892     |
|                 |      |                    | normal     | diffuse    | focal      | variegated |
| Pattern (N=48)  |      | 37.5               | 25.0       | 22.9       | 14.6       |            |
| Pattern (N=24)  |      | 41.7               | 12.5       | 25.0       | 20.8       |            |
| Εξίσωση ευθείας |      | $x = -100y + 1500$ |            |            |            |            |

**TMSP – serum-M protein**

| N               | men% | age-mean       | age-median | age-stddev | stage-mean | Pearson    |
|-----------------|------|----------------|------------|------------|------------|------------|
| 48              | 45.8 | 66.04          | 66.5       | 11.66      | 3.33       | -0.279     |
| 43              | 46.5 | 65.81          | 66         | 11.57      | 3.28       | -0.456     |
| 24              | 50.0 | 66.88          | 68.5       | 10.46      | 3.21       | -0.781     |
|                 |      |                | normal     | diffuse    | focal      | variegated |
| Pattern (N=48)  |      | 37.5           | 25.0       | 22.9       | 14.6       |            |
| Pattern (N=24)  |      | 37.5           | 20.8       | 29.2       | 12.5       |            |
| Εξίσωση ευθείας |      | $x = -5y + 60$ |            |            |            |            |

**TMSP – β2 μικροσφαιρίνη ορού**

| N               | men% | age-mean             | age-median | age-stddev | stage-mean | Pearson    |
|-----------------|------|----------------------|------------|------------|------------|------------|
| 48              | 45.8 | 66.04                | 66.5       | 11.66      | 3.33       | -0.134     |
| 43              | 46.5 | 66.58                | 67         | 10.54      | 3.33       | -0.308     |
| 24              | 62.5 | 67.08                | 65.6       | 9.39       | 3.42       |            |
|                 |      |                      | normal     | diffuse    | focal      | variegated |
| Pattern (N=48)  |      | 37.5                 | 25.0       | 22.9       | 14.6       |            |
| Pattern (N=24)  |      | 37.5                 | 33.3       | 20.8       | 8.3        |            |
| Εξίσωση ευθείας |      | $x = -3.75y + 58.75$ |            |            |            |            |

**TMSP – Cr Clearance**

| N               | men% | age-mean   | age-median | age-stddev | stage-mean | Pearson    |
|-----------------|------|------------|------------|------------|------------|------------|
| 48              | 45.8 | 66.04      | 66.5       | 11.66      | 3.33       | -0.073     |
| 43              | 44.2 | 66.93      | 67         | 11.00      | 3.40       | 0.243      |
| 24              | 54.2 | 66.21      | 65         | 11.94      | 3.25       | 0.894      |
|                 |      |            | normal     | diffuse    | focal      | variegated |
| Pattern (N=48)  |      | 37.5       | 25.0       | 22.9       | 14.6       |            |
| Pattern (N=24)  |      | 41.7       | 25.0       | 29.2       | 4.2        |            |
| Εξίσωση ευθείας |      | $x = 0.5y$ |            |            |            |            |

***TMSP – Hb***

| N               | men% | age-mean        | age-median | age-stddev | stage-mean | Pearson    |
|-----------------|------|-----------------|------------|------------|------------|------------|
| 48              | 45.8 | 66.04           | 66.5       | 11.66      | 3.33       | 0.135      |
| 43              | 44.2 | 66.81           | 68         | 11.73      | 3.37       | 0.317      |
| 24              | 45.8 | 65.50           | 65.5       | 11.88      | 3.04       |            |
|                 |      |                 | normal     | diffuse    | focal      | variegated |
| Pattern (N=48)  |      | 37.5            | 25.0       | 22.9       | 14.6       |            |
| Pattern (N=24)  |      | 54.2            | 12.5       | 20.8       | 12.5       |            |
| Εξίσωση ευθείας |      | $x = 4.5y - 12$ |            |            |            |            |

***TTPK – ποσοστό διήθησης μυελού %***

| N               | men% | age-mean         | age-median | age-stddev | stage-mean | Pearson    |
|-----------------|------|------------------|------------|------------|------------|------------|
| 48              | 45.8 | 66.04            | 66.5       | 11.66      | 3.33       | -0.292     |
| 43              | 44.2 | 66.37            | 68         | 11.86      | 3.28       | -0.519     |
| 24              | 45.8 | 66.21            | 67         | 10.27      | 3.17       | -0.862     |
|                 |      |                  | normal     | diffuse    | focal      | variegated |
| Pattern (N=48)  |      | 37.5             | 25.0       | 22.9       | 14.6       |            |
| Pattern (N=24)  |      | 45.8             | 37.5       | 8.3        | 8.3        |            |
| Εξίσωση ευθείας |      | $x = -0.5y + 80$ |            |            |            |            |

***TTPK – β2 μικροσφαιρίνη ορού***

| N               | men% | age-mean           | age-median | age-stddev | stage-mean | Pearson    |
|-----------------|------|--------------------|------------|------------|------------|------------|
| 48              | 45.8 | 66.04              | 66.5       | 11.66      | 3.33       | -0.258     |
| 43              | 44.2 | 67.16              | 68         | 10.24      | 3.35       | -0.461     |
| 24              | 58.3 | 67.50              | 66.5       | 9.70       | 3.46       | -0.747     |
|                 |      |                    | normal     | diffuse    | focal      | variegated |
| Pattern (N=48)  |      | 37.5               | 25.0       | 22.9       | 14.6       |            |
| Pattern (N=24)  |      | 37.5               | 33.3       | 16.7       | 12.5       |            |
| Εξίσωση ευθείας |      | $x = -4.167y + 80$ |            |            |            |            |

***TTPK – Cr Clearance***

| N               | men% | age-mean         | age-median | age-stddev | stage-mean | Pearson    |
|-----------------|------|------------------|------------|------------|------------|------------|
| 48              | 45.8 | 66.04            | 66.5       | 11.66      | 3.33       | 0.050      |
| 43              | 44.2 | 67.44            | 68         | 10.84      | 3.44       | 0.363      |
| 24              | 45.8 | 67.25            | 65         | 11.64      | 3.04       | 0.871      |
|                 |      |                  | normal     | diffuse    | focal      | variegated |
| Pattern (N=48)  |      | 37.5             | 25.0       | 22.9       | 14.6       |            |
| Pattern (N=24)  |      | 41.7             | 29.2       | 25.0       | 4.2        |            |
| Εξίσωση ευθείας |      | $x = 0.625y + 5$ |            |            |            |            |

***TTPK - Hb***

| N               | men% | age-mean | age-median    | age-stddev | stage-mean | Pearson    |
|-----------------|------|----------|---------------|------------|------------|------------|
| 48              | 45.8 | 66.04    | 66.5          | 11.66      | 3.33       | 0.137      |
| 43              | 44.2 | 66.81    | 68            | 11.73      | 3.37       | 0.344      |
| 24              | 41.7 | 66.17    | 67.5          | 11.24      | 3.25       | 0.786      |
|                 |      |          | normal        | diffuse    | focal      | variegated |
| Pattern (N=48)  |      |          | 37.5          | 25.0       | 22.9       | 14.6       |
| Pattern (N=24)  |      |          | 54.2          | 20.8       | 12.5       | 12.5       |
| Εξίσωση ευθείας |      |          | $x = 6y - 16$ |            |            |            |