



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ
ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

Ανασκόπηση Διαδραστικών Διαδικτυακών Εργαλείων Εκτίμησης του Κινδύνου Ανάπτυξης Καρκίνου

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ιωάννα Δ. Λέκκα

Επιβλέπων: Διονύσιος-Δημήτριος Κουτσούρης
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Φεβρουάριος 2016



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ
ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

Ανασκόπηση Διαδραστικών Διαδικτυακών Εργαλείων Εκτίμησης του Κινδύνου Ανάπτυξης Καρκίνου

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ιωάννα Δ. Λέκκα

Επιβλέπων: Διονύσιος-Δημήτριος Κουτσούρης
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 22η Φεβρουαρίου 2016.

.....

Δ.Δ. Κουτσούρης
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....

Μ. Χαρίτου
Ερευνήτρια Α' ΕΠΙΣΕΥ-
Ε.Μ.Π.

.....

Γ. Ματσόπουλος
Αν. Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Φεβρουάριος 2016

.....

Ιωάννα Δ. Λέκκα

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

Copyright © Ιωάννα Δ. Λέκκα, 2016.

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

Ο καρκίνος είναι από τις πρώτες αιτίες θανάτου παγκοσμίως. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, ο αριθμός των θανάτων από καρκίνο αναμένεται να ξεπεράσει τα 10 εκατομμύρια το 2020 και οι νέες περιπτώσεις της νόσου να αυξηθούν στα 16 εκατομμύρια. Στις περισσότερες χώρες του κόσμου, όπως και στην Ελλάδα, ο καρκίνος αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου μετά τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Εκτός από την έγκαιρη ανίχνευση και διάγνωση της νόσου, εξίσου σημαντική είναι και η πρόγνωση. Η πρόγνωση περιλαμβάνει τις εκτιμήσεις κινδύνου εμφάνισης και υποτροπής της νόσου όπως επίσης και την πρόβλεψη επιβίωσης ενός ασθενή με καρκίνο. Τα παραπάνω αποτελούν αντικείμενο μελέτης για πληθώρα επιστημόνων-ερευνητών με σκοπό τη δημιουργία «εργαλείων» που θα βοηθούν τους θεράποντες ιατρούς στην εκτίμηση κινδύνου εμφάνισης, στην έγκαιρη διάγνωση και στην κλινική διαχείριση της νόσου.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία έγινε μία προσπάθεια εύρεσης και παρουσίασης υπολογιστικών διαδραστικών συστημάτων υποστήριξης απόφασης για την εκτίμηση κινδύνου ανάπτυξης διαφόρων μορφών καρκίνου. Απαραίτητη προϋπόθεση για την εισαγωγή συστημάτων στη μελέτη ήταν η ύπαρξη διαδραστικότητας, παρεχόμενη μέσω ολοκληρωμένων υπολογιστικών εφαρμογών, προσβάσιμων από το χρήστη είτε τοπικά είτε μέσω διαδικτύου, ούτως ώστε η χρήση των εργαλείων αυτών να είναι άμεση και εύκολη από το ιατρικό προσωπικό.

Για την πραγματοποίηση της έρευνας εξετάστηκε ένα πλήθος δημοσιευμένων εργασιών σχετικά με την ανάπτυξη εργαλείων εκτίμησης του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου και ελέγχθηκε ποιες από τις μελέτες αυτές διέθεταν αντίστοιχες διαδραστικές εφαρμογές. Από τη μελέτη που πραγματοποιήθηκε βρέθηκε πως πολύ λίγα συστήματα εκτίμησης του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου ενσωματώνουν διαδραστικές εφαρμογές. Από τα συστήματα αυτά, παρουσιάζονται στη εργασία αυτή επτά: ένα σύστημα που εκτιμά τον κίνδυνο εμφάνισης πέντε διαφορετικών τύπων καρκίνου, τρία που αφορούν την εκτίμηση κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού, ένα σε σχέση με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και δύο σχετικά με τον καρκίνο του προστάτη. Για κάθε μία από τις εφαρμογές αυτές εξετάστηκαν ο τρόπος υλοποίησης και οι τεχνικές που χρησιμοποιήθηκαν για την κατασκευή, αναλύθηκε η επικύρωση των αποτελεσμάτων και παρατίθενται κάποια παραδείγματα λειτουργίας από τη διεπαφή χρήστη.

Το βασικό συμπέρασμα της έρευνας αυτής είναι πως ενώ υπάρχει πληθώρα δημοσιευμένων εργασιών σχετικά με την ανάπτυξη εργαλείων εκτίμησης του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου, ο αριθμός των ολοκληρωμένων συστημάτων που διαθέτουν διεπαφή χρήστη είναι πολύ μικρός. Με βάση τα αποτελέσματα της έρευνας, αποδεικνύεται πως η ανάγκη υλοποίησης τέτοιων διαδραστικών συστημάτων είναι επιτακτική. Πιστεύουμε πως η κατασκευή και ενσωμάτωση τέτοιων διαδραστικών εργαλείων εκτίμησης κινδύνου σε κλινικά και νοσοκομειακά

πληροφοριακά συστήματα θα αποτελέσει χρήσιμο εργαλείο για ιατρούς και ασθενείς και θα αποδειχθεί μεγάλης σημασίας τα επόμενα χρόνια.

Λέξεις κλειδιά: Εκτίμηση κινδύνου, Πρόγνωση και διάγνωση καρκίνου, Διαδραστικές εφαρμογές συστημάτων υποστήριξης απόφασης, Διεπαφή χρήστη, Τεχνητά νευρωνικά δίκτυα, Λογιστική παλινδρόμηση

Abstract

Cancer is one of the leading causes of death worldwide. According to the World Health Organization, the number of deaths from cancer are expected to exceed 10 million in 2020 and the new cases of the disease to grow to 16 million. In most countries of the world, as well as in Greece, cancer is the second cause of death after cardiovascular diseases. Besides the early detection and diagnosis of the disease, equally important is the prognosis of cancer. Cancer prognosis includes risk assessments of cancer development and disease recurrence, as well as the survival prediction of a patient. In this concept, many scientists and researchers are aiming at the development of tools that will help physicians in risk assessment of cancer occurrence, early diagnosis and clinical management of the disease.

The scope of this diploma thesis is to review and present several interactive clinical decision support systems for cancer risk assessment. An essential prerequisite of this study was the existence of interactivity, provided by computing applications, and accessed by the user either locally or via Internet, so as these tools to be user-friendly.

In order to accomplish this review, several published studies regarding cancer risk assessment tools were considered and it was examined which of these included corresponding interactive applications. It was found that very few cancer risk assessment systems integrate interactive applications. Seven of these systems are presented: a system regarding the risk assessment of five different types of cancer, three concerning the risk of breast cancer, one regarding the risk of cervical cancer and two about prostate cancer occurrence. For each one of these systems, the implementation details and the methods used for the development were examined, their validation was analyzed and some examples of the user interface of the application are presented.

The main result of this study is that while there are many published studies regarding the development of cancer risk assessment tools, the number of the integrated systems that feature interactivity and include user-friendly applications is very small. Based on the results of this study, it turns out that there is a great need to implement such interactive systems. We believe that the development and the integration of such interactive risk assessment tools into clinical and hospital information systems will consist a very useful tool for many doctors and patients and it will be of great importance in the years to come.

Keywords: Risk assessment, Cancer prognosis and diagnosis, Interactive Clinical decision support tools, User interface, Artificial neural networks, Logistic Regression

Πρόλογος

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Βιοϊατρικής Τεχνολογίας της Σχολής Ηλεκτρολόγων και Μηχανικών Η/Υ του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

Η δομή της εργασίας έχει ως εξής:

Στο πρώτο κεφάλαιο γίνεται μία εισαγωγή στην έννοια της εκτίμησης κινδύνου και στα συστήματα υποστήριξης απόφασης. Εξηγούνται βασικές έννοιες που χρησιμοποιούνται στην εκτίμηση κινδύνου όπως επίσης και μέτρα απόδοσης που χρησιμοποιούμε για τον έλεγχο ενός επιτυχημένου, ή μη, συστήματος εκτίμησης κινδύνου.

Στο δεύτερο κεφάλαιο αναφέρονται αναλυτικά διάφορες από τις τεχνικές που χρησιμοποιούνται στα συστήματα υποστήριξης απόφασης. Πολλές από τις τεχνικές που αναφέρονται στο κεφάλαιο αυτό τις συναντάμε στην πράξη στις εφαρμογές που εμπεριέχονται στην παρούσα διπλωματική.

Στο τρίτο κεφάλαιο αναλύονται ξεχωριστά όλες οι εφαρμογές που επιλέχθηκαν να παρουσιαστούν, τόσο σε σχέση με τη διαδικασία υλοποίησής τους όσο και με τους τρόπους επικύρωσής τους και την αποδοτικότητά τους.

Στο τέταρτο κεφάλαιο καταγράφονται τα συμπεράσματα της έρευνας καθώς επίσης και ένας συγκεντρωτικός πίνακας με παραδείγματα και λεπτομέρειες συστημάτων υποστήριξης απόφασης για τον καρκίνο.

Ευχαριστίες

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή κ. Δ.Δ. Κουτσούρη για την ανάθεση του θέματος της παρούσας εργασίας, την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και για την ευκαιρία να ασχοληθώ με ένα τόσο ενδιαφέρον θέμα με πολλές δυνατότητες ανάλυσης και επέκτασης. Επιπλέον, ευχαριστώ τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς επιτροπής, την κα. Μαρία Χαρίτου, ερευνήτρια Α΄ ΕΠΙΣΕΥ-ΕΜΠ, και τον κ. Γιώργο Ματσόπουλο, αναπληρωτή καθηγητή της Σχολής Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Η/Υ του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου. Ιδιαίτερως θα ήθελα να ευχαριστήσω τον υποψήφιο διδάκτορα Παναγιώτη Μπούντρη για την πολύτιμη βοήθειά του και το χρόνο που μου αφιέρωσε σε όλη την πορεία εκπόνησης αυτής της διπλωματικής εργασίας. Με καθοδήγησε πολύ εύστοχα, με ενέπνευσε στις όποιες δυσκολίες παρουσιάστηκαν και με συμβούλευσε με μεγάλη προθυμία. Για όλα αυτά τον ευχαριστώ αφάνταστα. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια και του φίλους μου για τη στήριξη και την συμπαράσταση που έδειξαν στην πορεία μου στο Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο.

Ιωάννα Δ. Λέκκα,

Αθήνα, Φεβρουάριος 2016

Περιεχόμενα

Κεφάλαιο 1	Εισαγωγή	19
1.1	Η έννοια της εκτίμησης κινδύνου	19
1.2	Συστήματα υποστήριξης κλινικών/ιατρικών αποφάσεων – CDSSs	20
1.3	Μέτρα υπολογισμού του κινδύνου.....	22
1.4	Ανάλυση επιβίωσης	25
1.4.1	Συνάρτηση επιβίωσης (survival function).....	26
1.4.2	Συνάρτηση κινδύνου (hazard function ή hazard rate) $h(t)$	27
1.4.3	Αθροιστική συνάρτηση κινδύνου $H(t)$	29
1.5	Ευαισθησία, ειδικότητα και προβλεπτική αξία	29
1.6	Ορθότητα και ακρίβεια	33
1.7	Διαχωριστικό όριο.....	34
1.8	Η καμπύλη ROC	36
Κεφάλαιο 2	Μοντέλα και μέθοδοι που χρησιμοποιούνται στην εκτίμηση κινδύνου.....	39
2.1	Εισαγωγή.....	39
2.2	Παλινδρόμηση.....	40
2.2.1	Απλή γραμμική παλινδρόμηση	41
2.2.2	Λογιστική παλινδρόμηση	44
2.3	Διαχωριστική ανάλυση (Discriminant analysis)	47
2.3.1	Κανόνες διαχωρισμού δύο ομάδων.....	48
2.4	Μοντέλο αναλογικών κινδύνων του Cox	50
2.5	Τεχνητά νευρωνικά δίκτυα	52
2.5.1	Πολυεπίπεδος αισθητήρας (Multilayer Perceptron-MLP)	54
2.5.2	Πιθανοτικά Νευρωνικά Δίκτυα (Probabilistic Neural Networks-PNNs).....	56
2.6	Γενετικοί αλγόριθμοι (Genetic Algorithms)	58
Κεφάλαιο 3	Διαδραστικά Διαδικτυακά Εργαλεία Εκτίμησης του Κινδύνου Ανάπτυξης Καρκίνου	61
3.1	Εισαγωγή.....	61
3.2	Η εφαρμογή Macmillan: ένα εργαλείο υποστήριξης ιατρικής απόφασης για 5 τύπους καρκίνου	63
3.2.1	Εισαγωγή	63
3.2.2	Ερευνητικό υπόβαθρο και ανάπτυξη της εφαρμογής	64
3.2.3	Παράδειγμα της διεπαφής χρήστη της εφαρμογής.....	75
3.3	Εφαρμογή για την εκτίμηση κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του μαστού (Breast Cancer Risk Assessment tool).....	79
3.3.1	Εισαγωγή	79

3.3.2	Το μοντέλο Gail.....	80
3.3.3	Τροποποίηση του μοντέλου και επικύρωση της εφαρμογής.....	85
3.3.4	Παράδειγμα από την εφαρμογή.....	87
3.4	Εφαρμογή για την εκτίμηση κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού βάση γενετικών παραγόντων (IBIS Breast Cancer Risk Evaluation tool).....	90
3.4.1	Εισαγωγή.....	90
3.4.2	Μέθοδοι υλοποίησης του μοντέλου.....	93
3.4.3	Επικύρωση του μοντέλου και σύγκριση με άλλα μοντέλα.....	102
3.4.4	Παράδειγμα από την εφαρμογή.....	105
3.5	Εφαρμογή διάγνωσης καρκίνου του μαστού σε πρώιμο στάδιο με τη χρήση δεδομένων από παρακέντηση λεπτής βελόνας.....	115
3.5.1	Εισαγωγή.....	115
3.5.2	Ανάπτυξη της εφαρμογής.....	115
3.5.3	Αποτελέσματα και σύγκριση.....	121
3.5.4	Παράδειγμα από την εφαρμογή.....	123
3.6	Σύστημα υποστήριξης κλινικής απόφασης για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας με τη χρήση τεχνητών νευρωνικών δικτύων.....	127
3.6.1	Εισαγωγή.....	127
3.6.2	Ανάπτυξη του συστήματος.....	131
3.6.3	Αποτελέσματα και αξιολόγηση.....	134
3.6.4	Παράδειγμα της διαδικτυακής εφαρμογής του συστήματος.....	144
3.7	Υπηρεσία υποστήριξης ιατρικής διάγνωσης και πρόγνωσης καρκίνου του προστάτη βάση τεχνικών τεχνητής νοημοσύνης.....	148
3.7.1	Εισαγωγή.....	148
3.7.2	Ανάπτυξη των εφαρμογών.....	148
3.7.3	Παραδείγματα των εφαρμογών.....	154
3.8	Εφαρμογή εκτίμησης κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του προστάτη.....	159
3.8.1	Εισαγωγή.....	159
3.8.2	Μέθοδος υλοποίησης του μοντέλου.....	159
3.8.3	Επικύρωση της εφαρμογής.....	162
3.8.4	Παράδειγμα της εφαρμογής.....	164
Κεφάλαιο 4	Συμπεράσματα.....	166
	Βιβλιογραφία.....	170

Ευρετήριο Πινάκων

Πίνακας 1.1 – Οι έννοιες ευαισθησία, ειδικότητα, ψευδώς αρνητικό, ψευδώς θετικό, PPV, NPV και επιπολασμός και οι σχέσεις μεταξύ τους	32
Πίνακας 3.1 – Η συχνότητα των επιλεγμένων χαρακτηριστικών στα περιστατικά καρκίνου και στην ομάδα ελέγχου για όλο τον πληθυσμό της έρευνας.....	65
Πίνακας 3.2 – Πολυμεταβλητή ανάλυση των κλινικών χαρακτηριστικών του γαστροοισοφαγικού καρκίνου	65
Πίνακας 3.3 – Θετικές προγνωστικές αξίες των δεικτών κινδύνου (95% CIs) για τον γαστροοισοφαγικό καρκίνο σε άνδρες και γυναίκες άνω των 55 ετών για μεμονωμένους δείκτες κινδύνου καθώς επίσης και για ένα ζεύγος δεικτών σε συνδυασμό. Η τιμή σε κάθε κελί είναι η PPV για την περίπτωση που και τα δύο χαρακτηριστικά είναι παρόντα. Με κίτρινο είναι οι περιπτώσεις με PPV > 1%, με πορτοκαλί αυτές με PPV > 2.0% και με κόκκινο αυτές με PPV > 5.0%.....	66
Πίνακας 3.4 – Χαρακτηριστικά βάσης των ασθενών στην ομάδα που ελέγχθηκε και στην ομάδα επικύρωσης. Η τιμές είναι της μορφής n(%).....	68
Πίνακας 3.5 – Προσαρμοσμένοι δείκτες κινδύνου (95% CI) του τελικού μοντέλου για τον καρκίνο του παγκρέατος για άνδρες και γυναίκες της ομάδας που ελέγχθηκε	69
Πίνακας 3.6 – Σύγκριση στρατηγικών αναγνώρισης του κινδύνου εμφάνισης παγκρεατικού καρκίνου εντός των επόμενων 2 χρόνων με βάση την ομάδα επικύρωσης	70
Πίνακας 3.7 – Πολυμεταβλητή ανάλυση συμπτωμάτων του καρκίνου των ωοθηκών σε γυναίκες στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας	71
Πίνακας 3.8 – Ανάλυση πολυμεταβλητής λογιστικής παλινδρόμησης των προδιαγνωστικών χαρακτηριστικών του καρκίνου του παχέος εντέρου.....	72
Πίνακας 3.9 – Πολυμεταβλητή ανάλυση των χαρακτηριστικών του καρκίνου του πνεύμονα	74
Πίνακας 3.10 – Μοντέλο κινδύνου και συνδεδεμένοι σχετικοί κίνδυνοι	81
Πίνακας 3.11 – Σύνθετος δείκτης κινδύνου του καρκίνου του μαστού	83
Πίνακας 3.12 – Προβλεπόμενη πιθανότητα (%) ανάπτυξης καρκίνου του μαστού εντός των επόμενων 10, 20 ή 30 ετών.....	85
Πίνακας 3.13 – Αριθμός αναμενόμενων (E) και παρατηρηθέντων (O) καρκίνων για τις κατηγορίες που καθορίζονται τους παράγοντες κινδύνου του καρκίνου του μαστού μεταξύ των γυναικών στην ομάδα placebo της μελέτης Breast Cancer Prevention Trial	86
Πίνακας 3.14 – Οι 6 πιθανοί φαινότυποι και ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού για τον καθένα.....	92
Πίνακας 3.15 – Περιπτώσεις καρκίνου του μαστού προερχόμενα από την έρευνα στο [26] 96	
Πίνακας 3.16 – Σύγκριση μοντέλων, αποτελέσματα πρώτου μέρους της έρευνας	102
Πίνακας 3.17 – Σύγκριση μοντέλων, αποτελέσματα δεύτερου μέρους της έρευνας	103

Πίνακας 3.18 – Μέση εκτίμηση κινδύνου για χρονική περίοδο 10 ετών για γυναίκες που δεν εμφάνισαν την ασθένεια καθώς και για αυτές που ανέπτυξαν καρκίνο του μαστού, για το κάθε μοντέλο ξεχωριστά.....	105
Πίνακας 3.19 – Περιοχή κατω από την καμπύλη ROC και ασυμπτωτικό 95% διάστημα εμπιστοσύνης του κάθε μοντέλου.....	105
Πίνακας 3.20 – Ποσοστά επιτυχίας νευρωνικών δικτύων του εμπορίου.....	121
Πίνακας 3.21 – Λεπτομερή αποτελέσματα του καλύτερου εμπορικού νευρωνικού δικτύου.....	121
Πίνακας 3.22 – Αντιστοιχία κυτταρολογικών και ιστολογικών ευρημάτων του συνόλου των δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν στην έρευνα.....	129
Πίνακας 3.23 – Μεταβλητές που χαρακτηρίζουν την βιολογική κατάσταση των ασθενών	130
Πίνακας 3.24 – Σύνολο εκπαίδευσης των PNNs (ιστολογία και κυτταρολογία).....	135
Πίνακας 3.25 – Σύνολο επικύρωσης των PNNs (ιστολογία και κυτταρολογία).....	135
Πίνακας 3.26 – Σύνολο ελέγχου των PNNs (ιστολογία και κυτταρολογία).....	136
Πίνακας 3.27 – Πίνακας σύγκρισης προερχόμενος από έλεγχο του PNN στις περιπτώσεις του συνόλου εκπαίδευσης.....	136
Πίνακας 3.28 – Πίνακας σύγκρισης προερχόμενος από έλεγχο του PNN στις περιπτώσεις του συνόλου επικύρωσης.....	137
Πίνακας 3.29 – Πίνακας σύγκρισης προερχόμενος από έλεγχο του PNN στις περιπτώσεις του συνόλου ελέγχου.....	137
Πίνακας 3.30 – Διαγνωστική ακρίβεια κυτταρολογικής διάγνωσης και διάγνωσης του δικτύου.....	138
Πίνακας 3.31 – Σύνολα εκπαίδευσης, επικύρωσης και ελέγχου των MLPs (μόνο περιπτώσεις ASCUS).....	138
Πίνακας 3.32 – Πίνακας σύγκρισης προερχόμενος από έλεγχο του MLP στις περιπτώσεις του συνόλου εκπαίδευσης.....	139
Πίνακας 3.33 – Πίνακας σύγκρισης προερχόμενος από έλεγχο του MLP στις περιπτώσεις του συνόλου επικύρωσης.....	139
Πίνακας 3.34 – Πίνακας σύγκρισης προερχόμενος από έλεγχο του MLP στις περιπτώσεις του συνόλου ελέγχου.....	140
Πίνακας 3.35 – Ορισμός θετικότητας των ιατρικών εξετάσεων για αξιολόγηση της απόδοσης.....	141
Πίνακας 3.36 – Διαγνωστική απόδοση των κυτταρολογικών εξετάσεων, των βιολογικών δεικτών και του συστήματος υποστήριξης απόφασης.....	141
Πίνακας 3.37 – Απόδοση για τον συνδυασμό τύπου «H» μεταξύ δύο εξετάσεων.....	142
Πίνακας 3.38 – Απόδοση για τον συνδυασμό τύπου «H» μεταξύ περισσότερων από δύο εξετάσεων.....	142
Πίνακας 3.39 – Απόδοση για τον συνδυασμό τύπου «KAI» μεταξύ δύο εξετάσεων.....	143

Πίνακας 3.40 – Απόδοση για τον συνδυασμό τύπου «ΚΑΙ» μεταξύ περισσότερων από δύο εξετάσεων	144
Πίνακας 3.41 – Στατιστική σύγκριση των μεγεθών μεταξύ του συνόλου των δεδομένων, του συνόλου εκπαίδευσης και των συνόλων επικύρωσης	150
Πίνακας 3.42 – Μεγέθη αναφοράς.....	152
Πίνακας 3.43 – Κατανομή των παθολογικών ευρημάτων	153
Πίνακας 3.44 – Αποτελέσματα του ANN στο σύνολο επικύρωσης	153
Πίνακας 3.45 – Χαρακτηριστικά των ασθενών της έρευνας PCPT τη χρονική στιγμή της βιοψίας.....	161
Πίνακας 4.1 – Συγκεντρωτικός πίνακας των εφαρμογών που παρουσιάστηκαν καθώς και άλλων αντίστοιχων μελετών, όπου περιγράφεται ο τύπος καρκίνου, ο σκοπός της κάθε μελέτης, οι τεχνικές που χρησιμοποιήθηκαν, η ύπαρξη εφαρμογής ή μη και η βιβλιογραφία	168

Ευρετήριο Εικόνων

Εικόνα 1.1 – Σχηματική παρουσίαση των διαστημάτων εμπιστοσύνης.....	25
Εικόνα 1.2 – Αποτελέσματα μελέτης για τη διάγνωση του καρκίνου των γυναικολογικών οργάνων με βάση το τεστ ΠΑΠ	30
Εικόνα 1.3 – Σχέση μεταξύ ορθότητας και ακρίβειας.....	34
Εικόνα 1.4 – Κατανομές συχνότητας των αποτελεσμάτων μίας δοκιμασίας σε νοσούντα (N+) και μη νοσούντα (N-) ή υγιή άτομα	36
Εικόνα 1.5 – Συγκριτική αξιολόγηση δοκιμασιών βάση των καμπυλών ROC	38
Εικόνα 2.1 – Προτυποποιημένη, ως προς την ηλικία, θνησιμότητα από καρκίνο του λάρυγγα σε σχέση με τον ημερήσιο αριθμό τσιγάρων	42
Εικόνα 2.2 – Γραφική αναπαράσταση της απλής γραμμικής σχέσης μεταξύ δύο μεταβλητών X1 και Y	43
Εικόνα 2.3 – Γραφική απεικόνιση διαχωρισμού του δειγματικού χώρου σε δύο περιοχές ..	48
Εικόνα 2.4 – Τεχνητό νευρωνικό δίκτυο	53
Εικόνα 2.5 – Πολυεπίπεδος αισθητήρας με δύο κρυφά επίπεδα	55
Εικόνα 2.6 – Ένα πιθανοτικό νευρωνικό δίκτυο	57
Εικόνα 2.7 –Διάγραμμα ροής απλού γενετικού αλγορίθμου	60
Εικόνα 3.1 – Θετικές προγνωστικές αξίες (95% διαστήματα εμπιστοσύνης) για τον καρκίνο των ωθηκών για τους δείκτες κινδύνου ξεχωριστά και σε συνδυασμό.....	71
Εικόνα 3.2 – Θετικές προγνωστικές αξίες των χαρακτηριστικών που θεωρούνται επικίνδυνα για την εμφάνιση καρκίνου του παχέος εντέρου, ξεχωριστά για το καθένα και για ζευγάρια χαρακτηριστικών. Με κίτρινο σημειώνονται οι τιμές PPV > 1%, με πορτοκαλί οι τιμές PPV > 2.5% και με κόκκινο οι τιμές PPV > 5.0%	73
Εικόνα 3.3 – Θετικές προγνωστικές αξίες για τους δείκτες κινδύνου του καρκίνου του πνεύμονα, ξεχωριστά για τον καθένα και για ζευγάρια δεικτών. Με κίτρινο σημειώνονται οι τιμές PPV > 1%, με πορτοκαλί οι τιμές PPV > 2% και με κόκκινο οι τιμές PPV > 5%.....	75
Εικόνα 3.4 – Λειτουργία εφαρμογής ως ελεγκτής συμπτωμάτων, επιλογή από διαφορετικά συστήματα υπολογισμού κινδύνου εμφάνισης καρκίνου	76
Εικόνα 3.5 – Παράθυρο συστήματος υπολογισμού κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα.....	77
Εικόνα 3.6 – Συγκεντρωτικές πληροφορίες κινδύνου εμφάνισης καρκίνου για ολόκληρη τη βάση δεδομένων των ασθενών.	78
Εικόνα 3.7 – Συνολική λίστα ασθενών με τον προσωπικό κίνδυνο του καθενός για την κατηγορία «καρκίνος του πνεύμονα με δεδομένη την ιδιότητα του καπνιστή».....	78
Εικόνα 3.8 – Παράθυρο ένδειξης αυξημένου κινδύνου και παρακίνησης για περαιτέρω εξέταση του ασθενούς	79
Εικόνα 3.9 – Αρχική σελίδα της εφαρμογής	87
Εικόνα 3.10 – Παράδειγμα της εφαρμογής	89

Εικόνα 3.11 – Αποτελέσματα του παραδείγματος της Εικόνα 3.10	90
Εικόνα 3.12 – Βήματα υλοποίησης του μοντέλου	94
Εικόνα 3.13 – Τρόπος επιλογής της συχνότητας και του σχετικού κινδύνου του υποτιθέμενου γονιδίου.....	95
Εικόνα 3.14 – Παράδειγμα γενεαλογικού δέντρου	99
Εικόνα 3.15 – Αθροιστικός κίνδυνος ανάλογα το είδος του φαινοτύπου και την ηλικία	100
Εικόνα 3.16 – Τιμές σχετικού κινδύνου για τον παράγοντα «ηλικία κατά τον πρώτο τοκετό»	100
Εικόνα 3.17 – Τιμές σχετικού κινδύνου για τον παράγοντα «ύψος»	101
Εικόνα 3.18 – Τιμές σχετικού κινδύνου για τον παράγοντα «Δείκτης σωματικού βάρους (BMI)».....	101
Εικόνα 3.19 – Καμπύλες ROC των μοντέλων	104
Εικόνα 3.20 – Αρχική οθόνη εφαρμογής	106
Εικόνα 3.21 – Κύρια οθόνη εφαρμογής.....	107
Εικόνα 3.22 – Τα πρώτα 11 πεδία προς συμπλήρωση	107
Εικόνα 3.23 – Τα υπόλοιπα πεδία προς συμπλήρωση, 12-21	108
Εικόνα 3.24 – Παράθυρο για «Male relatives».....	109
Εικόνα 3.25 – Παράθυρο για «Half Sisters».....	110
Εικόνα 3.26 – Παράθυρο για «Affected Cousins».....	111
Εικόνα 3.27 – Παράθυρο για «Affected Nieces»	111
Εικόνα 3.28 – Παράθυρο για «Genetic Testing».....	112
Εικόνα 3.29 – Γενεαλογικό δέντρο της γυναίκας του παραδείγματος	113
Εικόνα 3.30 – Αποτελέσματα της εφαρμογής για τη συγκεκριμένη γυναίκα	113
Εικόνα 3.31 – Αποτελέσματα της εφαρμογής για τη γυναίκα του δεύτερου παραδείγματος	114
Εικόνα 3.32 – Γραφική αναπαράσταση της τροποποιημένης σιγμοειδούς συνάρτησης των νευρώνων.....	116
Εικόνα 3.33 – Χαρακτηριστικά εισόδου.....	117
Εικόνα 3.34 – Σχηματική αναπαράσταση του ψευδοκώδικα.....	118
Εικόνα 3.35 – Μοντέλο του νευρωνικού δικτύου.....	119
Εικόνα 3.36 – Νευρωνικό δίκτυο σε Java.....	120
Εικόνα 3.37 – Τρόπος προσδιορισμού αναποτελεσματικών όγκων.....	120
Εικόνα 3.38 – Αποτελέσματα του ειδικά σχεδιασμένου νευρωνικού δικτύου	122
Εικόνα 3.39 – Γραφική αναπαράσταση ποσοστού επιτυχίας και ποσοστού αναποτελεσματικών δειγμάτων σε σχέση με τον αριθμό των δειγμάτων.....	123
Εικόνα 3.40 – Ακολουθιακό διάγραμμα αρχιτεκτονικής της υπηρεσίας.....	124

Εικόνα 3.41 – Αρχική σελίδα της εφαρμογής	124
Εικόνα 3.42 – Τυχαίο παράδειγμα της εφαρμογής	125
Εικόνα 3.43 – Αποτελέσματα για το συγκεκριμένο παράδειγμα	125
Εικόνα 3.44 – Παράδειγμα με τη χρήση ενός δείγματος των δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν για την υλοποίηση της εφαρμογής.....	126
Εικόνα 3.45 – Σχηματικό διάγραμμα του συστήματος υποστήριξης κλινικής απόφασης...	133
Εικόνα 3.46 – Αρχική σελίδα της εφαρμογής	145
Εικόνα 3.47 – Αποτέλεσμα εφαρμογής για τυχαίες τιμές	147
Εικόνα 3.48 – Καμπύλη κινδύνου που προκύπτει από τον υπολογισμό της παρουσίας εξάπλωσης του καρκίνου στους λεμφαδένες για κάθε ένα «παράθυρο» δεδομένων ολόκληρης της βάσης δεδομένων του JHMI (συνεχής γραμμή). Η γραμμή γραμμικής παλινδρόμησης βέλτιστης εφαρμογής (διακεκομμένη γραμμή) προστέθηκε για λόγους αναφοράς.....	151
Εικόνα 3.49 – Καμπύλη ROC του μοντέλου	154
Εικόνα 3.50 – Αρχική σελίδα της εφαρμογής «Cancer Spreading Outside the Prostate»....	155
Εικόνα 3.51 – Παράδειγμα με τυχαίες τιμές.....	156
Εικόνα 3.52 – Αποτέλεσμα της εφαρμογής	156
Εικόνα 3.53 – Παράδειγμα εφαρμογής «Cancer Spreading to lymph nodes»	157
Εικόνα 3.54 – Παράδειγμα εφαρμογής «PSA recurrence after surgery».....	158
Εικόνα 3.55 – Ομαλοποιημένο ιστόγραμμα της κατανομής του ποσοστού ελεύθερου PSA στην ομάδα SABOR (επάνω) και στην ομάδα επικύρωσης του EDRN (κάτω) για ασθενείς που διαγνώστηκαν με καρκίνο υψηλού σταδίου (κόκκινο), χαμηλού σταδίου (κίτρινο) και για ασθενείς χωρίς καρκίνο (πράσινο).	162
Εικόνα 3.56 – Σύγκριση των προβλέψεων της εφαρμογής PCPTRC 2.0 με και χωρίς τη συμπερίληψη του ποσοστού του ελεύθερου PSA για ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με υψηλού σταδίου καρκίνο του προστάτη (κόκκινο), χαμηλού σταδίου καρκίνο (κίτρινο) και για ασθενείς που δεν είχαν καρκίνο (πράσινο).....	163
Εικόνα 3.57 – Παράδειγμα της εφαρμογής	164
Εικόνα 3.58 – Αποτελέσματα του παραδείγματος	165

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

1.1 Η έννοια της εκτίμησης κινδύνου

Στην εποχή μας αξιολόγηση κινδύνου πραγματοποιείται σε πολλούς διαφορετικούς τομείς: στον χρηματοοικονομικό τομέα για την αξιολόγηση επενδύσεων, στον εργασιακό τομέα για τη διασφάλιση της ασφάλειας και της υγείας των εργαζομένων στον εργασιακό χώρο, στον περιβαλλοντικό τομέα (π.χ. για την εκτίμηση κινδύνου φυσικών καταστροφών), στον τομέα της ανθρώπινης υγείας (Human Health Risk Assessment) για τον υπολογισμό της πιθανότητας εμφάνισης δυσμενών συνεπειών στην υγεία των ανθρώπων που έρχονται σε επαφή με μολυσμένα περιβαλλοντολογικά μέσα, στον τομέα των ασφαλίσεων, όπου οι ασφαλιστικές εταιρείες πρέπει να αποφασίσουν εάν θα ασφαλίσουν έναν κίνδυνο ή όχι (insurance risk management), στον τομέα της ιατρικής και της γενετικής (π.χ. για την εκτίμηση κινδύνου εμφάνισης μίας ασθένειας ή για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας μίας θεραπείας κ.α.) όπως επίσης και σε διάφορους άλλους τομείς.

Ως πηγή κινδύνου (hazard) ορίζεται «μια ιδιότητα ή μια κατάσταση που, υπό ορισμένες προϋποθέσεις, μπορεί να προκαλέσει δυσμενείς επιπτώσεις». Ο όρος κίνδυνος (risk) υπό την ευρεία έννοια χρησιμοποιείται για να δηλώσει την «πιθανότητα πρόκλησης μιας καταστροφής». Στην αξιολόγηση κινδύνου, πιο συγκεκριμένα, εκφράζει «το συνδυασμό της πιθανότητας ή της συχνότητας εμφάνισης μιας καθορισμένης επικίνδυνης κατάστασης και του μεγέθους των συνεπειών αυτού του συμβάντος». Γενικά, η εκτίμηση κινδύνου (Risk Assessment) είναι η διαδικασία εκείνη κατά την οποία εκτιμώνται είτε ποσοτικά είτε ποιοτικά οι κίνδυνοι που απορρέουν από ορισμένες επικίνδυνες διαδικασίες ή καταστάσεις [1].

Προκειμένου να γίνει μία οποιαδήποτε εκτίμηση κινδύνου ακολουθείται μία προδιεργασία. Συγκεκριμένα στον τομέα της ιατρικής, για να εκτιμηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης μίας ασθένειας πρέπει αρχικά να γνωρίζουμε το είδος της ασθένειας και τα χαρακτηριστικά της. Στη συνέχεια πρέπει να ορίσουμε προσεκτικά τους παράγοντες κινδύνου (ενδογενείς ή εξωγενείς) στους οποίους οφείλεται η ασθένεια. Απαραίτητη προϋπόθεση για τη σωστή εκτίμηση του κινδύνου είναι η συλλογή δεδομένων από ασθενείς που ήταν υπό ιατρική παρακολούθηση για ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα. Με τη χρήση των δεδομένων αυτών γίνεται η περαιτέρω ανάλυση των παραγόντων κινδύνου με σκοπό να καθοριστεί η συμβολή του καθενός στην εμφάνιση της ασθένειας, είτε τυχόν συσχέτιση δύο ή περισσότερων παραγόντων. Στο τελευταίο στάδιο, επιλέγεται η κατάλληλη επιστημονική μέθοδος επεξεργασίας των δεδομένων με σκοπό την ακριβέστερη εκτίμηση κινδύνου.

1.2 Συστήματα υποστήριξης κλινικών/ιατρικών αποφάσεων – CDSSs

Στο πλαίσιο της ανάλυσης εκτίμησης κινδύνου λειτουργούν τα συστήματα υποστήριξης κλινικών/ιατρικών αποφάσεων (Clinical Decision Support Systems – CDSSs) [2]. Ένα σύστημα υποστήριξης κλινικών/ιατρικών αποφάσεων είναι σχεδιασμένο ώστε να χρησιμοποιεί μαθηματικά μοντέλα προσομοίωσης, μεθόδους επεξεργασίας ιατρικών δεδομένων για την κωδικοποίηση της διαθέσιμης γνώσης και για την επίλυση σύνθετων θεμάτων που προκύπτουν στην κλινική πράξη. Πλήθος τέτοιων συστημάτων έχει αναπτυχθεί, ώστε να καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα εφαρμογών από την υποβοήθηση της διάγνωσης, έως τη μοντελοποίηση της πιθανότητας εμφάνισης διαφόρων ασθενειών (risk assessment) ή της αποτελεσματικότητας διαφόρων θεραπευτικών σχημάτων, με χρήση τόσο των δεδομένων του ασθενή, όσο και παραγόντων επικινδυνότητας και αποτελεσματικότητας των διαθέσιμων θεραπευτικών σχημάτων, όπως αυτοί είναι αποθηκευμένοι σε βάσεις δεδομένων και ηλεκτρονικές βιβλιοθήκες ιατρικής γνώσης. Τα συστήματα αυτά αποτελούν μία κατηγορία των συστημάτων υποστήριξης αποφάσεων που χρησιμοποιούνται και υποστηρίζουν τις δραστηριότητες λήψης απόφασης των ιατρών διαφόρων ειδικοτήτων.

Τα CDSSs αποτελούνται από δύο πλευρές, η μία είναι αυτή που βλέπει ο ειδικός, δηλαδή η εισαγωγή και η ανάπτυξη της γνώσης, ενώ η δεύτερη πλευρά είναι αυτή της επαφής του χρήστη με το σύστημα κατά τη διάρκεια της λειτουργίας του συστήματος και των συμβουλών που εμφανίζονται προς τον χρήστη. Η κύρια δομή των συστημάτων αυτών απαρτίζεται από μία βάση γνώσης, έναν μηχανισμό συμπερασμάτων, μία μηχανή επεξήγησης και ένα υποσύστημα επικοινωνίας με το χρήστη.

Η βάση γνώσης (βάση δεδομένων), είναι το σημαντικότερο συστατικό, αφού περιέχει όλη τη σχετική γνώση. Χρησιμοποιείται από τη μηχανή συμπερασμάτων για τη δημιουργία των προτεινόμενων οδηγιών – λύσεων.

Η μηχανή επεξήγησης, επιτρέπει στο χρήστη να ελέγξει την ορθότητα των συλλογισμών που τον οδήγησαν στις λύσεις παρέχοντας ανάλυση των λογικών συσχετισμών που οδηγούν στην προτεινόμενη λύση.

Ο μηχανισμός συμπερασμάτων, έχει τη δυνατότητα να συνδυάζει τα δεδομένα της βάσης γνώσης ώστε να συνθέσει τη βέλτιστη λύση. Κατά την επικοινωνία με το χρήστη, τα συστήματα αυτά, υποβάλλουν στο χρήστη ένα σύνολο ερωτήσεων ώστε να συλλεχθούν οι πληροφορίες που απαιτούνται. Έτσι ο μηχανισμός συμπερασμάτων χρησιμοποιεί τα δεδομένα εισόδου αναζητώντας στη βάση γνώσης τις απαιτούμενες γνώσεις βάσει των οποίων θα δημιουργηθούν περισσότερες από μία κατάλληλες συμβουλές.

Η διεπαφή χρήστη, είναι μία μέθοδος στην οποία, χρησιμοποιώντας ερωτήσεις – απαντήσεις ή δεδομένα άλλων συστημάτων, ο χρήστης έχει στη διάθεσή του την κατάλληλη συμβουλή η οποία συνοδεύεται από την ανάλυση των βημάτων που κατέληξαν σ' αυτή.

Σύμφωνα με μελέτες [2], ένα σύστημα υποστήριξης αποφάσεων είναι ικανό να βελτιώσει την κλινική πρακτική, συμβάλλοντας με την αυτόματη παροχή υποστήριξης αποφάσεων ως μέρος της ροής των καθημερινών εργασιών, την υποστήριξη των αποφάσεων στο χώρο και στο χρόνο της λήψης αυτών, την προτροπή σε ενέργειες πέρα από την απλή αξιολόγηση των περιστατικών και την ηλεκτρονική χρήση υπολογιστικών συστημάτων. Ο χρόνος είναι ένα σημαντικό χαρακτηριστικό στο περιβάλλον παροχής ιατρικής περίθαλψης, έτσι ένα σύστημα υποστήριξης αποφάσεων φροντίζει ώστε να εξοικονομεί χρόνο, χωρίς να εισάγει ανεπιθύμητες καθυστερήσεις, ούτε να αυξάνει το φόρτο εργασίας για τους επαγγελματίες υγείας, καθώς απαιτεί ελάχιστο χρόνο για τη λειτουργία του. Τα συστήματα υποστήριξης κλινικών/ιατρικών αποφάσεων προτρέπουν το χρήστη σε προληπτικές ενέργειες που είναι εύκολο να διαφύγουν της προσοχής του, στην προσπάθεια να αντιμετωπιστεί το άμεσο πρόβλημα του ασθενή. Η ταχύτητα απόκρισης αυτών των συστημάτων, αποτελεί κριτήριο επιτυχίας και υιοθέτησης από την πλευρά των επαγγελματιών υγείας, παρέχοντας υψηλό επίπεδο ποιότητας των παρεχόμενων υπηρεσιών υγείας και μείωση του κόστους για την πρακτική εφαρμογή τους.

Η υιοθέτηση των συστημάτων υποστήριξης αποφάσεων, στην καθημερινή κλινική πράξη συμβάλλουν στην αποφυγή των ιατρικών λαθών και στην άνοδο του επιπέδου των παρεχόμενων υπηρεσιών υγείας. Αποτελεί ιδιαίτερο ενδιαφέρον για το χώρο της ιατρικής πληροφορικής, προϋποθέτοντας τη συντονισμένη εργασία όλων των εμπλεκόμενων φορέων βάσει ολοκληρωμένου σχεδίου, το οποίο θα λαμβάνει υπόψη τις εμπειρίες αλλά και τις τρέχουσες τεχνολογικές εξελίξεις. Η ολοκληρωμένη εισαγωγή αυτών των συστημάτων, διευκολύνει την πρόσβαση των χρηστών στην παρεχόμενη λειτουργικότητα με τη χρήση ενός ηλεκτρονικού υπολογιστή ή μιας «έξυπνης» κινητής συσκευής τηλεφώνου, όπου καλύπτεται και η απαίτηση για αυξημένη κινητικότητα που έχει ένας ιατρός που εργάζεται στις κλινικές του νοσοκομείου. Επιπλέον, σύμφωνα με ορισμένους ερευνητές τα συστήματα υποστήριξης αποφάσεων αποτελούν ενιαία στρατηγική η οποία εκμεταλλεύεται τις εμπειρίες, τις γνώσεις, τις τρέχουσες τεχνολογικές εξελίξεις άλλων ευρωπαϊκών χωρών [2].

Η αξιολόγηση και η εκτίμηση των αποτελεσμάτων των παραπάνω συστημάτων γίνεται με τη χρήση στατιστικών όρων και μέτρων απόδοσης που θα εξηγηθούν αναλυτικά στις παρακάτω ενότητες.

1.3 Μέτρα υπολογισμού του κινδύνου

Η στατιστική παίζει σημαντικό ρόλο σε πολλές διαδικασίες λήψης αποφάσεων. Στην ιατρική έρευνα είναι πανταχού παρούσα. Η πλειοψηφία των εργασιών που δημοσιεύονται σε ιατρικά περιοδικά περιέχουν σημαντική ποσότητα στατιστικού υλικού. Στα πλαίσια μιας κλινικής δοκιμής, η στατιστική παίζει θεμελιώδη ρόλο σε όλα τα στάδια της, από το σχεδιασμό της και τον υπολογισμό του μεγέθους του δείγματος, ως την ανάλυση των σχετικών δεδομένων και τη διατύπωση των συμπερασμάτων. Ο ρόλος της στατιστικής είναι θεμελιώδης και στην περιγραφή των κατανομών ασθενειών στον ευρύτερο πληθυσμό (*επιδημιολογία*). Η σημασία της στατιστικής είναι εμφανής στη διαμόρφωση και διαχείριση των βάσεων δεδομένων ιατρικής φύσης ενός κρατικού μηχανισμού καθώς και στον προγραμματισμό της πολιτικής σε ζητήματα υγείας.

Συνήθως στις ιατρικές μελέτες [3], η κύρια μεταβλητή απόκρισης είναι δίτιμη (η ασθένεια είναι παρούσα ή όχι). Επιπλέον οι πιο συνηθισμένοι παράγοντες κινδύνου είναι επίσης κατηγορικοί όπως για παράδειγμα το φύλο. Έτσι λοιπόν σε αυτή την ενότητα θα ορίσουμε δείκτες μέτρησης του κινδύνου εμφάνισης μίας νόσου όταν έχουμε δίτιμες κατηγορικές μεταβλητές. Στην πιο απλή περίπτωση μας ενδιαφέρει να συγκρίνουμε τον κίνδυνο εμφάνισης μίας νόσου σε ένα άτομο που έχει εκτεθεί στον παράγοντα κινδύνου με τον αντίστοιχο κίνδυνο ενός άτομο που δεν έχει εκτεθεί στον ίδιο παράγοντα κινδύνου. Ενώ όταν συγκρίνουμε δύο ή περισσότερες ομάδες ως προς κάποιες ποσοτικές μεταβλητές μας ενδιαφέρει κυρίως η σύγκριση των μέτρων κεντρικής τους θέσης (κυρίως μέση τιμή και/ή διάμεσος), στην αντίστοιχη σύγκριση κάποιων ομάδων ως προς κάποιες κατηγορικές μεταβλητές μας ενδιαφέρει η σύγκριση των δεσμευμένων κατανομών ή πιθανοτήτων. Αυτό πρακτικά μεταφράζεται στη σύγκριση των ποσοστών (ή πιθανοτήτων ή αναλογιών) για κάθε διαφορετική ομάδα έκθεσης σε ένα παράγοντα κινδύνου.

Στη βιοστατιστική ο όρος «*κίνδυνος*» είναι στην ουσία η πιθανότητα εμφάνισης μιας μη επιθυμητής κατάστασης. Με τον όρο «*σχετικός κίνδυνος*» (Relative Risk) ορίζεται η πιθανότητα ενός ατόμου να παρουσιάσει τη νόσο ενώ έχει εκτεθεί σε κάποιο παράγοντα κινδύνου, σε σχέση με την πιθανότητα ένα άτομο να παρουσιάσει τη νόσο ενώ δεν έχει εκτεθεί στον παράγοντα αυτό.

Με τον όρο «*Odds*» («σχετική πιθανότητα») ορίζεται ο λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων να συμβεί ένα ενδεχόμενο:

$$Odds = \frac{P\left(\frac{\text{νόσου}}{\text{έκθεση}}\right)}{\left(1 - P\left(\frac{\text{νόσου}}{\text{έκθεση}}\right)\right)}$$

Για παράδειγμα, αν $P\left(\frac{\text{νόσου}}{\text{έκθεση}}\right) = 0.5$ τότε odds= 1 προς 1, που σημαίνει ότι η πιθανότητα να νοσήσει κάποιος που έχει τον παράγοντα κινδύνου σε σχέση με κάποιον που δεν τον έχει είναι 1 προς 1.

Ο όρος «**Odds Ratio**» εκφράζει το σχετικό λόγο συμπληρωματικών πιθανοτήτων να συμβεί ένα ενδεχόμενο υπό μία συνθήκη A (π.χ. έκθεση σε ένα παράγοντα κινδύνου) προς το λόγο συμπληρωματικών πιθανοτήτων να συμβεί το ίδιο ενδεχόμενο υπό μία άλλη συνθήκη B (π.χ. μη έκθεση):

$$\text{Odds ratio} = \frac{\frac{P\left(\frac{\text{νόσου}}{\text{έκθεση}}\right)}{\left(1 - P\left(\frac{\text{νόσου}}{\text{έκθεση}}\right)\right)}}{\frac{P\left(\frac{\text{νόσου}}{\text{μη έκθεση}}\right)}{\left(1 - P\left(\frac{\text{νόσου}}{\text{μη έκθεση}}\right)\right)}}$$

Οι όροι *odds ratio* και *σχετικός κίνδυνος* (relative risk) εκφράζουν την ίδια «έννοια» με διαφορετικούς τρόπους, η στατιστική σημαντικότητα και των δύο εκφράζεται με ελέγχους χ^2 .

Ως «**απόλυτος κίνδυνος**» ορίζεται ο αριθμός νέων περιστατικών σε μία χρονική περίοδο προς τον αριθμό των ατόμων σε «κίνδυνο» την ίδια χρονική περίοδο. Για παράδειγμα, κατά τον 25ετή επανέλεγχο της μελέτης των Επτά Χωρών [4] παρατηρήθηκαν 2878 θάνατοι σε 12763 μεσήλικες άνδρες που εισήχθησαν στην αρχή της μελέτης. Ο αριθμός των ατόμων που ήταν σε κίνδυνο στο μέσο της περιόδου αναφοράς (12.5 έτη) ήταν 10662. Άρα η θνησιμότητα της καρδιαγγειακής νόσου είναι $2878/10662 = 0.269$ ή 27%. Δηλαδή ο *απόλυτος κίνδυνος* για θανατηφόρο καρδιαγγειακό συμβάν που διατρέχει ένας μεσήλικας άνδρας της μελέτης μέσα στην επόμενη 25ετία είναι 27% [4].

Ο *απόλυτος κίνδυνος* εκφράζει την πιθανότητα εκδήλωσης της νόσου σε συγκεκριμένη ομάδα του πληθυσμού (π.χ. σε αυτούς με τον παράγοντα κινδύνου), ενώ ο *σχετικός κίνδυνος* εκφράζει την πιθανότητα εκδήλωσης της νόσου σε μία ομάδα του πληθυσμού σε σχέση με μία άλλη ομάδα του πληθυσμού (π.χ. σε αυτούς με τον παράγοντα σε σχέση με αυτούς χωρίς τον παράγοντα).

Με τον όρο «**διαφορά κινδύνων**» (risk difference) ορίζεται η διαφορά μεταξύ του κινδύνου εμφάνισης της νόσου σε όσους έχουν τον παράγοντα μείον τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου σε όσους δεν έχουν τον παράγοντα. Εκφράζει τον επιπλέον κίνδυνο για να νοσήσει ένα άτομο που έχει εκτεθεί στον παράγοντα σε σύγκριση με ένα άτομο που δεν έχει εκτεθεί στον παράγοντα.

Για παράδειγμα σε μία μελέτη [4] ο κίνδυνος να πεθάνουν τα άτομα που δήλωσαν καπνιστικές συνήθειες κατά την έναρξη της μελέτης ήταν $1869 / 7830 = 0.24$ (24%). Ενώ, ο κίνδυνος να πεθάνουν τα άτομα που δεν δήλωσαν καπνιστικές συνήθειες κατά την έναρξη της μελέτης ήταν $997 / 4871 = 0.20$ (20%). Η διαφορά

των κινδύνων είναι 0.04 ή 4% και εκφράζει τον επιπλέον κίνδυνο που διατρέχει ένα άτομο που κάπνιζε σε σύγκριση με ένα άτομο που δεν κάπνιζε, κατά την 25ετή διάρκεια της μελέτης. Στο συγκεκριμένο παράδειγμα ο *σχετικός κίνδυνος* είναι $0.24 / 0.20 = 1.2$, ή αλλιώς, ένα άτομο που κάπνιζε στην αρχή της μελέτης διατρέχει 1.2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να πεθάνει σε σύγκριση με ένα άτομο που δεν κάπνιζε.

Με τον όρο «*σχετική επίδραση*» (relative effect) αναφερόμαστε στη σχετική επίδραση του υπό έκθεση παράγοντα στην πιθανότητα εκδήλωσης της νόσου:

$$\text{Σχετική επίδραση} = \frac{\text{κίνδυνος εκτεθέντες} - \text{μη εκτεθέντες}}{\text{κίνδυνος μη εκτεθέντες}}$$

Η σχετική επίδραση του καπνίσματος στην εκδήλωση καρδιοαγγειακής νόσου (προηγούμενο παράδειγμα) είναι $1.2 - 1 = 0.2$ ή 20%, δηλαδή το «μέρος» του σχετικού κινδύνου που «υπερέχει» ή «υστερεί» από τη μονάδα.

Η έννοια «*λόγος επιπτώσεων*» εκφράζει την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου ή μίας κατάστασης σε όσους έχουν εκτεθεί στον παράγοντα κινδύνου σε σύγκριση με όσους δεν έχουν εκτεθεί στον παράγοντα, για ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα [4].

$$\text{Λόγος επιπτώσεων} = E(\text{εκτεθέντες})/E(\text{μη εκτεθέντες})$$

όπου E εκφράζεται η «*επίπτωση νόσου*» ως εξής:

$$\text{Επίπτωση νόσου (E)} = \frac{\text{αριθμός νέων περιστατικών}}{\text{αριθμός ατόμων σε κίνδυνο μία χρονική περίοδο}}$$

Για παράδειγμα, στη μελέτη των 7 Χωρών 7830 άνδρες δήλωσαν ότι καπνίζουν και 4871 δήλωσαν ότι δεν καπνίζουν, κατά την ένταξή τους στη μελέτη. Μετά από 25 έτη, 1869 από τους καπνιστές και 997 από τους μη καπνιστές εκδήλωσαν θανατηφόρο καρδιοαγγειακό επεισόδιο. Οι καπνιστές παρακολούθηθηκαν για 155171 ανθρωποέτη και οι μη καπνιστές για 102395 ανθρωποέτη. Η 25ετής επίπτωση της καρδιοαγγειακής νόσου στους καπνιστές ήταν $E(\text{καπνιστής}) = 1869/155171 = 0.012$, ενώ στους μη καπνιστές ήταν $E(\text{μη καπνιστής}) = 997/102395 = 0.0097$. Ο λόγος των επιπτώσεων είναι 1.24, δηλαδή ο αριθμός νέων καρδιοαγγειακών επεισοδίων στους καπνιστές είναι 1.24 φορές μεγαλύτερος (ή αυξημένος κατά 24%) του αριθμού καρδιοαγγειακών επεισοδίων στους μη καπνιστές [4].

Όλες οι παραπάνω μέθοδοι, αντιπροσωπεύουν μόνο μία εκτίμηση της αλήθειας. Το αληθινό αποτέλεσμα μπορεί να είναι μεγαλύτερο ή μικρότερο από αυτό που παρατηρήσαμε. Για αυτό το λόγο χρησιμοποιούμε τα **διαστήματα εμπιστοσύνης**. Το διάστημα εμπιστοσύνης μας λέει μέσα στα όρια της αληθοφάνειας, πόσο μεγαλύτερο ή μικρότερο μπορεί να είναι το αληθινό αποτέλεσμα. Το διάστημα εμπιστοσύνης χρησιμοποιείται για ασφαλέστερη εκτίμηση μιας παραμέτρου ενός πληθυσμού με βάση ένα τυχαίο δείγμα από τον πληθυσμό αυτό. Το διάστημα αυτό παρέχει ένα φάσμα εύλογων (πιθανών) τιμών

της παραμέτρου, συνοδευόμενο από τον βαθμό εμπιστοσύνης που έχουμε ότι το διάστημα αυτό περιέχει την πραγματική τιμή της παραμέτρου.

Το σχήμα Εικόνα 1.1 που ακολουθεί απεικονίζει την λογική του διαστήματος εμπιστοσύνης για μια παράμετρο με την χρήση 100 διαφορετικών τυχαίων δειγμάτων. Το διάστημα αλλάζει από δείγμα σε δείγμα. Για περίπου 95% των περιπτώσεων, το διάστημα περιέχει την πραγματική τιμή της παραμέτρου (που στην περίπτωση αυτή είναι 80 και σημειώνεται με την κατακόρυφη γραμμή). Το ποσοστό των δειγμάτων που κατά προσέγγιση περιέχει την πραγματική τιμή της παραμέτρου (εδώ το 95%) αντανακλά τον βαθμό εμπιστοσύνης που έχουμε ότι το διάστημα που κατασκευάζεται, περιέχει την υπό εκτίμηση παράμετρο [5].



Εικόνα 1.1 – Σχηματική παρουσίαση των διαστημάτων εμπιστοσύνης

1.4 Ανάλυση επιβίωσης

Με τον όρο «ανάλυση επιβίωσης» [6] εννοούμε ένα σύνολο στατιστικών μεθόδων που χρησιμοποιούνται για την ανάλυση δεδομένων που αφορούν στο χρόνο που μεσολαβεί μέχρι κάποιο συγκεκριμένο συμβάν (ενδεχόμενο). Αρχικά η ανάλυση επιβίωσης αναφερόταν στο χρόνο μεταξύ της θεραπείας μέχρι τον θάνατο, τον οποίο ορίζουμε συνήθως ως σημείο τερματισμού μίας παρατήρησης, αυτός είναι και ο λόγος που πήρε το συγκεκριμένο όνομα. Το ενδεχόμενο που ορίζουμε ως σημείο τερματισμού μίας παρατήρησης μπορεί να είναι και οτιδήποτε άλλον πέραν του θανάτου (π.χ. ο χρόνος υποτροπής μίας ασθένειας ή ο χρόνος ίασης για ένα συγκεκριμένο άτομο κτλ.).

Η ανάλυση επιβίωσης χρήζει ιδιαίτερης σημασίας διότι τα δεδομένα με τα οποία ασχολείται προκύπτουν ως χρόνοι επιβίωσης και δεν μπορούν να αναλυθούν με βάση τις κλασικές στατιστικές μεθόδους, καθώς δεν καλύπτουν κάποιες βασικές προϋποθέσεις. Όπως για παράδειγμα το γεγονός ότι οι χρόνοι επιβίωσης είναι περιορισμένοι στο να είναι πάντα θετικοί και έτσι δεν καλύπτουν κάποια γνωστή συμμετρική κατανομή, π.χ. την κανονική κατανομή.

Αρχικά ορίζεται η τυχαία μεταβλητή που δηλώνει το χρόνο ζωής ενός ατόμου, την οποία συμβολίζουμε με T , όπου $T \geq 0$, αφού ο χρόνος δεν παίρνει αρνητικές τιμές.

Στη συνέχεια θα περιγράψουμε δύο πολύ σημαντικές ποσότητες που χρησιμοποιούνται από διάφορα μοντέλα συστημάτων εκτίμησης κινδύνου σχετικά με τον καρκίνο, είτε για τον καθορισμό της πιθανότητας εμφάνισης της νόσου σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα είτε για την ανάλυση του χρόνου επιβίωσης του ατόμου με δεδομένη την εμφάνιση της νόσου, τη συνάρτηση επιβίωσης και τη συνάρτηση κινδύνου.

1.4.1 Συνάρτηση επιβίωσης (survival function)

Έστω t , ο πραγματικός χρόνος επιβίωσης ενός ατόμου. Ας θεωρήσουμε τον t μία τιμή της μεταβλητής T , η οποία παίρνει μη αρνητικές τιμές. Οι διαφορετικές τιμές που μπορεί να πάρει η μεταβλητή T έχουν κάποια κατανομή πιθανότητας και έτσι μπορούμε να αποκαλέσουμε την T μία τυχαία μεταβλητή η οποία συνδέεται με το χρόνο επιβίωσης. Η αντίστοιχη συνάρτηση πυκνότητας της κατανομής πιθανότητας της μεταβλητής T είναι η $f(t)$. Η συνάρτηση κατανομής της T ορίζεται από τη σχέση:

$$F(t) = P(T \leq t), t \geq 0$$

και αντιπροσωπεύει την πιθανότητα ο χρόνος επιβίωσης ενός ατόμου να είναι μικρότερος ή ίσος με t . Η συνάρτηση επιβίωσης δηλώνει την πιθανότητα ο χρόνος ζωής ενός ατόμου να είναι μεγαλύτερος του χρόνου t , και δίνεται από τη σχέση:

$$S(t) = P(T > t), t \geq 0.$$

Η συνάρτηση επιβίωσης είναι μία φθίνουσα συνάρτηση του χρόνου, που έχει ως αρχή την τιμή 1 ($S(0) = 1$) και τείνει στο μηδέν στο τέλος του χρόνου ζωής του ατόμου, $\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = 0$.

Στην περίπτωση που ο χρόνος T είναι μια διακριτή τυχαία μεταβλητή, με τιμές $t_1 < t_2 < \dots$ τότε η $S(t)$ ορίζεται από τη σχέση:

$$S(t) = \sum_{j:t_j > t} f(t_j), t \geq 0,$$

όπου $f(t)$ είναι η συνάρτηση πιθανότητας της T . Επίσης ισχύουν οι παρακάτω σχέσεις:

$$S(t) = 1, \text{ για } 0 \leq t \leq t_1,$$

όπου t_1 είναι ο χρόνος μέχρι την 1^η αποτυχία,

$$S(t_j) = f(t_{j+1}) + f(t_{j+2}) + \dots, j = 1, 2, \dots$$

$$f(t_j) = S(t_{j-1}) - S(t_j), j = 1, 2, \dots$$

και
$$S(t_j) = P(T > t_j) = \prod_{j:t_j < t} \frac{S(t_{j+1})}{S(t_j)}.$$

Αν ο χρόνος T είναι συνεχής τυχαία μεταβλητή, η συνάρτηση επιβίωσης υπολογίζεται ως εξής:

$$S(t) = P(T > t) = \int_t^{\infty} f(u) du = 1 - F(t), t \geq 0,$$

συνεπώς, η συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας της τυχαίας μεταβλητής T μπορεί να υπολογιστεί από τη σχέση:

$$f(t) = -\frac{d(S(t))}{dt} = -S'(t).$$

1.4.2 Συνάρτηση κινδύνου (hazard function ή hazard rate) $h(t)$

Η συνάρτηση κινδύνου της τυχαίας μεταβλητής T , δηλώνει την στιγμιαία πιθανότητα που έχει ένα άτομο να αντιμετωπίσει ένα ενδεχόμενο (π.χ. θάνατος) στο χρόνο t , με δεδομένο ότι το άτομο επέζησε μέχρι τη χρονική στιγμή t [6]. Πρέπει να θεωρήσουμε ότι η πιθανότητα με την οποία η τυχαία μεταβλητή συνδέεται με το χρόνο επιβίωσης ενός ατόμου (T) παίρνει τιμές στο διάστημα t και $t+\Delta t$, με δεδομένο ότι η T είναι μεγαλύτερη ή ίση του t , δηλαδή, $P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)$. Θα πρέπει να διαιρέσουμε την δεσμευμένη πιθανότητα, που μόλις αναφέραμε, με χρονικό διάστημα Δt για να εκφράσουμε την πιθανότητα για κάθε μονάδα του πληθυσμού που μελετάμε και έπειτα να πάρουμε το όριο του ηλικίου για $\Delta t \rightarrow 0$. Έτσι η $h(t)$ υπολογίζεται από τη σχέση:

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t}, t \geq 0,$$

καθώς το Δt τείνει στο μηδέν για κάθε t μη αρνητικό. Από την παραπάνω σχέση παρατηρούμε πως το γινόμενο της $h(t)$ με το Δt είναι κατά προσέγγιση η πιθανότητα θανάτου ενός ατόμου στο διάστημα $[t, t+\Delta t]$ γνωρίζοντας ότι το άτομο έχει επιβιώσει μέχρι τη χρονική στιγμή t .

$$h(t) \cong P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)$$

Με βάση τη θεωρία πιθανοτήτων έχουμε:

$$P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t) = \frac{P(t \leq T < t + \Delta t)}{P(T > t)},$$

η οποία αλλιώς γράφεται:

$$\frac{F(t + \Delta t) - F(t)}{S(t)},$$

όπου $F(t)$ είναι η συνάρτηση κατανομής της T . Αρά η συνάρτηση κινδύνου μπορεί να γραφτεί ως εξής:

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \left(\frac{F(t + \Delta t) - F(t)}{\Delta t} \right) \frac{1}{S(t)}.$$

Από τον ορισμό της παραγώγου ξέρουμε ότι η ποσότητα $\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \left(\frac{F(t + \Delta t) - F(t)}{\Delta t} \right)$ μας δίνει την παράγωγο της $F(t)$ ως προς την t , η οποία είναι στην ουσία η συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας της t , δηλαδή η $f(t)$. Αρά έχουμε:

$$h(t) = \frac{f(t)}{S(t)},$$

το οποίο συνεπάγεται:

$$h(t) = -\frac{d(\log S(t))}{dt}.$$

Αν ο χρόνος T είναι διακριτή τυχαία μεταβλητή οι παραπάνω σχέσεις ορίζονται ως εξής:

$$h(t) = P(T = t | T \geq t) = \frac{P(T = t)}{P(T \geq t)} = \frac{f(t)}{S(t)},$$

και εφόσον ισχύει $f(t_j) = S(t_{j-1}) - S(t_j)$ και $S(0) = 1$ έχουμε:

$$h(t_j) = 1 - \frac{S(t_{j-1})}{S(t_j)}.$$

Σύμφωνα με τα παραπάνω η συνάρτηση επιβίωσης $S(t_j) = P(T > t_j) = \prod_{j: t_j < t} \frac{S(t_{j+1})}{S(t_j)}$ μπορεί να γραφτεί:

$$S(t_j) = \prod_{j: t_j \leq t} [1 - h(t_j)]$$

1.4.3 Αθροιστική συνάρτηση κινδύνου $H(t)$

Αθροιστική συνάρτηση κινδύνου είναι η ποσότητα που προέρχεται από την ολοκλήρωση της συνάρτησης κινδύνου και ορίζεται από τη σχέση:

$$H(t) = \int_0^t h(u) du, t \geq 0 \quad \text{ή}$$

$$H(t) = -\ln[S(t)]$$

όταν ο χρόνος T είναι συνεχής μεταβλητή. Από τις παραπάνω σχέσεις συνεπάγεται ότι

$$S(t) = \exp[-H(t)] = \exp\left[-\int_0^t h(u) du\right].$$

Το $\lim_{t \rightarrow \infty} H(t) = \infty$, οπότε η αθροιστική συνάρτηση κινδύνου δεν είναι μια συνάρτηση κατανομής, η συνάρτηση κινδύνου είναι μία μη ολοκληρώσιμη συνάρτηση στο $(0, \infty)$. Στην περίπτωση που ο χρόνος είναι διακριτή τυχαία μεταβλητή τότε η αθροιστική συνάρτηση κινδύνου υπολογίζεται από το διακριτό ανάλογο της συνεχούς περίπτωσης και ισούται με:

$$H(t) = \sum_{j:t_j \leq t} h(t_j).$$

1.5 Ευαισθησία, ειδικότητα και προβλεπτική αξία

Με τον όρο «διαγνωστικοί έλεγχοι» (diagnostic tests) ονομάζουμε διάφορους ιατρικούς ελέγχους που γίνονται με σκοπό τον εντοπισμό και την πρόληψη ασθενειών. Τέτοιοι έλεγχοι είναι οι σειρά των ετήσιων ιατρικών check up, οι αιματολογικές εξετάσεις, το τεστ Παπανικολάου και διάφορες ακτινογραφίες. Σκοπός τους είναι ο εντοπισμός ασθενειών που δεν μπορούν να φανούν με άλλο τρόπο ή ο εντοπισμός της νόσου σε πρώιμο στάδιο (πριν την εμφάνιση συμπτωμάτων) ώστε να αντιμετωπιστεί εγκαίρως και αποτελεσματικά. Χαρακτηριστικό των διαγνωστικών ελέγχων είναι ότι αν κάποιος εμφανίσει θετικό αποτέλεσμα τότε είναι πιθανό να έχει την υπό εξέταση νόσο και συνεπώς υποβάλλεται σε επιπλέον (και πιο μμεγάλης ακρίβειας) εξετάσεις ή κατευθείαν σε θεραπεία (αν το διαγνωστικό τεστ είναι πολύ ακριβές).

Σημαντικές έννοιες στην αξιολόγηση ενός διαγνωστικού ελέγχου αποτελούν η έννοια της ευαισθησίας (Se) και η έννοια της ειδικότητας (Sp).

Με τον όρο **ευαισθησία** εκφράζεται η πιθανότητα σωστής θετικής διάγνωσης της ασθένειας (true positive rate), ενώ με τον όρο **ειδικότητα** εκφράζεται η πιθανότητα σωστής αρνητικής διάγνωσης (true negative rate).

$$\text{ευαισθησία} = P(\text{τεστ} + | \text{ασθενής})$$

$$\text{ειδικότητα} = P(\text{τεστ} - | \text{μη ασθενής})$$

Για τις πιθανότητες λανθασμένης διάγνωσης θα ισχύει λοιπόν:

$$\text{πιθανότητα ψευδώς αρνητικού (false negative)} = 1 - \text{ευαισθησία}$$

$$\text{πιθανότητα ψευδώς θετικού (false positive)} = 1 - \text{ειδικότητα}.$$

Με βάση το θεώρημα ολικής πιθανότητας, προκύπτει για το ολικό σφάλμα λανθασμένης ταξινόμησης:

$$\text{ποσοστό ολικού σφάλματος λανθασμένης ταξινόμησης} = P(\text{ψευδώς θετικού}) \cdot P(\text{υγιής}) + P(\text{ψευδώς αρνητικού}) \cdot P(\text{ασθενής}).$$

Για παράδειγμα [7], μία μελέτη 1.000.000 γυναικών σε 306 κυτταρολογικά εργαστήρια σε 44 πολιτείες των ΗΠΑ, για τη διάγνωση του καρκίνου των γυναικολογικών οργάνων με βάση τα αποτελέσματα του τεστ ΠΑΠ είχε τα εξής αποτελέσματα (Εικόνα 1.2):

Καρκίνος		
Pap-test	ναι	όχι
Θετικό	70	186385
Αρνητικό	13	813532

Εικόνα 1.2 – Αποτελέσματα μελέτης για τη διάγνωση του καρκίνου των γυναικολογικών οργάνων με βάση το τεστ ΠΑΠ

Για τα δεδομένα αυτά, οι πιθανότητες που ορίστηκαν παραπάνω εκτιμώνται ως:

$$\text{ευαισθησία} = P(\text{τεστ} + | \text{καρκίνος}) = \frac{70}{83} = 0.8434,$$

$$\text{ειδικότητα} = P(\text{τεστ} - | \text{υγιής}) = \frac{813532}{999916} = 0.8136,$$

$$\text{ποσοστό ψευδώς αρνητικού} = 1 - \text{ευαισθησία} = 1 - 0.8434 = 0.1566,$$

$$\text{ποσοστό ψευδώς θετικού} = 1 - \text{ειδικότητα} = 1 - 0.8136 = 0.1864,$$

$$\text{ποσοστό ολικού σφάλματος} = \frac{186385}{999916} \times \frac{999916}{1000000} + \frac{13}{83} \times \frac{83}{1000000} = 0.1864.$$

Η **προβλεπτική αξία** ενός διαγνωστικού ελέγχου είναι η εκ των υστέρων πιθανότητα να αποφανθεί σωστά σχετικά με την ύπαρξη ή μη της νόσου, δηλαδή η πιθανότητα όταν το τεστ είναι θετικό το υποκείμενο να είναι πράγματι ασθενής και η πιθανότητα όταν το τεστ είναι αρνητικό, το υποκείμενο να είναι υγιές. Έχουμε λοιπόν δύο είδη προβλεπτικής αξίας, την θετική προβλεπτική αξία (positive predictive value)

$$PPV = P(\text{ασθενής}|\text{τεστ}+)$$

και την αρνητική προβλεπτική αξία (negative predictive value)

$$NPV = P(\text{υγιής}|\text{τεστ}-)$$

Χρησιμοποιώντας το θεώρημα του Bayes, οι προβλεπτικές αξίες ενός διαγνωστικού ελέγχου ορίζονται βάσει της ευαισθησίας και της ειδικότητάς του, μέσω των παρακάτω τύπων:

$$PPV = \frac{(\text{ευαισθησία}) \times (\text{επιπολασμός})}{(\text{ευαισθησία}) \times (\text{επιπολασμός}) + (1 - \text{ειδικότητα}) \times (1 - \text{επιπολασμός})}$$

$$NPV = \frac{(\text{ειδικότητα}) \times (1 - \text{επιπολασμός})}{(\text{ειδικότητα}) \times (1 - \text{επιπολασμός}) + (1 - \text{ευαισθησία}) \times (\text{επιπολασμός})}$$

όπου **επιπολασμός** (prevalence) της νόσου είναι η εκ των προτέρων πιθανότητα εμφάνισης της νόσου, $\text{επιπολασμός} = P(\text{νόσος})$ [8].

Στον Πίνακα 1.1 βλέπουμε όλες τις παραπάνω έννοιες και τις σχέσεις μεταξύ τους.

		TRUE DISEASE STATUS		
		POSITIVE (+)	NEGATIVE (-)	
TEST RESULT	POSITIVE (+)	TRUE POSITIVES (a)	FALSE POSITIVES (b)	Predictive value (+) $a/(a + b)$
	NEGATIVE (-)	FALSE NEGATIVES (c)	TRUE NEGATIVES (d)	Predictive value (-) $d/(c + d)$
		Sensitivity $a/(a + c)$	Specificity $d/(b + d)$	Prevalence $(a + c)/(a + b + c + d)$

Πίνακας 1.1 – Οι έννοιες ευαισθησία, ειδικότητα, ψευδώς αρνητικό, ψευδώς θετικό, PPV, NPV και επιπολασμός και οι σχέσεις μεταξύ τους

Τα ποσοστά της ευαισθησίας και της ειδικότητας, καθώς και τα συμπληρωματικά τους, ποσοστό ψευδώς αρνητικών (false negative rate, FNR) και ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων (false positive rate, FPR), ονομάζονται πιθανοφάνειες (likelihoods) ή, αλλιώς, λειτουργικά χαρακτηριστικά (operating characteristics) της διαγνωστικής δοκιμασίας.

Ο λόγος του ποσοστού των αληθώς θετικών προς το ποσοστό των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων της δοκιμασίας ονομάζεται θετικός λόγος πιθανοφανειών ή λόγος πιθανοφανειών του θετικού αποτελέσματος της δοκιμασίας (likelihood ratio for a positive test result: LR+ ή L) και εκφράζει πόσες φορές πιο συχνά εμφανίζεται το θετικό αποτέλεσμα στους πάσχοντες σε σχέση με τους μη πάσχοντες από το νόσημα που διερευνάται.

Ο λόγος του ποσοστού των ψευδώς αρνητικών προς το ποσοστό των αληθώς αρνητικών αποτελεσμάτων της δοκιμασίας ονομάζεται αρνητικός λόγος πιθανοφανειών ή λόγος πιθανοφανειών του αρνητικού αποτελέσματος της δοκιμασίας (likelihood ratio for a negative test result: LR- ή l) και εκφράζει πόσες φορές πιο συχνά εμφανίζεται το αρνητικό αποτέλεσμα στους μη πάσχοντες σε σχέση με τους πάσχοντες από το νόσημα που διερευνάται.

Είναι προφανές ότι το ιδανικό θα ήταν να διαθέτουμε διαγνωστικές εξετάσεις που να έχουν ταυτόχρονα υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα. Όμως αυτό είναι εκ των πραγμάτων αδύνατο. Ιδιαίτερως σε εξετάσεις μετρήσιμου, ποσοτικού χαρακτήρα όπου και να τοποθετηθεί το παθολογικό όριο (cutoff value), η ευαισθησία και η ειδικότητα θα βελτιώνονται η μία σε βάρος της άλλης.

1.6 Ορθότητα και ακρίβεια

Η έννοια **ορθότητα** (accuracy) αναφέρεται στη διαφορά μεταξύ του μέσου όρου μιας σειράς μετρήσεων από μία τιμή η οποία είναι αποδεκτή ως η αληθής (true) ή ορθή (correct) τιμή της μετρούμενης ποσότητας. Αποτελεί με άλλα λόγια το βαθμό του πόσο κοντά στις πραγματικές τιμές μίας ποσότητας είναι οι μετρούμενες τιμές της (βαθμός προσέγγισης πραγματικότητας), δείχνοντας ουσιαστικά την ικανότητα του διαγνωστικού ελέγχου να προβλέπει σωστά την ύπαρξη ασθένειας ή όχι. Με βάση τους συμβολισμούς του πίνακα έχουμε:

$$\text{Ορθότητα} = \frac{a + d}{a + b + c + d} = \frac{\text{αληθώς θετικά} + \text{αληθώς αρνητικά}}{\text{άθροισμα όλων όσων εξετάστηκαν}}$$

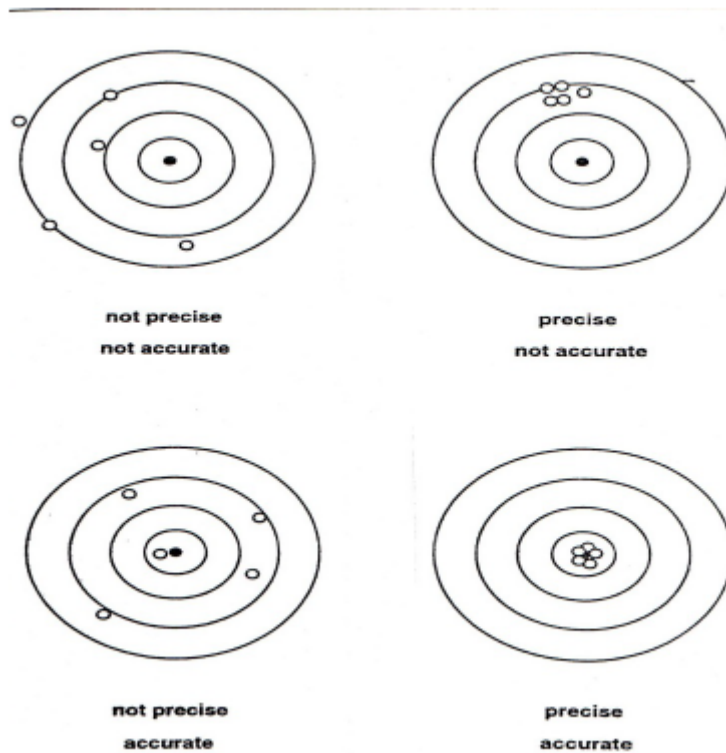
Σε περίπτωση που είναι γνωστή η ευαισθησία και η ειδικότητα του διαγνωστικού ελέγχου, η ορθότητα μπορεί να υπολογιστεί ως εξής:

$$\text{Ορθότητα} = (\text{ευαισθησία}) \times (\text{επιπολασμός}) + (\text{ειδικότητα}) \times (1 - \text{επιπολασμός})$$

Η έννοια **ακρίβεια** (precision) εκφράζει την προσέγγιση της συμφωνίας μεταξύ των επαναλαμβανόμενων αποτελεσμάτων της μεθόδου και το βαθμό στον οποίο επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (υπό τις ίδιες συνθήκες) δίνουν τα ίδια αποτελέσματα. Μπορεί να περιγραφεί ως η ποσότητα που μετρά τη διασπορά (dispersion) των αποτελεσμάτων όταν η αναλυτική μεθοδολογία επαναλαμβάνεται σε ένα δείγμα. Η διασπορά των αποτελεσμάτων προκαλείται από διάφορες τυχαίες πηγές και θα βρίσκεται γύρω από την αναμενόμενη τιμή του αποτελέσματος εάν δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα. Πρόκειται ουσιαστικά για ένα μέτρο της σωστής πραγματοποίησης της δοκιμής, αντανακλώντας την ποιότητα του προσωπικού και των διαδικασιών που εφαρμόζονται [9]. Μαθηματικά, η έννοια της ακρίβειας αποδίδεται με τον παρακάτω τύπο (με βάση τους συμβολισμούς του πίνακα):

$$\text{Ακρίβεια} = \frac{a}{a + b} = \frac{\text{αληθώς θετικά}}{\text{αληθώς θετικά} + \text{ψευδώς θετικά}}$$

Η σχέση μεταξύ ορθότητας και ακρίβειας γίνεται καλύτερα αντιληπτή με τη βοήθεια της Εικόνα 1.3.



Εικόνα 1.3 – Σχέση μεταξύ ορθότητας και ακρίβειας

1.7 Διαχωριστικό όριο

Κάθε διαγνωστική δοκιμασία έχει δύο χαρακτηριστικά: (α) τη διαχωρίζουσα μεταβλητή (separator variable), δηλαδή μία «μετρήσιμη» ιδιότητα σε μία ποιοτική, διατάξιμη ή μετρική (συνεχή ή διακριτή) κλίμακα που σχετίζεται με ένα συγκεκριμένο νόσημα και (β) το διαχωριστικό όριο ή σημείο διαμερισμού ή γραμμή διαμερισμού ή κριτήριο θετικότητας (cut-off point ή dividing line ή positivity criterion).

Το διαχωριστικό όριο είναι μία συγκεκριμένη τιμή της διαχωρίζουσας μεταβλητής, που επιλέγεται στην κλίμακα μέτρησής της, πέραν της οποίας οι τιμές της μεταβλητής (δηλαδή τα αποτελέσματα της διαγνωστικής δοκιμασίας) θεωρούνται «θετικές» ή «παθολογικές» και κάτω της οποίας «αρνητικές» ή «φυσιολογικές». Η επιλογή του ορίου αυτού είναι κρίσιμης σημασίας, αφού καθορίζει τη διακριτική ικανότητα της δοκιμασίας.

Οι βιολογικές μεταβλητές εμφανίζουν, συνήθως, μεγάλη διασπορά των τιμών σε νοσούντες και μη πληθυσμούς. Παράλληλα, υφίσταται μερική επικάλυψη των κατανομών των τιμών της μεταβλητής στις δύο ομάδες (νοσούντες και μη). Το

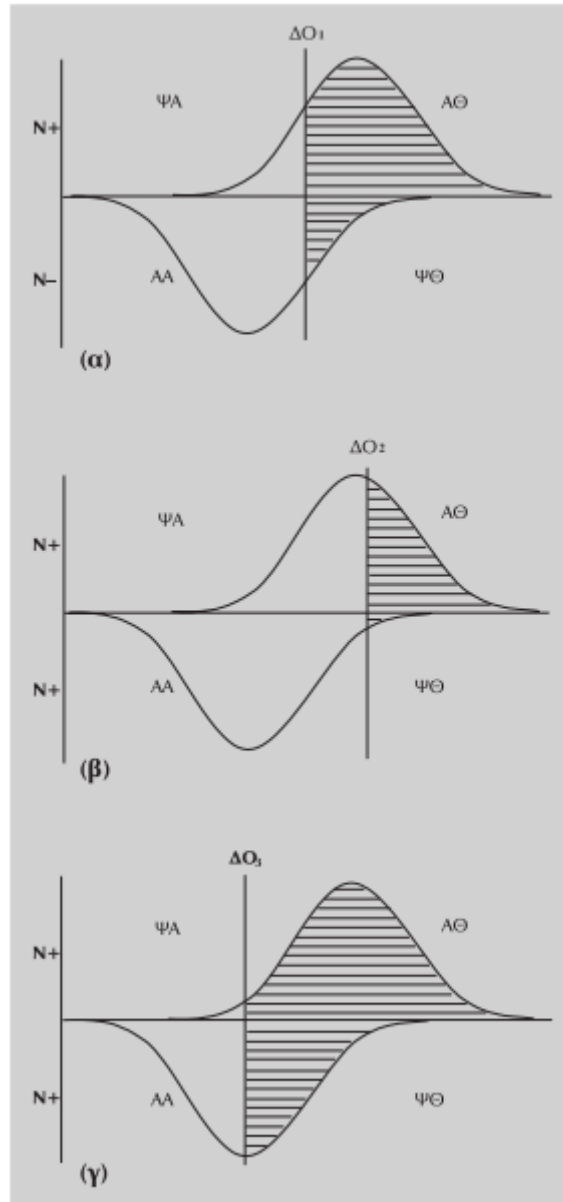
γεγονός αυτό καθιστά αδύνατο τον καθορισμό ενός διαχωριστικού ορίου που θα ξεχωρίζει πλήρως και απολύτως όλους του πάσχοντες από τους μη πάσχοντες και συνεπώς αποκλείει την τέλεια διακριτική ικανότητα της δοκιμασίας. Σκοπός είναι η επιλογή του βέλτιστου διαχωριστικού ορίου , μεταξύ όλων των δυνατών, σε συνάρτηση με το κλινικό πλαίσιο μέσα στο οποίο πρόκειται να χρησιμοποιηθεί η συγκεκριμένη δοκιμασία για τη λήψη μίας απόφασης.

Η επιλογή του βέλτιστου διαχωριστικού ορίου προϋποθέτει τη γνώση του τρόπου με τον οποίο η μετατόπισή του επιδρά στη διαγνωστική ποιότητα της δοκιμασίας. Στην Εικόνα 1.4 φαίνεται η συμβατική διάκριση «φυσιολογικών ή αρνητικών» και «παθολογικών ή θετικών» τιμών μίας βιολογικής μεταβλητής με μερική επικάλυψη των κατανομών των τιμών της στους πάσχοντες και μη πάσχοντες από ορισμένο νόσημα. Η καμπύλη πάνω από τον οριζόντιο άξονα αντιστοιχεί στον πληθυσμό των νοσούντων (N+), ενώ η καμπύλη κάτω από τον οριζόντιο άξονα αντιστοιχεί στον πληθυσμό των μη νοσούντων (N-). Η μερική επικάλυψη των δύο κατανομών αποκλείει την τέλεια διακριτική ικανότητα της δοκιμασίας.

Η ολική επιφάνεια που περιλαμβάνεται κάτω από κάθε καμπύλη συχνοτήτων είναι ίση με 1 (ή 100%). Για καθένα από τα πιθανά διαχωριστικά όρια (ΔO), το γραμμοσκιασμένο τμήμα της ολικής επιφάνειας δεξιά του ΔO (όπου το αποτέλεσμα της διαδικασίας θεωρείται θετικό) και πάνω από τον οριζόντιο άξονα απεικονίζει το ποσοστό των αληθώς θετικών (%ΑΘ) και κάτω από τον οριζόντιο άξονα το ποσοστό των ψευδώς θετικών (%ΨΘ) αποτελεσμάτων. Κατά τον ίδιο τρόπο, το τμήμα της ολικής επιφάνειας αριστερά του ΔO (όπου το αποτέλεσμα της δοκιμασίας θεωρείται αρνητικό) και πάνω από τον οριζόντιο άξονα απεικονίζει το ποσοστό των ψευδώς αρνητικών (%ΨΑ = 1-%ΑΘ) και κάτω από τον οριζόντιο άξονα το ποσοστό των αληθώς αρνητικών (%ΑΑ = 1-%ΨΘ) αποτελεσμάτων.

Το ΔO_1 (Εικόνα 1.4 (α)) εξασφαλίζει το μέγιστο άθροισμα αληθώς θετικών και αληθώς αρνητικών αποτελεσμάτων της δοκιμασίας. Όσο το ΔO μετατοπίζεται δεξιά (Εικόνα 1.4 (β)) μειώνεται το %ΑΘ και αυξάνεται το %ΨΑ ενώ όσο το ΔO μετατοπίζεται αριστερά (Εικόνα 1.4 (γ)) αυξάνεται το %ΑΘ και το %ΨΘ και μειώνεται το %ΑΑ.

Η διακύμανση της διαγνωστικής ποιότητας της δοκιμασίας σε συνάρτηση με τη μετατόπιση του ΔO παριστάνεται γραφικά με την καμπύλη ROC (Receiver Operating Characteristic Curve) [10].



Εικόνα 1.4 – Κατανομές συχνότητας των αποτελεσμάτων μίας δοκιμασίας σε νοσούντα (N+) και μη νοσούντα (N-) ή υγιή άτομα

1.8 Η καμπύλη ROC

Βασικός στόχος κατά τη διαδικασία αξιολόγησης ενός διαγνωστικού ελέγχου μέσω σχετικών στατιστικών μέτρων είναι να βρεθεί ένα σημείο διαχωρισμού πέρα από το οποίο μπορεί να θεωρηθεί ότι ο έλεγχος είναι θετικός. Έτσι, αν T είναι η μέτρηση του διαγνωστικού ελέγχου, το ζητούμενο είναι η τιμή t για την οποία ισχύει:

αν $T \leq t \Rightarrow$ η νόσος δεν είναι παρούσα (αρνητικό τεστ),

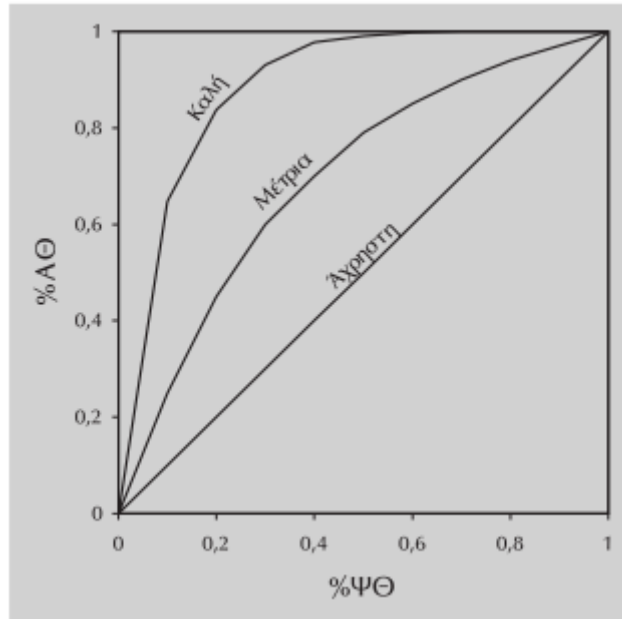
αν $T \geq t \Rightarrow$ η νόσος είναι παρούσα (θετικό τεστ).

Για την επιλογή αυτού ακριβώς του σημείου διαχωρισμού χρησιμοποιούνται οι καμπύλες ROC, ή καμπύλες λειτουργικών χαρακτηριστικών, οι οποίες απεικονίζουν τους συνδυασμούς της αναλογίας των ψευδώς θετικών (1- ειδικότητα) και της ευαισθησίας για όλες τις τιμές ελέγχου T που παρατηρούνται σε ένα δείγμα. Η επιλογή των πιθανών σημείων διαχωρισμού γίνεται από την άνω αριστερή περιοχή του διαγράμματος, περιοχή στην οποία υφίσταται χαμηλός αριθμός ψευδώς θετικών περιπτώσεων και υψηλή ευαισθησία.

Οι καμπύλες ROC είναι στην ουσία, η διαγραμματική απεικόνιση των χαρακτηριστικών ενός ποσοτικού διαγνωστικού ελέγχου. Βοηθούν στο να εξεταστεί η απόδοση του διαγνωστικού ελέγχου και να επιλεγεί το σημείο απόφασης όσον αφορά αν ένας έλεγχος θεωρείται θετικός ή αρνητικός.

Σημαντική ποσότητα στις καμπύλες ROC αποτελεί η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC-area under curve) η οποία χρησιμοποιείται ως δείκτης διαχωρισμού των κατανομών υγιών και ασθενών. Συνδέεται, δηλαδή, με την πιθανότητα η τιμή του τεστ για έναν ασθενή να είναι μεγαλύτερη από την τιμή του τεστ για ένα άτομο που δεν έχει την ασθένεια [11]. Μία περιοχή ίση με 1 αντιπροσωπεύει έναν «τέλειο» διαγνωστικό έλεγχο, ενώ μία περιοχή ίση με 0.5 έναν «άχρηστο» έλεγχο. Η συνολική διακριτική ικανότητα του ελέγχου είναι τόσο μεγαλύτερη, όσο η περιοχή κάτω από την καμπύλη είναι μεγαλύτερη από 0.5 και πλησιάζει το 1.

Με τη βοήθεια των καμπυλών ROC είναι δυνατή η οπτική και η ποσοτική σύγκριση, τόσο της συνολικής (ανεξάρτητα από το επιλεγμένο διαχωριστικό όριο) διακριτικής ικανότητας δύο ή περισσότερων δοκιμασιών που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση του ίδιου νοσήματος, όσο και της διαγνωστικής ποιότητας που αντιστοιχεί σε ένα συγκεκριμένο διαχωριστικό όριο κάθε δοκιμασίας. Η δοκιμασία της οποίας η καμπύλη ROC εμφανίζει μεγαλύτερη κυρτότητα προς την άνω αριστερή γωνία (οπτική εκτίμηση) και επομένως η περιοχή (εμβαδόν) κάτω από αυτή είναι μεγαλύτερη (ποσοτική εκτίμηση), εμφανίζει και τη μεγαλύτερη συνολική διακριτική ικανότητα (Εικόνα 1.5) [10].



Εικόνα 1.5 – Συγκριτική αξιολόγηση δοκιμασιών βάση των καμπυλών ROC

Κεφάλαιο 2 Μοντέλα και μέθοδοι που χρησιμοποιούνται στην εκτίμηση κινδύνου

2.1 Εισαγωγή

Γνωρίζουμε πως μία κατηγορική μεταβλητή, για παράδειγμα η παρουσία ή όχι μίας ασθένειας μπορεί να σχετίζεται με την έκθεση ή μη σε ένα παράγοντα κινδύνου. Είδαμε επίσης μέτρα κινδύνου, όπως ο απολυτός και ο σχετικός κίνδυνος και ο λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων. Η μορφή αυτή στατιστικής ανάλυσης κυριαρχεί σε πολλές επιδημιολογικές μελέτες. Στην πραγματικότητα όμως, οι περισσότερες ασθένειες είναι σύνθετες και πολυπαραγοντικές. Αυτό σημαίνει πως πολύ σπάνια η παρουσία ή εξέλιξη μίας ασθένειας εξαρτάται μόνο από ένα παράγοντα κινδύνου.

Σε σύγχρονες επιδημιολογικές μελέτες καθώς και σε κλινικές δοκιμές, οι ερευνητές μελετούν και καταγράφουν μία σειρά από παραμέτρους που μπορεί να επηρεάζουν την εξέλιξη μίας νόσου, όπως δημογραφικά στοιχεία, κλινικά και γενετικά χαρακτηριστικά και άλλα. Για παράδειγμα, αν ο σκοπός μίας μελέτης είναι να αξιολογηθεί ο κίνδυνος επανεμφάνισης εμφράγματος, σε ασθενείς που έχουν ήδη υποστεί ένα επεισόδιο εμφράγματος, η διακοπή ή όχι του καπνίσματος αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου, παράλληλα όμως με την ηλικία του ασθενούς, τις διατροφικές συνήθειες, σωματική άσκηση καθώς και την πιθανή φαρμακευτική αγωγή που ακολουθεί ο ασθενής. Θα πρέπει, λοιπόν, να υπολογίσουμε πως συνεπιδρούν, αλληλεπιδρούν και σχετίζονται αυτά τα χαρακτηριστικά, τόσο μεμονωμένα όσο και από κοινού, με την πιθανότητα εμφάνισης ενός δεύτερου εμφράγματος [11].

Για το σκοπό αυτό είναι απαραίτητη η χρήση πιο εξειδικευμένων μοντέλων. Η υπόθεση που ισχύει για την εφαρμογή ενός μαθηματικού μοντέλου σε μια ανάλυση είναι ότι το μοντέλο αυτό αποτελεί μια απλοποιημένη περιγραφή της σχέσης μεταξύ δύο ή περισσότερων μεταβλητών και δεν συμμορφώνεται αναγκαστικά με την πραγματική τους σχέση. Προσεγγίζει, ωστόσο, αρκετά την πραγματική σχέση μεταξύ των μεταβλητών, με αποτέλεσμα να δικαιολογείται η χρήση του. Αποκλίσεις των δεδομένων από το εφαρμοζόμενο μαθηματικό μοντέλο απεικονίζουν την ασυμφωνία μεταξύ του μοντέλου και της φύσης, καθώς επίσης και πηγές ανακρίβειας στη συλλογή των πληροφοριών. Επιλέγεται ένα μοντέλο που, λογικά, ταιριάζει όσο το δυνατόν περισσότερο με τα δεδομένα, έτσι ώστε το μεγαλύτερο μέρος της απόκλισης των δεδομένων από το μοντέλο αυτό να οφείλεται στην ανακρίβεια που προέρχεται από τα ίδια τα δεδομένα και όχι στην ακαταλληλότητα του μοντέλου.

Τα μοντέλα εκτίμησης κινδύνου χρησιμοποιούν διάφορες μεθόδους αναγνώρισης προτύπων, ταξινόμησης χαρακτηριστικών και μηχανικής μάθησης προκειμένου να εκτιμήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης μίας κατάστασης. Στο κεφάλαιο αυτό θα αναφερθούμε στις βασικότερες μεθόδους όπως η λογιστική παλινδρόμηση, οι τεχνικές ανάλυσης διαχωρισμού, το θεώρημα Bayes, το μοντέλο αναλογικών κινδύνων Cox και τα τεχνητά νευρωνικά δίκτυα.

2.2 Παλινδρόμηση

Η παλινδρόμηση είναι μια ευρέως χρησιμοποιημένη στατιστική τεχνική μοντελοποίησης για την έρευνα της συσχέτισης μεταξύ μίας εξαρτώμενης μεταβλητής και μιας ή περισσότερων ανεξάρτητων μεταβλητών. Με την ανάλυση παλινδρόμησης (regression analysis) εξετάζουμε τη σχέση μεταξύ δύο ή περισσότερων μεταβλητών με σκοπό την πρόβλεψη των τιμών της μιας, μέσω των τιμών της άλλης (ή των άλλων). Σε κάθε πρόβλημα παλινδρόμησης διακρίνουμε δύο είδη μεταβλητών: τις ανεξάρτητες ή ελεγχόμενες ή επεξηγηματικές (independent, predictor, casual, input, explanatory variables) και τις εξαρτημένες ή απόκρισης (dependent, response variables). Σε πειραματικές έρευνες, ανεξάρτητη μεταβλητή X είναι εκείνη την οποία μπορούμε να ελέγξουμε, δηλαδή, να καθορίσουμε τις τιμές της (π.χ. το ύψος της διαφημιστικής δαπάνης ενός προϊόντος, η θερμοκρασία επεξεργασίας ενός προϊόντος). Εξαρτημένη μεταβλητή Y είναι εκείνη στην οποία αντανακλάται το αποτέλεσμα των μεταβολών στις ανεξάρτητες μεταβλητές (π.χ. η ζήτηση ενός προϊόντος, ο χρόνος αναμονής των πελατών ενός υποκαταστήματος τραπεζής, η απόδοση μιας καλλιέργειας, η αντοχή ενός υλικού) [12].

Η παλινδρόμηση (regression) είναι η παλαιότερη και η πλέον γνωστή στατιστική τεχνική που υλοποιείται εντός των πλαισίων της εξόρυξης γνώσης και έχει εφαρμογή τόσο στην στατιστική όσο και στα νευρωνικά δίκτυα. Κύριος σκοπός της είναι η πρόβλεψη της τιμής μιας μεταβλητής μελετώντας τις τιμές που είχε στο παρελθόν. Συγκεκριμένα η παλινδρόμηση, χρησιμοποιώντας μία βάση αριθμητικών δεδομένων, αναπτύσσει μία μαθηματική σχέση που ταιριάζει στα δεδομένα αυτά. Στην συνέχεια, η μαθηματική αυτή σχέση χρησιμοποιείται για την πρόβλεψη μελλοντικής συμπεριφοράς, εφαρμόζοντας σε αυτήν νέα αριθμητικά δεδομένα. Ο βασικός περιορισμός της συγκεκριμένης τεχνικής είναι ότι εφαρμόζεται καλά μόνο σε συνεχή ποσοτικά δεδομένα (όπως π.χ. βάρος, ταχύτητα ή ηλικία). Αντίθετα, η παλινδρόμηση δεν λειτουργεί καλά με κατηγορικά δεδομένα.

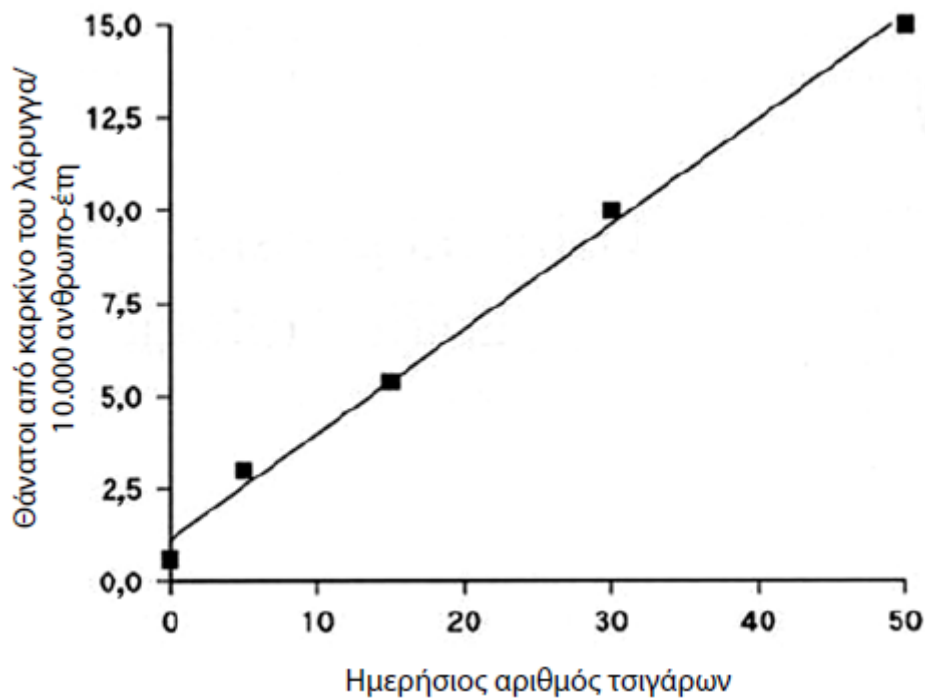
Στην κλασσική στατιστική, η χρήση μοντέλων γραμμικής παλινδρόμησης είναι η πιο συνηθισμένη μέθοδος πολυμεταβλητής ανάλυσης. Σε βιοστατιστικές μελέτες, όταν η μεταβλητή απόκρισης είναι συνήθως κατηγορική, παρουσία ασθένειας ή όχι, τότε είναι απαραίτητη η γενίκευση του γραμμικού μοντέλου σε ένα μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης.

2.2.1 Απλή γραμμική παλινδρόμηση

Το βασικό μαθηματικό μοντέλο που περιγράφει τη σχέση μεταξύ δύο μεταβλητών είναι η ευθεία γραμμή. Το γραμμικό μοντέλο για δύο μεταβλητές αποτελεί τη βάση για τη δημιουργία πιο σύνθετων μοντέλων μεταξύ περισσότερων μεταβλητών.

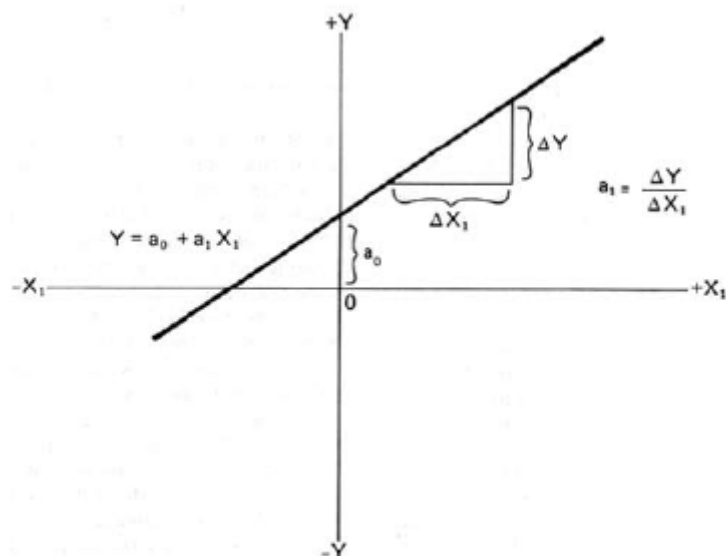
Στην Εικόνα 2.1, τα δεδομένα αναπαριστούν μια σχεδόν τέλεια γραμμική σχέση μεταξύ του αριθμού των τσιγάρων που καταναλώνονται καθημερινά και της προτυποποιημένης για την ηλικία θνησιμότητας από καρκίνο του λάρυγγα. Σπάνια, πάντως, τα δεδομένα μιας επιδημιολογικής μελέτης αναπαριστούν μια τόσο εντυπωσιακή γραμμική σχέση. Η ευθεία γραμμή που δημιουργείται διαμέσου των σημείων που αντιστοιχούν στα δεδομένα μιας μελέτης ονομάζεται γραμμή παλινδρόμησης (regression line) και εκτιμά τις μέσες τιμές για τη μεταβλητή στον κάθετο άξονα (y) σύμφωνα με τις τιμές της μεταβλητής στον οριζόντιο άξονα (x). Στην περίπτωση αυτή, το μαθηματικό μοντέλο που χρησιμοποιείται είναι η απλή γραμμική παλινδρόμηση (simple linear regression), καθώς η σχέση μεταξύ των δύο μεταβλητών περιγράφεται από μια ευθεία γραμμή σύμφωνα με την ακόλουθη ισότητα:

$$Y = A_0 + A_1X_1 + \varepsilon \quad [2.1]$$



Εικόνα 2.1 – Προτυποποιημένη, ως προς την ηλικία, θνησιμότητα από καρκίνο του λάρυγγα σε σχέση με τον ημερήσιο αριθμό τσιγάρων

Στην ισότητα 2.1, το Y είναι η εξαρτημένη μεταβλητή της απλής γραμμικής παλινδρόμησης, ενώ το X_1 είναι η ανεξάρτητη μεταβλητή. Ουσιαστικά, το Y αντιστοιχεί στη μελετώμενη έκβαση, ενώ το X_1 αντιστοιχεί στο μελετώμενο προσδιοριστή. Το A_0 είναι η σταθερά της απλής γραμμικής παλινδρόμησης και είναι η μέση τιμή που λαμβάνει η μεταβλητή Y , όταν η μεταβλητή X_1 ισούται με 0. Το A_1 περιγράφει την κλίση της ευθείας γραμμής που συσχετίζει το X_1 με το Y . Το A_1 είναι ο αριθμός των μονάδων που μεταβάλλεται το Y κάθε φορά που η τιμή του X_1 μεταβάλλεται κατά μία μονάδα. Το ε είναι το τυχαίο σφάλμα που αντιπροσωπεύει την τυχαία απόκλιση από την αναμενόμενη τιμή της εξαρτημένης μεταβλητής Y . Η μέση τιμή του τυχαίου σφάλματος, γενικά, θεωρείται ίση με 0. Οι τιμές των A_0 και A_1 κυμαίνονται θεωρητικά από $-\infty$ έως $+\infty$. Στην Εικόνα 2.2 απεικονίζεται η απλή γραμμική σχέση μεταξύ δύο οποιωνδήποτε μεταβλητών X_1 και Y .



Εικόνα 2.2 – Γραφική αναπαράσταση της απλής γραμμικής σχέσης μεταξύ δύο μεταβλητών X_1 και Y

Στην Εικόνα 2.1, το Y αναπαριστά την προτυποποιημένη για την ηλικία θνησιμότητα από καρκίνο του λάρυγγα, ενώ το X_1 αναπαριστά τον αριθμό των τσιγάρων που καταναλώνονται καθημερινά. Η ισότητα για τη γραμμή παλινδρόμησης της Εικόνα 2.1 είναι $Y = 1.15 + 0.282X_1$. Οι τιμές αυτές αναφέρονται σε θανάτους από καρκίνο του λάρυγγα ανά 10000 ανθρωποέτη παρακολούθησης. Η σταθερά ($A_0 = 1.15$) δηλώνει τον αριθμό των θανάτων από καρκίνο του λάρυγγα που θα συνέβαιναν ανά 10000 ανθρωποέτη σε περίπτωση απουσίας του καπνίσματος. Έτσι, για τους μη καπνιστές, η θνησιμότητα από καρκίνο του λάρυγγα, σύμφωνα με το μοντέλο αυτό της απλής γραμμικής παλινδρόμησης, είναι 1.15 θάνατοι ανά 10000 ανθρωποέτη. Σύμφωνα με τα δεδομένα της μελέτης, η αντίστοιχη θνησιμότητα για τους μη καπνιστές βρέθηκε ίση με 0.6 θανάτους ανά 10000 ανθρωποέτη. Επομένως, η πραγματική θνησιμότητα ($\frac{0.6 \text{ θάνατοι}}{10000 \text{ ανθρωποέτη}}$) για τους μη καπνιστές είναι λίγο μικρότερη από την αντίστοιχη θνησιμότητα ($\frac{1.15 \text{ θάνατοι}}{10000 \text{ ανθρωποέτη}}$) που υπολογίζεται με το εφαρμοζόμενο μοντέλο της απλής γραμμικής παλινδρόμησης. Το γεγονός αυτό οφείλεται στο ότι η ευθεία γραμμή της Εικόνα 2.1 εκτιμάται έπειτα από το συνδυασμό και των πέντε σημείων που αντιστοιχούν στα δεδομένα της μελέτης και όχι μόνο από το σημείο που αντιστοιχεί στην απουσία του καπνίσματος. Η κλίση της γραμμής παλινδρόμησης ισούται με 0.282, που σημαίνει ότι ο αριθμός των θανάτων ανά 10000 ανθρωποέτη αυξάνεται κατά 0.282 για κάθε επιπλέον τσιγάρο που καταναλώνεται καθημερινά. Έτσι, για εκείνους που καπνίζουν καθημερινά 50 τσιγάρα η θνησιμότητα από καρκίνο του λάρυγγα ισούται με $1.15 + 0.282 \times 50 = 15.2$ θανάτους ανά 10000 ανθρωποέτη.

Με την προϋπόθεση ότι έχουν εξουδετερωθεί οι συγχυτές¹, καθώς και τα υπόλοιπα συστηματικά σφάλματα της μελέτης, η τιμή ή, αλλιώς, το μέγεθος της κλίσης ($A_1 = 0.282$) ποσοτικοποιεί το αποτέλεσμα του καπνίσματος στη θνησιμότητα από καρκίνο του λάρυγγα. Η ισότητα για τη γραμμή παλινδρόμησης ($Y = 1.15 + 0.282X_1$), εξάλλου, παρέχει τη δυνατότητα εκτίμησης των λόγων θνησιμοτήτων σε διαφορετικά επίπεδα καπνισματικής συνήθειας. Για παράδειγμα, για εκείνους που καταναλώνουν καθημερινά 50 τσιγάρα η θνησιμότητα από καρκίνο του λάρυγγα είναι $\frac{15.2 \text{ θάνατοι}}{10000 \text{ ανθρωποέτη}}$. Συγκρίνοντας τη θνησιμότητα αυτή με τη θνησιμότητα για τους μη καπνιστές ($\frac{1.15 \text{ θάνατοι}}{10000 \text{ ανθρωποέτη}}$), προκύπτει ότι ο λόγος των θνησιμοτήτων για εκείνους που καπνίζουν καθημερινά 50 τσιγάρα σε σχέση με εκείνους που δεν καπνίζουν είναι $\frac{15.2}{1.15} = 13.3$. Έτσι, η καπνισματική συνήθεια αποτελεί προσδιοριστή της συχνότητας του θανάτου από καρκίνο του λάρυγγα [13].

2.2.2 Λογιστική παλινδρόμηση

Στην περίπτωση του γραμμικού μοντέλου της απλής γραμμικής παλινδρόμησης, η εξαρτημένη μεταβλητή μπορεί, θεωρητικά, να λάβει τιμές από το $-\infty$ έως το $+\infty$, ενώ όταν το μοντέλο αυτό μετασχηματιστεί σε εκθετικό, η εξαρτημένη μεταβλητή μπορεί να λάβει τιμές από 0 έως $+\infty$. Έτσι, το μετασχηματισμένο μοντέλο της γραμμικής παλινδρόμησης μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν η εξαρτημένη μεταβλητή είναι συχνότητα (επίπτωση-πυκνότητα), καθώς η συχνότητα λαμβάνει τιμές από 0 έως $+\infty$. Το μοντέλο αυτό, ωστόσο, δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν η εξαρτημένη μεταβλητή είναι ποσοστό (επίπτωση-ποσοστό ή επιπολασμός), καθώς το ποσοστό (proportion, P) μπορεί να λάβει τιμές από 0–1. Για κάθε ευθεία γραμμή ενός γραμμικού μοντέλου, στο οποίο η κλίση δεν ισούται με 0, η εξαρτημένη μεταβλητή Y μπορεί να λάβει τιμές από $-\infty$ έως $+\infty$ και όχι από 0–1. Επομένως, ένα γραμμικό μοντέλο, χωρίς τον απαιτούμενο μετασχηματισμό, μπορεί να οδηγήσει σε τιμές κινδύνου για ένα άτομο είτε αρνητικές είτε >1 . Ο συνηθέστερος μετασχηματισμός που πραγματοποιείται, με σκοπό οι προβλεπόμενες τιμές κινδύνου για ένα άτομο να κυμαίνονται στο επιτρεπτό εύρος (0–1), είναι το μοντέλο της λογιστικής παλινδρόμησης.

Είναι ευκολότερο να αντιληφθεί κάποιος το λογιστικό μετασχηματισμό εάν σκεφθεί ότι πραγματοποιούνται δύο διαδοχικοί μετασχηματισμοί. Ο πρώτος μετασχηματισμός επιτρέπει τη μετατροπή του ποσοστού σε ένα μέτρο, η τιμή του

¹ Ο συγχυτής (confounder) είναι το χαρακτηριστικό εκείνο που (α) σχετίζεται με τη συχνότητα εμφάνισης της πάθησης, αποτελώντας έτσι εξωγενή προσδιοριστή της συχνότητας εμφάνισης της πάθησης, (β) σχετίζεται με το μελετώμενο προσδιοριστή, αντισκοτανέμεται δηλαδή στις δύο κατηγορίες του προσδιοριστή και (γ) δεν αποτελεί αποτέλεσμα του μελετώμενου προσδιοριστή. Οι εξωγενείς προσδιοριστές (extraneous determinants) ονομάζονται δυνητικοί συγχυτές (potential confounders), καθώς σχετίζονται με τη συχνότητα εμφάνισης της μελετώμενης πάθησης. Οι συγχυτές είναι συστηματικά σφάλματα που μπορούν, εφόσον διαπιστωθούν, να εξουδετερωθούν (ή ελεγχθούν) κατά την ανάλυση των δεδομένων, κάτι που δεν μπορεί να γίνει στα συστηματικά σφάλματα επιλογής ή πληροφορίας.

οποίου κυμαίνεται από 0 έως $+\infty$ και όχι από 0–1, όπως συμβαίνει με το ποσοστό. Ο μετασχηματισμός αυτός επιτυγχάνεται, λαμβάνοντας το λόγο συμπληρωματικών πιθανοτήτων (odds) του ποσοστού $\left(\frac{P}{1-P}\right)$ και όχι το ποσοστό αυτό καθαυτό. Όταν η τιμή του ποσοστού πλησιάζει το 0, τότε η τιμή της ποσότητας σχεδόν ταυτίζεται με την τιμή του ποσοστού, ενώ όταν η τιμή του ποσοστού πλησιάζει το 1, τότε ο παρονομαστής της ποσότητας $\frac{P}{1-P}$ πλησιάζει το 0, οπότε η τιμή της ποσότητας $\frac{P}{1-P}$ προσεγγίζει το $+\infty$. Ο δεύτερος μετασχηματισμός μετατρέπει το λόγο των συμπληρωματικών πιθανοτήτων του ποσοστού σε ένα μέτρο, η τιμή του οποίου κυμαίνεται από 0–1. Στο μετασχηματισμό αυτό λαμβάνεται ο λογάριθμος του λόγου των συμπληρωματικών πιθανοτήτων. Το μέτρο που προκύπτει, έπειτα και από τους δύο μετασχηματισμούς, είναι ο $\ln \left[\frac{P}{1-P} \right]$ και ονομάζεται λότζιτ (logit). Επομένως, το logit είναι ο λογάριθμος του λόγου των συμπληρωματικών πιθανοτήτων. Ο μετασχηματισμός αυτός που περιλαμβάνει τα δύο παραπάνω βήματα ονομάζεται λογιστικός μετασχηματισμός. Το λογιστικό μοντέλο είναι εκείνο στο οποίο το logit είναι η εξαρτημένη μεταβλητή μιας ισότητας που αντιστοιχεί σε μια ευθεία γραμμή, της ισότητας δηλαδή 2.1:

$$\ln \left(\frac{P}{1-P} \right) = A_0 + A_1 X_1 \quad [2.2].$$

Η ισότητα 2.2 αντιστοιχεί σ' ένα μοντέλο παλινδρόμησης, στο οποίο η εξαρτημένη μεταβλητή είναι ποσοστό. Εφόσον η εξαρτημένη μεταβλητή Y είναι ποσοστό, η ισότητα 2.2 μπορεί να λάβει και την παρακάτω μορφή:

$$\ln \left(\frac{Y}{1-Y} \right) = A_0 + A_1 X_1 \quad [2.3].$$

Η ισότητα 2.3 είναι το μοντέλο της απλής λογιστικής παλινδρόμησης, καθώς περιλαμβάνει μόνο μία ανεξάρτητη μεταβλητή (X_1). Προφανώς, όπως και σε άλλα γραμμικά μοντέλα, είναι δυνατόν να συμπεριληφθούν περισσότερες από μία ανεξάρτητες μεταβλητές ($X_1, X_2, X_3 \dots$), οπότε προκύπτει το μοντέλο της πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης:

$$\ln \left(\frac{Y}{1-Y} \right) = A_0 + A_1 X_1 + A_2 X_2 + A_3 X_3 + \dots \quad [2.4].$$

Σύμφωνα με τον ορισμό του logit, η τιμή του Y κυμαίνεται πάντοτε από 0–1, χωρίς να έχει σημασία η τιμή που λαμβάνει το δεξιό μέλος της ισότητας 2.3. Το γεγονός αυτό αποτελεί και το κύριο πλεονέκτημα της λογιστικής παλινδρόμησης, καθώς μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν η εξαρτημένη μεταβλητή μετρείται ως ποσοστό.

Ιδιαίτερα σημαντική είναι η ερμηνεία των συντελεστών της λογιστικής παλινδρόμησης (logistic regression). Όταν η εξαρτημένη μεταβλητή X_1 είναι ενδεικτική ($X_1 = 1$ για τους εκτεθειμένους και $X_1 = 0$ για τους μη εκτεθειμένους),

τότε ο συντελεστής A_1 ισούται με το λόγο των logits των εκτεθειμένων σε σχέση με τους μη εκτεθειμένους:

$$\ln\left(\frac{P_1}{1-P_1}\right) - \ln\left(\frac{P_0}{1-P_0}\right) = \ln\left(\frac{\frac{P_1}{1-P_1}}{\frac{P_0}{1-P_0}}\right) = \ln\left[\frac{P_1(1-P_0)}{P_0(1-P_1)}\right] = A_1 \quad [2.5]$$

Έτσι, στη λογιστική παλινδρόμηση, ο αντιλογάριθμος (e^{A_1}) του συντελεστή παλινδρόμησης (A_1) μιας ενδεικτικής ανεξάρτητης μεταβλητής (X_1) αποτελεί εκτίμηση του λόγου των odds στους εκτεθειμένους σε σχέση με τους μη εκτεθειμένους:

$$e^{A_1} = \frac{P_1(1-P_0)}{P_0(1-P_1)} \quad [2.6]$$

Το μοντέλο της λογιστικής παλινδρόμησης παρέχει εκτιμήσεις του λόγου των odds και γ' αυτό χρησιμοποιείται συχνά στις μελέτες «ασθενών-μαρτύρων», καθώς και στις μελέτες όπου χρησιμοποιούνται δεδομένα επιπολασμού για τον υπολογισμό των κατάλληλων επιδημιολογικών μέτρων σχέσης.

Ένας περιορισμός της πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης που δεν πρέπει να αγνοείται είναι η πολλαπλασιαστική σχέση των ανεξάρτητων μεταβλητών μεταξύ τους. Καθώς η συνεισφορά κάθε ανεξάρτητης μεταβλητής στο συνολικό αποτέλεσμα είναι ο λογάριθμος του λόγου των odds, οι διάφορες ανεξάρτητες μεταβλητές στο μοντέλο της πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης έχουν μια πολλαπλασιαστική σχέση μεταξύ τους αναφορικά με τη συχνότητα εμφάνισης της μελετώμενης έκβασης. Η πολλαπλασιαστική αυτή σχέση ισοδυναμεί με την υπόθεση ότι το υπολογιζόμενο μέτρο σχέσης είναι σταθερό στα επιμέρους στρώματα που δημιουργούνται με βάση τους πιθανούς συγχυτές. Η υπόθεση αυτή, που συνιστά και προϋπόθεση για την εφαρμογή της διαστρωματικής ανάλυσης, δεν αποτελεί ιδιαίτερο πρόβλημα, αλλά πρέπει να σημειωθεί ότι, σε αντίθεση με τη διαστρωμάτωση, το μοντέλο της λογιστικής παλινδρόμησης δεν επιτρέπει άμεση και εύκολη εκτίμηση του αν ισχύει η ομοιομορφία του μέτρου σχέσης στα επιμέρους στρώματα. Είναι δυνατόν, πάντως, να ελεγχθεί η υπόθεση της πολλαπλασιαστικής σχέσης μεταξύ των ανεξάρτητων μεταβλητών, εξετάζοντας το μέγεθος των συντελεστών για τους όρους εκείνους που αντιστοιχούν στο αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ δύο ανεξάρτητων μεταβλητών.

Ανεξάρτητα, πάντως, από το αν η υπόθεση της πολλαπλασιαστικότητας αντιστοιχεί σε μια κατάλληλη μαθηματική περιγραφή των δεδομένων, η εκτίμηση της βιολογικής –σε αντίθεση με τη στατιστική– αλληλεπίδρασης, γίνεται ιδιαίτερα πολύπλοκη εξαιτίας της πολλαπλασιαστικής φύσης του μοντέλου της λογιστικής παλινδρόμησης [13].

2.3 Διαχωριστική ανάλυση (Discriminant analysis)

Η διαχωριστική ανάλυση είναι μια στατιστική τεχνική η οποία έχει δύο στόχους:

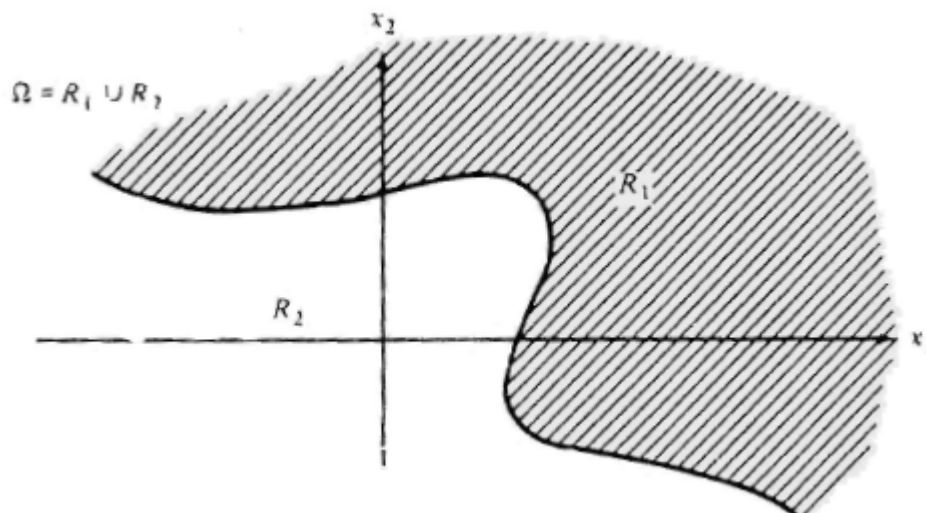
- Να χωρίσει ένα πληθυσμό σε ευδιάκριτα σύνολα (υποομάδες) παραδείγματος χάρη ένα πλήθος παρατηρήσεων θέλουμε να το χωρίσουμε σε 2 ή περισσότερες υποομάδες και
- Με τη βοήθεια ενός διαχωριστικού κανόνα προσπαθεί να κατατάξει σωστά όσο το δυνατό πιο πολλές παρατηρήσεις που έχουμε πάρει σε γνωστούς πληθυσμούς, όπου ο κάθε πληθυσμός έχει γνωστή την κατανομή του.

Η μέθοδος αυτή εφαρμόζεται σε πάρα πολλές επιστήμες. Στην ιατρική, χρησιμοποιείται για να διαγνώσουμε μια ασθένεια με βάση τα συμπτώματα που θα έχουμε. Κατασκευάζουμε ένα κανόνα (επειδή ήδη γνωρίζουμε τα συμπτώματα από κάθε ασθένεια) όπου θα μας κάνει διάγνωση για ένα καινούριο ασθενή. Στην επιστήμη των υπολογιστών είναι γνωστή με την ονομασία αναγνώριση προτύπων.

Αρχικά, θα εξηγηθεί πως πρέπει να λειτουργήσουμε στην περίπτωση που θέλουμε να χωρίσουμε τις παρατηρήσεις μας σε δύο ομάδες, και να κατατάξουμε μια καινούρια μεταβλητή σε μια από τις δύο ομάδες. Έστω ότι τις δύο ομάδες τις συμβολίζουμε με π_1 και π_2 , οι συναρτήσεις πυκνότητας πιθανότητας αντίστοιχα θα είναι $f_1(x)$ και $f_2(x)$. Ο διαχωρισμός των δυο ομάδων γίνεται με τη βοήθεια των τιμών που θα παίρνουν κάποιες μεταβλητές X (τις οποίες τις καθορίζουμε κάθε φορά με βάση το διαχωρισμό που θέλουμε να κάνουμε). Έτσι έχουμε το διάνυσμα:

$$X_{p \times 1} = \begin{bmatrix} X_1 \\ X_2 \\ X_3 \\ \vdots \\ X_p \end{bmatrix}$$

Θέλουμε να βρούμε ένα κανόνα ταξινόμησης, ο οποίος να μας χωρίζει το δειγματικό μας χώρο σε δύο περιοχές, την R_1 και την R_2 . Ότι ανήκει στην περιοχή R_1 πρέπει να τα κατατάξουμε στην πρώτη ομάδα π_1 , ενώ ότι βρίσκεται στην R_2 ανήκει στην ομάδα π_2 (Εικόνα 2.3).



Εικόνα 2.3 – Γραφική απεικόνιση διαχωρισμού του δειγματικού χώρου σε δύο περιοχές

Το βασικότερο πρόβλημα που έχουμε σε προβλήματα ταξινόμησης είναι ότι όλοι οι κανόνες διαχωρισμού θα μας δίνουν και κάποια λάθη. Δηλαδή μπορεί μια παρατήρηση να την ταξινομήσουμε στην ομάδα π_1 ενώ στην πραγματικότητα ανήκει στην π_2 , ή μπορεί να ανήκει στην ομάδα π_2 και με το κριτήριό μας να την ταξινομήσουμε στην ομάδα π_1 . Το σημαντικότερο, λοιπόν, είναι να βρούμε κανόνες οι οποίοι θα ελαχιστοποιούν την πιθανότητα να κάνουμε λάθος κατάταξη.

Οι κανόνες που θα αναλυθούν παρακάτω είναι το κριτήριο μέγιστης πιθανοφάνειας και ο κανόνας του Bayes.

2.3.1 Κανόνες διαχωρισμού δύο ομάδων

Παρακάτω θα εξετάσουμε τους κανόνες διαχωρισμού ομάδων που βασίζονται στον κανόνα μέγιστης πιθανοφάνειας και στον κανόνα του Bayes. Αυτοί οι κανόνες βασίζονται σε πληθυσμούς που έχουν είτε γνωστούς μέσους και συνδιασπορές είτε γνωστές πυκνότητες.

2.3.1.1 Κανόνας μέγιστης πιθανοφάνειας

Ο κανόνας αυτός, είναι ένας απλός τρόπος για να αποφασίσουμε σε ποια ομάδα θα κατατάξουμε μια καινούρια παρατήρηση. Η λογική του κριτηρίου είναι να βρεθεί η τιμή της πιθανοφάνειας που έχει αυτή η παρατήρηση στην καθμία ομάδα, και όπου έχουμε τη μεγαλύτερη πιθανοφάνεια θα είναι και η πιο πιθανή περιοχή για να κατατάξουμε την παρατήρησή μας.

Δηλαδή το κριτήριο λέει ότι μια παρατήρηση x :

➤ Κατατάσσεται στην περιοχή R_1 (ομάδα π_1) όταν:

$$\frac{f_1(x|\pi_1)}{f_2(x|\pi_2)} \geq 1 \Leftrightarrow \frac{f_1(x)}{f_2(x)} \geq 1 \Leftrightarrow f_1(x) \geq f_2(x)$$

➤ Κατατάσσεται στην ομάδα π_2 (περιοχή R_2) όταν:

$$\frac{f_1(x|\pi_1)}{f_2(x|\pi_2)} < 1 \Leftrightarrow \frac{f_1(x)}{f_2(x)} < 1 \Leftrightarrow f_1(x) < f_2(x).$$

2.3.1.2 Κανόνας του Bayes

Ο κανόνας του Bayes δε λαμβάνει υπόψη του εάν οι ομάδες έχουν διαφορετικά μεγέθη. Οπότε ο κανόνας που θα χρησιμοποιηθεί θα πρέπει να περιλαμβάνει και την πιθανότητα να πάρουμε μία παρατήρηση από κάθε ομάδα. Το παραπάνω επιτυγχάνεται με τη χρήση του κανόνα απόφασης του Bayes, θα πρέπει να βρεθούν οι εκ των υστέρων πιθανότητες. Για να βρεθούν οι πιθανότητες αυτές χρειάζονται οι τιμές της πιθανοφάνειας και οι τιμές των πιθανοτήτων εκ των προτέρων. Ο τύπος απόφασης του Bayes είναι ο εξής:

$$\text{εκ των υστέρων πιθανότητα} = \frac{\text{πιθανοφάνεια} \times \text{εκ των προτέρων πιθανότητα}}{\text{γεγονός}},$$

δηλαδή,

$$P(\pi_i|x) = \frac{P(\pi_i, x)}{P(x)} = \frac{P(x|\pi_i)P(\pi_i)}{\sum_{i=1}^2 P(x|\pi_i)P(\pi_i)} \quad i = 1, 2.$$

Συμβολίζοντας με p_1 την εκ των προτέρων πιθανότητα της ομάδας π_1 , $p_1 = P(\pi_1)$, και αντίστοιχα $p_2 = P(\pi_2)$ θα έχουμε τις παρακάτω εκ των υστέρων πιθανότητες:

$$P(\pi_1|x) = \frac{f_1(x)p_1}{f_1(x)p_1 + f_2(x)p_2} \quad \text{και} \quad P(\pi_2|x) = \frac{f_2(x)p_2}{f_1(x)p_1 + f_2(x)p_2}.$$

Εάν για μία παρατήρηση x ισχύει ότι η πιθανότητα $P(\pi_1|x)$ είναι μεγαλύτερη από την $P(\pi_2|x)$, τότε υπονοείται πως θα πρέπει να την κατατάξουμε στην π_1 . Αντίστοιχα, αν η $P(\pi_2|x)$ είναι μεγαλύτερη από την $P(\pi_1|x)$, θα πρέπει να επιλέξουμε να τοποθετήσουμε την παρατήρηση στην ομάδα π_2 . Με τις παρακάτω απλοποιήσεις, καταλήγουμε στον κανόνα απόφασης.

➤ Αν $P(\pi_1|x) \geq P(\pi_2|x) \Leftrightarrow \frac{f_1(x)p_1}{f_1(x)p_1 + f_2(x)p_2} \geq \frac{f_2(x)p_2}{f_1(x)p_1 + f_2(x)p_2} \Leftrightarrow f_1(x)p_1 \geq f_2(x)p_2 \Leftrightarrow \frac{f_1(x)}{f_2(x)} \geq \frac{p_2}{p_1}$ τότε κατέταξε την παρατήρηση x στην ομάδα π_1 .

➤ Αν $\frac{f_1(x)}{f_2(x)} < \frac{p_2}{p_1}$ τότε κατέταξε την παρατήρηση x στην ομάδα π_2 .

Για κάθε x , οι τιμές των εκ των προτέρων πιθανοτήτων έχουν άθροισμα τη μονάδα, δηλαδή $P(\pi_1) + P(\pi_2) = 1 \Leftrightarrow p_1 + p_2 = 1$. Στην περίπτωση που οι εκ των προτέρων πιθανότητες είναι ίσες ($p_1 = p_2$), τότε η απόφαση θα εξαρτάται μόνο από τις συναρτήσεις πιθανοφάνειας, οπότε ο κανόνας γίνεται ίδιος με αυτόν της πιθανοφάνειας. Στην περίπτωση που για κάποια τιμή του x οι τιμές των πιθανοφανειών είναι ίσες, τότε η συγκεκριμένη παρατήρηση δε μας παρέχει καμία χρήσιμη πληροφορία για την ομάδα στην οποία πρέπει να την κατατάξουμε, η απόφαση εξαρτάται αποκλειστικά από τις εκ των προτέρων πιθανότητες [14].

2.4 Μοντέλο αναλογικών κινδύνων του Cox

Με βάση αυτό μπορούμε να εισάγουμε συνοδευτικές παραμέτρους στο μοντέλο κινδύνων και να εφαρμόσουμε τις γνωστές συσχετιστικές αναλύσεις ώστε να βρούμε τις μεταβλητές που περιγράφουν σημαντικά την συνάρτηση κινδύνου (και επιβίωσης). Το μοντέλο κινδύνων του Cox αναπαριστάται από τον γνωστό λόγο των κινδύνων:

$$h(t; X) = h_0(t)e^{\sum_{i=1}^n b_i X_i} \quad [2.7]$$

Αυτό το μοντέλο δίνει μια έκφραση της συνάρτησης κινδύνου στον χρόνο t για μια συγκεκριμένη περίπτωση με τις συγκεκριμένες τιμές των συνοδευτικών μεταβλητών X που είναι στο μοντέλο. Οι μεταβλητές είναι μια συλλογή από τις παραμέτρους που έχουν μια σημαντική επίδραση στο ρυθμό ρίσκου του κάθε ατόμου. Στην [2.7] η συνάρτηση βάσης $h_0(t)$ εξαρτάται από τον χρόνο ενώ το εκθετικό μέρος είναι ανεξάρτητο του χρόνου. Στην περίπτωση που οι X δεν είναι ανεξάρτητες από τον χρόνο ακολουθούμε άλλη μεθοδολογία που λέγεται και εκτεταμένο μοντέλο του Cox. Οι συντελεστές συσχέτισης σε κάθε περίπτωση (b_i) εκτιμώνται χωρίς υποθέσεις σχετικά με την συνάρτηση κινδύνου βάσης $h_0(t)$ ή τον πληθυσμό που πήραμε τα δεδομένα. Αυτή η ιδιότητα κάνει το μοντέλο κινδύνων του Cox μία αξιόπιστη μέθοδο. Σ' αυτή την ενότητα θα ασχοληθούμε με το κανονικό μοντέλο του Cox ενώ στην επόμενη ενότητα στο εκτεταμένο μοντέλο που λαμβάνει υπόψιν τις εξαρτημένες από τον χρόνο συνοδευτικές μεταβλητές.

Το μοντέλο κινδύνων του Cox είναι ένα ήμι-παραμετρικό μοντέλο μιας και δεν κάνουμε καμία υπόθεση για την συνάρτηση κινδύνου βάσης $h_0(t)$ και ούτε χρειάζεται να την γνωρίζουμε εκ των προτέρων. Μπορούμε να εκτιμήσουμε τα b στο μοντέλο [2.7] κατά την διάρκεια της έρευνας και είναι το μόνο που χρειάζεται να ξέρουμε. Δηλαδή το μέγεθος της επίδρασης των συνοδευτικών μεταβλητών στο

μοντέλο κινδύνων υπολογίζεται χωρίς να χρειάζεται να εκτιμήσουμε την συνάρτηση κινδύνου βάσης. Ο λόγος κινδύνου για δύο μοντέλα είναι:

$$\widehat{h}_r = \text{hazard ratio} = \frac{h(t; X)}{h(t; Y)} = \frac{h_0(t)e^{\sum_{i=1}^n b_i X_i}}{h_0(t)e^{\sum_{i=1}^n b_i Y_i}} = e^{\sum_{i=1}^n b_i (X_i - Y_i)} \quad [2.8]$$

$$X = \{X_1, X_2, \dots, X_n\}, Y = \{Y_1, Y_2, \dots, Y_n\}$$

όπου φαίνεται ξεκάθαρα ότι ο λόγος κινδύνου δεν εξαρτάται από την παράμετρο του χρόνου εφόσον ισχύει η υπόθεση των αναλογικών κινδύνων. Σε κάθε άλλη περίπτωση το μοντέλο του Cox δεν είναι κατάλληλο για μοντελοποίηση και για να συνεχιστεί η οποιαδήποτε ανάλυση χρειάζεται το εκτεταμένο μοντέλο κινδύνων του Cox.

Η συνάρτηση μέγιστης πιθανοφάνειας στο μοντέλο Cox διαφέρει από αυτή που ξέρουμε ως τώρα. Κανονικά η εύρεση της συνάρτησης πιθανοφάνειας βασίζεται στην κατανομή του αποτελέσματος. Όμως στο μοντέλο του Cox δεν κάνουμε καμία υπόθεση για την κατανομή του αποτελέσματος και έτσι αυτή η μεθοδολογία δεν εφαρμόζεται. Αντίθετα η συνάρτηση μέγιστης πιθανοφάνειας βασίζεται στην παρατηρούμενη σειρά των γεγονότων και όχι στην από κοινού κατανομή αυτών. Έτσι λέμε ότι είναι και συνάρτηση μερικής πιθανοφάνειας. Για ένα μικρό δείγμα χρόνων επιβίωσης π.χ. t_1, t_2, t_3 που συμβαίνουν με την σειρά $\{t_2, t_1, t_3\}$ όταν έχουν ίδια πιθανότητα γεγονότος η πιθανότητα της μέγιστης πιθανοφάνειας του Cox είναι:

$$\Pr(\{t_2, t_1, t_3\}) = \frac{1}{3} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{1} = \frac{1}{6} \quad [2.9]$$

όπου ο παρονομαστής για κάθε κλάσμα είναι το ενεργό σύνολο κινδύνου. Η πιθανότητα αυτή είναι ίδια για κάθε συνδυασμό των t_1, t_2, t_3 . Αν όμως κάθε παρατήρηση είχε διαφορετική εκτιμώμενη πιθανότητα να συμβεί, έστω 0.2, 0.3, 0.5 αντίστοιχα τότε η πιθανότητα γίνεται:

$$\Pr(\{t_2, t_1, t_3\}) = \frac{0.3}{3} \times \frac{0.2}{2} \times \frac{0.5}{1} = 0.05 = \frac{1}{20} \quad [2.10]$$

δηλαδή η επίδραση των συνοδευτικών μεταβλητών στο μοντέλο σε συνδυασμό με την σειρά των γεγονότων καθορίζουν την πιθανότητα επιβίωσης. Δηλαδή ένα μοτίβο εμφάνισης των μεταβλητών επηρεάζει την σειρά των γεγονότων. Η εξίσωση της μέγιστης πιθανοφάνειας του μοντέλου αναλογικών κινδύνων του Cox για μια σειρά παρατηρήσεων χωρίς ταυτόσημους χρόνους επιβίωσης είναι:

$$L(b) = \prod_{i=1}^n \frac{e^{\tilde{b}x_i}}{\sum_{l \in R(t_i)} e^{\tilde{b}x_l}} \quad [2.11]$$

όπου x_i είναι το διάνυσμα των συνπαραγόντων για το i -οστό γεγονός του θανάτου. Το άθροισμα στον παρονομαστή είναι απλά το σύνολο των τιμών $e^{\tilde{b}x}$ από όλες τις περιπτώσεις που βρίσκονται στο σύνολο ρίσκου. Οι παρατηρήσεις που είναι λειψές

δεν συμβάλλουν στον αριθμητή αλλά μόνο στο σύνολο του παρονομαστή. Στην περίπτωση που έχουμε ταυτόσημους χρόνους επιβίωσης η [2.11] γίνεται:

$$L(b) = \prod_{i=1}^n \frac{e^{\tilde{b}x_i}}{\sum_{l \in R(t_i; d_i)} e^{\tilde{b}x_i}} \quad [2.12]$$

όπου η $R(t_i; d_i)$ συμβολίζει το σύνολο των d_i ταυτόσημων παρατηρήσεων που επιλέγονται από το σύνολο κινδύνου το χρόνο t_i . Το άθροισμα στον παρονομαστή είναι από όλα τα πιθανά d_i , περιπτώσεων που μπορούν να δειγματοληφθούν από το σύνολο R χωρίς επανάθεση.

Στην περίπτωση των στρωματοποιημένων μεταβλητών, η υπόθεση της αναλογικότητας των κινδύνων δεν ισχύει απαραίτητα. Έτσι, όταν πρέπει να εξεταστούν τέτοιες μεταβλητές, το μοντέλο του Cox γενικεύεται και τροποποιείται κατάλληλα ώστε να μπορεί να αντιμετωπίσει αυτές τις περιπτώσεις.

2.5 Τεχνητά νευρωνικά δίκτυα

Τα τεχνητά νευρωνικά δίκτυα είναι υπολογιστικές μέθοδοι που εκτελούν πολυπαραγοντική ανάλυση, εμπνευσμένη από τα δίκτυα των βιολογικών νευρώνων. Η δομή του τεχνητού νευρωνικού δικτύου μιμείται κατά το δυνατό εκείνη του βιολογικού νευρωνικού δικτύου, ώστε να εμφανίζει παρόμοιες ιδιότητες. Κατ' αναλογία επομένως με ένα δίκτυο νευρώνων εγκεφάλου, ένα τεχνητό δίκτυο αποτελείται από ένα σύνολο τεχνητών νευρώνων που αλληλεπιδρούν, συνδεδεμένοι μεταξύ τους με τις λεγόμενες συνάψεις (synapses). Το βάθος αλληλεπίδρασης είναι διαφορετικό για κάθε ζεύγος νευρώνων και καθορίζεται από τα λεγόμενα συναπτικά βάρη (synaptic weights).

Συγκεκριμένα, καθώς το νευρωνικό δίκτυο αλληλεπιδρά με το περιβάλλον και μαθαίνει από αυτό, τα συναπτικά βάρη μεταβάλλονται συνεχώς, ενδυναμώνοντας ή αποδυναμώνοντας την ισχύ του κάθε δεσμού. Όλη η εμπειρική γνώση που αποκτά επομένως το νευρωνικό δίκτυο από το περιβάλλον κωδικοποιείται στα συναπτικά βάρη. Αυτά αποτελούν το χαρακτηριστικό εκείνο που δίνει στο δίκτυο την ικανότητα για εξέλιξη και προσαρμογή στο περιβάλλον. Υπάρχουν τρεις τύποι νευρώνων-κόμβων:

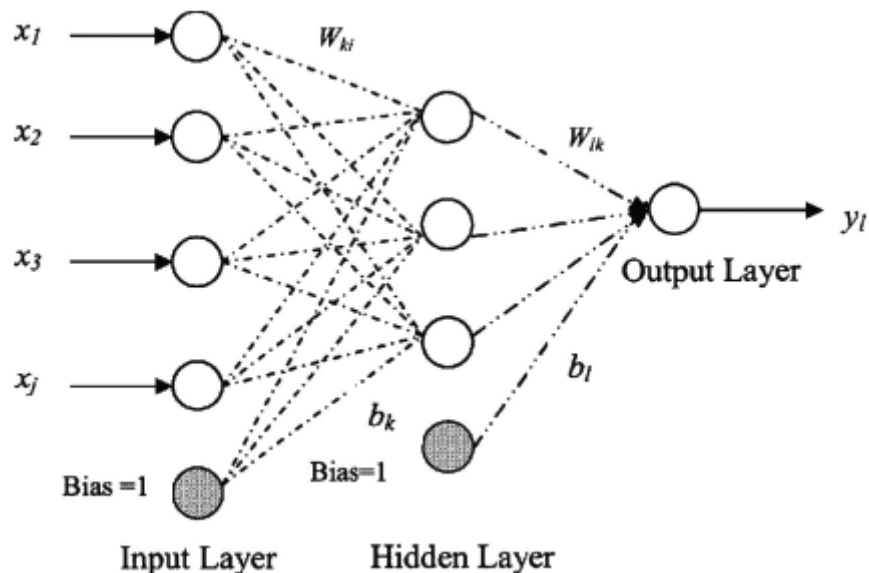
- Οι νευρώνες εισόδου (input neurons). Οι συγκεκριμένοι δεν επιτελούν κανέναν υπολογισμό, μεσολαβούν απλώς ανάμεσα στις εισόδους του δικτύου και στους υπολογιστικούς νευρώνες.
- Οι υπολογιστικοί ή κρυφοί νευρώνες (hidden neurons), οι οποίοι πολλαπλασιάζουν κάθε είσοδό τους με το αντίστοιχο συναπτικό βάρος και υπολογίζουν το ολικό άθροισμα των γινομένων. Το άθροισμα αυτό τροφοδοτείται ως όρισμα στη συνάρτηση ενεργοποίησης (activation function), την οποία υλοποιεί εσωτερικά κάθε κόμβος. Η τιμή που λαμβάνει η

συνάρτηση για το εν λόγω όρισμα είναι και η έξοδος του νευρώνα για τις τρέχουσες εισόδους και τα βάρη.

- Οι νευρώνες εξόδου (output neurons), οι οποίοι διοχετεύουν στο περιβάλλον τις τελικές αριθμητικές εξόδους του δικτύου.

Υπάρχουν δύο τρόποι να εκπαιδύσουμε ένα δίκτυο. Κατά τον πρώτο τρόπο, η εκπαίδευση γίνεται με εποπτεία. Στην περίπτωση αυτή το δίκτυο τροφοδοτείται με ένα σύνολο γνωστών παραδειγμάτων, δηλαδή ένα σύνολο καταστάσεων στις οποίες μπορεί να περιέλθει το δίκτυο, μαζί με τα αποτελέσματα που θέλουμε να δίνει το δίκτυο για τις καταστάσεις αυτές. Για να μάθει το δίκτυο τα παραδείγματα αυτά, χρησιμοποιούμε έναν αλγόριθμο εκπαίδευσης. Ο αλγόριθμος εκπαίδευσης που θα χρησιμοποιηθεί εξαρτάται από το εκάστοτε πρόβλημα και από τη δομή του δικτύου που επιλέγουμε για να το αντιμετωπίσουμε. Κατά το δεύτερο τρόπο, η εκπαίδευση γίνεται χωρίς εποπτεία. Στην περίπτωση αυτή το δίκτυο καλείται να αναγνωρίσει ομοιότητες και μοτίβα σε δεδομένα που του έχουμε τροφοδοτήσει. Τα δεδομένα παρουσιάζονται στο δίκτυο και αυτό οφείλει να προσαρμοστεί έτσι ώστε να τα χωρίσει σε ομάδες. Η διαδικασία αυτή επαναλαμβάνεται, ώσπου δεν παρατηρείται μεταβολή στην ταξινόμηση των δεδομένων.

Το βασικό πλεονέκτημά των νευρωνικών δικτύων είναι ότι μπορούν να αποθηκεύσουν γνώση και εμπειρία από το περιβάλλον, την οποία μπορεί στη συνέχεια να ανακαλέσει. Επιπλέον, έχει τη δυνατότητα να γενικεύει, δηλαδή να εξάγει τα βασικά χαρακτηριστικά ενός συστήματος, ακόμα και όταν αυτά είναι κρυμμένα σε θορυβώδη δεδομένα. Στην Εικόνα 2.4 απεικονίζεται η δομή ενός απλού τεχνητού νευρωνικού δικτύου.



Εικόνα 2.4 – Τεχνητό νευρωνικό δίκτυο

Αν x_{ki} είναι η i -οστή είσοδος του k -νευρώνα, w_{ki} το i -οστό συναπτικό βάρος του k -νευρώνα και $\Phi(\cdot)$ Η συνάρτηση ενεργοποίησης του νευρωνικού δικτύου, τότε η έξοδος y_k του k -νευρώνα δίνεται από την εξίσωση:

$$y_k = \Phi\left(\sum_{i=0}^N x_{ki} \times w_{ki}\right)$$

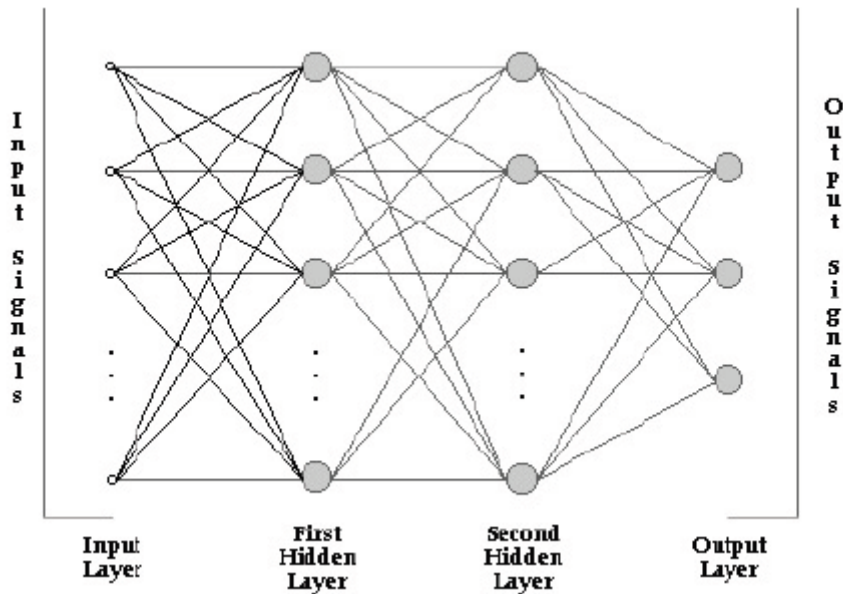
Στον k -οστό νευρώνα υπάρχει ένα συναπτικό βάρος w_{k0} με ιδιαίτερη σημασία, το οποίο καλείται πόλωση ή κατώφλι (bias/threshold). Η τιμή της εισόδου είναι πάντα η μονάδα, $x_{k0} = 1$. Αν το συνολικό άθροισμα από τις υπόλοιπες εισόδους του νευρώνα είναι μεγαλύτερο από την τιμή αυτή, τότε ο νευρώνας ενεργοποιείται. Αν είναι μικρότερο, τότε ο νευρώνας παραμένει ανενεργός. Για τη συνάρτηση ενεργοποίησης μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα πλήθος συναρτήσεων αλλά έχει επικρατήσει η σιγμοειδής συνάρτηση:

$$S(t) = \frac{1}{1 + e^{-t}}$$

Παρακάτω θα εξηγηθούν περιληπτικά τα είδη των νευρωνικών δικτύων που συναντάμε συνήθως στα συστήματα υποστήριξης απόφασης.

2.5.1 Πολυεπίπεδος αισθητήρας (Multilayer Perceptron-MLP)

Ένα παράδειγμα νευρωνικού δικτύου που συναντάμε συνήθως στα CDSS είναι ο πολυεπίπεδος αισθητήρας (multilayer perceptron) [15]. Στο συγκεκριμένο νευρωνικό δίκτυο οι νευρώνες είναι δομημένοι σε επίπεδα. Ένας απλός αισθητήρας αποτελείται από δύο επίπεδα. Το πρώτο επίπεδο περιέχει τις εισόδους του δικτύου, δεν έχει νευρώνες και επομένως δε γίνεται καμία επεξεργασία πληροφορίας σε αυτό, ενώ το δεύτερο επίπεδο είναι το επίπεδο εξόδου του δικτύου. Στον πολυεπίπεδο αισθητήρα μεσολαβούν ένα ή περισσότερα επίπεδα, μεταξύ των επιπέδων εισόδου και εξόδου. Τα επίπεδα αυτά ονομάζονται κρυφά επίπεδα (hidden layers). Στην Εικόνα 2.5 φαίνεται ένα παράδειγμα τέτοιου δικτύου με δύο κρυφά επίπεδα.



Εικόνα 2.5 – Πολυεπίπεδος αισθητήρας με δύο κρυφά επίπεδα

Η ροή της πληροφορίας σε ένα τέτοιο δίκτυο γίνεται πάντα από αριστερά προς τα δεξιά, ενώ δεν υπάρχει κανένας βρόχος ανάδρασης. Θεωρούμε επίσης ότι οι νευρώνες σε κάθε επίπεδο αλληλεπιδρούν μόνο με εκείνους του s νευρώνες που ανήκουν στα άμεσα γειτονικά τους επίπεδα. Συγκεκριμένα στο δίκτυο της εικόνας, το πρώτο κρυφό επίπεδο δέχεται τις τιμές του επιπέδου εισόδου, τα αποτελέσματα του πρώτου κρυφού επιπέδου περνάνε στο δεύτερο κρυφό το οποίο με τη σειρά του διοχετεύει τα αποτελέσματά του στο επίπεδο εξόδου. Ένα δίκτυο πολυεπίπεδου αισθητήρα στο οποίο υπάρχουν όλες οι επιτρεπτές συνδέσεις μεταξύ των νευρώνων, ονομάζεται πλήρως συνδεδεμένο (fully connected) αλλιώς ονομάζεται μερικά συνδεδεμένο (partially connected).

Σκοπός του πολυεπίπεδου αισθητήρα κατά την επίλυση μη γραμμικών προβλημάτων είναι η εύρεση ενός τρόπου ενίσχυσης της συμμετοχής των νευρώνων που συμβάλλουν θετικά στην κατεύθυνση του σωστού αποτελέσματος και αντίθετα της αποδυνάμωσης των δεσμών εκείνων που συμβάλλουν αρνητικά. Κάτι τέτοιο επιτυγχάνεται με τον αλγόριθμο οπισθοδιάδοσης του σφάλματος (error back-propagation algorithm), ο οποίος χρησιμοποιείται πολύ συχνά στην εκπαίδευση του πολυεπίπεδου αισθητήρα.

Έστω ότι έχουμε έναν πολυεπίπεδο αισθητήρα με ένα ή περισσότερα κρυφά επίπεδα, τιμές εισόδου και νευρώνες στο επίπεδο εξόδου του και ότι οι νευρώνες αυτοί λειτουργούν με κάποια παραγωγίσιμη συνάρτηση ενεργοποίησης. Έστω επίσης ότι, για να εκπαιδύσουμε το δίκτυο αυτό, έχουμε στη διάθεσή μας ένα σύνολο N γνωστών παραδειγμάτων εισόδων – επιθυμητών εξόδων.

Ο στόχος μας είναι να βρούμε έναν κατάλληλο αλγόριθμο για να εκπαιδύσουμε το δίκτυο αυτό, σύμφωνα με το σύνολο των δεδομένων. Σε κάθε βήμα της εκπαίδευσης, οι τιμές των συναπτικών βαρών μεταβάλλονται και η

διαδικασία τερματίζεται, όταν κρίνουμε ότι το δίκτυο έχει «μάθει» τα παραδείγματα σε ικανοποιητικό βαθμό.

Η βασική ιδέα του αλγόριθμου οπισθοδιάδοσης είναι να προσαρμόζονται τα συναπτικά βάρη, σε κάθε βήμα της επανάληψης, έτσι ώστε η συνάρτηση κόστους να μειώνεται. Στην πραγματικότητα επομένως, η προσαρμογή των βαρών γίνεται σύμφωνα με τα σφάλματα που υπολογίζονται σε κάθε βήμα της διαδικασίας, δηλαδή για κάθε δεδομένο παράδειγμα. Ο μέσος όρος της μεταβολής των βαρών σε όλο το σύνολο των σετ δεδομένων, που προκύπτει με αυτόν τον τρόπο, είναι επομένως μία εκτίμηση της μεταβολής που θα προέκυπτε, αν ελαχιστοποιούσαμε τη συνάρτηση κόστους όλου του συνόλου.

Κατά την εκπαίδευση ενός πολυεπίπεδου αισθητήρα με τον αλγόριθμο οπισθοδιάδοσης, σε κάθε βήμα της επανάληψης, λαμβάνουν χώρα τα παρακάτω:

➤ Στάδιο 1^ο - ευθύ πέρασμα.

Τροφοδοτούμε το δίκτυο με το n -οστό σετ τιμών εισόδου. Οι τιμές αυτές περνάνε στο πρώτο κρυφό επίπεδο, οι νευρώνες του οποίου τις επεξεργάζονται και δίνουν τις τιμές εξόδου. Οι τελευταίες περνάνε στο δεύτερο κρυφό επίπεδο – αν υπάρχει – κ.ο.κ. και τελικά το επεξεργασμένο σήμα φτάνει στο επίπεδο εξόδου, το οποίο μας δίνει τις τελικές εξόδους του δικτύου. Συγκρίνουμε τις τιμές της τελικής εξόδου με το επιθυμητό αποτέλεσμα και βρίσκουμε το σφάλμα για κάθε μία από αυτές.

➤ Στάδιο 2^ο - ανάποδο πέρασμα.

Έχοντας υπολογίσει τα σφάλματα στην έξοδο του δικτύου, υπολογίζουμε τις τοπικές βαθμίδες για το επίπεδο εξόδου. Βάσει των τελευταίων, υπολογίζουμε στη συνέχεια τις τοπικές βαθμίδες του τελευταίου κρυφού επιπέδου, έπειτα αυτές του προτελευταίου κρυφού επιπέδου – αν υπάρχει – κ.ο.κ., μέχρι να υπολογιστούν και αυτές του πρώτου κρυφού επιπέδου. Γνωρίζοντας τις τοπικές βαθμίδες για κάθε νευρώνα του δικτύου, υπολογίζουμε τη διόρθωση σε κάθε συναπτικό βάρος.

Τα δύο αυτά στάδια επαναλαμβάνονται, μέχρι τα αποτελέσματα του δικτύου να συμπίπτουν με τα επιθυμητά με ικανοποιητικό βαθμό ακρίβειας.

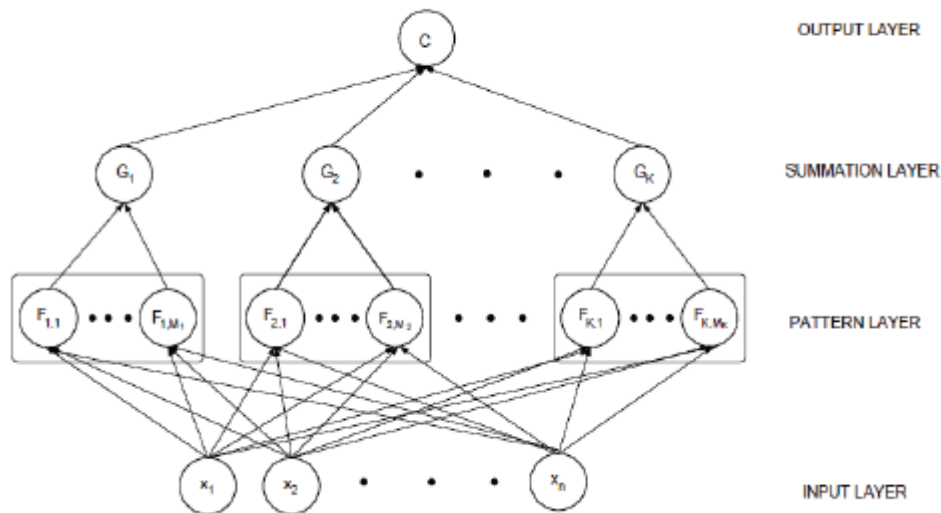
2.5.2 Πιθανοτικά Νευρωνικά Δίκτυα (Probabilistic Neural Networks-PNNs)

Μία άλλη κατηγορία νευρωνικών δικτύων είναι τα πιθανοτικά νευρωνικά δίκτυα, τα οποία αποτελούν μία κλάση νευρωνικών δικτύων που συνδυάζει τα καλύτερα χαρακτηριστικά των στατιστικών μεθόδων αναγνώρισης προτύπων και των νευρωνικών δικτύων πρόσθιας τροφοδότησης [15]. Μπορούν να θεωρηθούν ως «έξυπνες μνήμες», καθώς κάθε πρότυπο εκπαίδευσης αποθηκεύεται στο δίκτυα σα νευρώνας. Έτσι, ο χρόνος εκπαίδευσής τους είναι αισθητά μικρότερος από τον αντίστοιχο χρόνο εκπαίδευσης των υπόλοιπων νευρωνικών δικτύων, ενώ παράγουν

αποτελέσματα με εκ των υστέρων πιθανότητες Bayes. Το τίμημα των επιθυμητών αυτών χαρακτηριστικών είναι οι αυξημένες απαιτήσεις σε μνήμη και σε χρόνο εκτέλεσης για την αναγνώριση άγνωστων προτύπων.

Τα PNNs είναι επιβλεπόμενα (supervised) νευρωνικά δίκτυα και χρησιμοποιούνται ευρέως στα πεδία της αναγνώρισης προτύπων, των μη γραμμικών απεικονίσεων και της εκτίμησης των πιθανοθεωρητικών μεγεθών κατά την ταξινόμηση των αντικειμένων σε κλάσεις. Επίσης, σχετίζονται στενά με τον κανόνα ταξινόμησης Bayes. Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό αυτών των δικτύων είναι ο καινοτόμος τρόπος θεώρησης της δομής του δικτύου με όρους συναρτήσεων πυκνότητας πιθανότητας. Η κλασική διαδικασία εκπαίδευσης ενός PNN απαιτεί μόνο ένα πέρασμα των προτύπων εκπαίδευσης, γεγονός που καθιστά τη διαδικασία αυτή πολύ γρήγορη σε σχέση με τα νευρωνικά δίκτυα πρόσθιας τροφοδότησης.

Η δομή ενός PNN είναι παρόμοια με αυτή ενός νευρωνικού δικτύου πρόσθιας τροφοδότησης, όμως, η τοπολογία των PNNs περιορίζεται σε τέσσερα επίπεδα, το επίπεδο εισόδου (input layer), το επίπεδο προτύπων (pattern layer), το επίπεδο άθροισης (summation layer) και το επίπεδο εξόδου (output layer), όπως φαίνεται στην Εικόνα 2.6.



Εικόνα 2.6 – Ένα πιθανοτικό νευρωνικό δίκτυο

Ένα διάνυσμα εισόδου X τροφοδοτείται στους n νευρώνες του επιπέδου εισόδου και περνά στο επίπεδο προτύπων. Οι νευρώνες του επιπέδου προτύπων είναι χωρισμένοι σε K ομάδες, μία για καθεμία από τις κλάσεις στις οποίες θα ταξινομηθούν τα πρότυπα. Το επίπεδο άθροισης του δικτύου υπολογίζει την προσέγγιση των δεσμευμένων συναρτήσεων πυκνότητας πιθανότητας των κλάσεων (conditional class probability functions), συνδυάζοντας τις ήδη υπολογισμένες πυκνότητες πιθανότητας. Στη συνέχεια, το διάνυσμα προτύπου X ταξινομείται στην κλάση που αντιστοιχεί στο νευρώνα άθροισης με τη μεγαλύτερη έξοδο. Σημαντική

επίδραση στην απόδοση ενός PNN έχει η παράμετρος εξάπλωσης (spread parameter) του δικτύου, καθώς βελτιστοποίηση αυτής της παραμέτρου δύναται να βελτιώσει κατά πολύ την απόδοση του δικτύου.

2.6 Γενετικοί αλγόριθμοι (Genetic Algorithms)

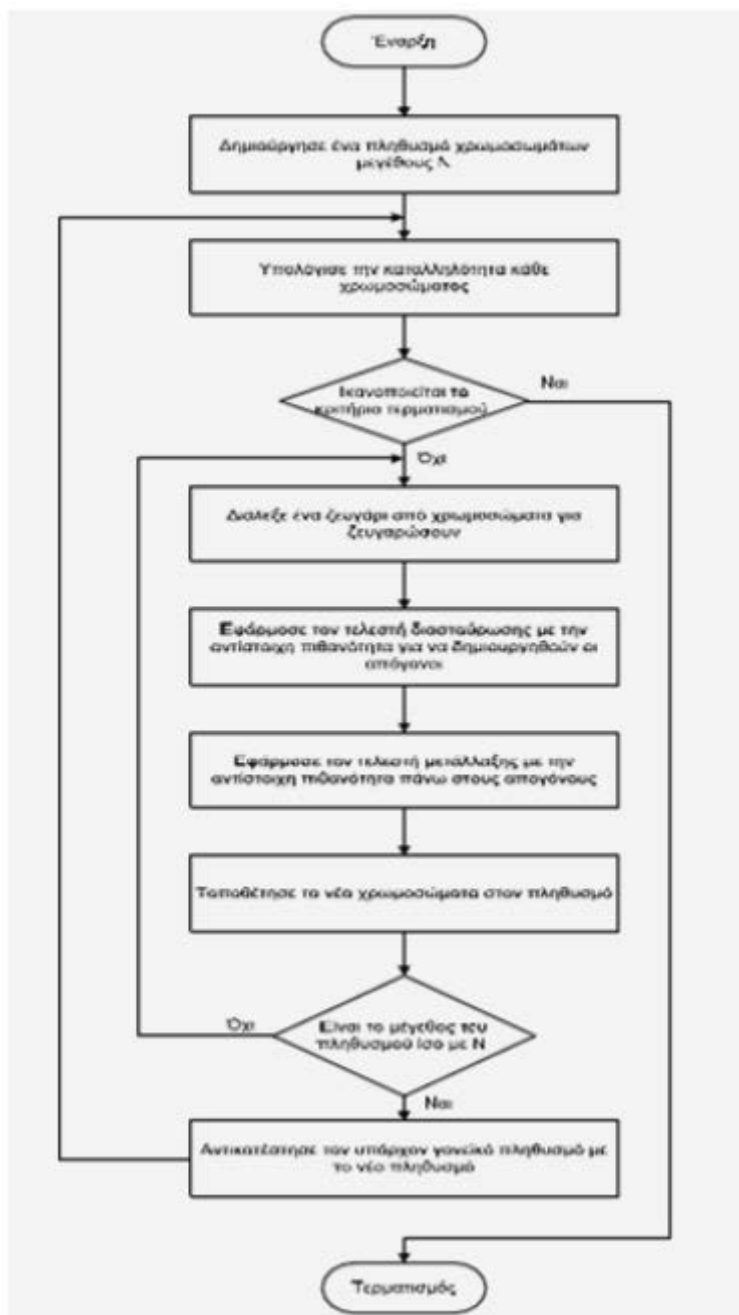
Οι γενετικοί αλγόριθμοι είναι μια κατηγορία επίλυσης προβλημάτων, της οποίας ο μηχανισμός βασίζεται στη Δαρβινική θεωρία της εξέλιξης (evolution) και στη φυσική επιλογή. Η φύση έχει έναν πολύ ισχυρό μηχανισμό εξέλιξης των οργανισμών που βασίζεται στον ακόλουθο κανόνα: οι οργανισμοί που δεν μπορούν να επιβιώσουν στο περιβάλλον τους πεθαίνουν, ενώ οι υπόλοιποι πολλαπλασιάζονται μέσω της αναπαραγωγής. Οι απόγονοι παρουσιάζουν μικρές διαφοροποιήσεις από τους προγόνους τους και τελικά, σε βάθος χρόνου, υπερισχύουν αυτοί που συγκεντρώνουν τα καλύτερα χαρακτηριστικά, δηλαδή τα καλύτερα προσόντα για επιβίωση. Αυτός ο κανόνας ονομάζεται φυσική επιλογή. Κάποιες φορές συμβαίνουν τυχαίες μεταλλάξεις στους οργανισμούς. Τις περισσότερες φορές τα μεταλλαγμένα όντα οδηγούνται στο θάνατο, ενώ σε κάποιες πιο σπάνιες περιπτώσεις η μετάλλαξη οδηγεί στη δημιουργία νέων, “καλύτερων” οργανισμών.

Αυτή ακριβώς τη λογική υιοθετούν και οι γενετικοί αλγόριθμοι. Δημιουργείται αρχικά, με τυχαίο συνήθως τρόπο, ένα σύνολο από υποψήφιες λύσεις του δεδομένου προβλήματος. Οι λύσεις αυτές βαθμολογούνται από μια συνάρτηση καταλληλότητας (fitness function). Η βαθμολόγηση αυτή αποτελεί κριτήριο αξιολόγησης για κάθε λύση και δηλώνει την εγγύτητά της ως προς κάποια αποδεκτή λύση. Στη συνέχεια, από τον αρχικό αυτό πληθυσμό (population) δημιουργούνται ζευγάρια, όχι απαραίτητα μοναδικών γονέων (parents), με προτεραιότητα στις λύσεις που πέτυχαν υψηλά σκορ στη συνάρτηση καταλληλότητας. Κάθε ζευγάρι “ζευγαρώνει” (crossover) και δίνει δύο νέες λύσεις (offsprings) και δημιουργείται έτσι ο νέος πληθυσμός. Στους απογόνους υπάρχει μία μικρή πιθανότητα να εμφανιστεί μια μετάλλαξη (mutation), η οποία αλλάζει τη νέα λύση με τυχαίο τρόπο. Η παραπάνω διαδικασία επαναλαμβάνεται για το νέο πληθυσμό και οι συνθήκες τερματισμού ποικίλουν, με πιο συνηθισμένη τη σύγκλιση όλων των λύσεων σε μία.

Ένας βασικός γενετικός αλγόριθμος μπορεί να αναπαρασταθεί με το σχήμα της Εικόνας 2.7. Ακολουθούνται τα εξής βασικά βήματα:

1. Αναπαράστησε την περιοχή μεταβλητών του προβλήματος ως χρωμόσωμα καθορισμένου μεγέθους, επέλεξε το μέγεθος του πληθυσμού των χρωμοσωμάτων N , την πιθανότητα διασταύρωσης p_c και την πιθανότητα μετάλλαξης p_m .

2. Όρισε μία συνάρτηση καταλληλότητας για τη μέτρηση της απόδοσης του κάθε επιμέρους χρωμοσώματος του χώρου του προβλήματος. Η συνάρτηση καταλληλότητας θεμελιώνει τη βάση πάνω στην οποία θα γίνει η επιλογή των χρωμοσωμάτων που θα ταιριάξουν κατά την αναπαραγωγική διαδικασία.
3. Δημιούργησε με τυχαίο τρόπο έναν αρχικό αριθμό χρωμοσωμάτων μεγέθους N : x_1, x_2, \dots, x_N .
4. Υπολόγισε την καταλληλότητα κάθε επιμέρους χρωμοσώματος: $f(x_1), f(x_2), \dots, f(x_N)$
5. Διάλεξε ένα ζευγάρι από χρωμοσώματα για να ζευγαρώσουν από τον υπάρχοντα πληθυσμό. Τα γονεϊκά χρωμοσώματα επιλέγονται με βάση μία πιθανότητα σχετική με την καταλληλότητά τους. Τα κατά πολύ καταλληλότερα χρωμοσώματα έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να επιλεγούν σε σχέση με τα λιγότερο κατάλληλα.
6. Δημιούργησε ένα ζευγάρι από χρωμοσώματα-απογόνους με την εφαρμογή γενετικών τελεστών διασταύρωσης και μετάλλαξης.
7. Τοποθέτησε τα χρωμοσώματα απογόνους στο νέο πληθυσμό.
8. Επανάλαβε το βήμα 5 μέχρι το μέγεθος του νέου πληθυσμού να γίνει ίσο με το μέγεθος του αρχικού πληθυσμού N .
9. Αντικατέστησε το αρχικό (γονεϊκό) χρωμοσωματικό πληθυσμό με το νέο (απόγονο) πληθυσμό.
10. Πήγαινε στο βήμα 4, και επανάλαβε τη διαδικασία μέχρι να ικανοποιηθεί το κριτήριο τερματισμού.



Εικόνα 2.7 –Διάγραμμα ροής απλού γενετικού αλγορίθμου

Συνεπώς, ένας γενετικός αλγόριθμος αναπαριστά, εκτός των άλλων, και μία επαναληπτική διαδικασία. Κάθε επανάληψη ονομάζεται γενεά. Ένας τυπικός αριθμός γενεών για έναν απλό γενετικό αλγόριθμο μπορεί να κυμαίνεται από 50 έως πάνω από 500. Το σύνολο των γενεών ονομάζεται τρέξιμο. Στο τέλος του αναμένεται να βρούμε ένα ή περισσότερα κατάλληλα χρωμοσώματα, ανάλογα με τις επιθυμίες μας [15].

Κεφάλαιο 3 Διαδραστικά Διαδικτυακά Εργαλεία Εκτίμησης του Κινδύνου Ανάπτυξης Καρκίνου

3.1 Εισαγωγή

Στον τομέα της ιατρικής έχει ιδιαίτερη σημασία εκτός από την πρόληψη μίας ασθένειας, η πρόγνωση και η έγκαιρη διάγνωσή της, όπως επίσης και η εκτίμηση κινδύνου υποτροπιασμού. Συγκεκριμένα για τον καρκίνο, τα τελευταία χρόνια γίνονται μεγάλες προσπάθειες προς αυτή την κατεύθυνση με τη χρήση της τεχνολογίας να παίζει έναν πολύ σημαντικό ρόλο.

Διάφορες μελέτες [16] που αφορούν τη λήψη ιατρικών αποφάσεων έχουν δείξει ότι οι στρατηγικές για τη συλλογή και την ερμηνεία των δεδομένων, ενσωματώνονται σε μία επαναληπτική διαδικασία, γνωστή ως υποθετικό-συμπερασματική προσέγγιση (hypothetico-deductive approach). Είναι προφανές ότι η βελτίωση των επιδόσεων της υποθετικό-συμπερασματικής διαγνωστικής διαδικασίας απαιτεί εκτός από το υψηλό επίπεδο αντίληψης του ιατρού (που σχετίζεται με την εκπαίδευσή του και τη δυνατότητα συνδυασμού πληροφοριών) και την πρόσβαση σε ένα μεγάλο όγκο δεδομένων. Όμως ο εντοπισμός, η ερμηνεία και η εφαρμογή των αποτελεσμάτων (ή της γνώσης) που προήλθαν από χιλιάδες κλινικές δοκιμές και μελέτες όπως αυτά έχουν δημοσιευτεί στη επιστημονική βιβλιογραφία, είναι ένα σημαντικό πρόβλημα. Το αποτέλεσμα είναι η αναποτελεσματική μεταφορά της υπάρχουσας γνώσης από την κλινική έρευνα στην κλινική πράξη. Υπάρχει μία τεράστια «διαφορά τάσης» (voltage drop) μεταξύ του ποια είναι η υπάρχουσα γνώση και ποιο το επίπεδο φροντίδας που λαμβάνει ο ασθενής. Αυτά τα προβλήματα έρχονται να αντιμετωπίσουν τα έμπειρα συστήματα και, κυρίως, τα συστήματα υποστήριξης κλινικών/ιατρικών αποφάσεων. Γενικότερα, η περιοχή της μάθησης εξακολουθεί να έχει κεντρική θέση στην ευρύτερη περιοχή της βιοϊατρικής πληροφορικής. Μεγάλο ενδιαφέρον προσελκύει ο νέος τομέας της ευφυούς ανάλυσης δεδομένων (intelligent data analysis – IDA) ή εξόρυξης δεδομένων (data mining – DM) με στόχο την ανακάλυψη γνώσης από μεγάλες βάσεις δεδομένων (knowledge discovery in databases – KDD), που με τη σειρά της στηρίζει τη διαδικασία ανάπτυξης συστημάτων υποστήριξης αποφάσεων.

Υπάρχει πληθώρα τεχνικών που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη δημιουργία ενός συστήματος υποστήριξης απόφασης, όπως επίσης και αντίστοιχος αριθμός δημοσιευμένων μελετών που αφορούν τα συστήματα υποστήριξης για την εκτίμηση κινδύνου εμφάνισης καρκίνου [15]. Στις μελέτες αυτές χρησιμοποιούνται

διάφορα μοντέλα εκτίμησης κινδύνου με σκοπό τη βελτίωση της διάγνωσης, της πρόγνωσης και της κλινικής διαχείρισης του καρκίνου. Η διαδικασία που ακολουθείται είναι κατά κύριο λόγο κοινή σε τέτοιου είδους μελέτες.

Αρχικά γίνεται η συλλογή ή η επιλογή δεδομένων από αξιόπιστες ιατρικές βάσεις δεδομένων και ο έλεγχος αυτών. Στη συνέχεια γίνεται η εφαρμογή του εκάστοτε μοντέλου που έχει επιλεγεί στα δεδομένα της μελέτης και συλλέγονται τα αποτελέσματα. Τέλος είναι απαραίτητη η διαδικασία επικύρωσης του μοντέλου με σκοπό τον καθορισμό της απόδοσης και της αξιοπιστίας του. Σε κάποιες περιπτώσεις γίνεται και σύγκριση με άλλα μοντέλα εκτίμησης κινδύνου του ίδιου τύπου καρκίνου, αν υπάρχουν.

Ωστόσο, η δημιουργία ολοκληρωμένων συστημάτων (πλατφόρμες) που θα μπορούν να χρησιμοποιούνται από τους ιατρούς βρίσκεται ακόμα σε πρώιμο στάδιο σε σχέση με τις μελέτες που έχουν δημοσιευθεί και αφορούν συστήματα εκτίμησης κινδύνου εμφάνισης καρκίνου. Ακόμα πιο λίγα είναι τα διαδραστικά διαδικτυακά συστήματα, τα οποία περιέχουν ένα εύχρηστο περιβάλλον για τη χρήση των CDSS αυτών από τον εκάστοτε χρήστη (ιατρό ή ασθενή) και είναι προσβάσιμα μέσω του διαδικτύου.

Η δημιουργία ενός ολοκληρωμένου διαδραστικού πληροφοριακού συστήματος είναι ένα πολύ σημαντικό κομμάτι στην κατασκευή ενός συστήματος υποστήριξης ιατρικής/κλινικής απόφασης διότι αποδίδει πρακτική σημασία στη γνώση η οποία προέρχεται από τις διάφορες μελέτες. Ένα τέτοιο σύστημα δέχεται δεδομένα που έχουν να κάνουν με την κατάσταση του ασθενή ως εισόδους, τα επεξεργάζεται και επιστρέφει στο χρήστη ένα αποτέλεσμα μέσω μιας διεπαφής χρήστη². Τέτοιου είδους συστήματα που είναι προσβάσιμα μέσω διαδικτύου και δεν χρειάζεται η εγκατάσταση κάποιας συγκεκριμένης εφαρμογής στον ηλεκτρονικό υπολογιστή, είναι ακόμα πιο εύχρηστα εφόσον είναι προσβάσιμα οπουδήποτε υπάρχει σύνδεση με το διαδίκτυο, ανά πάσα στιγμή.

Στη συνέχεια θα παρουσιαστούν εφαρμογές CDSS οι οποίες διαθέτουν ολοκληρωμένες πλατφόρμες με διεπαφή χρήστη, με σκοπό την πρόληψη, τη διάγνωση και την κλινική διαχείριση του καρκίνου. Κάθε εφαρμογή αναλύεται σε 3 στάδια. Αρχικά παρουσιάζεται η μελέτη στην οποία είναι βασισμένη με αναφορά στα δεδομένα και το μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε. Έπειτα εξετάζονται τα αποτελέσματα και η επικύρωση της εφαρμογής και τέλος παρουσιάζονται παραδείγματα από τη διεπαφή χρήστη.

² Ονομάζεται ένα σύνολο γραφικών στοιχείων, τα οποία εμφανίζονται στην οθόνη κάποιας ψηφιακής συσκευής (π.χ. Η/Υ) και χρησιμοποιούνται για την αλληλεπίδραση του χρήστη με τη συσκευή αυτή. Παρέχουν στον τελευταίο, μέσω γραφικών, ενδείξεις και εργαλεία προκειμένου αυτός να φέρει εις πέρας κάποιες επιθυμητές λειτουργίες. Για τον λόγο αυτό δέχονται και είσοδο από τον χρήστη και αντιδρούν ανάλογα στα συμβάντα που αυτός προκαλεί με τη βοήθεια κάποιας συσκευής εισόδου (π.χ. πληκτρολόγιο, ποντίκι).

3.2 Η εφαρμογή Macmillan: ένα εργαλείο υποστήριξης ιατρικής απόφασης για 5 τύπους καρκίνου

3.2.1 Εισαγωγή

Η συγκεκριμένη εφαρμογή υποστήριξης απόφασης για τον καρκίνο (Cancer Decision Support Tool-CDST) είναι μία ηλεκτρονική εφαρμογή, προσβάσιμη μόνο από ιατρούς (κυρίως της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας), που λειτουργεί παράλληλα με το πληροφοριακό σύστημα του κάθε ιατρού. Είναι βασισμένη σε δεδομένα που προέρχονται από το σύστημα υγείας της Μεγάλης Βρετανίας και μπορεί να χρησιμοποιηθεί από ιατρούς που εργάζονται στη Μεγάλη Βρετανία κατόπιν αιτήματος στον οργανισμό Macmillan μέσω της ιστοσελίδας:

[http://www.macmillan.org.uk/Aboutus/Healthandsocialcareprofessionals/Macmillansprogrammesandservices/Earlydiagnosisprogramme/Electroniccancerdecision-support\(eCDS\)tool.aspx](http://www.macmillan.org.uk/Aboutus/Healthandsocialcareprofessionals/Macmillansprogrammesandservices/Earlydiagnosisprogramme/Electroniccancerdecision-support(eCDS)tool.aspx).

Σχεδιάστηκε με σκοπό να βοηθήσει τους ιατρούς και να υποστηρίξει τις αποφάσεις τους για περεταίρω διαγνωστική έρευνα σε ασθενείς που φαίνεται να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου.

Η εφαρμογή σκοπεύει στο να συσχετίσει κάποια συμπτώματα με τον κίνδυνο ο ασθενής να έχει κάποιον συγκεκριμένο τύπο καρκίνου. Η ανάπτυξή της βασίζεται στις πληροφορίες του ιατρικού του ιστορικού, των συμπτωμάτων που καταγράφονται στην καρτέλα του ασθενή, όπως επίσης και πληροφορίες από δημογραφικά δεδομένα. Οι βασικές λειτουργίες του παραπάνω εργαλείου είναι τρεις: εργαλείο παρακίνησης, ελέγχου συμπτωμάτων και διαστρωμάτωσης του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου ενός πληθυσμού.

Το CDST επιτρέπει στους ιατρούς την αξιολόγηση των συμπτωμάτων σε σχέση με πέντε διαφορετικούς τύπους καρκίνου. Τον καρκίνο του οισοφάγου, του παγκρέατος, των ωοθηκών, του παχέος εντέρου και των πνευμόνων. Με την εγκατάσταση του λογισμικού στο σύστημα του ιατρού αυτό λειτουργεί παράλληλα με τις κλινικές καταχωρήσεις. Ένας τρόπος λειτουργίας της εφαρμογής είναι η αυτόματη λειτουργία. Στην περίπτωση που ένας οποιοσδήποτε ασθενής στη βάση δεδομένων του ιατρού έχει πάνω από 2% πιθανότητα εμφάνισης ενός από τους πέντε καρκίνους που αναφέρθηκαν παραπάνω, τότε εμφανίζεται ένα «κουτάκι παρακίνησης» στην οθόνη του υπολογιστή όπως και όλες οι πληροφορίες σχετικά με το που βασίστηκε το σύστημα (π.χ. εξετάσεις αίματος, καταχώρηση ενός συμπτώματος, κτλ.) για να εμφανίσει τον συγκεκριμένο βαθμό κινδύνου. Ένας δεύτερος τρόπος είναι ο έλεγχος συμπτωμάτων. Κατά την επίσκεψη του ασθενούς, ο ιατρός έχει πρόσβαση στον υπολογιστή κινδύνου (risk calculator) όπου μπορεί να συμπληρώσει τα τρέχοντα συμπτώματα του ασθενή και να ελέγξει ο ίδιος το ποσοστό κινδύνου.

Με τη δημιουργία της παραπάνω εφαρμογής σκοπός των επιστημόνων είναι, με βάση το ιατρικό ιστορικό και τα συμπτώματα των ασθενών, να βοηθήσουν τους ιατρούς στο να σκεφτούν το ενδεχόμενο του καρκίνου ώστε να πετύχουν μία έγκαιρη διάγνωση. Παρακάτω θα αναλυθεί η έρευνα πίσω από την εφαρμογή για κάθε τύπο καρκίνου ξεχωριστά.

3.2.2 Ερευνητικό υπόβαθρο και ανάπτυξη της εφαρμογής

3.2.2.1 Έρευνά για τον γαστροοισοφαγικό καρκίνο

Στη συγκεκριμένη έρευνα [17] οι επιστήμονες αναγνώρισαν και προσδιόρισαν ποσοτικά τα χαρακτηριστικά του γαστροοισοφαγικού καρκίνου. Η μελέτη που έγινε ήταν του τύπου case-control study³. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν προήλθαν από βάσεις δεδομένων της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας στο Ηνωμένο Βασίλειο για ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης ή ίσης των σαράντα ετών. Περιστατικά με γαστροοισοφαγικό καρκίνο αρχικού σταδίου αντιστοιχήθηκαν με άτομα της ομάδας ελέγχου σε σχέση με την ηλικία, το φύλο και τις συνήθειές τους. Στη συνέχεια, αναγνωρίστηκαν χαρακτηριστικά, στα χρόνια πριν τη διάγνωση, τα οποία ήταν πιθανόν υπεύθυνα για την εμφάνιση του καρκίνου. Στο πάνω μέρος του Πίνακα 3.1 φαίνονται τα χαρακτηριστικά που επιλέχθηκαν, η συχνότητα εμφάνισής τους στα περιστατικά και στην ομάδα ελέγχου, ο δείκτης πιθανοφάνειας και η θετική προγνωστική αξία του καθενός. Στο κάτω μέρος Πίνακα 3.1 φαίνονται οι έλεγχοι που έγιναν με τη βοήθεια ιατρικών εξετάσεων, για κάποια κλινικά χαρακτηριστικά όπως ο χαμηλός αριθμός αιμοσφαιρίων, η ανωμαλία στα ηπατικά ένζυμα, οι αυξημένοι δείκτες φλεγμονής και η αυξημένη χοληστερόλη. Κάποια από τα συμπτώματα που επιλέχθηκαν ως χαρακτηριστικά είναι η δυσπεψία, η ναυτία ή ο εμετός, ο κοιλιακός πόνος, ο πόνος στο στήθος, η απώλεια βάρους κ.α.

³ Αναδρομική παρατηρητική μελέτη στην οποία οι συμμετέχοντες χωρίζονται σε δύο ομάδες ανάλογα με το αν εμφανίζουν ή όχι την υπό μελέτη ασθένεια.

Clinical feature	Cases, n (%), n = 7471	Controls, n (%), n = 32877	Likelihood ratio (95% CI)	PPV as a percentage ^a (95% CI)
Symptoms				
Dysphagia	2420 (32.4)	185 (0.6)	57.6 (49.7–66.7)	1.5 (1.3–1.8)
Dyspepsia	1294 (17.3)	764 (2.3)	7.5 (6.8–8.1)	0.2 (0.19–0.22)
Nausea or vomiting	979 (13.1)	637 (1.9)	6.8 (6.1–7.4)	0.18 (0.17–0.2)
Abdominal pain	905 (12.1)	1310 (4.0)	3.0 (2.8–3.3)	0.08 (0.08–0.09)
Reflux	842 (11.3)	513 (1.6)	7.2 (6.5–8.0)	0.19 (0.18–0.22)
Chest pain	727 (9.7)	1589 (4.8)	2.0 (1.9–2.2)	0.05 (0.05–0.06)
Epigastric pain	617 (8.3)	266 (0.8)	10.2 (8.9–11.8)	0.28 (0.24–0.32)
Loss of weight	615 (8.2)	276 (0.8)	9.8 (8.5–11.3)	0.26 (0.23–0.31)
Constipation	608 (8.1)	1073 (3.3)	2.5 (2.3–2.8)	0.07 (0.06–0.07)
Investigations				
Low haemoglobin	2045 (27.4)	3353 (10.2)	2.7 (2.6–2.8)	0.07 (0.07–0.08)
Abnormal hepatic enzymes	1272 (17.0)	3479 (10.6)	1.6 (1.5–1.7)	0.04 (0.04–0.05)
Raised inflammatory markers	1010 (13.5)	1421 (4.3)	3.1 (2.9–3.4)	0.08 (0.08–0.09)
Raised cholesterol	920 (12.3)	5180 (15.8)	0.8 (0.7–0.8)	0.02 (0.02–0.02)

Abbreviations: CI = confidence interval; PPV = positive predictive value.
^aPPV in the consulting population.

Πίνακας 3.1 – Η συχνότητα των επιλεγμένων χαρακτηριστικών στα περιστατικά καρκίνου και στην ομάδα ελέγχου για όλο τον πληθυσμό της έρευνας

Για τα χαρακτηριστικά που επιλέχθηκαν, υπολογίστηκαν οι σχετικοί λόγοι συμπληρωματικών πιθανοτήτων (odds ratios-ORs) (Πίνακας 3.2) με τη μέθοδο της λογιστικής παλινδρόμησης και υπολογίστηκαν επίσης και οι θετικές προβλεπτικές αξίες τους (PPVs).

Variable	Odds ratio (95% CI)
Symptoms	
Dysphagia	139 (112–173)
Loss of weight	8.9 (7.1–11.2)
Epigastric pain	8.8 (7.0–11)
Dyspepsia	6.0 (5.1–7.1)
Reflux	5.7 (4.8–6.8)
Nausea or vomiting	4.9 (4.0–6.0)
Abdominal pain	2.6 (2.3–3.0)
Chest pain	1.6 (1.4–1.9)
Constipation	1.5 (1.2–1.7)
Investigations	
Thrombocytosis	2.4 (2.0–2.9)
Low haemoglobin	2.4 (2.1–2.7)
Low mean red cell volume	5.2 (4.2–6.4)
Leucocytosis	1.4 (1.2–1.7)
Raised inflammatory markers	1.7 (1.4–2.0)
Abnormal hepatic enzymes	1.3 (1.2–1.5)
Raised cholesterol	0.8 (0.7–0.8)
Interaction terms	
Dysphagia and loss of weight	0.2 (0.06–0.5)
Dysphagia and nausea or vomiting	0.1 (0.06–0.2)

Abbreviation: CI = confidence interval.

Πίνακας 3.2 – Πολυμεταβλητή ανάλυση των κλινικών χαρακτηριστικών του γαστροοισοφαγικού καρκίνου

Μελετήθηκαν συνολικά 7471 περιπτώσεις καρκίνου και 32877 άτομα στην ομάδα ελέγχου. Τελικά, δεκαέξι χαρακτηριστικά σχετίστηκαν το καθένα ξεχωριστά με τον καρκίνο του οισοφάγου (Πίνακας 3.2). Στον Πίνακα 3.3 φαίνονται όλες οι PPVs για τον γαστροοισοφαγικό καρκίνο για τα συμπτώματα του Πίνακα 3.2, συμπεριλαμβανομένων των χαρακτηριστικών χαμηλός αριθμός αιμοσφαιρίων και θρομβοκυττάρωση, για ασθενείς από 55 ετών και άνω. Όλες οι θετικές προγνωστικές αξίες για συνδυασμούς συμπτωμάτων σε άτομα κάτω των 55 ετών ήταν χαμηλότερες από 1% και έχουν παραληφθεί.

Low haemoglobin	Raised platelets	Constipation	Chest pain	Abdominal pain	Nausea or vomiting	Dyspepsia	Epigastric pain	Reflux	Loss of weight	Dysphagia	
0.2 (0.2–109)	0.5 (0.4–0.5)	0.2 (0.2–0.2)	0.2 (0.2–0.2)	0.3 (0.2–0.3)	0.6 (0.5–0.7)	0.7 (0.6–0.7)	0.9 (0.8–1.0)	0.6 (0.6–0.7)	0.9 (0.7–1.0)	4.8 (4.3–5.9)	PPV as a single symptom
	0.6 (0.6–0.7)	0.4 (0.4–0.5)	0.3 (0.3–0.4)	0.5 (0.4–0.6)	0.9 (0.7–1.1)	1.0 (0.8–1.3)	1.6 (1.1–2.2)	0.9 (0.7–1.2)	1.0 (0.8–1.3)	4.6 (3.4–6.6)	Low haemoglobin
		0.9 (0.6–1.4)	0.8 (0.6–1.2)	0.8 (0.6–1.1)	1.4 (1.0–2.1)	1.4 (0.9–2.2)	1.9 (1.0–3.8)	1.6 (0.9–2.9)	1.8 (1.1–3.0)	6.1 (3.2–13.2)	Raised platelets
			0.4 (0.3–0.5)	0.4 (0.3–0.5)	0.6 (0.4–0.7)	0.8 (0.6–1.1)	1.4 (0.8–2.3)	0.7 (0.5–1.1)	1.1 (0.8–1.7)	4.2 (2.7–7.2)	Constipation
				0.3 (0.3–0.4)	0.6 (0.4–0.8)	0.7 (0.5–0.9)	0.9 (0.6–1.4)	0.6 (0.5–0.9)	1.1 (0.7–1.8)	5.8 (3.5–10.8)	Chest pain
					0.7 (0.5–0.9)	1.0 (0.7–1.3)	0.9 (0.7–1.2)	0.6 (0.5–0.9)	1.4 (0.9–2.2)	6.5 (3.5–13.5)	Abdominal pain
					1.0 (0.8–1.2)	1.3 (0.9–1.8)	1.3 (0.9–2.0)	2.3 (1.5–3.5)	2.8 (1.7–4.8)	7.3 (4.4–13.9)	Nausea or vomiting
						1.2 (1.0–1.5)	1.4 (1.0–2.0)	0.9 (0.7–1.2)	2.1 (1.3–3.5)	9.8 (5.7–20.2)	Dyspepsia
								1.5 (1.0–2.4)	4.2 (1.8–11.0)	9.3 –	Epigastric pain
								3.1 (1.5–6.7)	5.0 (3.3–8.4)	–	Reflux
									9.2 (4.4–22.7)	–	Loss of weight
									5.5 (4.2–7.9)	–	Dysphagia

Πίνακας 3.3 – Θετικές προγνωστικές αξίες των δεικτών κινδύνου (95% CIs) για τον γαστροοισοφαγικό καρκίνο σε άνδρες και γυναίκες άνω των 55 ετών για μεμονωμένους δείκτες κινδύνου καθώς επίσης και για ένα ζεύγος δεικτών σε συνδυασμό. Η τιμή σε κάθε κελί είναι η PPV για την περίπτωση που και τα δύο χαρακτηριστικά είναι παρόντα. Με κίτρινο είναι οι περιπτώσεις με PPV > 1%, με πορτοκαλί αυτές με PPV > 2.0% και με κόκκινο αυτές με PPV > 5.0%.

3.2.2.2 Έρευνα για τον καρκίνο του παγκρέατος

Ο καρκίνος του παγκρέατος έχει τα χειρότερα ποσοστά επιβίωσης και συνήθως η διάγνωσή του γίνεται όταν είναι πολύ αργά και ο καρκίνος είναι ήδη σε προχωρημένο στάδιο. Οι πιθανότητες επιβίωσης είναι αυξημένες όταν υπάρχει έγκαιρη διάγνωση. Σκοπός της συγκεκριμένης έρευνας [18] είναι η ανάπτυξη και η επικύρωση ενός αλγόριθμου που θα εκτιμά τον απόλυτο κίνδυνο του να έχει κάποιος παγκρεατικό καρκίνο σε ασθενείς που διαθέτουν ή όχι συμπτώματα στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας. Πρόκειται για μία έρευνα του τύπου cohort study⁴ όπου χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από 375 ιατρούς που συμμετέχουν στο UK QResearch για την ανάπτυξη του συστήματος και δεδομένα από 189 ιατρούς για την επικύρωσή του.

Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν ήταν ηλικίας 30-84 ετών, δεν είχαν διαγνωστεί ποτέ με παγκρεατικό καρκίνο και δεν είχαν συμπτώματα δυσφαγίας, κοιλιακού πόνου, διόγκωση στομάχου, έλλειψη όρεξης ή απώλεια βάρους τους προηγούμενους 12 μήνες. Το αρχικό αποτέλεσμα της έρευνας ήταν η μέτρηση των περιστατικών καρκίνου του παγκρέατος που παρατηρήθηκαν εντός των ακόλουθων 2 ετών. Οι παράγοντες κινδύνου που εξετάστηκαν συμπεριλάμβαναν: την ηλικία, τον δείκτη μάζας σώματος, το αν είναι καπνιστής ή όχι, την κατανάλωση αλκοόλ, τον διαβήτη, τυχόν προηγούμενη διάγνωση άλλου τύπου καρκίνου, αναιμία, διάρροια κ.α. (Πίνακας 3.4). Με τη χρήση της μεθόδου των αναλογικών κινδύνων του Cox υπολογίστηκαν οι συντελεστές κάθε παράγοντα κινδύνου και αναπτύχθηκαν ξεχωριστές εξισώσεις κινδύνου για τους άνδρες και τις γυναίκες. Με τη μέθοδο πολλαπλής απόδοσης (Multiple imputation) αντικαταστάθηκαν οι τιμές που απουσίαζαν για τον δείκτη σωματικού βάρους, την κατανάλωση αλκοόλ και την κατάσταση καπνίσματος. Επιπλέον λήφθηκαν υπόψη αλληλεπιδράσεις μεταξύ των παραγόντων κινδύνου για την δημιουργία του τελικού μοντέλου. Οι συντελεστές παλινδρόμησης για κάθε μεταβλητή του τελικού μοντέλου χρησιμοποιήθηκαν ως βάρη και συνδυάστηκαν με τη βασική συνάρτηση επιβίωσης για να προκύψουν οι εξισώσεις απόλυτου κινδύνου.

⁴ Προοπτική ημι-πειραματική ιατρική μελέτη που επιχειρεί να απαντήσει σε ένα σύνολο ερωτημάτων, ορισμένων με σαφήνεια, σε σχέση με τις επιδράσεις ενός ή περισσότερων παραγόντων. Στις μελέτες αυτές δε γίνεται τυχαιοποίηση, οι συμμετέχοντες έχουν το δικαίωμα επιλογής της ομάδας που θα ενταχθούν.

Characteristic	Derivation cohort, n = 2 364 571	Validation cohort, n = 1 243 740
Females	1 178 682 [49.8]	619 388 [49.8]
Males	1 185 889 [50.2]	624 352 [50.2]
Mean age, years (SD)	50.1 [15.0]	50.1 [14.9]
Mean Townsend score (SD)*	-0.3 [3.4]	-0.2 [3.6]
BMI recorded prior to study entry	1 877 243 [79.4]	1 009 931 [81.2]
Mean BMI (SD)	26.4 [4.6]	26.4 [4.7]
Smoking status		
Non-smoker	1 200 385 [50.8]	627 868 [50.5]
Ex-smoker	426 697 [18.0]	228 970 [18.4]
Current smoker, amount not recorded	71 668 [3.0]	39 438 [3.2]
Light smoker (<10/day)	149 044 [6.3]	80 402 [6.5]
Moderate smoker (10–19/day)	180 887 [7.6]	96 443 [7.8]
Heavy smoker (≥20/day)	135 113 [5.7]	74 140 [6.0]
Smoking status not recorded	200 777 [8.5]	96 479 [7.8]
Alcohol intake		
None	512 816 [21.7]	276 449 [22.2]
Trivial (<1 unit/day)	660 737 [27.9]	358 233 [28.8]
Light (1–2 units/day)	495 561 [21.0]	258 963 [20.8]
Moderate or heavy (≥3 units/day)	177 129 [7.5]	93 705 [7.5]
Alcohol intake not recorded	518 328 [21.9]	256 390 [20.6]
Medical history		
Type 1 diabetes	7269 [0.3]	3986 [0.3]
Type 2 diabetes	78 687 [3.3]	41 869 [3.4]
Prior acute pancreatitis	5029 [0.2]	2707 [0.2]
Prior chronic pancreatitis	2208 [0.1]	1206 [0.1]
Prior cancer apart from pancreatic cancer	54 018 [2.3]	28 578 [2.3]
Symptoms		
Current dysphagia	15 648 [0.7]	8507 [0.7]
Current abdominal pain	232 586 [9.8]	129 924 [10.4]
Current abdominal distension	7985 [0.3]	4929 [0.4]
Current appetite loss	10 351 [0.4]	5567 [0.4]
Current weight loss	26 239 [1.1]	14 686 [1.2]
Constipation in preceding year	15 094 [0.6]	8476 [0.7]
Diarrhoea in preceding year	22 377 [0.9]	12 233 [1.0]
Tiredness in preceding year	22 674 [1.0]	12 688 [1.0]
Itching in preceding year	2615 [0.1]	1454 [0.1]
Haemoglobin recorded in preceding year	398 059 [16.8]	214 497 [17.2]
Haemoglobin <11 g/dl in preceding year	29 808 [1.3]	16 172 [1.3]

*Townsend score is a deprivation score derived from patients' postcodes, which ranges between -6 (most affluent) and +11 (most deprived). BMI = body mass index; SD = standard deviation. Patients are free of a diagnosis of pancreatic cancer at baseline.

Πίνακας 3.4 – Χαρακτηριστικά βάσης των ασθενών στην ομάδα που ελέγχθηκε και στην ομάδα επικύρωσης. Η τιμές είναι της μορφής n(%)

Στον Πίνακας 3.5 φαίνονται οι προσαρμοσμένοι δείκτες κινδύνου του τελικού μοντέλου στην ομάδα ασθενών που ελέγχθηκε, για τα χαρακτηριστικά που τελικώς θεωρήθηκαν ότι αποτελούν ξεχωριστούς παράγοντες κινδύνου το καθένα για την εμφάνιση καρκίνου του παγκρέατος.

	Adjusted hazard ratios for females (95% CI)	Adjusted hazard ratios for males (95% CI)
Non-smoker	1	1
Ex-smoker	0.97 [0.77 to 1.23]	1.37 [1.12 to 1.67]
Light smoker	1.53 [1.04 to 2.25]	1.44 [1.03 to 2.03]
Moderate smoker	2.32 [1.74 to 3.10]	1.63 [1.20 to 2.20]
Heavy smoker	2.39 [1.65 to 3.48]	1.88 [1.36 to 2.61]
Medical history		
Type 2 diabetes	2.07 [1.66 to 2.58]	2.11 [1.76 to 2.52]
Chronic pancreatitis	3.15 [1.17 to 8.46]	3.94 [1.93 to 8.01]
Current symptoms and symptoms in preceding year		
Current appetite loss ^a	3.90 [2.61 to 5.82]	2.46 [1.43 to 4.23]
Current weight loss ^a	3.27 [2.35 to 4.56]	12.5 [7.84 to 19.9] ^b
Current abdominal pain ^a	4.09 [3.46 to 4.84]	5.23 [4.48 to 6.11]
Current abdominal distension ^a	3.04 [1.68 to 5.50]	NS
Current dysphagia ^a	NS	2.56 [1.60 to 4.10]
Constipation in last year ^a	NS	1.91 [1.35 to 2.71]

^aCompared with person without this characteristic. ^bInteraction term, at mean age in males. The models also included fractional polynomial terms for age, which were age⁻² and age³ for females and age⁻¹ for males. The model for males also included an interaction between weight loss and the age term. Hazard ratios adjusted for all other terms in the table and for age. NS = not significant.

Πίνακας 3.5 – Προσαρμοσμένοι δείκτες κινδύνου (95% CI) του τελικού μοντέλου για τον καρκίνο του παγκρέατος για άνδρες και γυναίκες της ομάδας που ελέγχθηκε

Η επικύρωση του μοντέλου είχε ως αποτέλεσμα η περιοχή κάτω από την καμπύλη ROC για τις γυναίκες να είναι στο 0.84 και για τους άντρες στο 0.87. Στον Πίνακας 3.6 με βάση την ομάδα επικύρωσης, φαίνονται τα πιθανά κατώφλια κινδύνου, τα αληθώς αρνητικά, τα ψευδώς αρνητικά, τα αληθώς θετικά και τα ψευδώς θετικά περιστατικά καθώς επίσης και η ευαισθησία, η ειδικότητα, η PPV και η NPV των δύο κριτηρίων που επιλέχθηκαν (διαβήτης τύπου 2 και χρόνια παγκρεατίτιδα) των συμπτωμάτων. Ο τελικός αλγόριθμος μπορεί να ενσωματωθεί στα κλινικά υπολογιστικά συστήματα και να παράξει μία λίστα ασθενών με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παγκρέατος έτσι ώστε να κληθούν για συστηματική αξιολόγηση.

Criteria	Risk threshold %	True negative ^a	False negative ^b	False positive ^c	True positive ^d	Sensitivity, %	Specificity, %	Positive predictive value, %	Negative predictive value, %
Type 2 diabetes	n/a	940 800	636	30 125	145	18.6	96.9	0.5	99.9
Chronic pancreatitis	n/a	970 094	777	831	4	0.5	99.9	0.5	99.9
Current symptoms									
Abdominal pain	n/a	877 133	470	93 792	311	39.8	90.3	0.3	99.9
Abdominal distension	n/a	967 478	772	3447	9	1.2	99.6	0.3	99.9
Dysphagia	n/a	965 494	770	5431	11	1.4	99.4	0.2	99.9
Appetite loss	n/a	967 570	754	3355	27	3.5	99.7	0.8	99.9
Weight loss	n/a	961 571	720	9354	61	7.8	99.0	0.6	99.9
Risk threshold									
Top 10% risk	0.2	884 670	294	86 255	487	62.4	91.1	0.6	100.0
Top 5% risk	0.3	931 077	427	39 848	354	45.3	95.9	0.9	100.0
Top 1% risk	0.9	964 373	685	6552	96	12.3	99.3	1.4	99.9
Top 0.5% risk	1.3	967 852	716	3073	65	8.3	99.7	2.1	99.9
Top 0.1% risk	2.8	970 423	758	502	23	2.9	99.9	4.4	99.9

The positive predictive values (PPVs) are an average for patients in each category; PPVs for individuals can be calculated using the web calculator to take their characteristics into account. n/a = not applicable. ^aCriterion not met does not have disease. ^bCriterion not met does have disease. ^cCriterion met does not have disease. ^dCriterion met does have disease.

Πίνακας 3.6 – Σύγκριση στρατηγικών αναγνώρισης του κινδύνου εμφάνισης παγκρεατικού καρκίνου εντός των επόμενων 2 χρόνων με βάση την ομάδα επικύρωσης

3.2.2.3 Έρευνα για τον καρκίνο των ωοθηκών

Σκοπός αυτής της έρευνας [19] είναι η αναγνώριση και ο ποσοτικός προσδιορισμός των συμπτωμάτων του καρκίνου των ωοθηκών σε γυναίκες στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας. Πρόκειται για μία έρευνα του τύπου case-control study, στην οποία τα δεδομένα των ιατρικών φακέλων των συμμετεχόντων προέρχονται από την πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας και έχουν κωδικοποιηθεί μέχρι και ένα χρόνο πριν τη διάγνωση. Συμμετείχαν 212 γυναίκες άνω των 40 ετών που είχαν διαγνωστεί με καρκίνο των ωοθηκών σε πρώιμο στάδιο και 1060 γυναίκες αντιστοιχήθηκαν με αυτές ηλικιακά και με βάση τις συνήθειες τους, ώστε να αποτελέσουν την ομάδα ελέγχου.

Με τη μέθοδο της λογιστικής παλινδρόμησης υπολογίστηκαν οι σχετικοί λόγοι συμπληρωματικών πιθανοτήτων (odds ratios-ORs) για τα συμπτώματα που είχαν παρατηρηθεί καθώς επίσης και οι θετικές προγνωστικές τους αξίες. Έπειτα από πολυμεταβλητή ανάλυση, επτά συμπτώματα συσχετίστηκαν με τον καρκίνο των ωοθηκών.

Στον Πίνακα 3.7 φαίνονται τα επτά συμπτώματα που συμπεριλήφθηκαν στο τελικό μοντέλο: κοιλιακό πρήξιμο, αιμορραγία μετά την εμμηνοπάυση, έλλειψη όρεξης, συχνή ούρηση, κοιλιακός πόνος, αιμορραγία του ορθού, τυμπανισμός. Εκτός των παραπάνω συμπτωμάτων στον πίνακα εμπεριέχεται και ο συνδυασμός δύο εξ αυτών, του κοιλιακού πρηξίματος και της συχνής ούρησης εφόσον παρατηρήθηκε πως οι παρουσία και τον δύο ανέβαζε σημαντικά την πιθανότητα ύπαρξης καρκίνου των ωοθηκών.

Symptom	Odds ratio (95% CI)	P value
Symptom:		
Abdominal distension	240 (46 to 1200)	<0.001
Postmenopausal bleeding	24 (9.3 to 64)	<0.001
Loss of appetite	17 (6.1 to 50)	<0.001
Urinary frequency	16 (5.6 to 48)	<0.001
Abdominal pain	12 (6.1 to 22)	<0.001
Rectal bleeding	7.6 (2.5 to 23)	<0.001
Abdominal bloating	5.3 (1.8 to 16)	0.003
Interaction term:		
Abdominal distension with urinary frequency	0.015 (0.00 to 0.29)	0.006

Πίνακας 3.7 – Πολυμεταβλητή ανάλυση συμπτωμάτων του καρκίνου των ωοθηκών σε γυναίκες στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας

Στην Εικόνα 3.1 βλέπουμε τις θετικές προγνωστικές αξίες για τον καρκίνο των ωοθηκών των συνδυασμών συμπτωμάτων. Για την αιμορραγία μετά την εμμηνόπαυση και την αιμορραγία του ορθού οι τιμές ήταν πολύ μικρές για να υπολογιστούν οι συνδυασμοί θετικών προγνωστικών αξιών, οι τιμές ήταν 0.5% και 0.2% για την αιμορραγία μετά την εμμηνόπαυση και την αιμορραγία του ορθού, αντίστοιχα.

	Abdominal bloating	Abdominal pain	Urinary frequency	Loss of appetite	Abdominal distension
Positive predictive value as single symptom	0.3 (0.2 to 0.6)	0.3 (0.2 to 0.3)	0.2 (0.1 to 0.3)	0.6 (0.3 to 1.0)	2.5 (1.2 to 5.9)
Abdominal bloating	2.0	0.8 (0.4 to 2.2)	1.2	3.3	3.0
Abdominal pain	-	0.7 (0.4 to 1.1)	0.4 (0.2 to 0.8)	1.0 (0.4 to 2.3)	3.1
Urinary frequency	-	-	0.2 (0.1 to 0.8)	NC	2.2
Loss of appetite	-	-	-	0.5 (0.2 to 1.4)	>5
Abdominal distension	-	-	-	-	4.3

Positive predictive value >1%
 Positive predictive value >2%
 Positive predictive value >5%

Εικόνα 3.1 – Θετικές προγνωστικές αξίες (95% διαστήματα εμπιστοσύνης) για τον καρκίνο των ωοθηκών για τους δείκτες κινδύνου ξεχωριστά και σε συνδυασμό

3.2.2.4 Έρευνα για τον καρκίνο του παχέος εντέρου

Η συγκεκριμένη έρευνα [20] είναι μία case-control έρευνα που σκοπός της είναι να αναγνωρίσει και να προσδιορίσει ποσοτικά τα προδιαγνωστικά χαρακτηριστικά του καρκίνου του παχέος εντέρου. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν προέρχονται από ιατρικά μητρώα ασθενών στο Devon στο

Ηνωμένο Βασίλειο. Από μία μεγάλη βάση δεδομένων επιλέχθηκαν 349 περιπτώσεις ασθενών, άνω των 40 ετών, οι οποίοι είχαν διαγνωστεί με καρκίνο του παχέος εντέρου και 1744 άτομα για την ομάδα ελέγχου. Τα άτομα της ομάδας ελέγχου αντιστοιχήθηκαν με τις 349 περιπτώσεις (5 άτομα ελέγχου για μία περίπτωση) σχετικά με την ηλικία, το φύλο και τις λοιπές συνήθειες. Η έρευνα βασίστηκε στο πλήρες ιατρικό ιστορικό των ασθενών δύο χρόνια πριν τη διάγνωση.

Με τη βοήθεια της μεθόδου πολυμεταβλητής λογιστικής παλινδρόμησης επιλέχθηκαν τα χαρακτηριστικά του τελικού μοντέλου. Στα χαρακτηριστικά αυτά περιέχονται συμπτώματα, ενδείξεις κατά τη διάρκεια της ιατρικής εξέτασης όπως και κάποιες ιατρικές εξετάσεις. Στα συμπτώματα συμπεριλαμβάνονται τα εξής: αιμορραγία του ορθού, απώλεια βάρους, αριθμός επεισοδίων κοιλιακού πόνου, δυσκοιλιότητα, αριθμός επεισοδίων διάρροιας. Στις ενδείξεις κατά τη διάρκεια της εξέτασης συμπεριλαμβάνονται οποιαδήποτε ασθένεια του ορθού κατά την εξέταση του ορθού και η ευαισθησία κατά την ψηλάφηση της κοιλίας. Στις ιατρικές εξετάσεις συμπεριλαμβάνονται: η παρουσία αίματος στα κόπρανα, ο έλεγχος του αριθμού αιμοσφαιρίων και ο έλεγχος του ζαχάρου. Επιπλέον παρατηρήθηκε πως δύο ζευγάρια χαρακτηριστικών είχαν αυξημένο κίνδυνο και συμπεριλήφθηκαν στο τελικό μοντέλο. Τα ζευγάρια αυτά ήταν ο κοιλιακός πόνος και η ευαισθησία κατά την ψηλάφηση και η παρουσία αίματος στα κόπρανα σε συνδυασμό με αιμοσφαίρια κάτω από 10 g dl^{-1} .

Οι σχετικοί λόγοι συμπληρωματικών πιθανοτήτων (odds ratios-ORs) των παραπάνω χαρακτηριστικών φαίνονται στον Πίνακα 3.8.

Variable	Odds ratio	95% CI	P-value
<i>Symptoms</i>			
Rectal bleeding	15	9.0, 24	<0.001
Loss of weight	2.7	1.7, 4.6	<0.001
Number of episodes of abdominal pain ^a	2.2 ^b	1.7, 2.8	<0.001
Constipation	2.0	1.2, 3.3	0.006
Number of episodes of diarrhoea	1.6 ^b	1.3, 2.0	<0.001
<i>Signs</i>			
Rectal disease on rectal examination	13	4.7, 37	<0.001
Tenderness on palpation of abdomen ^a	3.6	1.7, 7.8	0.001
<i>Investigations</i>			
Positive faecal occult blood ^a	81	20, 330	<0.001
Low haemoglobin, category			<0.001
No low haemoglobin	1		
Haemoglobin $12.0-12.9 \text{ g dl}^{-1}$	2.5	0.95, 6.8	
Haemoglobin $10.0-11.9 \text{ g dl}^{-1}$	4.3	2.1, 9.0	
Haemoglobin $<10 \text{ g dl}^{-1a}$	13	6.2, 28	
Blood sugar $>10 \text{ mmol l}^{-1}$	2.0	1.3, 3.1	0.001
<i>Interaction terms</i>			
Abdominal pain with tenderness	0.56	0.38, 0.82	0.003
Positive FOBs with haemoglobin $<10 \text{ g dl}^{-1}$	0.020	0.0015, 0.27	0.003

^aVariables that have interactions. ^bFor each consultation with this symptom.

Πίνακας 3.8 – Ανάλυση πολυμεταβλητής λογιστικής παλινδρόμησης των προδιαγνωστικών χαρακτηριστικών του καρκίνου του παχέος εντέρου

Οι θετικές προγνωστικές αξίες των κλινικών χαρακτηριστικών του μοντέλου φαίνονται στην Εικόνα 3.2, τόσο για το καθένα ξεχωριστά όσο και για τους συνδυασμούς δύο διαφορετικών κάθε φορά.

Constipation	Diarrhoea	Rectal bleeding	Loss of Weight	Abdominal pain	Abdominal tenderness	Abnormal rectal exam	Haemoglobin 10–13 g dL ⁻¹	Haemoglobin <10 g dL ⁻¹	
0.42 0.3, 0.5	0.94 0.7, 1.1	2.4 1.9, 3.2	1.2 0.9, 1.6	1.1 0.9, 1.3	1.1 0.8, 1.5	1.5 1.0, 2.2	0.97 0.8, 1.3	2.3 1.6, 3.1	PPV as a single symptom
0.81 0.5, 1.3	1.1 0.6, 1.8	2.4 1.4, 4.4	3.0 1.7, 5.4	1.5 1.0, 2.2	1.7 0.9, 3.4	2.6	1.2 0.6, 2.7	2.6	Constipation
	1.5 1.0, 2.2	3.4 2.1, 6.0	3.1 1.8, 5.5	1.9 1.4, 2.7	2.4 1.3, 4.8	11	2.2 1.2, 4.3	2.9	Diarrhoea
		6.8	4.7	3.1 1.9, 5.3	4.5	8.5	3.6	3.2	Rectal bleeding
			1.4 0.8, 2.6	3.4 2.1, 6.0	6.4	7.4	1.3 0.7, 2.6	4.7	Loss of weight
				3.0 1.8, 5.2	1.4 0.3, 2.2	3.3	2.2 1.1, 4.5	6.9	Abdominal pain
					1.7 0.8, 3.7	5.8	2.7	>10	Abdominal tenderness

Εικόνα 3.2 – Θετικές προγνωστικές αξίες των χαρακτηριστικών που θεωρούνται επικίνδυνα για την εμφάνιση καρκίνου του παχέος εντέρου, ξεχωριστά για το καθένα και για ζευγάρια χαρακτηριστικών. Με κίτρινο σημειώνονται οι τιμές PPV > 1%, με πορτοκαλί οι τιμές PPV > 2.5% και με κόκκινο οι τιμές PPV > 5.0%

3.2.2.5 Έρευνα για τον καρκίνο των πνευμόνων

Η συγκεκριμένη έρευνα [21] παρέχει στους ιατρούς μια βάση αποδείξεων για την επιλογή των ασθενών για έρευνα πιθανής εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα. Πρόκειται για μια έρευνα case-control βασισμένη σε δεδομένα του πληθυσμού που προέρχονται από ιατρικά μητρώα του Ηνωμένου Βασιλείου. Εξετάστηκαν 247 περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα σε πρώιμο στάδιο και επιλέχθηκαν 1235 άτομα ως ομάδα ελέγχου. Όλοι οι συμμετέχοντες ήταν άνω των 40 ετών και διέθεταν πλήρες ιατρικό ιστορικό για τουλάχιστον 2 έτη πριν την διάγνωση.

Η αναγνώριση και η ποσοτική απόδοση των κλινικών χαρακτηριστικών που σχετίζονται με τον καρκίνο του πνεύμονα έγινε με τη χρήση ανάλυσης πολυμεταβλητής λογιστικής παλινδρόμησης. Υπολογίστηκαν στη συνέχεια οι σχετικοί λόγοι συμπληρωματικών πιθανοτήτων (odds ratios-ORs) και οι θετικές προγνωστικές αξίες για κάθε ένα από τα χαρακτηριστικά.

Τα τελικά χαρακτηριστικά που προέκυψαν από την ανάλυση είναι τα εξής: έλλειψη όρεξης, αιμόπτυση, δύσπνοια, απώλεια βάρους, κούραση, πόνος στο θώρακα, συνεχής βήχας, πληκτροδακτυλία, θρομβοκυττάρωση, ανώμαλη σπιρομέτρηση και κατάσταση σε σχέση με το κάπνισμα. Παρατηρήθηκαν δύο ζεύγη χαρακτηριστικών τα οποία υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα και για το λόγο αυτό ο συνδυασμός τους συμπεριλήφθηκε στο τελικό μοντέλο. Τα ζεύγη αυτά ήταν η δύσπνοια σε συνδυασμό με την κούραση και η έλλειψη όρεξης σε συνδυασμό με ηλικία μεγαλύτερη των 70 ετών. Στον Πίνακα 3.9 φαίνονται οι σχετικοί λόγοι συμπληρωματικών πιθανοτήτων (odds ratios-ORs) των παραπάνω χαρακτηριστικών.

Variable	Odds ratio	95% CI	p value
Symptoms			
Loss of appetite*	86	3.6 to 2100	0.006
Haemoptysis	32	13 to 81	<0.001
Dyspnoea*	4.7	2.7 to 8.0	<0.001
Loss of weight	4.3	2.2 to 8.2	<0.001
Fatigue*	3.2	1.7 to 6.0	<0.001
Chest pain	2.9	1.8 to 4.7	<0.001
Second attendance with cough	2.7	1.7 to 4.4	<0.001
Sign			
Finger clubbing	18	1.7 to 190	0.016
Investigations			
Thrombocytosis	9.3	3.4 to 26	<0.001
Abnormal spirometry	7.5	2.8 to 21	<0.001
Smoking			
Non-smoker (reference category)	1.0		
Current smoker	9.7	5.3 to 18	
Ex-smoker	5.9	3.0 to 12	
Smoking status unknown	5.4	2.8 to 10	
Interaction terms			
Dyspnoea with fatigue	0.28	0.11 to 0.73	0.006
Loss of appetite in patients over 70 years	0.13	0.024 to 0.76	0.02

*Variables with interactions.

Πίνακας 3.9 – Πολυμεταβλητή ανάλυση των χαρακτηριστικών του καρκίνου του πνεύμονα

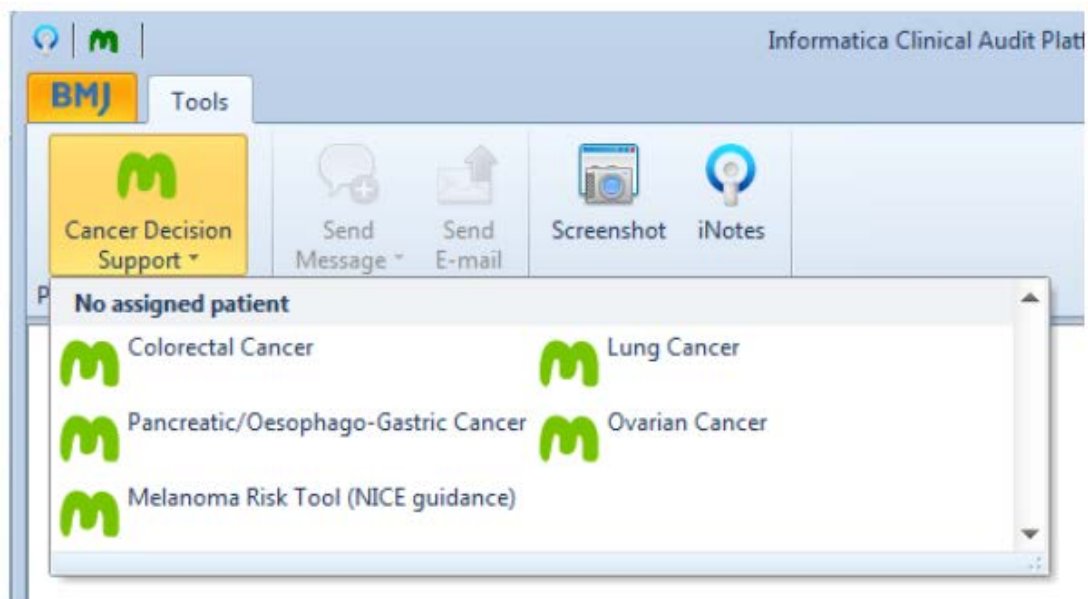
Στην Εικόνα 3.3 φαίνονται οι θετικές προγνωστικές αξίες για κάθε χαρακτηριστικό ξεχωριστά καθώς επίσης και για συνδυασμούς δύο εξ αυτών.

Cough	Fatigue	Dyspnoea	Chest pain	Loss of weight	Loss of appetite	Thrombocytosis	Abnormal spirometry	Haemoptysis	
0.40 0.3, 0.5	0.43 0.3, 0.6	0.66 0.5, 0.8	0.82 0.6, 1.1	1.1 0.8, 1.6	0.87 0.6, 1.3	1.6 0.8, 3.1	1.6 0.9, 2.9	2.4 1.4, 4.1	PPV as a single symptom
0.58 0.4, 0.8	0.63 0.5, 0.9	0.79 0.6, 1.0	0.76 0.6, 1.0	1.8 1.1, 2.9	1.6 0.9, 2.7	2.0 1.1, 3.5	1.2 0.6, 2.6	2.0 1.1, 3.5	Cough
	0.57 0.4, 0.9	0.89 0.6, 0.3	0.84 0.5, 1.3	1.0 0.6, 1.7	1.2 0.7, 2.1	1.8	4.0	3.3	Fatigue
		0.88	1.2 0.9, 1.8	2.0 1.2, 3.8	2.0 1.2, 3.8	2.0	2.3	4.9	Dyspnoea
			0.95 0.7, 1.4	1.8 1.0, 3.4	1.8 0.9, 3.9	2.0	1.4	5.0	Chest pain
				1.2 0.7, 2.3	2.3 1.2, 4.4	6.1	1.5	9.2	Loss of weight
					1.7	0.9	2.7	> 10	Loss of appetite
							3.6	> 10	Thrombocytosis
								> 10	Abnormal spirometry
								17	Haemoptysis

Εικόνα 3.3 – Θετικές προγνωστικές αξίες για τους δείκτες κινδύνου του καρκίνου του πνεύμονα, ξεχωριστά για τον καθένα και για ζευγάρια δεικτών. Με κίτρινο σημειώνονται οι τιμές PPV > 1%, με πορτοκαλί οι τιμές PPV > 2% και με κόκκινο οι τιμές PPV > 5%

3.2.3 Παράδειγμα της διεπαφής χρήστη της εφαρμογής

Με συνδυασμό όλων των παραπάνω ερευνών δημιουργήθηκε η εφαρμογή Macmillan Cancer Decision Support Tool η οποία είναι προσβάσιμη μόνο από ιατρούς. Όλες οι λεπτομέρειες περί της εφαρμογής βρίσκονται στην ιστοσελίδα: [http://www.macmillan.org.uk/Aboutus/Healthandsocialcareprofessionals/Macmillansprogrammesandservices/Earlydiagnosisprogramme/Electroniccancerdecisionsupport\(eCDS\)tool.aspx](http://www.macmillan.org.uk/Aboutus/Healthandsocialcareprofessionals/Macmillansprogrammesandservices/Earlydiagnosisprogramme/Electroniccancerdecisionsupport(eCDS)tool.aspx). Στην περίπτωση που η εφαρμογή χρησιμοποιείται για τον έλεγχο συμπτωμάτων ο ιατρός μπορεί να επιλέξει όποιο από τα διαφορετικά υποσυστήματα υπολογισμού κινδύνου για διάφορους τύπους καρκίνου επιθυμεί προκειμένου να ελέγξει τα συμπτώματα του ασθενή (Εικόνα 3.4).



Εικόνα 3.4 – Λειτουργία εφαρμογής ως ελεγκτής συμπτωμάτων, επιλογή από διαφορετικά συστήματα υπολογισμού κινδύνου εμφάνισης καρκίνου

Έστω για παράδειγμα ότι ο ιατρός επιλέγει το υποσύστημα ελέγχου κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα. Τότε εμφανίζεται ένα ξεχωριστό παράθυρο όπου ο ιατρός καλείται να συμπληρώσει τα στοιχεία του ασθενή (ηλικία, δείκτη σωματικού βάρους κ.α), την κατάσταση του ασθενή σε σχέση με το κάπνισμα, πιθανόν κάποιες ιατρικές εξετάσεις και να επιλέξει από διάφορα συμπτώματα ποια έχει ο συγκεκριμένος ασθενής (Εικόνα 3.5). Ο κίνδυνος του ασθενούς φαίνεται κάτω αριστερά, στο συγκεκριμένο παράδειγμα (Εικόνα 3.5) είναι 5% βάσει των στοιχείων που συμπληρώθηκαν από τον ιατρό και την σύγκριση με άλλον ασθενή με παρόμοιο προφίλ. Αντίστοιχα λειτουργούν όλα τα υπόλοιπα συστήματα υπολογισμού κινδύνου τα καθένα με βάση τα χαρακτηριστικά που αναφέρθηκαν στις προηγούμενες στις έρευνες στις οποίες βασίστηκε η εφαρμογή.

Εικόνα 3.5 – Παράθυρο συστήματος υπολογισμού κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα

Η εφαρμογή δίνει τη δυνατότητα στον ιατρό να έχει συγκεντρωτική εικόνα των κινδύνων εμφάνισης καρκίνου για όλους τους ασθενείς του, βασιζόμενη στις καταχωρήσεις που κάνει ο ιατρός για τον κάθε ασθενή στη διάρκεια της παρακολούθησής του. Στην εικόνα αριστερά βλέπουμε τις διάφορες κατηγορίες καρκίνου και δεξιά των αριθμό των ασθενών και τους πιθανούς κινδύνους εμφάνισης του εκάστοτε καρκίνου. Επιλέγοντας μια κατηγορία καρκίνου, στο συγκεκριμένο παράδειγμα έχει επιλεγεί η κατηγορία καρκίνου του πνεύμονα με δεδομένο το χαρακτηριστικό του καπνιστή, εμφανίζονται τα επίπεδα κινδύνου από το πολύ χαμηλό έως το υψηλό και δεξιά τους κάτω από τη στήλη των ασθενών ο αριθμός των ασθενών που ανήκουν στη συγκεκριμένη κατηγορία κινδύνου και έχω διαγνωστεί ήδη με καρκίνο σε σχέση με αυτούς που δεν έχουν διαγνωστεί και ανήκουν στην ίδια κατηγορία.

Description	Patients	Actual %
Macmillan Cancer Decision Support	4170	
Lung Cancer (non-smokers)	241	5.8%
Lung Cancer (smokers)	419	10.0%
LCS01: PPV <= 1 (very low risk)	2/268	0.7%
LCS02: PPV <= 2 (low risk)	0/87	0.0%
LCS03: PPV <= 5 (medium risk)	2/53	3.8%
LCS04: PPV > 5 (high risk)	1/11	9.1%
Colorectal Cancer	1357	32.5%
Colorectal Cancer aged over 70	767	18.4%
Oesophago-gastric	387	9.3%
Pancreatic cancer	264	6.3%
Ovarian cancer	118	2.8%

Εικόνα 3.6 – Συγκεντρωτικές πληροφορίες κινδύνου εμφάνισης καρκίνου για ολόκληρη τη βάση δεδομένων των ασθενών.

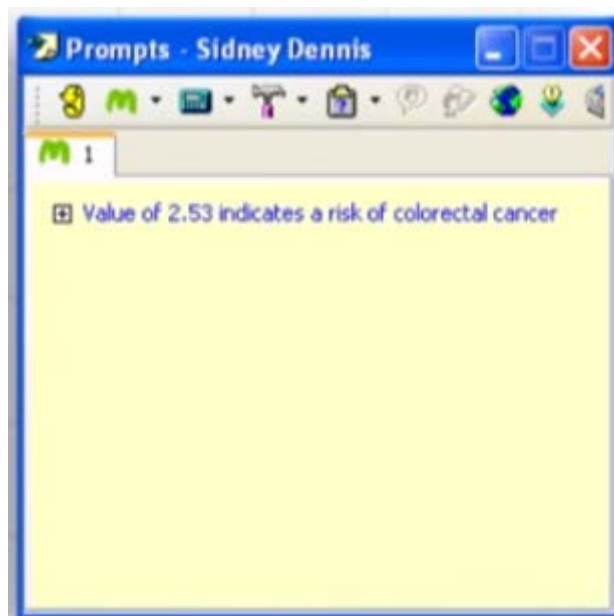
Επιπλέον για κάθε είδος καρκίνου η εφαρμογή παρέχει στον ιατρό τη συνολική λίστα των ασθενών του με τον προσωπικό κίνδυνο του καθενός για το συγκεκριμένο είδος καρκίνου (Εικόνα 3.7).

First Name	Last Name	Date of Birth	Prefer...	V	LOW	MED	HIGH
Natasha	Kalgariff	24 Jan 1955	AS	-	-	-	12
Jerome	Aston	17 Jun 1966	SH	-	-	-	12
Gwendalyn	Hickinson	29 Dec 1959	AS	-	-	-	10
Elise	Elice	8 Mar 1969	SH	-	-	-	10
Frank	Hughes	4 Oct 1926	AS	-	-	-	9 28
Kewe	Watt	5 May 1974	CB	-	-	-	7 68
Yogeeswary	Lulu	2 Mar 1953	DM	-	-	-	8 98
Stafford	Cruickshanks	19 Mar 1959	DM	-	-	-	8 58
Kimberley	Pendall	19 Apr 1947	DM	-	-	-	5 58
Dalje	Murtagh	12 Jun 1968	AS	-	-	5	-
Asa	Moran	5 Mar 1951	DM	-	-	4 50	-
Angela	Zarebini	18 Jul 1957	CB	-	-	4 50	-
Shanelle	Ansohe	31 Oct 1970	AS	-	-	4 40	-
Sharifa	Boothroyd	16 Jun 1941	SH	-	-	4 40	-
Agnetta	Meadmore	14 Sep 1964	AS	-	-	4 20	-
Anna	Zaretsky	1 Dec 1957	AS	-	-	4 20	-
Michaela	Handley	2 Dec 1938	BD	-	-	4 20	-
Scott	Crossley	17 Nov 1940	BD	-	-	4	-
Oretha	Rose-Dabek	20 Oct 1966	CB	-	-	2 30	-
Melero	Robbins	16 Oct 1930	CB	-	-	2 30	-
Kevan	Complan	20 Dec 1963	DM	-	-	2 30	-
Witold	Kondras	10 Sep 1963	CB	-	-	2 30	-
Audie	Barrowman	23 Nov 1940	BD	-	-	2 20	-
Kewick	Challen	4 Jan 1936	SH	-	-	2 30	-

Εικόνα 3.7 – Συνολική λίστα ασθενών με τον προσωπικό κίνδυνο του καθενός για την κατηγορία «καρκίνος του πνεύμονα με δεδομένη την ιδιότητα του καπνιστή»

Μία επιπλέον λειτουργία της εφαρμογής είναι ως εργαλείο παρακίνησης του ιατρού για περαιτέρω εξέταση ενός ασθενούς. Καθώς ο ιατρός συμπληρώνει κατά καιρούς διάφορα συμπτώματα του ασθενούς και διάφορες εξετάσεις, το σύστημα μπορεί να εντοπίσει έναν αυξημένο κίνδυνο (π.χ. λόγω του συνδυασμού μίας

παλαιότερης εξέτασης με ένα καινούργιο σύμπτωμα). Στην περίπτωση αυτή θα εμφανιστεί στο κάτω δεξιό μέρος της εφαρμογής ένα κουτάκι με το όνομα «Prompt» («κουτάκι παρακίνησης»). Κάνοντας κλικ πάνω σε αυτό εμφανίζεται ένα ξεχωριστό παράθυρο(Εικόνα 3.8) όπου ο ιατρός μπορεί να δει για ποιο λόγο το σύστημα εμφανίζει αυξημένο κίνδυνο και σε ποιον τύπο καρκίνου τον εμφανίζει.



Εικόνα 3.8 – Παράθυρο ένδειξης αυξημένου κινδύνου και παρακίνησης για περαιτέρω εξέταση του ασθενούς

3.3 Εφαρμογή για την εκτίμηση κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του μαστού (Breast Cancer Risk Assessment tool)

3.3.1 Εισαγωγή

Πρόκειται για μία εφαρμογή που σχεδιάστηκε από επιστήμονες του National Cancer Institute (NCI) και του National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) με σκοπό την εκτίμηση κινδύνου που έχει μια γυναίκα να εμφανίσει μεταστατικό καρκίνο του μαστού κατά τη διάρκεια μιας χρονικής περιόδου. Συγκεκριμένα, απευθύνεται σε γυναίκες άνω των 35 ετών, οι οποίες δεν είχαν ποτέ στο παρελθόν διαγνωσθεί με καρκίνο του μαστού.

Η εφαρμογή είναι βασισμένη σε ένα στατιστικό μοντέλο γνωστό ως το μοντέλο Gail (Gail model) το οποίο έχει πάρει το όνομά του από τον Dr. Mitchell Gail (Senior Investigator in the Biostatistics Branch of NCI's Division of Cancer

Epidemiology and Genetics) [22]. Το μοντέλο αυτό χρησιμοποιεί το ιατρικό ιστορικό της γυναίκας, το ιστορικό τοκετών (reproductive history) και το ιστορικό καρκίνου του μαστού σε συγγενείς πρώτου βαθμού προκειμένου να εκτιμήσει τον κίνδυνο εμφάνισης μεταστατικού, πορογενούς *in situ* (DCIS) ή λοβιακού *in situ* (LCIS) καρκίνου του μαστού στη διάρκεια συγκεκριμένων χρονικών περιόδων.

Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν για την ανάπτυξη του μοντέλου προέρχονται από το Breast Cancer Detection Demonstration Project (BCDDP), μία κοινή μελέτη του NCI και του American Cancer Society στην οποία συμμετείχαν 284.780 γυναίκες ηλικίας 35 με 74 χρονών, από το NCI's Surveillance Epidemiology και από το End Results (SEER) Program. Εκτιμήσεις για Αφροαμερικανές γυναίκες βασίστηκαν σε δεδομένα από τη μελέτη Women's Contraceptive and Reproductive Experiences (CARE) Study και από το SEER. Εκτιμήσεις για γυναίκες με καταγωγή από την Ασία και τα νησιά του Ειρηνικού βασίστηκαν σε δεδομένα από τη μελέτη Asian American Breast Cancer Study (AABCS) και από το SEER.

Η ανάλυση που ακολουθεί βασίστηκε σε 2.852 περιστατικά και 3.146 δεδομένα ελέγχου (controls) των οποίων όλες οι μεταβλητές που χρησιμοποιούνται στο τελικό μοντέλο ήταν γνωστές. Οι τέσσερις βασικές μεταβλητές που λαμβάνονται υπόψη, με βάση τους παράγοντες κινδύνου, είναι η ηλικία εμμηναρχής (AGEMEN), ο αριθμός προηγούμενων βιοψιών στήθους (NBIOPS), η ηλικία κατά τον πρώτο τοκετό (AGEFLB) και ο αριθμός των συγγενών πρώτου βαθμού με καρκίνο του μαστού (NUMREL). Επιπρόσθετα, χρησιμοποιείται μία μεταβλητή για την ηλικία της γυναίκας (AGECAT) η οποία παίρνει την τιμή 0 εάν η γυναίκα είναι κάτω των 50 ετών και την τιμή 1 εάν είναι πάνω από 50 ετών.

3.3.2 Το μοντέλο Gail

Πιο συγκεκριμένα, το μοντέλο υλοποιείται σε τρία στάδια. Στο πρώτο στάδιο, λαμβάνεται το σχετικό ρίσκο (Πίνακας 3.10) χρησιμοποιώντας άνευ όρων λογιστική παλινδρόμηση η οποία περιείχε ως κύριες επιδράσεις τις μεταβλητές AGEMEN, NBIOPS, AGEFLB, NUMREL και AGECAΤ όπως επίσης και αλληλεπιδράσεις μεταξύ των AGECAΤ και NBIOPS και μεταξύ των AGEFLB και NUMREL. Το μοντέλο της άνευ όρων λογιστικής παλινδρόμησης που χρησιμοποιήθηκε εκφράζει τον σχετικό κίνδυνο σε σχέση με κάθε παράγοντα κινδύνου (the log of the odds ratio disease) ως εξής:

$$\begin{aligned} & -0.74948 + 0.09401(AGEMEN) + 0.52926(NBIOPS) \\ & + 0.21863(AGEFLB) + 0.95830(NUMREL) + 0.01081(AGECAT) \\ & - 0.28804(NBIOPS \times AGECAΤ) - 0.19081(AGEFLB \times NUMREL) \quad [3.1] \end{aligned}$$

Για παράδειγμα, αν θέλουμε να υπολογίσουμε τον προσωπικό σχετικό κίνδυνο μίας γυναίκας ηλικίας 54 ετών (AGECAΤ=1), με ηλικία εμμηναρχής 15 ετών

(AGEMEN=0), μία προηγούμενη βιοψία (NBIOPS=1), κανέναν τοκετό (AGEFLB=2) και μία μητέρα ή αδερφή με καρκίνο του μαστού (NUMREL=1) σε σχέση με μία άλλη της ίδιας ηλικίας χωρίς αυτούς τους παράγοντες κινδύνου, πολλαπλασιάζουμε τον σχετικό κίνδυνο AGEMEN, NBIOPS και του συνδυασμού AGEFLB και NUMREL. Στην παραπάνω περίπτωση ο προσωπικός σχετικός κίνδυνος της γυναίκας είναι $1.000 \times 1.273 \times 2.756 = 3.508388$ (Πίνακας 3.10).

Risk model and associated relative risks*				
Risk factor (code No.)		Associated relative risk	No. of cases (n = 2,852)	No. of controls (n = 3,146)
AGEMEN (yr)				
≥14 (0)		1.000	790	926
12-13 (1)		1.099	1,554	1,735
<12 (2)		1.207	508	485
NBIOPS				
Age < 50 yr				
0 (0)		1.000	635	794
1 (1)		1.698	113	93
≥2 (2)		2.882	66	24
Age ≥50 yr				
0 (0)		1.000	1,551	1,817
1 (1)		1.273	312	300
≥2 (2)		1.620	175	118
AGEFLB (yr)	NUMREL			
<20 (0)	0 (0)	1.000	167	285
	1 (1)	2.607	44	40
	≥2 (2)	6.798	8	0
20-24 (1)	0 (0)	1.244	708	1,042
	1 (1)	2.681	208	123
	≥2 (2)	5.775	25	5
25-29 or nulliparous (2)	0 (0)	1.548	986	1,106
	1 (1)	2.756	247	178
	≥2 (2)	4.907	46	20
≥30 (3)	0 (0)	1.927	307	291
	1 (1)	2.834	87	50
	≥2 (2)	4.169	19	6

*Relative risk compared to an individual of the same age without any risk factors is estimated by locating the person's associated relative risk for AGEMEN, NBIOPS, and the combination AGEFLB and NUMREL and multiplying these three numbers together.

Πίνακας 3.10 – Μοντέλο κινδύνου και συνδεδεμένοι σχετικοί κίνδυνοι

Στο δεύτερο στάδιο, εκτιμάται το επίπεδο αναφοράς του δείκτη κινδύνου του καρκίνου του μαστού για μια συγκεκριμένη ηλικία, δηλαδή ο δείκτης κινδύνου μίας γυναίκας χωρίς αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου. Ορίζονται οι εκτιμήσεις του δείκτη κινδύνου του καρκίνου του μαστού που πάρθηκαν από σύνθετο πληθυσμό – όλα τα μέλη του BCDDP που πήραν μέρος στην έρευνα – ως $h_1^*(t)$. Ο δείκτης 1 υποδηλώνει καρκίνο του μαστού ενώ ο δείκτης 2 θα αναφέρεται σε αίτια θανάτου. Η μεταβλητή t αναφέρεται στην ηλικία και ο αστερίσκος υποδηλώνει σύνθετο κίνδυνο. Σκοπός είναι να υπολογιστεί το $h_1(t)$, το επίπεδο αναφοράς κινδύνου από ένα υποκείμενο με άγνωστους παράγοντες κινδύνου.

Έστω:

$$h_1^*(t) = \sum_{i=1}^I P_i(t) h_1(t) r_i(t) \quad [3.2]$$

όπου:

I : ο αριθμός ομάδων κινδύνου

$r_i(t)$: ο σχετικός κίνδυνος της i -οστής ομάδας κινδύνου σε σχέση με την ομάδα αναφοράς, με $r_1(t) = 1.0$

$P_i(t)$: το ποσοστό γυναικών ηλικίας t που βρίσκονται στην ομάδα κινδύνου i

$$\rho_i(t) = \frac{P_i(t)h_1(t)r_i(t)}{h_1^*(t)} \quad [3.3]$$

όπου:

$\rho_i(t)$: το ποσοστό περιπτώσεων ηλικίας t που παρατηρήθηκε και ανήκει στην ομάδα κινδύνου i

Διαιρώντας τα δύο μέλη της εξίσωσης 3.3 με $r_i(t)$, πολλαπλασιάζοντας με $h_1^*(t)$ και αθροίζοντας για i έχουμε:

$$h_1(t) = h_1^*(t) \sum_{i=1}^I \left\{ \frac{\rho_i(t)}{r_i(t)} \right\} \equiv h_1^*(t)F(t) \quad [3.4]$$

Ο παράγοντας $F(t)$ ισούται με 1 μείον το κλάσμα για τον κίνδυνο του πληθυσμού γυναικών ηλικίας t . Παρόλο που ο δείκτης $h_1^*(t)$ αυξάνεται ταχέως με την ηλικία, ο παράγοντας $F(t)$ αλλάζει ελάχιστα με την ηλικία. Η τιμή του $F(t)$ για 814 περιστατικά ηλικίας 31 με 49 ετών είναι 0,5229 ενώ για 2,038 περιστατικά 50 με 81 ετών είναι 0,5264.

Εστιάζοντας στις 1.354 γυναίκες οι οποίες εμφάνισαν καρκίνο του μαστού (συμπεριλαμβανομένου και του *in situ* καρκίνου) στη διάρκεια του δεύτερου ή τρίτου έτους από την έναρξη του προγράμματος, προκύπτει ο Πίνακας 3.11 όπου με βάση τα δεδομένα όλων των γυναικών που συμμετείχαν στο BCDDP και με χρήση της εξίσωσης 3.2 υπολογίζεται ο σύνθετος δείκτης κινδύνου του καρκίνου του μαστού (composite incidence rate) $h_1^*(t)$ για γυναίκες που βρίσκονται στο αντίστοιχο πενταετές διάστημα ηλικίας.

Age-specific composite incidence rates $h_1^\dagger(t)$ for white females in years 2 and 3 following the initial BCDDP screening†

Age (yr)	No. of BCDDP cases	Rate		Relative risk
		BCDDP	SEER Program	
20-24	0	2.7‡	1.3	2.10‡
25-29	0	16.8‡	8.0	2.10‡
30-34	0	60.3‡	28.8	2.10‡
35-39	53	114.6	54.7	2.10
40-44	162	203.7	109.2	1.87
45-49	249	280.8	173.3	1.62
50-54	289	320.9	198.8	1.61
55-59	223	293.8	221.5	1.33
60-64	190	369.4	278.3	1.33
65-69	121	356.1	315.3	1.13
70-74	54	307.8	331.3	0.93
75-79	11	301.3	364.0	0.83

† Incidence rates are the No. of cases (including in situ carcinoma) per 10^5 person-years of follow-up. Relative risks = BCDDP rates divided by rates for white females in 1979, as determined by the SEER Program.

‡ Too few BCDDP cases were available to obtain a direct estimate of the rate. The method of extrapolation is described in the Methods section.

Πίνακας 3.11 – Σύνθετος δείκτης κινδύνου του καρκίνου του μαστού

Στο τρίτο και τελευταίο στάδιο, εκφράζεται η μακροπρόθεσμη πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του μαστού. Σκοπός είναι να υπολογιστεί η πιθανότητα μία γυναίκα ηλικίας α με σχετικό κίνδυνο $r(t)$ να αναπτύξει καρκίνο του μαστού σε ηλικία $\alpha + \tau$. Η επιθυμητή πιθανότητα εκφράζεται ως εξής:

$$P\{\alpha, \tau, r(t)\} = \int_{\alpha}^{\alpha+\tau} h_1(t)r(t)\exp\{-\int_{\alpha}^t h_1(u)r(u)du\} \left\{\frac{S_2(t)}{S_2(\alpha)}\right\} dt \quad [3.5]$$

όπου:

$S_2(t) = \exp\{-\int_0^t h_2(u)du\}$ η πιθανότητα επιβίωσης με ανταγωνιστικούς κινδύνους μέχρι την ηλικία t και $h_2(t)$ ο κίνδυνος θανάτου από άλλα αίτια.

Προκειμένου να αξιολογηθεί η εξίσωση 3.5, οι επιστήμονες χώρισαν την ηλικιακή κλίμακα σε 13 διαστήματα, $[0, \tau_1), [\tau_1, \tau_2), \dots, [\tau_{12}, \tau_{13})$, με εύρη $\Delta_1, \Delta_2, \dots, \Delta_{13}$ αντίστοιχα. Το πρώτο διάστημα ορίζεται ως $[0, 20)$, του οποίου το επίπεδο αναφοράς κινδύνου $h_1(t)$ θεωρείται ίσο με μηδέν, και τα υπόλοιπα δώδεκα ορίζονται όπως ακριβώς στον Πίνακα 3.11. Θεωρώντας επίσης ότι το $h_1(t)$, το $h_2(t)$ και το $r(t)$ είναι σταθερά για ένα διάστημα j με αντίστοιχες τιμές h_{1j}, h_{2j}, r_j και ότι το α και το $\alpha + \tau$ παίρνουν τιμές εντός του διαστήματος $(0, \tau_1, \tau_2, \dots, \tau_{13})$, η εξίσωση 3.5 γίνεται:

$$P(\alpha, \tau, r) = \sum_j \{h_{1j}r_j / (h_{1j}r_j + h_{2j})\} \{S_1(\tau_{j-1})/S_1(\alpha)\} \times \{S_2(\tau_{j-1})/S_2(\alpha)\} [1 - \exp\{-\Delta_j(h_{1j}r_j + h_{2j})\}] \quad [3.6]$$

όπου η μικρότερη τιμή του j στο άθροισμα ικανοποιεί την εξίσωση $\tau_{j-1} = \alpha$ και η μεγαλύτερη τιμή του j ικανοποιεί την εξίσωση $\tau_j = \alpha + \tau$. Ποσότητες όπως η $S_1(\tau_{j-1})$ της εξίσωσης 3.6 προκύπτουν αναδρομικά από τύπους όπως $S_1(\tau_j) = S_1(\tau_{j-1}) \exp(-h_{1j}r_j\Delta_j)$.

Ο Πίνακας 3.12 περιέχει εκτιμήσεις της πιθανότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού για ένα υποκείμενο με συγκεκριμένη ηλικία α και συγκεκριμένο σχετικό κίνδυνο κατά τη διάρκεια 10, 20 και 30 ετών. Στην περίπτωση που η αρχική ηλικία είναι < 50 ετών και η αρχική ηλικία συν τη χρονική περίοδο που μας ενδιαφέρει να παρακολουθήσουμε είναι > 50 ετών θα πρέπει να υπολογιστεί εκτός από τον αρχικό σχετικό κίνδυνο ($\alpha = 40$) και ο σχετικός κίνδυνος σε ηλικία 50 ετών (later relative risk). Στην περίπτωση που η αρχική ηλικία είναι ≥ 50 ετών αρκεί ο αρχικός σχετικός κίνδυνος. Στην περίπτωση που η αρχική ηλικία είναι < 50 ετών και η αρχική ηλικία συν την χρονική περίοδο που εξετάζουμε παραμένει < 50 ετών αρκεί, πάλι, ο αρχικός σχετικός κίνδυνος.

Έστω ότι θέλουμε να υπολογίσουμε την πιθανότητα μια γυναίκα 40 ετών με ηλικία εμμηναρχής 12 ετών, ιστορικό μίας βιοψίας για καλοήγη ασθένεια μαστού, χωρίς παιδιά και χωρίς οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού, να εμφανίσει καρκίνο του μαστού στα επόμενα 30 χρόνια. Από τον Πίνακα 3.10 υπολογίζουμε τον αρχικό σχετικό κίνδυνο για ηλικία 40 ετών ίσο με $1.099 \times 1.698 \times 1.548 = 2.89$. Σε ηλικία 50 ετών ο τελικός σχετικός κίνδυνος μειώνεται σε $1.099 \times 1.273 \times 1.548 = 2.17$, εάν υποθέσουμε πως δεν αναπτύχθηκαν μέχρι τότε επιπλέον παράγοντες κινδύνου. Με βάση τον Πίνακα 3.12 η πιθανότητα εμφάνισης της ασθένειας είναι 8.6% για ένα άτομο (40 ετών) με αρχικό και τελικό σχετικό κίνδυνο 2.0, 11.9% για αρχικό σχετικό κίνδυνο 5.0 και τελικό σχετικό κίνδυνο 2.0, 17.0% για αρχικό σχετικό κίνδυνο 2.0 και τελικό σχετικό κίνδυνο 5.0 και 20.0% για αρχικό και τελικό σχετικό κίνδυνο 5.0.

Στο παραπάνω παράδειγμα οι τιμές αρχικού και τελικού κινδύνου είναι αντίστοιχα (2.89, 2.17), χρησιμοποιώντας τις γνωστές τιμές από τον Πίνακα 3.12 για τιμές κινδύνου (2.0, 2.0) που είναι πιο κοντά στο παράδειγμά μας και τη μέθοδο της γραμμικής παρεμβολής δύο μεταβλητών υπολογίζεται η πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού στα επόμενα 30 έτη ως εξής:

$$8.6 + \frac{(2.89 - 2.0)(11.9 - 8.6)}{(5.0 - 2.0)} + \frac{(2.17 - 2.0)(17 - 8.6)}{(5.0 - 2.0)} = 10.1\%$$

Προκειμένου να βρεθεί η πιθανότητα η ίδια γυναίκα να εμφανίσει καρκίνο του μαστού στα επόμενα 10 έτη χρειάζεται μόνο ο αρχικός σχετικός κίνδυνος (2.89) εφόσον η αρχική ηλικία συν την εξεταζόμενη χρονική περίοδο δεν ξεπερνούν τα 50 έτη. Με τον ίδιο τρόπο υπολογίζεται η εν λόγω πιθανότητα:

$$2.5 + \frac{(2.89 - 2.0)(6.1 - 2.5)}{(5.0 - 2.0)} = 3.6\%$$

Projected probability (%) of developing breast cancer within 10, 20, or 30 years of follow-up

Initial age (yr)	Years of follow-up	Later relative risk*	Initial relative risk*†						
			1.0	2.0	5.0	10.0	20.0	30.0	
20	10		0.0	0.1	0.2	0.5	1.0	1.4	
	20		0.5	1.0	2.5	4.9	9.5	14.0	
	30		1.7	3.4	8.3	15.9	29.3	40.5	
30	10		0.5	0.9	2.3	4.4	8.7	12.8	
			1.7	3.3	8.1	15.6	28.8	39.9	
			3.2	4.8	9.5	16.9	29.9	40.8	
	20	1.0	2.0	4.7	6.3	10.9	18.2	30.9	41.7
		2.0	5.0	8.9	10.4	14.9	21.8	34.0	44.3
		10.0	15.6	17.1	21.2	27.6	38.8	48.3	
		20.0	27.6	28.8	32.3	37.8	47.4	55.5	
30.0	37.7	38.7	41.8	46.4	54.7	61.7			
40	10		1.2	2.5	6.1	11.8	22.2	31.3	
		1.0	2.8	4.0	7.5	13.1	23.4	32.4	
	20	2.0	4.3	5.5	8.9	14.5	24.5	33.4	
		5.0	8.6	9.7	13.1	18.3	28.0	36.4	
		10.0	15.4	16.4	19.5	24.4	33.3	41.1	
	30	20.0	27.4	28.4	30.9	35.2	42.7	49.5	
		30.0	37.7	38.5	40.7	44.3	50.8	56.6	
		1.0	4.4	5.6	9.1	14.6	24.6	33.5	
		2.0	7.4	8.6	11.9	17.3	27.0	35.6	
	50	10	5.0	15.9	17.0	20.0	24.9	33.7	41.5
			10.0	28.3	29.2	31.8	35.9	43.4	50.0
20		20.0	47.5	48.1	50.0	53.1	58.5	63.4	
		30.0	61.2	61.6	63.1	65.3	69.3	72.8	
		10	1.6	3.1	7.6	14.6	27.1	37.7	
60	20	3.2	6.4	15.1	27.9	47.8	61.9		
	30	4.4	8.5	19.9	35.5	57.8	71.7		
	10	1.8	3.6	8.6	16.5	30.1	41.5		
70	20	3.0	5.9	14.0	25.9	44.6	58.2		
	10	1.4	2.7	6.7	12.9	24.1	33.7		

*The initial relative risk corresponds to the initial age a . If the initial age is <50 and if the initial age plus the follow-up specified is >50 , then a later relative risk at age 50 should also be specified. If the initial age is ≥ 50 , only the initial relative risk is required. If the initial age is <50 and if the initial age plus the years of follow-up does not exceed 50, then only an initial relative risk is required.

† Values in columns are projected probabilities expressed in percents.

Πίνακας 3.12 – Προβλεπόμενη πιθανότητα (%) ανάπτυξης καρκίνου του μαστού εντός των επόμενων 10, 20 ή 30 ετών

3.3.3 Τροποποίηση του μοντέλου και επικύρωση της εφαρμογής

Όπως προαναφέρθηκε, το παραπάνω μοντέλο υπολογίζει την πιθανότητα εμφάνισης μεταστατικού καρκίνου του μαστού, DCIS και LCIS. Το 1992, στατιστικοί του NSABP τροποποίησαν το μοντέλο Gail, το οποίο θα αναφέρεται ως *μοντέλο 1* από εδώ και στο εξής, με σκοπό να εκφράσουν τον απόλυτο κίνδυνο(πιθανότητα) εμφάνισης μόνο μεταστατικού καρκίνου του μαστού. Το τροποποιημένο μοντέλο θα αναφέρεται παρακάτω ως *μοντέλο 2*.

Η επικύρωση των δύο μοντέλων έγινε σε ξεχωριστή έρευνα [23], με τη χρήση δεδομένων που αποκτήθηκαν από γυναίκες που πήραν μέρος στη μελέτη Breast Cancer Prevention Trial. Η μελέτη συμπεριλάμβανε την παρακολούθηση 5969 γυναικών άνω των 35 ετών χωρίς ιστορικό καρκίνου του μαστού, οι οποίες εξετάζονταν ετησίως. Ο μέσος όρος του συνολικού διαστήματος παρακολούθησης ήταν 48.4 μήνες. Στη συνέχεια, έγινε η σύγκριση του αριθμού των περιπτώσεων καρκίνου που παρατηρήθηκαν με αυτές που προέβλεπαν τα δύο μοντέλα. Τα τελικά

αποτελέσματα για τους πιθανούς συνδυασμούς μεταβλητών μαζί με τον λόγο του αριθμού αναμενόμενων περιστατικών προς τον αριθμό περιστατικών που παρατηρήθηκαν όπως επίσης και τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.13.

Expected (E) and observed (O) cancers for categories defined by breast cancer risk factors among white women in the placebo arm of the Breast Cancer Prevention Trial

Variable	All breast cancers (model 1)				Invasive breast cancer (model 2)			
	Observed (O)	Expected (E)	E/O	95% confidence intervals	Observed (O)	Expected (E)	E/O	95% confidence intervals
Age at menarche, y								
>13	35	29.58	0.85	0.61–1.21	29	29.32	1.01	0.70–1.51
12–13	104	95.62	0.92	0.76–1.13	81	88.68	1.09	0.88–1.38
<12	65	46.14	0.71	0.56–0.92	45	40.99	0.91	0.68–1.25
No. of biopsies and atypical hyperplasia (AH)								
Age <50 y								
0	25	21.83	0.87	0.59–1.35	23	16.43	0.71	0.48–1.13
1 (without AH)	27	17.02	0.63	0.43–0.96	19	12.79	0.67	0.43–1.12
1 (with AH)	10	4.18	0.42	0.23–0.87	6	3.07	0.51	0.24–1.39
≥2 (without AH)	18	23.94	1.33	0.84–2.24	10	17.61	1.76	0.96–3.67
≥2 (with AH)	3	8.18	2.73	0.93–13.23	2	5.97	2.99	0.83–24.65
Age ≥50 y								
0	54	44.15	0.82	0.63–1.09	41	47.22	1.15	0.85–1.60
1 (without AH)	25	19.83	0.79	0.54–1.23	21	21.81	1.04	0.68–1.68
1 (with AH)	4	4.12	1.03	0.40–3.78	3	4.37	1.46	0.50–7.06
≥2 (without AH)	30	21.81	0.73	0.51–1.08	22	23.56	1.07	0.71–1.71
≥2 (with AH)	8	6.27	0.78	0.40–1.81	8	6.19	0.77	0.39–1.79
No. of affected first-degree relatives								
Age at first live birth <20 y								
0	0	1.64	—	—	0	1.59	—	—
1	7	11.39	1.63	0.79–4.05	6	10.13	1.69	0.78–4.60
≥2	7	11.27	1.61	0.78–4.00	7	10.09	1.44	0.70–3.59
Age at first live birth 20–24 y								
0	11	6.04	0.55	0.31–1.10	7	6.12	0.87	0.42–2.17
1	44	34.43	0.78	0.58–1.08	38	32.09	0.84	0.62–1.19
≥2	28	23.50	0.84	0.58–1.26	20	22.43	1.12	0.73–1.84
Age at first live birth 25–29 y or multiparous								
0	19	10.33	0.54	0.35–0.90	15	10.52	0.70	0.43–1.25
1	46	39.60	0.86	0.65–1.18	33	35.68	1.08	0.77–1.57
≥2	24	17.78	0.71	0.50–1.16	18	16.45	0.91	0.58–1.54
Age at first live birth ≥30 y								
0	5	3.04	0.61	0.26–1.87	2	3.01	1.51	0.42–12.43
1	12	9.31	0.78	0.44–1.50	8	7.99	1.00	0.51–2.31
≥2	1	3.03	3.03	0.54–119.49	1	2.89	2.89	0.52–114.15

Πίνακας 3.13 – Αριθμός αναμενόμενων (E) και παρατηρηθέντων (O) καρκίνων για τις κατηγορίες που καθορίζονται τους παράγοντες κινδύνου του καρκίνου του μαστού μεταξύ των γυναικών στην ομάδα placebo της μελέτης Breast Cancer Prevention Trial

Τα αποτελέσματα της έρευνας για το μοντέλο 2 φαίνεται να είναι σε γενική συμφωνία ανάμεσα στον αριθμό των περιστατικών που αναμένονταν και σε αυτά που παρατηρήθηκαν (158,99 έναντι 155). Επίσης, το μοντέλο 2 εμφανίζει σχετικά καλά αποτελέσματα για κάθε μία από τις υπάρχουσες ηλικιακές κατηγορίες των 49 ετών και κάτω, 50-59 ετών και 60 ετών και άνω (55,87 έναντι 60, 48,40 έναντι 43 και 54,72 έναντι 52, αντίστοιχα). Αντιθέτως, το μοντέλο 1 φαίνεται να υποτιμά τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε γυναίκες άνω των 59 ετών (44,4 αναμενόμενα έναντι 67 παρατηρηθέντων), όμως εμφανίζει καλά αποτελέσματα σε γυναίκες νεότερες των 60 ετών (137 έναντι 126,91).

Μολοντί υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί τα παραπάνω μοντέλα παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες για τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού γυναικών που εξετάζονται ετησίως. Έχουν ελεγχθεί σε μεγάλους πληθυσμούς λευκών γυναικών και φαίνεται να παρέχουν σωστές εκτιμήσεις κινδύνου για τον καρκίνο του μαστού

– έχουν δηλαδή επικυρωθεί (validated) για λευκές γυναίκες. Έχουν επικυρωθεί επίσης για γυναίκες με καταγωγή από την Ασία και τα νησιά του Ειρηνικού με δεδομένα από το Women’s Health Initiative (WHI) και από το SEER. Τέλος, εμφανίζουν καλή απόδοση για Αφροαμερικανές (σύμφωνα με το WHI), με εξαίρεση αυτές που είχαν προηγούμενες βιοψίες, όπου υπάρχει πιθανότητα υποτίμησης κινδύνου.

3.3.4 Παράδειγμα από την εφαρμογή

Με βάση τα παραπάνω μοντέλα δημιουργήθηκε η διαδραστική εφαρμογή Breast Cancer Risk Assessment Tool, προσβάσιμη στο ενδιαφερόμενο κοινό μέσω του ιστότοπου <http://www.cancer.gov/bcrisktool/>. Η αρχική σελίδα της εφαρμογής απεικονίζεται στην Εικόνα 3.9.

Risk Tool

(Click a question number for a brief explanation, or [read all explanations.](#))

1. Does the woman have a medical history of any breast cancer or of ductal carcinoma in situ (DCIS) or lobular carcinoma in situ (LCIS) or has she received previous radiation therapy to the chest for treatment of Hodgkin lymphoma?
2. Does the woman have a mutation in either the BRCA1 or BRCA2 gene, or a diagnosis of a genetic syndrome that may be associated with elevated risk of breast cancer?
3. What is the woman's age?
This tool only calculates risk for women 35 years of age or older.
4. What was the woman's age at the time of her first menstrual period?
5. What was the woman's age at the time of her first live birth of a child?
6. How many of the woman's first-degree relatives - mother, sisters, daughters - have had breast cancer?
7. Has the woman ever had a breast biopsy?
 - 7a. How many breast biopsies (positive or negative) has the woman had?
 - 7b. Has the woman had at least one breast biopsy with atypical hyperplasia?
8. What is the woman's race/ethnicity?
 - 8a. What is the sub race/ethnicity?

Calculate Risk >

Εικόνα 3.9 – Αρχική σελίδα της εφαρμογής

Ο χρήστης καλείται να συμπληρώσει οκτώ πεδία. Το πρώτο πεδίο αναφέρεται στο αν η γυναίκα έχει ιατρικό ιστορικό καρκίνου του μαστού, *in situ* πορογενούς καρκίνου του μαστού (DCIS) ή ιστορικό *in situ* λοβιακού καρκίνου του μαστού (LCIS). Το δεύτερο πεδίο αναφέρεται στο αν υπάρχει ιστορικό μετάλλαξης στα γονίδια BRCA1 και BRCA2 ή ιστορικό οποιουδήποτε γενετικού συνδρόμου σχετικό με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Ο έλεγχος αυτός γίνεται διότι η εφαρμογή δεν απευθύνεται σε γυναίκες με το παραπάνω ιστορικό ιατρικό. Οπότε η απάντηση και στα δύο πεδία πρέπει να είναι αρνητική προκειμένου να λειτουργήσει η εφαρμογή.

Το τρίτο πεδίο αναφέρεται στην ηλικία της γυναίκας. Η εφαρμογή απευθύνεται σε γυναίκες άνω των 35 ετών. Τα πεδία 4,5,6 έρχονται σε συμφωνία με τις μεταβλητές του μοντέλου Gail: ηλικία εμμηναρχής (AGEMEN), ηλικία πρώτου τοκετού (AGEFLB) και αριθμός συγγενών πρώτου βαθμού με καρκίνο του μαστού (NUMREL) αντίστοιχα. Το έβδομο πεδίο αντιστοιχεί στη μεταβλητή NBIOPS του μοντέλου Gail, δηλαδή στον αριθμό βιοψιών που έχει υποστεί η γυναίκα και στο αν υπήρξε έστω και μία με αποτέλεσμα άτυπη υπερπλασία. Τέλος το όγδοο πεδίο αναφέρεται στην εθνικότητα της γυναίκας.

Στην Εικόνα 3.10 φαίνεται η εφαρμογή, συμπληρωμένη για μία λευκή γυναίκα 40 ετών χωρίς ιστορικό καρκίνου του μαστού, με ηλικία εμμηναρχής 12 ετών, έναν τοκετό σε ηλικία 25-29 ετών, έναν συγγενή πρώτου βαθμού με ιστορικό καρκίνου του μαστού και καμία προηγούμενη βιοψία. Το αποτέλεσμα της εφαρμογής για τη συγκεκριμένη γυναίκα φαίνεται στην Εικόνα 3.11.

Risk Tool

(Click a question number for a brief explanation, or [read all explanations.](#))

1. Does the woman have a medical history of any breast cancer or of ductal carcinoma in situ (DCIS) or lobular carcinoma in situ (LCIS) or has she received previous radiation therapy to the chest for treatment of Hodgkin lymphoma? No ▼

2. Does the woman have a mutation in either the *BRCA1* or *BRCA2* gene, or a diagnosis of a genetic syndrome that may be associated with elevated risk of breast cancer? No ▼

3. What is the woman's age?
This tool only calculates risk for women 35 years of age or older. 40 ▼

4. What was the woman's age at the time of her first menstrual period? 12 to 13 ▼

5. What was the woman's age at the time of her first live birth of a child? 25 to 29 ▼

6. How many of the woman's first-degree relatives - mother, sisters, daughters - have had breast cancer? 1 ▼

7. Has the woman ever had a breast biopsy? No ▼

- 7a. How many breast biopsies (positive or negative) has the woman had? n/a ▼

- 7b. Has the woman had at least one breast biopsy with atypical hyperplasia? n/a ▼

8. What is the woman's race/ethnicity? White ▼

- 8a. What is the sub race/ethnicity? n/a ▼

Calculate Risk >

Εικόνα 3.10 – Παράδειγμα της εφαρμογής

5 Year Risk of Developing Breast Cancer

- > This woman (age 40): 1.1%
- > Average woman (age 40): 0.6%

Explanation

Based on the information provided (see below), the woman's estimated risk for developing invasive breast cancer over the next 5 years is 1.1% compared to a risk of 0.6% for a woman of the same age and race/ethnicity from the general U.S. population. This calculation also means that the woman's risk of NOT getting breast cancer over the next 5 years is 98.9%.

Lifetime Risk of Developing Breast Cancer

- > This woman (to age 90): 18.8%
- > Average woman (to age 90): 12.4%

Explanation

Based on the information provided (see below), the woman's estimated risk for developing invasive breast cancer over her lifetime (to age 90) is 18.8% compared to a risk of 12.4% for a woman of the same age and race/ethnicity from the general U.S. population.

Εικόνα 3.11 – Αποτελέσματα του παραδείγματος της Εικόνα 3.10

Για χρονική περίοδο πέντε ετών ο κίνδυνος της παραπάνω γυναίκας είναι 1.1% και καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής της είναι 18.8%. Παρατηρούμε πως ο κίνδυνος είναι αυξημένος σε σχέση με τον κίνδυνο μιας μέσης γυναίκας της ίδιας ηλικίας, όπου είναι 0.6% για μία πενταετία και 12.4% για όλη της τη ζωή. Το συγκεκριμένο αποτέλεσμα δικαιολογείται λόγω του ιστορικού καρκίνου του μαστού ενός πρώτου βαθμού συγγενή. Με ίδια όλα τα δεδομένα και κανέναν συγγενή πρώτου βαθμού με ιστορικό καρκίνου του μαστού ο κίνδυνος της γυναίκας πέφτει στα ίδια επίπεδα με αυτά μιας μέσης γυναίκας της ίδιας ηλικίας .

3.4 Εφαρμογή για την εκτίμηση κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού βάση γενετικών παραγόντων (IBIS Breast Cancer Risk Evaluation tool)

3.4.1 Εισαγωγή

Πρόκειται για μία εφαρμογή, η οποία είναι βασισμένη στο μοντέλο Tyrer-Cuzick [24]. Σκοπός του μοντέλου αυτού είναι η παροχή ενός καλύτερου, σε σχέση με άλλα μοντέλα, καθοριστικού παράγοντα κινδύνου καρκίνου του μαστού. Αυτό επιτυγχάνεται λαμβάνοντας υπόψη όχι μόνο τους προσωπικούς παράγοντες κινδύνου μιας γυναίκας αλλά και το ιατρικό ιστορικό της οικογένειάς της, ενδογενείς ορμονικούς παράγοντες, προηγούμενη εμφάνιση καλοήθης όγκου ή DCIS

ή και LCIS, όπως επίσης και γενετικούς παράγοντες (συμπεριλαμβανομένου του BRCA).

Ιδανικά, για τη δημιουργία του παραπάνω μοντέλου θα έπρεπε να υπήρχε σημαντικός αριθμός γυναικών οι οποίες θα ελέγχονταν σταδιακά για τυχόν μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1 και BRCA2, με γνωστούς όλους τους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου. Επειδή όμως τέτοιου είδους δεδομένα δεν ήταν διαθέσιμα, το μοντέλο βασίστηκε σε ένα εύρος διαφόρων δημοσιευμένων συνόλων δεδομένων με αποτέλεσμα να μειώνεται το σφάλμα δειγματοληψίας. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν αφορούν γυναίκες που διαγνώστηκαν πρώτη φορά με καρκίνο του μαστού (ICD-10 code C50) [25] και προέρχονται από το Thames Cancer Registry (UK) για τη χρονική περίοδο 2005-2009. Η πρόβλεψη του γενετικού κινδύνου που οφείλεται στο οικογενειακό ιστορικό γίνεται με τη χρήση τεχνικών ανάλυσης διαχωρισμού βασισμένων στο θεώρημα Bayes.

Στο σημείο αυτό, προκειμένου να αναλύσουμε τις μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν, πρέπει να σημειώσουμε πως όταν αναφερόμαστε στη θέση (locus) ενός γονιδίου εννοούμε τη θέση που καταλαμβάνει το συγκεκριμένο γονίδιο σε ένα χρωμόσωμα. Το παραπάνω μοντέλο βασίζεται στην υπόθεση ενός επιπλέον γονιδίου, εκτός των BRCA, που υποδηλώνει προδιάθεση εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Η υπόθεση αυτή δικαιολογείται διότι τα γονίδια υψηλής διεισδυτικότητας BRCA1 και BRCA2 είναι υπεύθυνα μόνο για το 5% των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού. Προκειμένου να ελεγχθεί η πιθανότητα μία γυναίκα να φέρει το εν λόγω γονίδιο, χρησιμοποιήθηκε ένα γενετικό μοντέλο δύο θέσεων (two locus genetic model) όπου το ένα γονίδιο βασίζεται στα BRCA1 και BRCA2 ενώ το άλλο (γονίδιο χαμηλής διεισδυτικότητας) επιλέχθηκε να ταιριάζει, όσο καλύτερα γίνεται, στον κίνδυνο που παρατηρήθηκε με βάση το οικογενειακό ιστορικό. Το γονίδιο «χαμηλής διεισδυτικότητας» θεωρήθηκε κυρίαρχο, έτσι ώστε οι κίνδυνοι που σχετίζονται με το γονίδιο αυτό να είναι ίδιοι για γυναίκες με ένα είτε με δύο αντίγραφα. Η υλοποίηση του γενετικού μοντέλου δύο θέσεων έγινε με τη χρήση ενός υποθετικού γονιδίου το οποίο υποκαθιστά την επίδραση όλων των αγνώστων γονιδίων και θεωρείται ανάλογο της καμπύλης προσαρμογής μεταξύ σημείων. Με άλλα λόγια, δεν υπάρχει μόνο ένα συγκεκριμένο γονίδιο εκτός των BRCA1 και BRCA2 που ευθύνεται για τον οικογενειακό κίνδυνο εμφάνισης της ασθένειας, όμως το μοντέλο αυτό του ενός υπολειπόμενου γονιδίου έχει τη δυνατότητα να συμπεριλάβει οποιαδήποτε υπολειμματική συνδρομή γονιδίων.

Παρακάτω περιγράφεται το γενετικό κομμάτι του μοντέλου, στο οποίο ορίζονται οι πιθανοί συνδυασμοί επικίνδυνων γονιδίων και η πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού για κάθε συνδυασμό. Με βάση όλα τα παραπάνω, ο φαινότυπος μίας γυναίκας μοντελοποιείται ως εξής:

$$phenotype = \begin{pmatrix} no \\ BRCA1 \\ BRCA2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} no \\ yes \end{pmatrix}$$

όπου η πρώτη στήλη είναι η θέση του γονιδίου BRCA και η δεύτερη στήλη η θέση του γονιδίου χαμηλής διεισδυτικότητας. Για διευκόλυνση των υπολογισμών θεωρήθηκε πως τα γονίδια BRCA1 και BRCA2 βρίσκονται στην ίδια θέση και στην σπάνια περίπτωση που μία γυναίκα φέρει και τα δύο υπολογίζεται πως έχει φαινότυπο BRCA1. Όσον αφορά τη θέση του BRCA διακρίνονται οι παρακάτω περιπτώσεις:

No BRCA gene = κανένα γονίδιο BRCA

BRCA1 phenotype= τουλάχιστον ένα γονίδιο BRCA1

BRCA2 phenotype= τουλάχιστον ένα γονίδιο BRCA2 και κανένα BRCA1

Ο συνδυασμός της θέσης του BRCA και του γονιδίου χαμηλής διεισδυτικότητας καταλήγει σε έξι διαφορετικές περιπτώσεις φαινοτύπου. Στον Πίνακα 3.14, φαίνονται οι έξι αυτοί διαφορετικοί συνδυασμοί και οι αντίστοιχες κατανομές πιθανότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε ένα ηλικιακό διάστημα.

The possible phenotypes and their risks of developing breast cancer.

Phenotype	Description	Probability of getting breast cancer from ages t_i to t_j
1	No BRCA gene, no low penetrance gene	$S_0(t_i) - S_0(t_j)$
2	No BRCA gene, at least one low penetrance gene	$S_0(t_i)^\theta - S_0(t_j)^\theta$
3	BRCA1 gene, no low penetrance gene	$S_1(t_i) - S_1(t_j)$
4	BRCA1 gene, at least one low penetrance gene	$S_1(t_i)^\theta - S_1(t_j)^\theta$
5	BRCA2 gene, no low penetrance gene	$S_2(t_i) - S_2(t_j)$
6	BRCA2 gene, at least one low penetrance gene	$S_2(t_i)^\theta - S_2(t_j)^\theta$

Πίνακας 3.14 – Οι 6 πιθανοί φαινότυποι και ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού για τον καθένα

Το S_i είναι η βασική συνάρτηση επιβίωσης για τον γενότυπο BRCA και το θ είναι ο σχετικός κίνδυνος που οφείλεται στο γονίδιο χαμηλής διεισδυτικότητας. Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού μίας γυναίκας ανάμεσα στις ηλικίες t_1 και t_2 δίνεται από την παρακάτω εξίσωση:

$$\Pr(\text{cancer}) = 1 - \left(1 - \sum_{i=1}^6 p_i F_i(t_1, t_2) \right)^\alpha \quad [7]$$

όπου:

p_i : η πιθανότητα της γυναίκας να έχει έναν από τους 6 διαφορετικούς φαινότυπους του Πίνακα 3.14.

$F_i(t_1, t_2)$: η πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού ανάμεσα στις ηλικίες t_1 και t_2 , με δεδομένο τον φαινότυπο i της γυναίκας και εκφράζεται από τον μαθηματικό τύπο στη δεύτερη στήλη του Πίνακα 3.14.

α : ο σχετικός κίνδυνος που οφείλεται σε προσωπικούς παράγοντες.

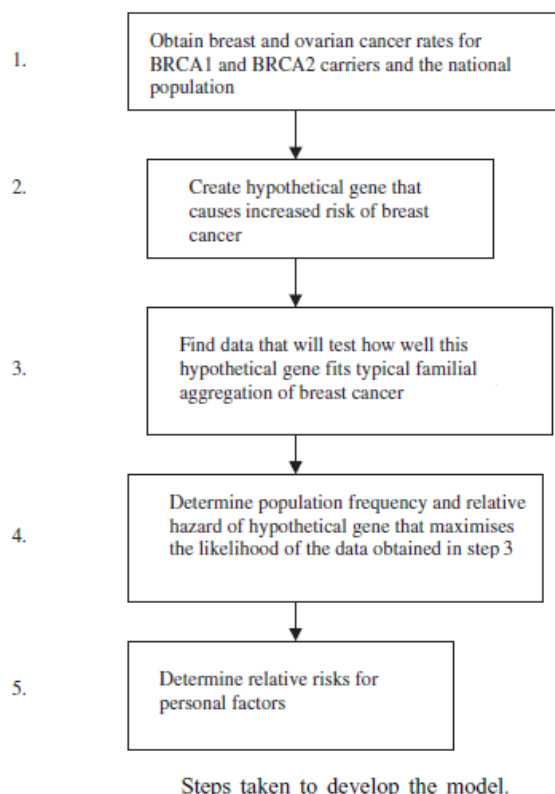
Οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν προκειμένου να υπολογιστούν τα παραπάνω εξηγούνται αναλυτικά στη συνέχεια.

3.4.2 Μέθοδοι υλοποίησης του μοντέλου

Το μοντέλο υλοποιήθηκε σε δύο βασικά στάδια. Στο πρώτο στάδιο έγινε η ανάπτυξη του μοντέλου έτσι ώστε να ταιριάζει όσο το δυνατόν καλύτερα στις τιμές κινδύνου που παρατηρήθηκαν με βάση τα δεδομένα του πληθυσμού. Αφού επιτεύχθηκε το πρώτο στάδιο, στο δεύτερο στάδιο δόθηκε η δυνατότητα υπολογισμού του προσωπικού κινδύνου κάθε γυναίκας.

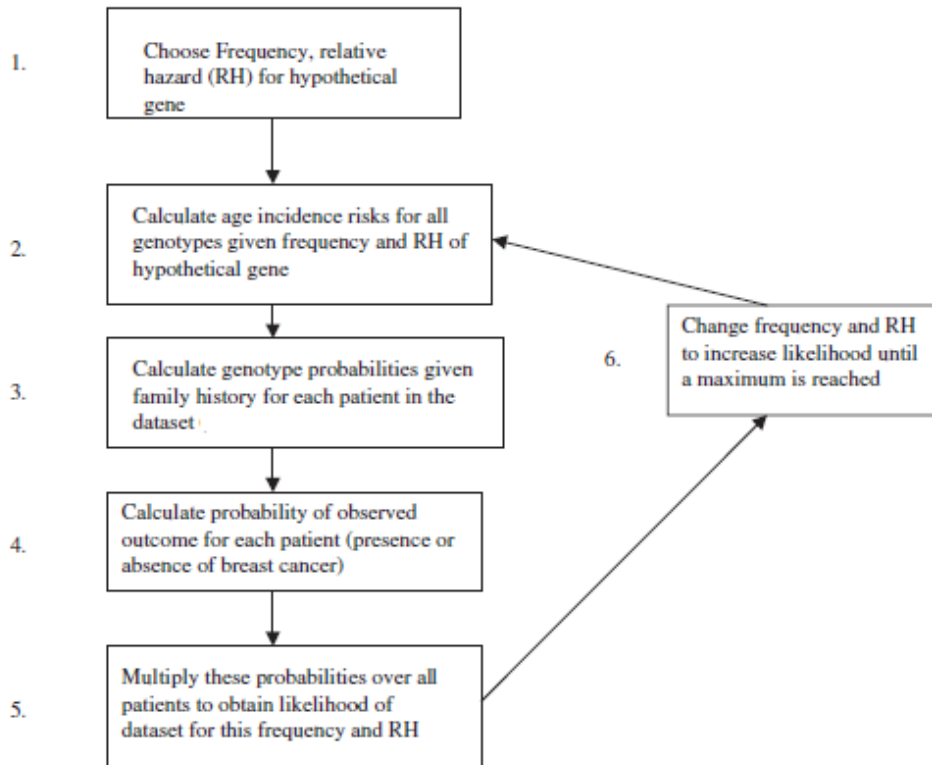
Στην Εικόνα 3.12 βλέπουμε τα βήματα που ακολουθήθηκαν για την υλοποίηση του μοντέλου. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, στα δύο πρώτα βήματα επιλέχθηκαν τα δεδομένα βάσης και δημιουργήθηκε ένα υποθετικό γονίδιο, η ύπαρξη του οποίου αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Στο τρίτο βήμα επιλέχθηκαν τα δεδομένα που θα χρησιμοποιηθούν προκειμένου να ελεγχθεί κατά πόσο το υποτιθέμενο γονίδιο ανταποκρίνεται στην πραγματικότητα. Στο τέταρτο βήμα, καθορίστηκε η πληθυσμιακή συχνότητα και ο σχετικός κίνδυνος του υποτιθέμενου γονιδίου έτσι ώστε να μεγιστοποιείται η πιθανοφάνεια των δεδομένων ελέγχου του τρίτου βήματος. Στο πέμπτο βήμα ορίστηκαν οι σχετικοί κίνδυνοι που προκύπτουν από προσωπικούς παράγοντες. Στη συνέχεια αναλύονται το τέταρτο και το πέμπτο βήμα, τα οποία είναι πολύ σημαντικά για την κατανόηση του μοντέλου.

BREAST CANCER PREDICTION MODEL



Εικόνα 3.12 – Βήματα υλοποίησης του μοντέλου

Η διαδικασία που ακολουθήθηκε στο τέταρτο βήμα φαίνεται στην Εικόνα 3.13. Αρχικά επιλέχθηκε τυχαία μία συχνότητα και ένας σχετικός κίνδυνος για το υποτιθέμενο γονίδιο. Έπειτα, με δεδομένες αυτές τις παραπάνω τιμές συχνότητας και σχετικού κινδύνου, υπολογίστηκαν ο κίνδυνος περιστατικών για όλους τους γονότυπους με βάση την ηλικία, η πιθανότητα ύπαρξης ενός συγκεκριμένου γονότυπου για κάθε έναν ασθενή στο σύνολο δεδομένων και η προσέγγιση της πιθανότητας σε σχέση με τα παρατηρηθέντα αποτελέσματα (παρουσία ή μη καρκίνου του μαστού). Με πολλαπλασιασμό των τριών παραπάνω τιμών προκύπτει η πιθανοφάνεια του συνόλου δεδομένων ελέγχου. Η διαδικασία επαναλήφθηκε, αλλάζοντας κάθε φορά τις επιλεγμένες τιμές συχνότητας και σχετικού κινδύνου του υποτιθέμενου γονιδίου, έως ότου επιτεύχθηκε η μέγιστη πιθανοφάνεια.



How the frequency and relative hazard for the hypothetical gene was chosen.

Εικόνα 3.13 – Τρόπος επιλογής της συχνότητας και του σχετικού κινδύνου του υποτιθέμενου γονιδίου

Ορίστηκε η λογαριθμική συνάρτηση πιθανοφάνειας ως εξής:

$$L = \sum_{ij} obs_{ij} \log(p_{ij}) + (n_{ij} - obs_{ij}) \log(1 - p_{ij}) \quad [8]$$

η οποία βασίζεται στα δεδομένα του Πίνακας 3.15. Το ij δηλώνει ένα σύνολο έτσι ώστε το σύνολο 32 ($i = 3, j = 2$) για παράδειγμα, να αναφέρεται στην ηλικία επαναληπτικής εξέτασης 40-53 ετών για μία γυναίκα της οποίας η μητέρα εμφάνισε καρκίνο του μαστού στο διάστημα 50-59 ετών. Τα p_{ij} , obs_{ij} και exp_{ij} δηλώνουν τον κίνδυνο, τα περιστατικά που παρατηρήθηκαν και τα περιστατικά που αναμένονταν, αντίστοιχα, του συνόλου ij . Ορίστηκε επίσης ως $porp_1$ ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού στο ηλικιακό διάστημα 0-39 ετών και $porp_2$ για το διάστημα 40-53 ετών, οι οποίοι αφορούν όλο τον πληθυσμό. Το n_{ij} ορίστηκε ως ο λόγος $n_{ij} = exp_{ij}/porp_j$.

The incidence of breast cancer in Anderson *et al.*

Mother's age (years) at breast cancer	Breast cancer at follow-up age 0–39		Breast cancer at follow-up age 40–53	
	Observed	Expected	Observed	Expected
≤39	19	3.30	9	2.33
40–49	69	23.34	59	29.69
50–59	89	39.17	129	61.94
≥60	131	76.21	296	169.72

Πίνακας 3.15 – Περιπτώσεις καρκίνου του μαστού προερχόμενα από την έρευνα στο [26]

Στη συνέχεια υπολογίστηκε ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού μιας γυναίκας με συγκεκριμένη ηλικία και συγκεκριμένο γονότυπο. Από δω και στο εξής θα αναφερόμαστε στον γονότυπο μιας γυναίκας σε σχέση με τον υποτιθέμενο γονίδιο κινδύνου αγνοώντας το γονότυπό της σε σχέση με τα γονίδια BRCA.

Ορίστηκε η συνάρτηση $\lambda(t)$ ως ο κίνδυνος βάσης και η $S(t)$ ως η κύρια συνάρτηση επιβίωσης. Ορίστηκε, επίσης, ο κίνδυνος μίας γυναίκας με γονότυπο g ως $\theta_g \lambda(t)$, όπου το θ_g δηλώνει τον σχετικό δείκτη μιας γυναίκας με γονότυπο g σε σχέση με μία άλλη που δεν φέρει κανένα αντίγραφο του επικίνδυνου γονιδίου. Για τη συγκεκριμένη γυναίκα η συνάρτηση επιβίωσης είναι $S(t)^{\theta_g}$. Ο σχετικός κίνδυνος που οφείλεται στο υποτιθέμενο γονίδιο ορίστηκε ως θ , οπότε $\theta_g = 1$ για μία γυναίκα χωρίς αντίγραφο του γονιδίου και $\theta_g = \theta$ για μία γυναίκα με τουλάχιστον ένα αντίγραφο.

Για να υπολογιστεί ο απόλυτος κίνδυνος (ο κίνδυνος μίας γυναίκας να εμφανίσει καρκίνο του μαστού σε μία συγκεκριμένη ηλικία, αγνοώντας άλλα αίτια θανάτου) για διαφορετικούς γονότυπους ήταν αναγκαίος ο υπολογισμός της συνάρτησης κινδύνου βάσης ή της συνάρτησης επιβίωσης. Θεωρήθηκε πως δεν υπάρχει αλληλεπίδραση του επικίνδυνου γονιδίου και των γονιδίων BRCA και υπολογίστηκαν ξεχωριστά οι συναρτήσεις επιβίωσης για γυναίκες με απουσία γονιδίων BRCA, με ένα γονίδιο BRCA1 ή με ένα γονίδιο BRCA2. Οι παραπάνω εξισώσεις ορίστηκαν ως S_0 , S_1 και S_2 , αντίστοιχα.

Έστω $S_{non}(t)$, $S_{pop}(t)$ οι συναρτήσεις επιβίωσης για γυναίκες χωρίς κανένα γονίδιο BRCA και για όλο τον πληθυσμό, αντίστοιχα. Τότε $S_{non}(t) = (S_{pop}(t) - p_1 S_{BRCA1}(t) - p_2 S_{BRCA2}(t)) / (1 - p_1 - p_2)$, όπου p_1 και p_2 είναι το ποσοστό φορέων των γονιδίων BRCA1 και BRCA2. Ορίστηκε το p_g ως το ποσοστό του πληθυσμού με γονότυπο g και επιλέχθηκε η βασική συνάρτηση επιβίωσης $S_0(t)$ έτσι ώστε:

$$\sum_g p_g S_0(t)^{\theta_g} = S_{non}(t)$$

Λύνοντας την παραπάνω εξίσωση ως προς $S_0(t)$, υπολογίστηκε ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού για μία γυναίκα με γονότυπο g που βρίσκεται ανάμεσα στις ηλικίες t_i και t_j ως η διαφορά $S_0(t_i)^{\theta_g} - S_0(t_j)^{\theta_g}$. Με τον ίδιο τρόπο βρίσκουμε τις διαφορές $S_1(t_i)^{\theta_g} - S_1(t_j)^{\theta_g}$ και $S_2(t_i)^{\theta_g} - S_2(t_j)^{\theta_g}$ για φορείς του BRCA1 και φορείς του BRCA2, αντίστοιχα. Επειδή δεν υπάρχει αναλυτική λύση της εξίσωσης, η εξίσωση επιλύθηκε αριθμητικά, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Newton-Raphson. Οι παραπάνω διαφορές αντιστοιχούν στον παράγοντα $F_i(t_1, t_2)$ της εξίσωσης 7.

Με τη χρήση του θεωρήματος Bayes υπολογίστηκαν οι γενετικές πιθανότητες με βάση το οικογενειακό ιστορικό και την πληθυσμιακή συχνότητα εμφάνισης των γονιδίων. Παρακάτω περιγράφεται αναλυτικά ο τρόπος υπολογισμού της πιθανότητας που οφείλεται σε γενετικούς παράγοντες, με τη βοήθεια ενός παραδείγματος. Έστω το γενεαλογικό δέντρο της Εικόνα 3.14 όπου ο κύκλος αντιπροσωπεύει θηλυκό γένος και το τετράγωνο αρσενικό. Ανατέθηκε ένας αριθμός $i = 1, 2, \dots, m$ για κάθε άτομο και ορίστηκαν τα εξής:

x_i : ο φαινότυπος του ατόμου i

$P(g_i)$: η πιθανότητα το άτομο i να έχει γονότυπο g_i

$P(x_i|g_i)$: η πιθανότητα του φαινότυπου ενός ατόμου i με δεδομένο γονότυπο g_i

$P(g_i|g_j g_k)$: η πιθανότητα ένα άτομο i να έχει γονότυπο g_i με δεδομένους γονότυπους γονέων g_j και g_k

$P(x_i|g_i)$: το διάνυσμα πιθανοτήτων του φαινότυπου ενός ατόμου i για κάθε δυνατό γονότυπο

$P(g_i|g_j g_k)$: το διάνυσμα πιθανοτήτων κάθε γονότυπου για δεδομένους γονότυπους γονέων

$P(x_i|g_i) P(g_i|g_j g_k)$: το διάνυσμα με στοιχεία $P(x_i|g_{i_n}) P(g_{i_n}|g_j g_k)$ όπου g_{i_n} είναι ο n -οστός πιθανός γονότυπος ενός ατόμου i .

Η πιθανοφάνεια ολόκληρου του γενεαλογικού δέντρου υπολογίζεται ως εξής:

$$L = \sum_{g_1} \dots \sum_{g_m} \prod_{i=1}^m P(x_i|g_i) P(g_i| \dots)$$

όπου $P(g_i| \dots)$ είναι η πιθανότητα ενός ατόμου i με γονότυπο g_i με δεδομένους γονότυπους γονέων ή με δεδομένη πληθυσμιακή συχνότητα εμφάνισης του γονιδίου στην περίπτωση που οι γονείς είναι άγνωστοι.

Θεωρούμε, για παράδειγμα, τα άτομα 11, 12, 14 και 15 του παρακάτω γενεαλογικού δέντρου. Θέλουμε να υπολογίσουμε τις πιθανότητες για δεδομένους γονότυπους του ατόμου 11.

$$P(x_{11}, x_{12}, x_{14}, x_{15} | g_{11}) =$$

$$P(x_{11} | g_{11}) \left[\sum_{g_{12}} P(x_{12} | g_{12}) P(g_{12}) \sum_{g_{14}} P(x_{14} | g_{14}) P(g_{14} | g_{11} g_{12}) \right.$$

$$\left. \times \sum_{g_{15}} P(x_{15} | g_{15}) P(g_{15} | g_{11} g_{12}) \right]$$

Οι παραπάνω πιθανότητες αποθηκεύτηκαν για να προκύψει το τροποποιημένο διάνυσμα $P(x_{11}^*, g_{11})$ με αποτέλεσμα τα άτομα 12, 14 και 15 να μην χρειάζονται στους περαιτέρω υπολογισμούς. Αν θέλουμε να υπολογίσουμε την κατανομή των γονότυπων για το άτομο 6 λαμβάνοντας υπόψη στους υπολογισμούς τα άτομα 1, 2 και 5 θα έχουμε:

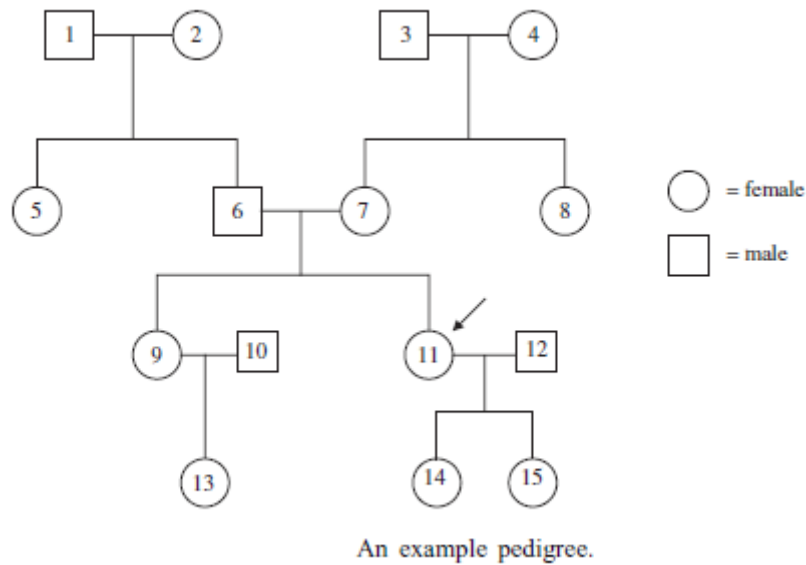
$$P(x_1, x_2, x_5, x_6 | g_6) =$$

$$\sum_{g_1} P(x_1 | g_1) P(g_1) \sum_{g_2} P(x_2 | g_2) P(g_2)$$

$$\times \sum_{g_5} P(x_5 | g_5) P(g_5 | g_1 g_2) P(x_6 | g_6) P(g_6 | g_1 g_2)$$

Επειδή το παραπάνω θα πρέπει να υπολογιστεί για κάθε πιθανό γονότυπο είναι ταχύτερο να χρησιμοποιήσουμε μια διανυσματική μορφή της εξίσωσης όπου θα αντικατασταθεί το g_6 με το διάνυσμα \mathbf{g}_6 όλων των πιθανών γονότυπων.

Για να υπολογιστούν οι πιθανότητες του γονότυπου για το άτομο 11 στο γενεαλογικό δέντρο της Εικόνα 3.14, υπολογίζονται οι πιθανότητες του ατόμου 6 εξαρτημένες από τα άτομα 1,2 και 5, οι πιθανότητες του 7 εξαρτημένες από τα 3,4 και 8, οι πιθανότητες του 9 εξαρτημένες από τα 10 και 13, και οι πιθανότητες του 11 εξαρτημένες από τα 12, 14 και 15. Οι τελική πιθανότητα του ατόμου 11 υπολογίστηκε εξαρτημένη από τις πιθανότητες των ατόμων 6,7 και 9.



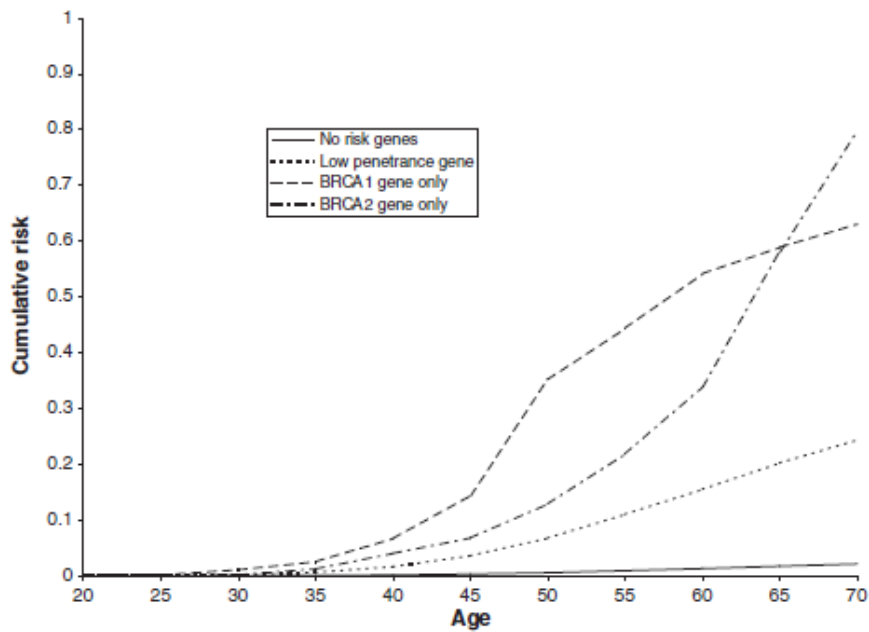
Εικόνα 3.14 – Παράδειγμα γενεαλογικού δέντρου

Με τη χρήση όλων των παραπάνω και της ρουτίνας Powell έγινε η μεγιστοποίηση της συνάρτησης πιθανοφάνειας. Οι παράμετροι για τους οποίους το υποτιθέμενο γονίδιο ταίριαζε καλύτερα στα δεδομένα ελέγχου ήταν:

Ποσοστό του γονιδίου στον πληθυσμό = 0.1139

Σχετικός κίνδυνος ύπαρξης τουλάχιστον ενός αντιγράφου του επικίνδυνου γονιδίου
= 13.0377.

Στην Εικόνα 3.15 βλέπουμε τον αθροιστικό κίνδυνο γυναικών, με συγκεκριμένο φαινότυπο (εκτός της περίπτωσης όπου μία γυναίκα φέρει το επικίνδυνο γονίδιο και κάποιο γονίδιο BRCA) ανάλογα με την ηλικία τους.



Εικόνα 3.15 – Αθροιστικός κίνδυνος ανάλογα το είδος του φαινοτύπου και την ηλικία

Στο δεύτερο και τελευταίο στάδιο του μοντέλου συνυπολογίστηκαν οι προσωπικοί παράγοντες κινδύνου μίας γυναίκας με σκοπό να υπολογιστεί ο σχετικός κίνδυνος που προέρχεται από τους παράγοντες αυτούς και να συνδυαστεί με τον κίνδυνο των γενετικών παραγόντων. Οι προσωπικοί παράγοντες που λήφθηκαν υπόψη είναι: η ηλικία εμμηναρχής, η τεκνοποίηση, η ηλικία κατά τον πρώτο τοκετό, η ηλικία αρχής εμμηνόπαυσης, τυχόν προηγούμενη εμφάνιση άτυπης υπερπλασίας, τυχόν προηγούμενη εμφάνιση LCIS, το ύψος και ο δείκτης σωματικού βάρους (BMI). Οι τιμές σχετικού κινδύνου κάθε παράγοντα που χρησιμοποιήθηκαν στους υπολογισμούς φαίνονται στις παρακάτω εικόνες.

Relative risks caused by childbearing

Age at first child (y)	Relative risk
Nulliparous	1.0
<20	0.67
20–24	0.74
25–29	0.88
≥30	1.04

Εικόνα 3.16 – Τιμές σχετικού κινδύνου για τον παράγοντα «ηλικία κατά τον πρώτο τοκετό»

Relative risk caused by height

Height (m)	Relative risk
<1.6	1.0
1.6–1.7	$1.05 + 2 \times (\text{height} - 1.6)$
1.7+	1.24

Εικόνα 3.17 – Τιμές σχετικού κινδύνου για τον παράγοντα «ύψος»

Relative risk caused by BMI (post-menopausal)

BMI (kg/m ²)	Relative risk
<21	1.0
21–23	1.14
23–25	1.15
25–27	1.26
>27	1.32

Εικόνα 3.18 – Τιμές σχετικού κινδύνου για τον παράγοντα «Δείκτης σωματικού βάρους (BMI)»

Ο σχετικός κίνδυνος του παράγοντα «ηλικία εμμηναρχής» εκτιμήθηκε πως μειώνεται κατά ένα ποσοστό του 5% για κάθε έναν χρόνο καθυστέρησης της εμμηναρχής. Για τον παράγοντα «ηλικία αρχής εμμηνόπαυσης» ο σχετικός κίνδυνος αυξάνεται κατά ένα ποσοστό του 2.8% για κάθε χρόνο καθυστέρησης την εμμηνόπαυσης. Και τέλος, το σχετικό ρίσκο που αφορά την προηγούμενη εμφάνιση άτυπης υπερπλασίας είναι 4 και αυτό που αφορά την προηγούμενη εμφάνιση LCIS είναι 8.

Προκειμένου να προσαρμοστούν οι παραπάνω σχετικοί κίνδυνοι στους μέσους πληθυσμιακούς δείκτες ορίστηκε ο σχετικός κίνδυνος κάθε παράγοντα ως f_1, f_2, \dots, f_n και οι πληθυσμιακές συχνότητες ως p_1, p_2, \dots, p_n όπου $1, 2, \dots, n$ είναι οι πιθανές περιπτώσεις κάθε παράγοντα. Έτσι ο κίνδυνος ενός μέσου ατόμου είναι $\sum_i p_i f_i$ και ο σχετικός κίνδυνος ενός ατόμου με περίπτωση παράγοντα j σε σχέση με τον πληθυσμό είναι $f_j / \sum_i p_i f_i$.

Για να υπολογιστεί, τελικά, ο συνολικός κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού μίας γυναίκας, πρώτα υπολογίστηκε ο απόλυτος κίνδυνος που βασίζεται καθαρά στο οικογενειακό ιστορικό και έπειτα ο σχετικός κίνδυνος που βασίζεται σε προσωπικούς παράγοντες κινδύνου. Ο συνολικός κίνδυνος προκύπτει με τη χρήση αναλογικών μοντέλων κινδύνου από την παρακάτω εξίσωση:

$$final\ risk = 1 - (1 - risk\ based\ on\ family\ history)^{relative\ hazard}$$

3.4.3 Επικύρωση του μοντέλου και σύγκριση με άλλα μοντέλα

Η επικύρωση του μοντέλου Tyrer-Cuzick και η σύγκρισή του με τα εξακριβωμένα μοντέλα Gail, Claus και Ford έγινε σε ξεχωριστή έρευνα [27]. Η ακρίβεια των αποτελεσμάτων κάθε μοντέλου εκτιμήθηκε με τη χρήση δεδομένων 3170 γυναικών που έλαβαν μέρος στο πρόγραμμα «Family History Evaluation and Screening Programme» του University Hospital of South Manchester. Όλα τα μοντέλα εφαρμόστηκαν στις παραπάνω γυναίκες με μέσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης 5,27 ετών. Η έρευνα χωρίστηκε σε δύο μέρη. Στο πρώτο μέρος έγινε σύγκριση των μοντέλων για όλο το σύνολο των δεδομένων και στο δεύτερο μέρος η σύγκριση βασίστηκε σε υποσύνολο των δεδομένων (1933 γυναίκες), χρησιμοποιώντας τις εξής κατηγορίες παραγόντων κινδύνου:

Οικογενειακό ιστορικό:

- Ένας συγγενής πρώτου βαθμού (FDR) μόνο
- Δύο FDRs μόνο
- Ένας FDR και 2 ή περισσότερα περιστατικά καρκίνου του μαστού στην οικογένεια
- Εμφάνιση καρκίνου των ωθηκών σε οποιοδήποτε συγγενή (όποια οικογένεια είχε μία εμφάνιση καρκίνου των ωθηκών εξαιρέθηκε από τις άλλες κατηγορίες)
- Οποιοσδήποτε άλλος συνδυασμός οικογενειακού ιστορικού

Εμμηναρχή:

- Ακριβώς ή νωρίτερα από τα 12 έτη
- Μετά τα 12 έτη

Ηλικία στον πρώτο τοκετό:

- Ακριβώς ή πριν τα 30 έτη
- Μετά τα 30 έτη ή άτεκνη

Τα αποτελέσματα του πρώτου μέρους φαίνονται στον Πίνακα 3.16 και τα αποτελέσματα του δεύτερου μέρους στον Πίνακα 3.17.

Variable	N	O	Prevalent cancers	Gail			Claus			Ford			Tyrer-Cuzick			Manual		
				E	E/O	95% CI	E	E/O	95% CI	E	E/O	95% CI	E	E/O	95% CI	E	E/O	95% CI
Family history																		
1 FDR	1224	25	4	13.69	0.55	0.37 to 0.85	10.93	0.44	0.30 to 0.68	10.29	0.41	0.28 to 0.64	18.78	0.75	0.51 to 1.16	22.56	0.90	0.61 to 1.39
2 FDRs	204	4	2	6.56	1.64	0.64 to 6.02	4.08	1.02	0.40 to 3.74	3.16	0.79	0.31 to 2.90	6.28	1.57	0.61 to 5.76	5.41	1.35	0.53 to 4.96
1 FDR+2 other relatives	555	14	6	11.02	0.79	0.47 to 1.44	16.73	1.20	0.71 to 2.19	12.36	0.88	0.53 to 1.61	17.90	1.28	0.76 to 2.34	19.94	1.42	0.85 to 2.61
OC	196	9	2	2.75	0.31	0.16 to 0.67	3.40	0.38	0.20 to 0.83	5.53	0.61	0.32 to 1.34	6.83	0.76	0.40 to 1.66	6.07	0.67	0.36 to 1.47
Other history	971	12	6	10.28	0.86	0.49 to 1.66	13.41	0.76	0.64 to 2.16	10.95	0.91	0.52 to 1.77	19.76	1.65	0.94 to 3.19	23.95	2.00	1.14 to 3.86
Menarche																		
<12 years	1391	26	5	19.49	0.75	0.51 to 1.15	19.79	0.76	0.52 to 1.17	17.30	0.67	0.45 to 1.02	29.43	1.13	0.77 to 1.73	33.90	1.30	0.89 to 2.00
>12 years	1759	38	15	24.81	0.65	0.48 to 0.92	28.76	0.76	0.55 to 1.07	24.98	0.66	0.48 to 0.93	40.13	1.06	0.77 to 1.49	44.02	1.16	0.84 to 1.64
First live birth																		
<30 years	2026	38	13	32.31	0.85	0.62 to 1.20	33.81	0.89	0.65 to 1.26	29.34	0.77	0.56 to 1.09	43.92	1.16	0.84 to 1.63	48.35	1.27	0.93 to 1.80
>30 years or nulliparous	1124	26	7	12.00	0.46	0.31 to 0.71	14.75	0.57	0.39 to 0.87	12.94	0.50	0.34 to 0.76	25.65	0.99	0.67 to 1.61	29.58	1.14	0.78 to 1.74

OC, ovarian cancer; FDR, first degree relative.

Πίνακας 3.16 – Σύγκριση μοντέλων, αποτελέσματα πρώτου μέρους της έρευνας

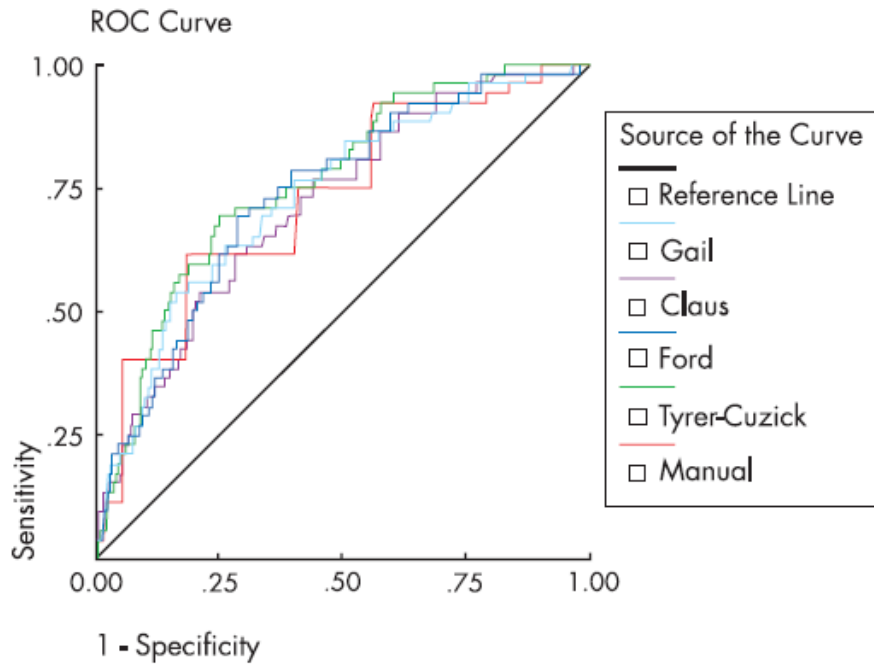
Variable	Gail					Claus			Ford			Tyrer-Cuzick			Manual		
	N	O	E	E/O	95% CI	E	E/O	95% CI	E	E/O	95% CI	E	E/O	95% CI	E	E/O	95% CI
Family history																	
1 FDR	686	18	6.98	0.39	0.25 to 0.65	5.79	0.32	0.20 to 0.54	5.36	0.30	0.19 to 0.50	10.05	0.56	0.35 to 0.94	12.14	0.67	0.43 to 1.14
2 FDRs	137	3	3.56	1.19	0.41 to 5.75	2.45	0.82	0.28 to 3.96	1.88	0.63	0.21 to 3.04	3.51	1.17	0.40 to 5.67	3.45	1.15	0.39 to 5.58
1 FDR+2 other relatives	405	13	6.87	0.53	0.31 to 0.99	10.51	0.81	0.47 to 1.52	7.82	0.60	0.35 to 1.13	11.41	0.88	0.51 to 1.65	12.74	0.98	0.57 to 1.84
OC	128	8	1.64	0.21	0.10 to 0.47	2.27	0.28	0.14 to 0.66	3.74	0.47	0.24 to 1.08	4.83	0.60	0.31 to 1.40	3.88	0.49	0.25 to 1.12
Other history	577	10	5.98	0.60	0.33 to 1.25	8.13	0.81	0.44 to 1.70	6.60	0.66	0.36 to 1.38	12.25	1.23	0.67 to 2.55	14.20	1.42	0.77 to 2.96
Menarche																	
<12 years	840	21	11.12	0.53	0.35 to 0.86	11.82	0.56	0.37 to 0.91	10.34	0.49	0.32 to 0.80	17.49	0.83	0.54 to 1.35	20.12	0.96	0.63 to 1.55
>12 years	1093	31	13.91	0.45	0.32 to 0.66	17.33	0.56	0.39 to 0.82	15.06	0.49	0.34 to 0.71	24.56	0.79	0.56 to 1.17	26.31	0.85	0.60 to 1.25
First live birth																	
<30 years	1292	28	18.00	0.64	0.44 to 0.97	19.95	0.71	0.49 to 1.07	17.16	0.61	0.42 to 0.92	25.87	0.92	0.64 to 1.39	29.28	1.05	0.72 to 1.57
>30 years or nulliparous	641	24	7.03	0.29	0.20 to 0.46	9.20	0.38	0.26 to 0.60	8.24	0.34	0.23 to 0.54	16.17	0.67	0.45 to 1.05	17.14	0.71	0.48 to 1.11

FDR, first degree relative; OC, ovarian cancer.

Πίνακας 3.17 – Σύγκριση μοντέλων, αποτελέσματα δεύτερου μέρους της έρευνας

Στους παραπάνω πίνακες βλέπουμε τα αποτελέσματα του καθενός από τα τέσσερα αυτοματοποιημένα μοντέλα όπως επίσης και ενός επιπλέον μοντέλου (στήλη Manual) που προέκυψε με υπολογισμό και καταγραφή των αποτελεσμάτων στο χέρι. Για κάθε ένα μοντέλο, και ανάλογα την κατηγορία στην οποία υπάγονται τα περιστατικά, αντιστοιχούν τρεις στήλες. Η στήλη E που δηλώνει τον αριθμό των αναμενόμενων περιστατικών καρκίνου του μαστού με βάση το συγκεκριμένο μοντέλο, η στήλη E/O που δηλώνει τον λόγο αναμενόμενων περιστατικών προς αυτά που παρατηρήθηκαν και η στήλη 95% CI που δηλώνει το 95% διάστημα εμπιστοσύνης της κάθε περίπτωσης.

Επιπλέον, για την καλύτερη εκτίμηση των μοντέλων, δημιουργήθηκαν οι καμπύλες λειτουργικού χαρακτηριστικού δείκτη (ROC) όπου φαίνεται η σχέση ευαισθησίας (sensitivity) και ειδικότητας (specificity) για όλα τα διαφορετικά μοντέλα (αύξηση της ευαισθησίας ενός μοντέλου ακολουθείται από μείωση της ειδικότητας και αντιθέτως). Στην Εικόνα 3.19 φαίνονται οι καμπύλες ROC με διαφορετικό χρώμα για το κάθε μοντέλο. Υπολογίστηκε με τη βοήθεια της μεθόδου Wilcoxon η περιοχή κάτω από την εκάστοτε καμπύλη ROC. Όσο μεγαλύτερη είναι η περιοχή κάτω από την καμπύλη τόσο πιο ακριβές είναι το μοντέλο, με δεδομένο ότι περιοχή ίση με 1.0 δηλώνει τέλειο μοντέλο ενώ περιοχή ίση με 0.5 και κάτω δηλώνει ένα κακό μοντέλο.



Εικόνα 3.19 – Καμπύλες ROC των μοντέλων

Στον Πίνακα 3.18 φαίνεται η μέση εκτίμηση κινδύνου για χρονική περίοδο 10 ετών για γυναίκες που δεν εμφάνισαν την ασθένεια καθώς και για αυτές που ανέπτυξαν καρκίνο του μαστού, με βάση το κάθε μοντέλο ξεχωριστά. Για όλα τα μοντέλα ο μέσος κίνδυνος ήταν μεγαλύτερος στις γυναίκες που εμφάνισαν καρκίνο του μαστού απ' ότι σε αυτές που δεν εμφάνισαν.

Με βάση την Εικόνα 3.19 και τον Πίνακα 3.19 εκτιμήθηκε η ακρίβεια του κάθε μοντέλου για μεμονωμένα περιστατικά. Η ανάλυση αυτή έδειξε πως το μοντέλο Tyrer-Cuzick έχει καλύτερη απόδοση, με περιοχή κάτω από την καμπύλη ROC ίση με 0.762 (95% CI 0.700 έως 0.824). Όλα τα υπόλοιπα μοντέλα είχαν περιοχή κάτω από την καμπύλη μικρότερη από αυτή του μοντέλου Tyrer-Cuzick, όμως σημαντικά μεγαλύτερη από 0.5.

Model	Breast cancer (%)		Disease free (%)		p Value
	Range	Median	Range	Median	
Gail	0.2–12.0	3.40	0.0–26.0	1.50	<0.0001
Claus	0.3–15.4	3.25	0.2–35.2	1.60	<0.0001
Ford	0.2–14.0	2.65	0.2–19.2	1.40	<0.0001
Tyrer–Cuzick	1.1–19.2	5.60	0.2–52.3	2.54	<0.0001
Manual	1.2–15.0	6.00	1.2–20.0	3.40	<0.0001

Πίνακας 3.18 – Μέση εκτίμηση κινδύνου για χρονική περίοδο 10 ετών για γυναίκες που δεν εμφάνισαν την ασθένεια καθώς και για αυτές που ανέπτυξαν καρκίνο του μαστού, για το κάθε μοντέλο ξεχωριστά

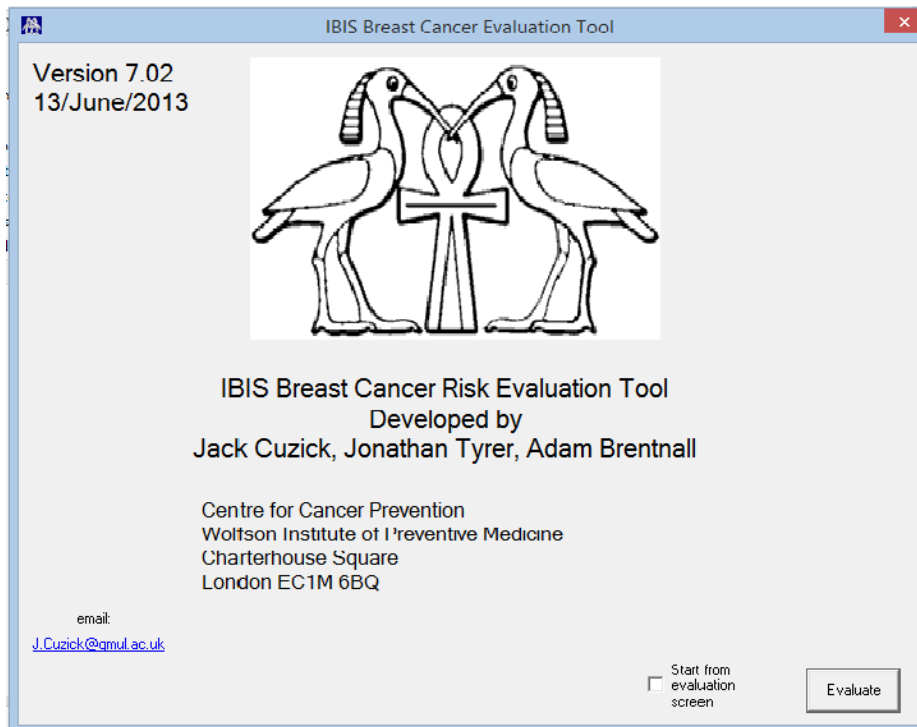
Risk assessment model	Area	Asymptotic 95% confidence interval	
		Lower bound	Upper bound
Gail	0.735	0.666	0.803
Claus	0.716	0.648	0.784
Ford	0.737	0.671	0.803
Tyrer–Cusick	0.762	0.700	0.824
Manual	0.727	0.656	0.798

Πίνακας 3.19 – Περιοχή κατω από την καμπύλη ROC και ασυμπτωτικό 95% διάστημα εμπιστοσύνης του κάθε μοντέλου

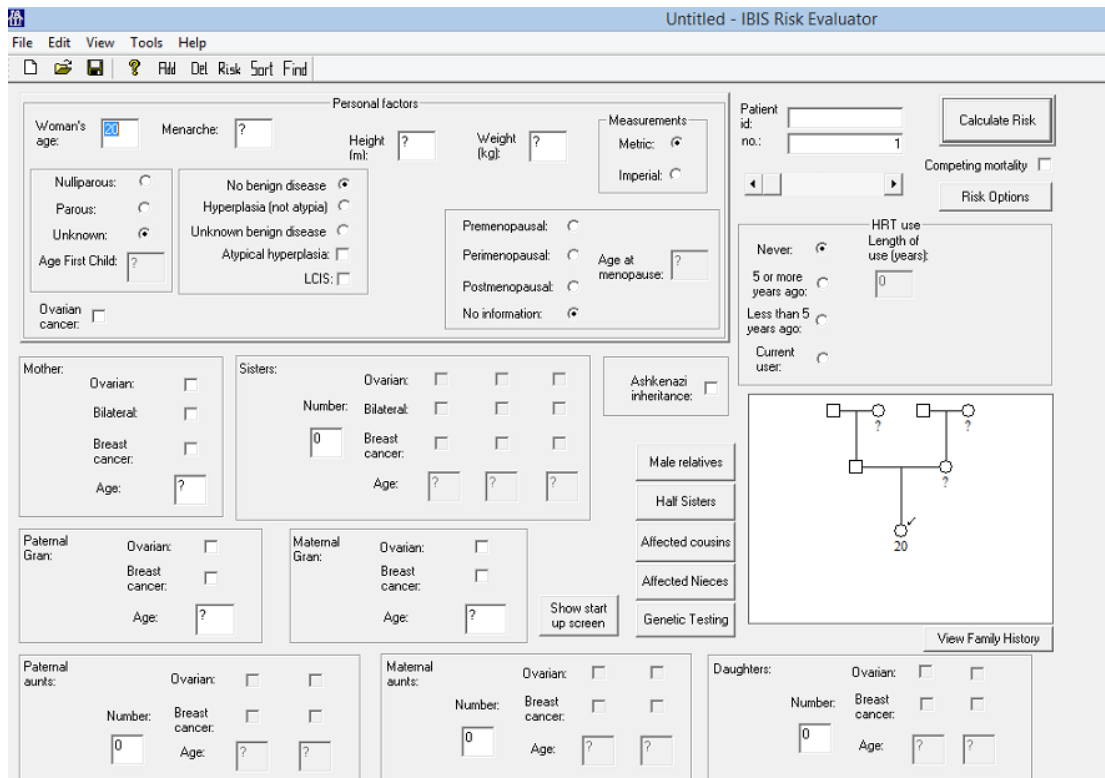
3.4.4 Παράδειγμα από την εφαρμογή

Με βάση το μοντέλο Tyrer-Cuzick δημιουργήθηκε η εφαρμογή IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool της οποίας το εκτελέσιμο αρχείο βρίσκεται στον ιστότοπο <http://www.ems-trials.org/riskevaluator/> με το οποίο μπορεί ο καθένας να την εγκαταστήσει στον προσωπικό του ηλεκτρονικό υπολογιστή. Η αρχική οθόνη της εφαρμογής φαίνεται στην Εικόνα 3.20 όπου βλέπουμε διάφορες πληροφορίες για την εφαρμογή και επίσης κάτω αριστερά την επιλογή να παραλείψουμε τις επόμενες φορές τη συγκεκριμένη οθόνη και να ξεκινάμε κατευθείαν από την «οθόνη εκτίμησης» (evaluation screen). Αν τσεκάρουμε το κουτάκι αυτό την επόμενη φορά που θα ανοίξουμε την εφαρμογή θα ξεκινήσουμε κατευθείαν από την οθόνη εκτίμησης. Πατώντας «evaluate», κάτω δεξιά, εμφανίζεται η κύρια οθόνη

της εφαρμογής (Εικόνα 3.21) όπου φαίνονται όλα τα πεδία που καλείται να συμπληρώσει ο χρήστης. Παρακάτω θα εξηγηθεί αναλυτικά κάθε πεδίο ξεχωριστά.

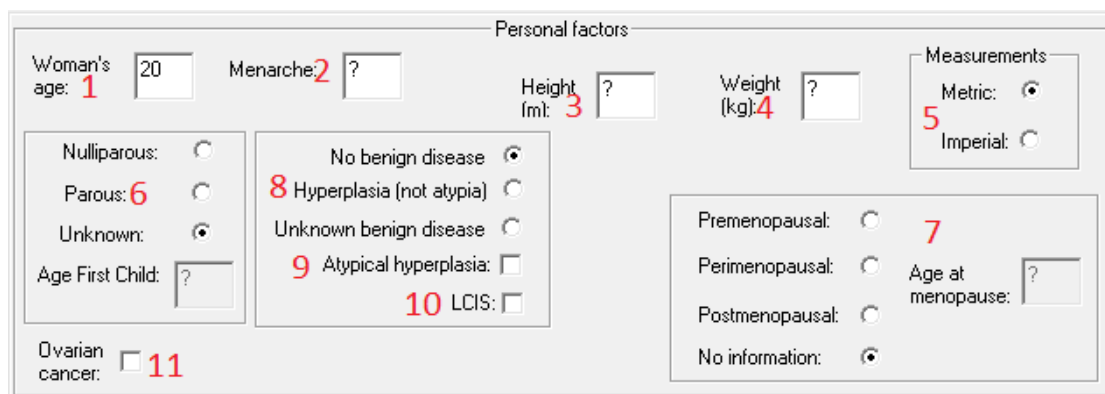


Εικόνα 3.20 – Αρχική οθόνη εφαρμογής



Εικόνα 3.21 – Κύρια οθόνη εφαρμογής

Στο πάνω αριστερά μέρος της οθόνης φαίνονται τα πεδία που πρέπει να συμπληρωθούν σε σχέση με τους προσωπικούς παράγοντες της γυναίκας. Όπως βλέπουμε στην Εικόνα 3.22, για λόγους ευκολίας, στο κάθε πεδίο έχει αντιστοιχηθεί ένας αριθμός και με βάση την αρίθμηση αυτή θα εξηγηθεί το κάθε πεδίο ξεχωριστά.



Εικόνα 3.22 – Τα πρώτα 11 πεδία προς συμπλήρωση

Αναφορικά με τα πεδία της Εικόνα 3.22 έχουμε:

- 1: Η ηλικία της γυναίκας.
- 2: Η ηλικία εμμηναρχής.
- 3: Το ύψος της γυναίκας.
- 4: Το βάρος της γυναίκας.
- 5: Τα μεγέθη με βάση τα οποία θα συμπληρώσουμε τα 3 και 4.
- 6: Αν η γυναίκα έχει τεκνοποιήσει και αν ναι τι ηλικία είχε.
- 7: Σε τι κατάσταση βρίσκεται η γυναίκα σε σχέση με την εμμηνόπαυση και αν βρίσκεται στη μετεμμηνόπαυση σε ποια ηλικία σταμάτησε η έμμηνος ρύση.
- 8: Στο πεδίο αυτό ο χρήστης πρέπει να επιλέξει ανάλογα με το ιστορικό καλοήθους καρκίνου είτε ότι δεν υπάρχει ιστορικό (no benign disease) είτε ιστορικό μη άτυπης υπερπλασίας (Hyperplasia) είτε άγνωστο ιστορικό καλοήθους καρκίνου (Unknown benign disease) στην περίπτωση που δεν γνωρίζει το ιστορικό.
- 9: Ιστορικό άτυπης υπερπλασίας.
- 10: Ιστορικό LCIS.
- 11: Ιστορικό καρκίνου των ωθηκών.

Στη συνέχεια ακολουθούν τα πεδία σε σχέση με το οικογενειακό ιστορικό της γυναίκας (Εικόνα 3.23).

The screenshot shows a web-based form for entering family history data. It includes sections for Mother (12), Sisters (13), Paternal Gran (15), Maternal Gran (16), Paternal aunts (17), Maternal aunts (18), and Daughters (19). Each section has checkboxes for Ovarian and Breast cancer, and input fields for Number and Age. A central panel (20) has buttons for 'Male relatives', 'Half Sisters', 'Affected cousins', 'Affected Nieces', and 'Genetic Testing'. A pedigree chart (21) is on the right, showing a family tree with a highlighted individual. A 'View Family History' button is at the bottom right of the chart area.

Εικόνα 3.23 – Τα υπόλοιπα πεδία προς συμπλήρωση, 12-21

Αναφορικά με τα πεδία της Εικόνα 3.23 έχουμε:

12: Το ιστορικό της μητέρας της γυναίκας σε σχέση με την εμφάνιση καρκίνου των ωθηκών, καρκίνου του μαστού και κατά πόσον ήταν αμφίπλευρος καθώς και η ηλικία της

13: Ο αριθμός αδελφών θηλυκού γένους της γυναίκας και αντίστοιχα πεδία ιστορικού της κάθε μίας όπως αυτά στο πεδίο 12 όπως επίσης και η ηλικία τους

14: Τυχόν καταγωγή Ασκενάζι

15: Το ιστορικό της γιαγιάς της μητέρας από τη μεριά του πατέρα της με πεδία αντίστοιχα με αυτά του 12 όπως επίσης και η ηλικία της

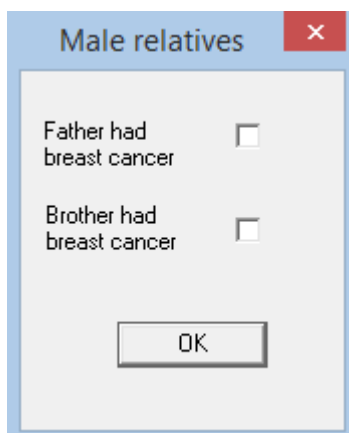
16: Το ιστορικό της γιαγιάς της γυναίκας από τη μεριά της μητέρας της με πεδία αντίστοιχα με αυτά του 12 όπως επίσης και η ηλικία της

17: Ο αριθμός θείων θηλυκού γένους της γυναίκας από τη μεριά του πατέρα και το ιστορικό της κάθε μίας με αντίστοιχα πεδία όπως αυτά του 12 όπως επίσης και η ηλικία τους

18: Ο αριθμός θείων θηλυκού γένους της γυναίκας από τη μεριά της μητέρας και το ιστορικό της κάθε μίας με αντίστοιχα πεδία όπως αυτά του 12 όπως επίσης και η ηλικία τους

19: Ο αριθμός κορών της γυναίκας και το ιστορικό της κάθε μίας με πεδία αντίστοιχα με αυτά του 12 όπως επίσης και η ηλικία τους

Στον αριθμό 20 αντιστοιχούν 4 κουμπιά. Πατώντας το κουμπί «Male relatives» εμφανίζεται ένα παράθυρο (Εικόνα 3.24) που έχει να κάνει με το αν ο πατέρας της γυναίκας ή κάποιος αδελφός της έχει ιστορικό καρκίνου του μαστού.



Εικόνα 3.24 – Παράθυρο για «Male relatives»

Πατώντας το κουμπί «Half Sisters» εμφανίζεται ένα παράθυρο που έχει να κάνει με τις ετεροθαλείς αδελφές τις γυναίκες (Εικόνα 3.25), αν υπάρχουν, είτε από τη μεριά του πατέρα είτε από τη μεριά της μητέρας όπου ο χρήστης καλείται να συμπληρώσει την ηλικία της κάθε αδελφής και το αν έχει ιστορικό καρκίνου του μαστού.

Half-sisters data

OK

Father's side

No. of paternal half-sisters: 0

Breast cancer:

Age: ? ?

Mother's side

No. of maternal half-sisters: 0

Breast cancer:

Age: ? ?

Εικόνα 3.25 – Παράθυρο για «Half Sisters»

Τα κουμπιά «Affected Cousins» και «Affected Nieces» αφορούν τις ξαδέρφες και τις ανιψιές της γυναίκας και το κατά πόσον έχουν ιστορικό καρκίνου του μαστού όπως επίσης και τις ηλικίες τους. Παρακάτω φαίνονται τα παράθυρα που ανοίγουν όταν πατήσουμε τα παραπάνω κουμπιά.

X

Cousin data

OK

Paternal cousins

No. of paternal aunts: <input type="text" value="0"/>	Aunt 1:	<input type="checkbox"/>	No. of daughters <input type="text" value="0"/>	Breast cancer <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	No. of daughters: <input type="text" value="0"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Age	<input type="text" value="?"/>	<input type="text" value="?"/>				<input type="text" value="?"/>	<input type="text" value="?"/>
	Aunt 2:	<input type="checkbox"/>	No. of daughters <input type="text" value="0"/>	Breast cancer <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
				Age	<input type="text" value="?"/>	<input type="text" value="?"/>		

Maternal cousins

No. of maternal aunts: <input type="text" value="0"/>	Aunt 1:	<input type="checkbox"/>	No. of daughters <input type="text" value="0"/>	Breast cancer <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	No. of daughters: <input type="text" value="0"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Age	<input type="text" value="?"/>	<input type="text" value="?"/>				<input type="text" value="?"/>	<input type="text" value="?"/>
	Aunt 2:	<input type="checkbox"/>	No. of daughters <input type="text" value="0"/>	Breast cancer <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
				Age	<input type="text" value="?"/>	<input type="text" value="?"/>		

Εικόνα 3.26 – Παράθυρο για «Affected Cousins»

X

Niece data

OK

Number of sisters: <input type="text" value="0"/>	Sister 1:	<input type="checkbox"/>	Sister 2:	<input type="checkbox"/>	Sister 3:	<input type="checkbox"/>	Brother: <input type="text" value="0"/>
		<input type="text" value="?"/>		<input type="text" value="?"/>		<input type="text" value="?"/>	
Number of daughters with breast cancer: <input type="text" value="0"/>		<input type="text" value="0"/>		<input type="text" value="0"/>		<input type="text" value="0"/>	
		<input type="text" value="?"/>		<input type="text" value="?"/>		<input type="text" value="?"/>	<input type="text" value="?"/>
Ages affected: <input type="text" value="?"/>		<input type="text" value="?"/>		<input type="text" value="?"/>		<input type="text" value="?"/>	<input type="text" value="?"/>
		<input type="text" value="?"/>		<input type="text" value="?"/>		<input type="text" value="?"/>	<input type="text" value="?"/>

Εικόνα 3.27 – Παράθυρο για «Affected Nieces»

Το κουμπί «Genetic Testing» αναφέρεται στο αν έχει γίνει γενετικός έλεγχος της γυναίκας και των συγγενών της σε σχέση με τα γονίδια BRCA1 και BRCA2 (Εικόνα 3.28).

The screenshot shows a window titled "Genetic testing results" with an "OK" button in the top right corner. The window contains several sections for entering test results for different family members, each with radio buttons for "No test", "Negative", "BRCA1", and "BRCA2".

- Individual:** No test (selected), Negative, BRCA1, BRCA2.
- Paternal gran:** No test (selected), Negative, BRCA1, BRCA2.
- Maternal gran:** No test (selected), Negative, BRCA1, BRCA2.
- Paternal aunts:**
 - Paternal aunt 1: No test (selected), Negative, BRCA1, BRCA2.
 - Paternal aunt 2: No test (selected), Negative, BRCA1, BRCA2.
- Maternal aunts:**
 - Maternal aunt 1: No test (selected), Negative, BRCA1, BRCA2.
 - Maternal aunt 2: No test (selected), Negative, BRCA1, BRCA2.
- Father:** No test (selected), Negative, BRCA1, BRCA2.
- Sisters:**
 - Sister 1: No test (selected), Negative, BRCA1, BRCA2.
 - Sister 2: No test (selected), Negative, BRCA1, BRCA2.
 - Sister 3: No test (selected), Negative, BRCA1, BRCA2.
- Mother:** No test (selected), Negative, BRCA1, BRCA2.
- Daughters:**
 - Daughter 1: No test (selected), Negative, BRCA1, BRCA2.
 - Daughter 2: No test (selected), Negative, BRCA1, BRCA2.

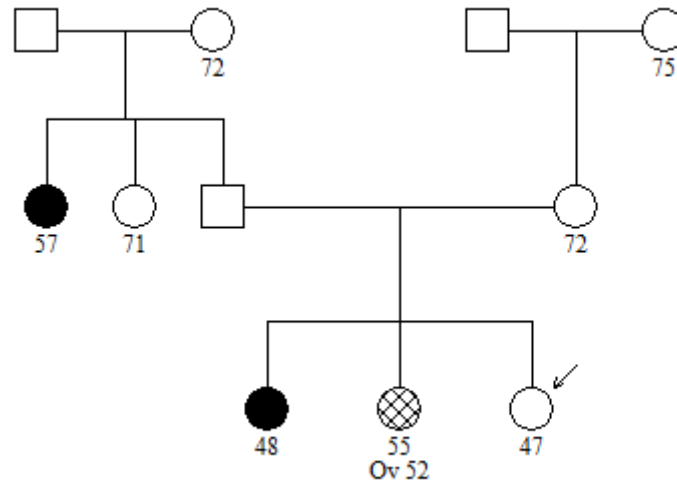
Εικόνα 3.28 – Παράθυρο για «Genetic Testing»

Ο αριθμός 21 δείχνει το γενεαλογικό δέντρο που δημιουργείται εφόσον συμπληρώσουμε τα παραπάνω πεδία και χρησιμοποιώντας το κουμπί «View Family History» μπορούμε να δούμε το συγκεκριμένο δέντρο σε ξεχωριστό παράθυρο όπως επίσης και να το εκτυπώσουμε.

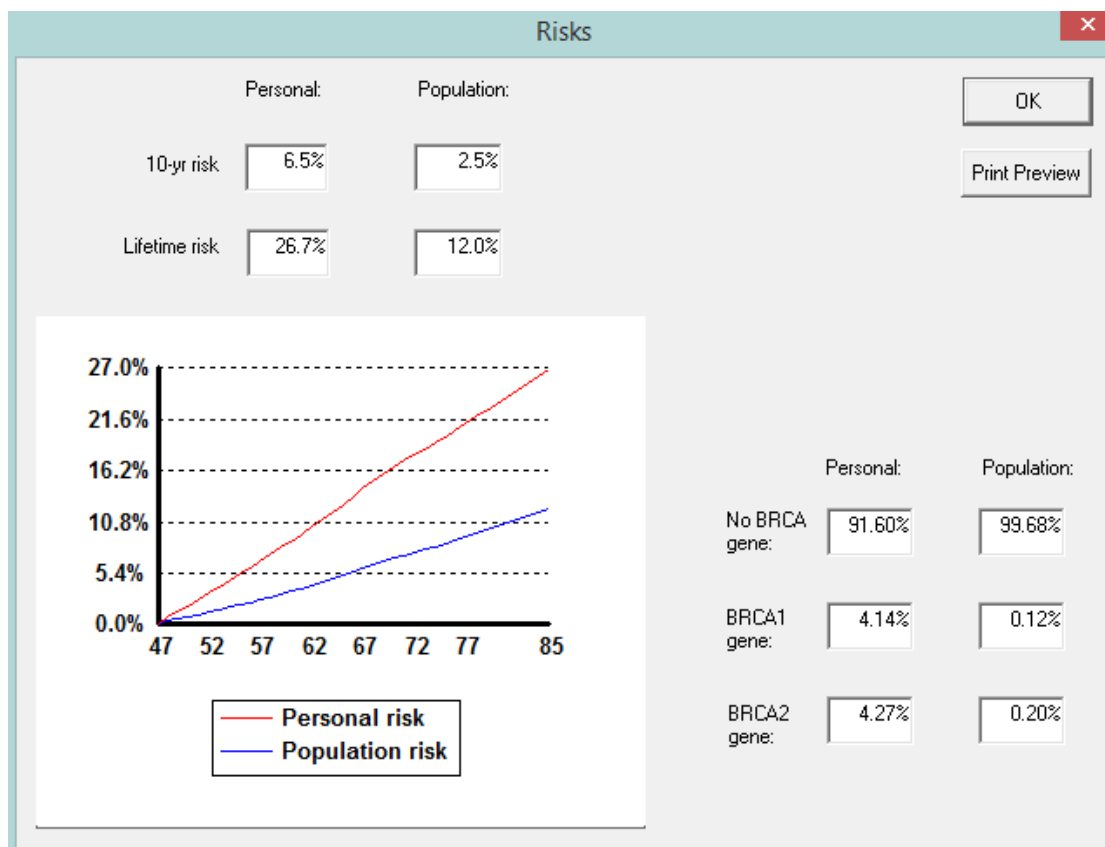
Στην Εικόνα 3.21 πάνω δεξιά βλέπουμε το πεδίο σε σχέση με τον κωδικό αναγνώρισης του ασθενούς και το πεδίο σε σχέση με το ιστορικό χρήσης ορμονών της γυναίκας. Ακόμα παρατηρούμε το κουμπί «Calculate Risk» που μας υπολογίζει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού μιας γυναίκας με τα χαρακτηριστικά που συμπληρώσαμε καθώς επίσης και την πιθανότητα η γυναίκα αυτή να είναι φορέας ενός των γονιδίων BRCA1 και BRCA2.

Έστω τώρα, μία γυναίκα 47 ετών με ηλικία εμμηναρχής 12 ετών, ύψος 1.64 μέτρα και βάρος 59 κιλά η οποία έχει τεκνοποιήσει για πρώτη φορά σε ηλικία 24 ετών. Έχει δύο αδελφές ηλικίας 48 και 55 ετών εκ των οποίων η μικρότερη έχει ιστορικό καρκίνου του μαστού και η μεγαλύτερη ιστορικό καρκίνου της μήτρας. Έχει επίσης, δύο θείες από τη μεριά του πατέρα της 57 και 71 ετών εκ των οποίων η μικρότερη έχει ιστορικό καρκίνου του μαστού. Το γενεαλογικό της δέντρο φαίνεται

στην Εικόνα 3.29. Στην Εικόνα 3.30 φαίνονται οι προσωπικοί της κίνδυνοι σε σχέση με τους κινδύνους του γενικού πληθυσμού.



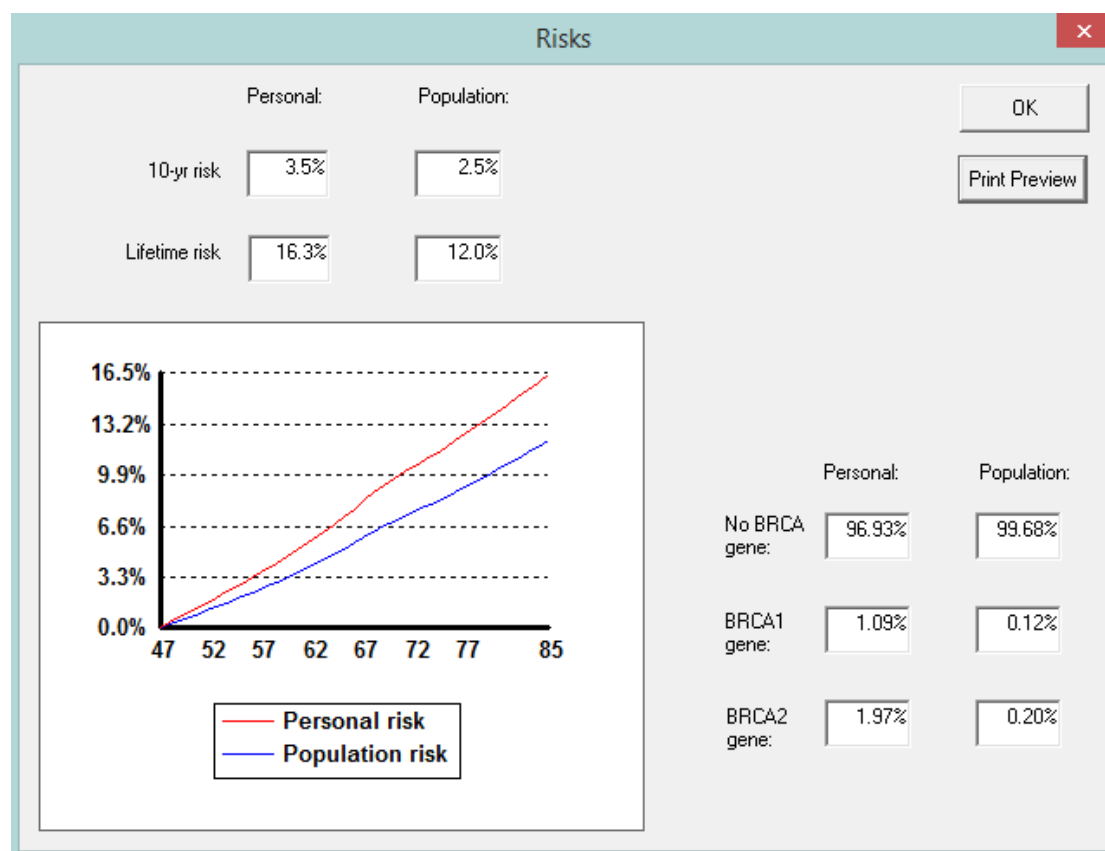
Εικόνα 3.29 – Γενεαλογικό δέντρο της γυναίκας του παραδείγματος



Εικόνα 3.30 – Αποτελέσματα της εφαρμογής για τη συγκεκριμένη γυναίκα

Παρατηρούμε πως ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού της συγκεκριμένης γυναίκας είναι αυξημένος σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό τόσο στα επόμενα 10 έτη (6.5% έναντι 2.5%) όσο και στη διάρκεια της ζωής της (26.7% έναντι 12.0%). Παρατηρούμε επίσης πως η πιθανότητα να είναι φορέας των γονιδίων BRCA1 και BRCA2 είναι 4.14% και 4.27% αντίστοιχα έναντι 0.12% και 0.20% που είναι οι τιμές για τον υπόλοιπο πληθυσμό.

Αν θεωρήσουμε την ίδια γυναίκα, αυτή τη φορά όμως η μικρότερη αδελφή της δεν θα έχει ιστορικό καρκίνου του μαστού, οι προσωπικοί της κίνδυνοι μειώνονται σημαντικά όπως φαίνεται στην Εικόνα 3.31.



Εικόνα 3.31 – Αποτελέσματα της εφαρμογής για τη γυναίκα του δεύτερου παραδείγματος

Επιστρέφοντας στο αρχικό παράδειγμα (Εικόνα 3.30) και βάζοντας τις δύο θείες στη μεριά της μητέρας αντί του πατέρα παρατηρούμε πως ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού για αυτή τη γυναίκα παραμένει ίδιος όμως οι πιθανότητες να είναι φορέας των γονιδίων BRCA1 και BRCA2 μειώνονται, έχοντας τιμές 2.88% και 3.53% αντίστοιχα. Στο ίδιο παράδειγμα αν θεωρήσουμε πως η γυναίκα δεν έχει τεκνοποιήσει ή τεκνοποίησε για πρώτη φορά σε ηλικία 30 ετών οι κίνδυνοι αυξάνουν σημαντικά. Στην πρώτη περίπτωση γίνονται 8.5% και 33.6% για τα επόμενα 10 έτη και για όλη τη διάρκεια της ζωής της αντίστοιχα. Ενώ στη δεύτερη περίπτωση γίνονται 8.4% και 33.3%.

3.5 Εφαρμογή διάγνωσης καρκίνου του μαστού σε πρώιμο στάδιο με τη χρήση δεδομένων από παρακέντηση λεπτής βελόνας

3.5.1 Εισαγωγή

Πρόκειται για μία πρωτότυπη εφαρμογή από την άποψη της τοποθεσίας της. Η εφαρμογή είναι διαδικτυακή και προσβάσιμη από τον οποιονδήποτε μέσω του ιστότοπού της [28], όμως δεν βρίσκεται σε κάποιο διακομιστή. Είναι εξ ολοκλήρου τοποθετημένη στην πλατφόρμα Cloud της Google μέσω του Google App Engine. Σκοπός της εφαρμογής είναι η έγκυρη διάγνωση του καρκίνου του μαστού με τη χρήση δεδομένων από παρακέντηση λεπτής βελόνας και την εκτίμηση των δεδομένων αυτών με τη βοήθεια τεχνητών νευρωνικών δικτύων (ANNs).

Στο σημείο αυτό πρέπει να αναφερθούμε περιληπτικά στην εξέταση λεπτής βελόνας (FNA). Κατά την εξέταση αυτή ο γιατρός εντοπίζει τον όγκο με ψηλάφηση της περιοχής, τον κρατά σταθερό και με τη βοήθεια μίας λεπτής βελόνας εξάγει κύτταρα από διάφορα σημεία της αλλοίωσης, προκειμένου το δείγμα να είναι αντιπροσωπευτικό του συνόλου της βλάβης. Έπειτα το κυτταρικό υλικό που αναρροφάται, επιστρώνεται σε πλακίδια, τα οποία χρωματίζονται με ταχεία χρώση και είναι έτοιμα για μικροσκόπηση. Η FNA είναι ελάχιστα επεμβατική, ταχεία και οικονομική. Όμως δεν προτιμάται διότι τις περισσότερες φορές είναι αναποτελεσματική στο κατά πόσο ένας όγκος είναι καλοήθης ή κακοήθης οπότε οι γιατροί καταλήγουν σε μία πιο επεμβατική εξέταση.

Προκειμένου λοιπόν να αποφευχθούν οι δύσκολες, ενίοτε, σημαντικά επεμβατικές διαδικασίες και να βοηθηθούν οι γιατροί στην σωστή εκτίμηση των αποτελεσμάτων των FNAs δημιουργήθηκε η παραπάνω εφαρμογή. Το ερευνητικό σχέδιο πάνω στο οποίο βασίστηκε και οποιαδήποτε λεπτομέρεια περί της εφαρμογής βρίσκονται στο [29]. Με βάση τις πληροφορίες αυτές θα παρουσιάσουμε παρακάτω αναλυτικά την εφαρμογή.

3.5.2 Ανάπτυξη της εφαρμογής

Η παραπάνω εφαρμογή είναι απλή στη χρήση της και μπορεί ο καθένας να έχει πρόσβαση σε αυτή (δωρεάν) μέσω του ιστότοπου <https://cloud4cancer.appspot.com/>. Η εφαρμογή βασίζεται σε ένα τεχνητό νευρωνικό δίκτυο πρόσθιας τροφοδότησης. Το δίκτυο αυτό κατασκευάστηκε χρησιμοποιώντας Java. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν προέρχονται από έρευνα του πανεπιστημίου «University of Wisconsin Hospitals» [30]. Υπό την

επίβλεψη του Dr. William Wolberg, πάρθηκαν δείγματα των όγκων του μαστού 699 ασθενών με τη μέθοδο παρακέντησης λεπτής βελόνας. Έπειτα οι γιατροί διαβάθμισαν τα διαφορετικά χαρακτηριστικά των κυττάρων με κλίμακα από το ένα έως το δέκα, όπου το ένα είναι ενδεικτικό καλοήθους μάζας και το δέκα ενδεικτικό κακοήθους όγκου. Η διαβάθμιση αυτή έγινε πριν προσδιοριστεί σαφώς η διάγνωση του εκάστοτε όγκου.

Η υπόθεση, πάνω στην οποία βασίστηκε η ανάπτυξη της εφαρμογής αυτής είναι πως ένα ειδικά κατασκευασμένο νευρωνικό δίκτυο το οποίο θα είναι άριστα συντονισμένο να δίνει ειδικό βάρος στα ψευδώς αρνητικά και να τα θεωρεί μεγαλύτερης σημασίας αρνητικά, θα βελτιώσει τα διαγνωστικά αποτελέσματα για τον καρκίνο του μαστού. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκε μια τροποποιημένη σιγμοειδής συνάρτηση (Εικόνα 3.32).



Εικόνα 3.32 – Γραφική αναπαράσταση της τροποποιημένης σιγμοειδούς συνάρτησης των νευρώνων

Στο σημείο αυτό, προκειμένου να κατανοηθεί καλύτερα η εφαρμογή αλλά και τα παρακάτω, θα εξηγηθούν αναλυτικά οι 9 είσοδοι των δικτύων και συνεπώς και της εφαρμογής. Οι είσοδοι αυτές αντιστοιχούν σε 9 διαφορετικά χαρακτηριστικά των κυττάρων που πάρθηκαν με τη μέθοδο της λεπτής βελόνας. Στην Εικόνα 3.33 φαίνονται τα εν λόγω χαρακτηριστικά.

INPUT	DESCRIPTION
Clump Thickness	Assesses if cells are mono- or multi-layered.
Uniformity of Cell Size	Evaluates the consistency in size of the cells in the sample.
Uniformity of Cell Shape	Estimates the equality of cell shapes and identifies marginal variances.
Marginal Adhesion	Quantifies how much cells on the outside of the epithelial tend to stick together.
Single Epithelial Cell Size	Relates to cell uniformity, determines if epithelial cells are significantly enlarged.
Bare Nuclei	Calculates the proportion of the number of cells not surrounded by cytoplasm to those that are.
Bland Chromatin	Rates the uniform "texture" of the nucleus in a range from fine to coarse.
Normal Nucleoli	Determines whether the nucleoli are small and barely visible or larger, more visible, and more plentiful.
Mitoses	Describes the level of mitotic (cell reproduction) activity.

Εικόνα 3.33 – Χαρακτηριστικά εισόδου

Όπου:

Clump Thickness (Πάχος Όγκου): Αξιολογεί αν τα κύτταρα είναι ενός ή πολλών επιπέδων.

Uniformity of Cell Size (Ομοιομορφία μεγέθους κυττάρου): Εκτιμά τη συνέπεια σε μέγεθος των κυττάρων του δείγματος.

Uniformity of Cell Shape (Ομοιομορφία σχήματος κυττάρου): Εκτιμά την ομοιότητα των σχημάτων των κυττάρων και αναγνωρίζει οριακές αποκλίσεις.

Marginal Adhesion (Περιθωριακή προσκόλληση): Προσδιορίζει πόσα κύτταρα στο εξωτερικό του επιθηλίου τείνουν να κολλούν μεταξύ τους.

Single Epithelial Cell Size (Μέγεθος κυττάρων ενός επιθηλίου): Σχετίζεται με την ομοιομορφία των κυττάρων, καθορίζει αν τα επιθηλιακά κύτταρα είναι σημαντικά διογκωμένα.

Bare Nuclei (Γυμνοί πυρήνες): Υπολογίζει την αναλογία του αριθμού των κυττάρων που δεν περιβάλλονται από κυτταρόπλασμα με αυτά που περιβάλλονται.

Bland Chromatin: Αξιολογεί την ενιαία «υφή» του πυρήνα σε εύρος από καλό έως τραχύ.

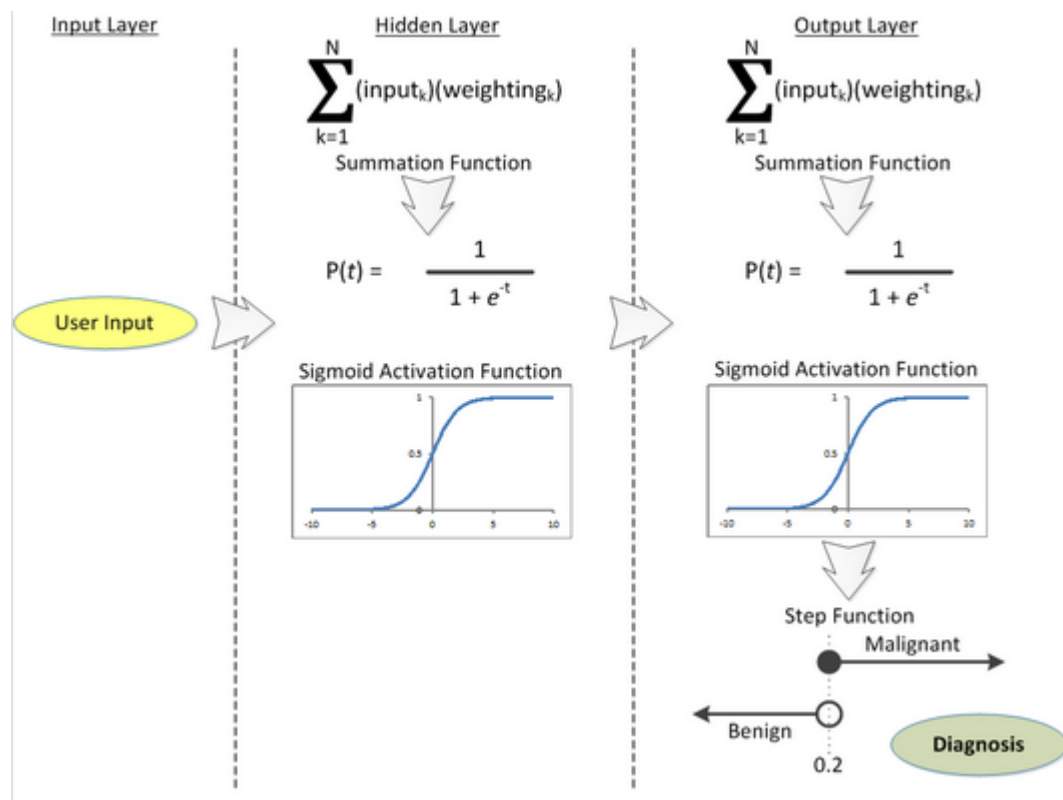
Normal Nucleoli (Κανονικότητα πυρηνίσκου): Καθορίζει αν οι πυρηνίσκοι είναι μικροί και με δυσκολία ορατοί ή μεγαλύτεροι πιο ορατοί και πιο γεμάτοι.

Mitoses (Μίτωση): Περιγράφει το επίπεδο μιτωτικής δραστηριότητας.

Στη συνέχεια, θα παρουσιαστούν τα βήματα που ακολουθήθηκαν για τη δημιουργία του ειδικά σχεδιασμένου νευρωνικού δικτύου.

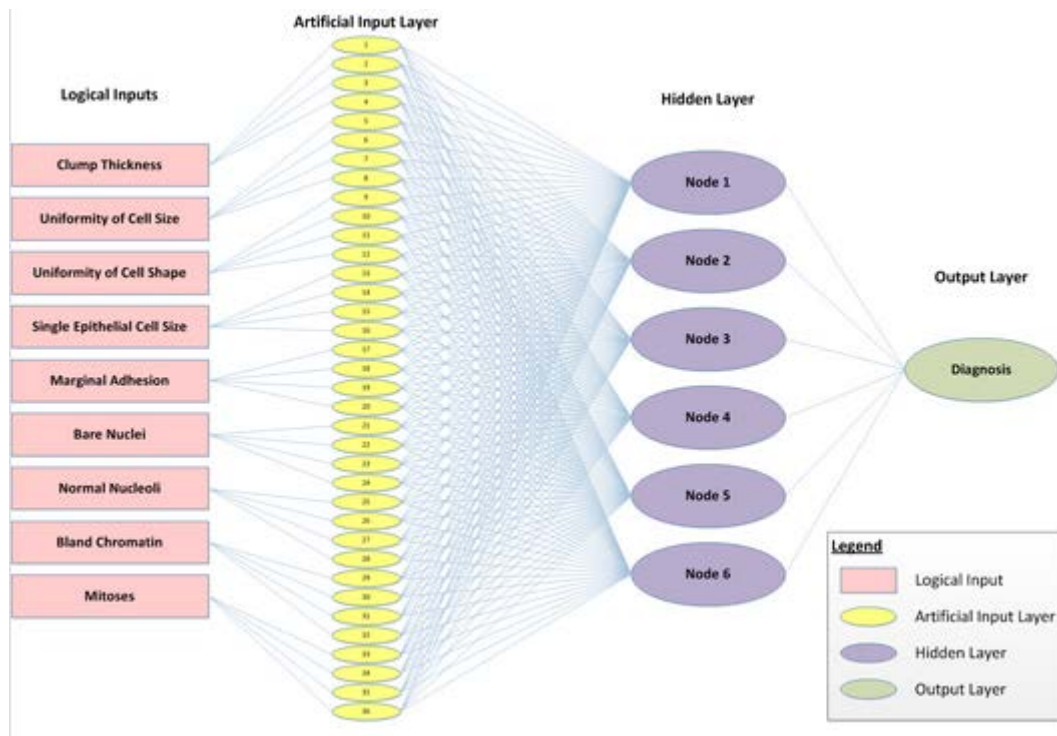
Αρχικά έγινε ο σχεδιασμός του ψευδοκώδικα λαμβάνοντας υπόψη τα παρακάτω αλγοριθμικά στοιχεία (Εικόνα 3.34):

1. Τεχνητό επίπεδο εισόδου. Μετατροπή των εισόδων σε δυαδικές με σκοπό την αναπαράσταση λειτουργίας των νευρώνων (on/off).
2. Σιγμοειδής συνάρτηση (Sigmoid Function).
3. Προσθετική συνάρτηση (Summation Function). Διάδοση των «ερεθισμάτων» των νευρώνων στο δίκτυο.
4. Βηματική συνάρτηση. Ενσωμάτωση του «βάρους» της κακοήθειας.
5. Αναποτελεσματική εκτίμηση. Εκτίμηση με τη χρήση πολλαπλών ανεξάρτητα εκπαιδευμένων νευρωνικών δικτύων.



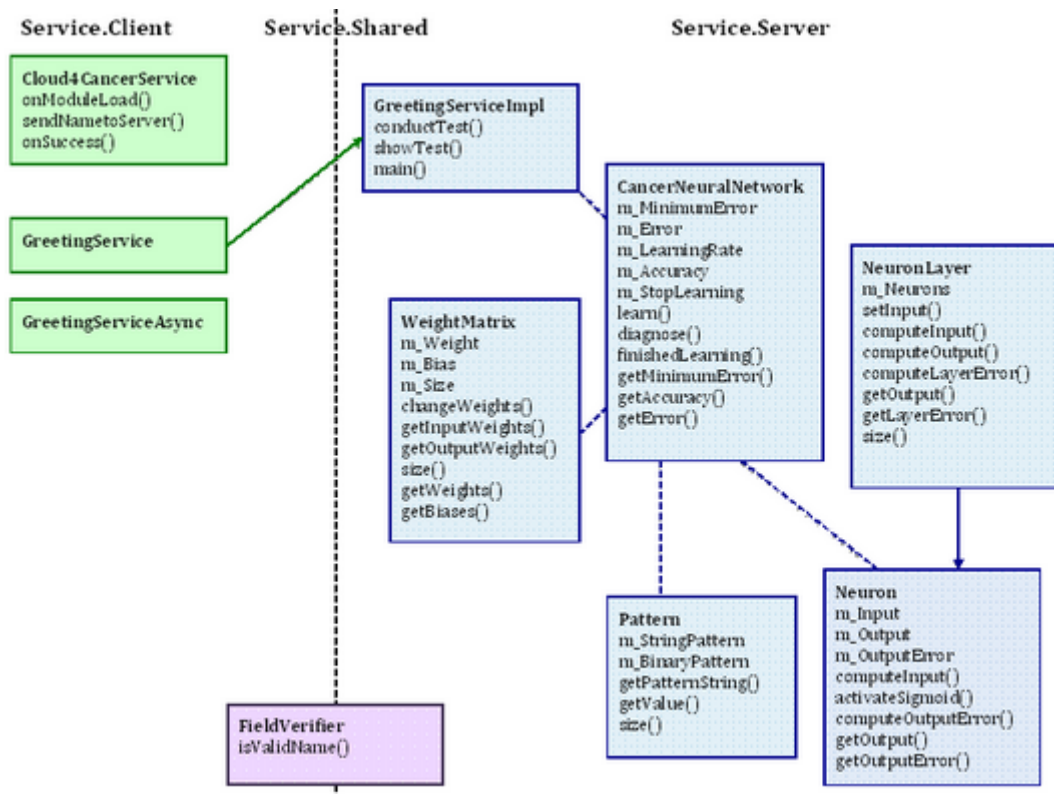
Εικόνα 3.34 – Σχηματική αναπαράσταση του ψευδοκώδικα

Στο επόμενο στάδιο ορίστηκε ένα μοντέλο νευρωνικού δικτύου με ένα κρυμμένο επίπεδο όπως φαίνεται στην Εικόνα 3.35.



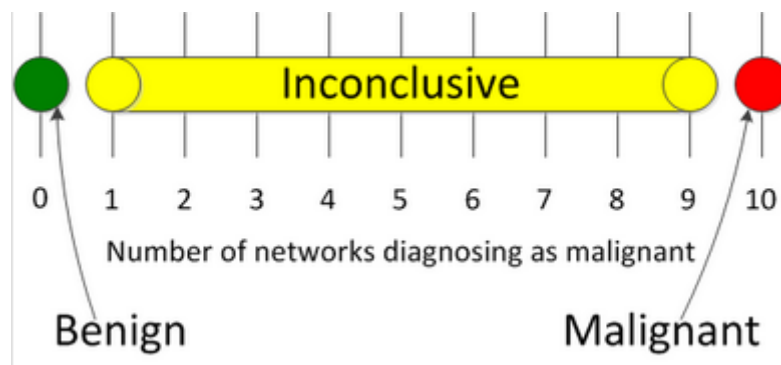
Εικόνα 3.35 – Μοντέλο του νευρωνικού δικτύου

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, όπως επίσης και το ότι τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα πρέπει να είναι μεγαλύτερης σημασίας, υλοποιήθηκε το νευρωνικό δίκτυο σε Java (Εικόνα 3.36).



Εικόνα 3.36 – Νευρωνικό δίκτυο σε Java

Τέλος, εφαρμόστηκε κατάλληλη λογική έτσι ώστε το δίκτυο να μπορεί να προσδιορίζει ποιοι όγκοι είναι αναποτελεσματικοί, όπως φαίνεται στην Εικόνα 3.37.



Εικόνα 3.37 – Τρόπος προσδιορισμού αναποτελεσματικών όγκων

3.5.3 Αποτελέσματα και σύγκριση

Το νευρωνικό δίκτυο που σχεδιάστηκε στα πλαίσια της εφαρμογής αυτής, συγκρίθηκε με 3 παρόμοια εμπορικά νευρωνικά δίκτυα. Στον Πίνακα 3.20 φαίνονται τα αποτελέσματα των τριών εμπορικών νευρωνικών δικτύων όσον αφορά το ποσοστό επιτυχίας τους σε κάθε μία από τις 10 διαφορετικές δοκιμές (εφαρμογή 10-fold cross validation). Όπως βλέπουμε τα δύο πρώτα εμφανίζουν μια συνεπή επιτυχία ενώ το τρίτο μία ασυνεπή.

	Trial 1	Trial 2	Trial 3	Trial 4	Trial 5	Trial 6	Trial 7	Trial 8	Trial 9	Trial 10
Network 1	97.14%	95.71%	100%	97.14%	97.14%	98.57%	95.71%	97.14%	97.14%	97.14%
Network 2	97.14%	94.29%	97.14%	97.14%	100%	94.29%	94.29%	91.43%	95.71%	100%
Network 3	95.28%	79.89%	91.43%	96.15%	99.12%	96.15%	91.43%	95.28%	84.62%	90.55%

Πίνακας 3.20 – Ποσοστά επιτυχίας νευρωνικών δικτύων του εμπορίου

Στον Πίνακα 3.21 φαίνονται τα λεπτομερή αποτελέσματα για το πρώτο νευρωνικό (Network 1) το οποίο εμφανίζει και την μεγαλύτερη επιτυχία. Με εξαίρεση τις πρώτες δύο δοκιμές παρατηρούμε πως τα αποτελέσματα σε σχέση με την ευαισθησία και την ειδικότητα είναι αρκετά ικανοποιητικά.

	Trial 1	Trial 2	Trial 3	Trial 4	Trial 5	Trial 6	Trial 7	Trial 8	Trial 9	Trial 10
Malignant True Positive	21	24	21	25	30	26	26	19	22	30
Malignant False Positive	0	0	0	2	0	0	2	1	1	0
Malignant False Negative	2	3	0	0	2	1	1	1	1	2
Sensitivity	91.3%	88.89%	100%	100%	93.75%	96.3%	96.3%	95%	95.65%	93.75%
Specificity	100%	100%	100%	95.56%	100%	100%	95.35%	98%	97.87%	100%
PPV	91.3%	88.89%	100%	100%	100%	100%	92.86%	95%	95.65%	100%
NPV	95.92%	93.48%	100%	92.59%	95%	97.73%	97.62%	98%	97.87%	95%
Efficiency	97.14%	95.71%	100%	100%	97.14%	98.57%	95.71%	97.14%	97.14%	97.14%

Πίνακας 3.21 – Λεπτομερή αποτελέσματα του καλύτερου εμπορικού νευρωνικού δικτύου

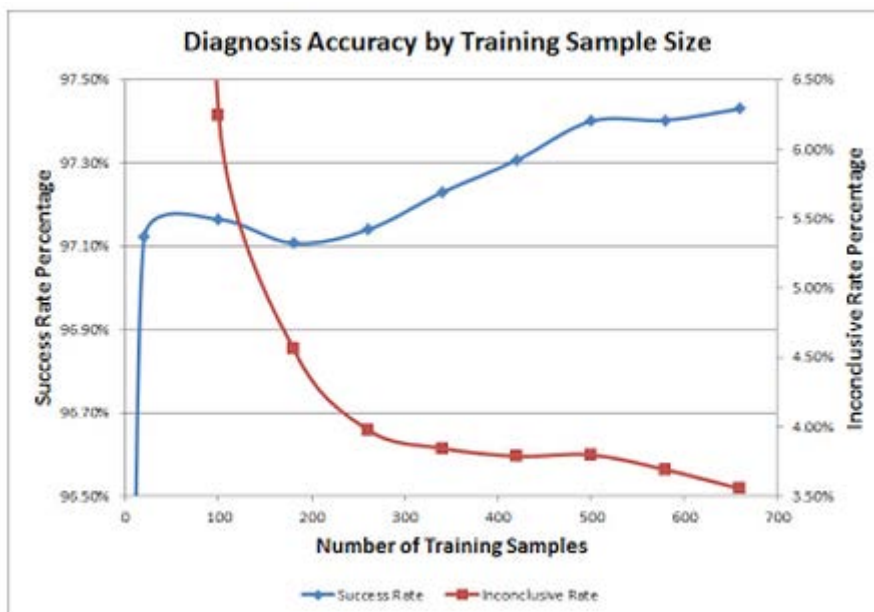
Σε σχέση με τα εμπορικά νευρωνικά δίκτυα, η απόδοση του νευρωνικού δικτύου της εφαρμογής αυτής ήταν 97.41% και η ευαισθησία σε σχέση με την κακοήθεια 99.11%. Στην Εικόνα 3.38 βλέπουμε τα τελικά αποτελέσματα απόδοσης για το συγκεκριμένο δίκτυο, από τα οποία γίνεται προφανές ότι το δωρεάν αυτό εργαλείο παρουσιάζει σημαντικά καλύτερη απόδοση συγκριτικά με τα αντίστοιχα του εμπορίου.

		Actual Results for Malignancy		
		Positive	Negative	
Test Outcome	Positive	True Positive 222	False Positive 15	Positive Predictive Value 93.67%
	Inconclusive	Inconclusive 14	Inconclusive 11	Inconclusive Rate 3.67%
	Negative	False Negative 2	True Negative 417	Negative Predictive Value 99.52%
		Sensitivity 99.11%	Specificity 96.53%	

4.97%
from commercial

Εικόνα 3.38 – Αποτελέσματα του ειδικά σχεδιασμένου νευρωνικού δικτύου

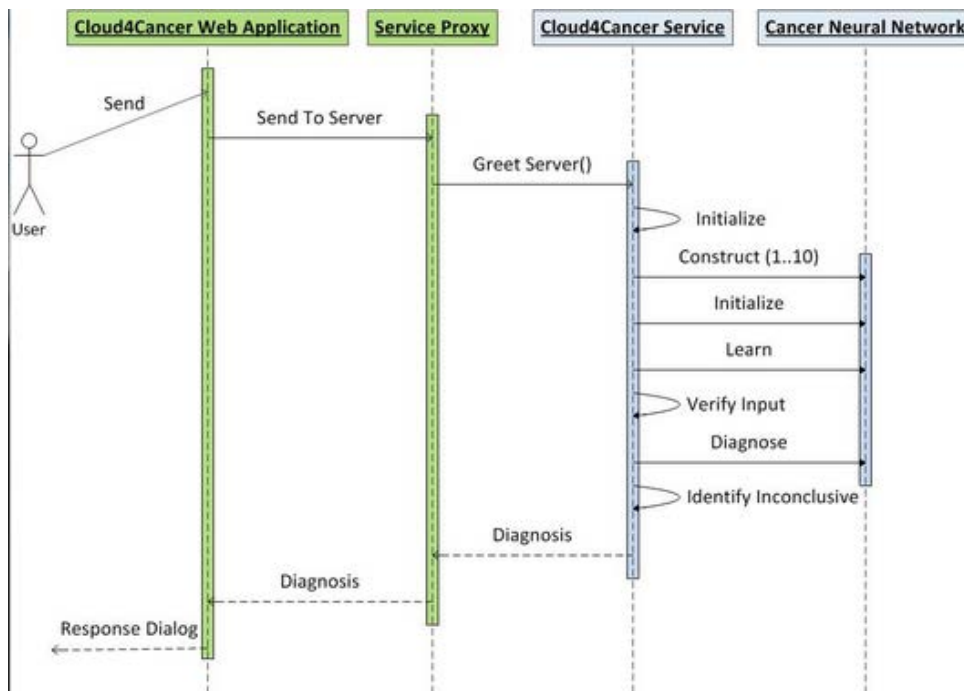
Η ακρίβεια πρόβλεψης του δικτύου αυξάνεται και ο δείκτης αναποτελεσματικότητας μειώνεται όσο αυξάνεται ο αριθμός των δειγμάτων. Η ευαισθησία 99.11% επιτυγχάνεται με τη χρήση 680 δειγμάτων για την εκπαίδευση του. Αν χρησιμοποιηθούν 340 δείγματα για εκπαίδευση η επιτυχία πρόβλεψης μειώνεται και η ευαισθησία πέφτει στο 98.4%, ενώ ο δείκτης αναποτελεσματικότητας αυξάνεται (Εικόνα 3.39).



Εικόνα 3.39 – Γραφική αναπαράσταση ποσοστού επιτυχίας και ποσοστού αναποτελεσματικών δειγμάτων σε σχέση με τον αριθμό των δειγμάτων

3.5.4 Παράδειγμα από την εφαρμογή

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω η εφαρμογή αυτή δε βρίσκεται σε κάποιο διακομιστή. Για να επιτευχθεί αυτό σχεδιάστηκε και υλοποιήθηκε μια διαδικτυακή υπηρεσία κατάλληλη για ενσωμάτωση με την πλατφόρμα Cloud της Google. Το ακολουθιακό διάγραμμα της αρχιτεκτονικής που βασίστηκε η υπηρεσία απεικονίζεται στην Εικόνα 3.40. Αποτελείται από τέσσερις οντότητες: Cloud4Cancer Web Application, Service Proxy, Cloud4Cancer Service και Cancer Neural Network. Ο χρήστης, αφού πλοηγηθεί στη διεύθυνση της εφαρμογής ιστού [28], πραγματοποιεί λήψη της και εκκινείται η εκτέλεσή της. Αφού εισάγει τις παραμέτρους που επιθυμεί, αυτές αποστέλλονται σε έναν εξυπηρετητή-διαμεσολαβητή (proxy server), ρόλος του οποίου είναι να αλληλεπιδρά με τη «ραχοκοκαλιά» (backend) της εφαρμογής. Η υπηρεσία Cloud4Cancer γίνεται τελικός αποδέκτης της εισόδου του χρήστη, αξιολογεί την ορθότητά της και ζητά από το νευρωνικό να κάνει τη διάγνωση. Όταν αυτή γίνει διαθέσιμη, επιστρέφει το αποτέλεσμα στο χρήστη.



Εικόνα 3.40 – Ακολουθιακό διάγραμμα αρχιτεκτονικής της υπηρεσίας

Η αρχική σελίδα της εφαρμογής φαίνεται στην Εικόνα 3.41. Πατώντας τα βελάκια δεξιά από κάθε χαρακτηριστικό μπορούμε να επιλέξουμε ανάμεσα σε 10 διαβαθμίσεις του συγκεκριμένου χαρακτηριστικού ανάλογα με βάση το τι είναι πιο αντιπροσωπευτικό του δείγματός μας.

Please enter the attributes of your FNA sample:

Clump Thickness	1, Cells are fully mono-layered
Uniformity of Cell Size	1, Cells are completely uniform
Uniformity of Cell Shape	1, completely uniform
Marginal Adhesion	1, completely stick together
Single Epithelial Cell Size	1, No cells are significantly enlarged
Bare Nuclei	1, Nuclei completely devoid of cytoplasm
Bland Chromatin	1, Completely fine textured chromatin
Normal Nucleoli	1, Nucleoli are completely normal (small, one per cell, barely visible)
Mitoses	1, Mitotic activity is completey normal

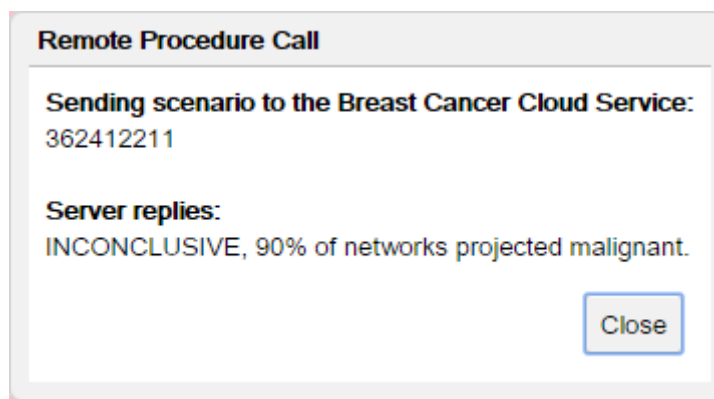
Εικόνα 3.41 – Αρχική σελίδα της εφαρμογής

Στην Εικόνα 3.42 βλέπουμε ένα παράδειγμα με τυχαίες τιμές, μη ρεαλιστικές, που δεν αφορούν κάποιο συγκεκριμένο δείγμα. Πατώντας το κουμπί «send» κάτω αριστερά για να στείλουμε τα δεδομένα εισόδου στην εφαρμογή, το αποτέλεσμα που παίρνουμε είναι ότι το δείγμα κρίθηκε αναποτελεσματικό και συγκεκριμένα 90% των δικτύων το αξιολόγησαν ως κακοήθες (Εικόνα 3.43). Αυτό συμβαίνει διότι οι τιμές είναι τελείως τυχαίες και δε συνάδουν με την πραγματικότητα.

Please enter the attributes of your FNA sample:

Clump Thickness	3, Cells are 80% mono-layered
Uniformity of Cell Size	6, Cells are less than 50% uniform
Uniformity of Cell Shape	2, Cells are 90% uniform
Marginal Adhesion	4, 70% Stick together
Single Epithelial Cell Size	1, No cells are significantly enlarged
Bare Nuclei	2, 20% of nuclei have cytoplasm
Bland Chromatin	2, Chromatin is 20% coarse
Normal Nucleoli	1, Nucleoli are completely normal (small, one per cell, barely visible)
Mitoses	1, Mitotic activity is completely normal

Εικόνα 3.42 – Τυχαίο παράδειγμα της εφαρμογής



Εικόνα 3.43 – Αποτελέσματα για το συγκεκριμένο παράδειγμα

Χρησιμοποιώντας, τώρα, τιμές από ένα τυχαίο δείγμα που προέρχεται από τα δεδομένα βλέπουμε πως το αποτέλεσμα είναι καλοήθες και συνάδει με αυτό των δεδομένων (Εικόνα 3.44).

Please enter the attributes of your FNA sample:

Clump Thickness	5, Cells are slightly more mono-layered than multi-layered ▾
Uniformity of Cell Size	1, Cells are completely uniform ▾
Uniformity of Cell Shape	1, completely uniform ▾
Marginal Adhesion	1, completely stick together ▾
Single Epithelial Cell Size	2, Largest cells appear 20% larger ▾
Bare Nuclei	1, Nuclei completely devoid of cytoplasm ▾
Bland Chromatin	3, Chromatin is 30% coarse ▾
Normal Nucleoli	1, Nucleoli are completely normal (small, one per cell, barely visible) ▾
Mitoses	1, Mitotic activity is completely normal ▾

Remote Procedure Call

Sending scenario to the Breast Cancer Cloud Service:
511121311

Server replies:
BENIGN

Εικόνα 3.44 – Παράδειγμα με τη χρήση ενός δείγματος των δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν για την υλοποίηση της εφαρμογής

Μελλοντικά, σκοπός είναι να χρησιμοποιηθούν περισσότερα δεδομένα έτσι ώστε να αυξηθεί η ακρίβεια των διαγνώσεων όπως επίσης και να υπάρχει πρόσβαση στην εφαρμογή μέσω εφαρμογών κινητών τηλεφώνων αλλά και μέσω των ήδη υπάρχοντων ιατρικών συστημάτων.

3.6 Σύστημα υποστήριξης κλινικής απόφασης για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας με τη χρήση τεχνητών νευρωνικών δικτύων

3.6.1 Εισαγωγή

Πρόκειται για μία μελέτη [31] που διεξήχθη από επιστήμονες του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου σε συνεργασία με επιστήμονες του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «ΑΤΤΙΚΟΝ» και του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Η εφαρμογή που προέκυψε από την παραπάνω μελέτη, συνδυάζει τα αποτελέσματα κλασικών και συμπληρωματικών τεχνικών διάγνωσης με την τεχνητή νοημοσύνη (ANNs) έχοντας ως αποτέλεσμα την ακριβέστερη εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, με σκοπό να παρέχει στους κλινικούς ιατρούς συγκεκριμένες διαγνωστικές προβλέψεις για κάθε ασθενή ή προγνωστικές εκβάσεις έτσι ώστε να αναγνωρίζουν τις γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της ασθένειας.

Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν συλλέχθηκαν τυχαία από γυναίκες που συμμετείχαν σε ερευνητικά προγράμματα του Τμήματος Κυτταρολογίας-Παθολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών (Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ») και του τμήματος Μαιευτικής και Γυναικολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Η μελέτη έχει την έγκριση των Επιτροπών Βιοηθικής και των δύο παραπάνω πανεπιστημίων.

Πιο συγκεκριμένα, τα δεδομένα προήλθαν από δύο κατηγορίες γυναικών. Η πρώτη κατηγορία είναι αυτές που παραπέμφθηκαν σε κολποσκόπηση λόγω μη φυσιολογικών αποτελεσμάτων προηγούμενου τεστ ΠΑΠ. Η δεύτερη κατηγορία είναι αυτές που προσφέρθηκαν εθελοντικά να συμμετάσχουν στην έρευνα αποδεχόμενες την κολποσκόπηση όπως επίσης και την εφαρμογή διαφόρων βιοδεικτών στο βιολογικό τους υλικό παρόλο που το αποτέλεσμα του τεστ ΠΑΠ ήταν φυσιολογικό. Στην περίπτωση που το τεστ ΠΑΠ και η κολποσκόπηση είχαν και τα δύο αρνητικά αποτελέσματα, το περιστατικό θεωρήθηκε κλινικά αρνητικό. Ακολουθήθηκε η τυπική διαδικασία εξέτασης των κολπικών επιχρισμάτων χωρίς όμως να γίνει βιοψία. Όλες οι υπόλοιπες περιπτώσεις διαγνώστηκαν από ένα συγκεκριμένο ιστοπαθολόγο ο οποίος χρησιμοποίησε την πρότυπη διαδικασία εξέτασης p16 (CINtec) σε όλο το ιστολογικό υλικό.

Το σύνολο των δεδομένων συμπεριέλαβε περισσότερους από 5000 ασθενείς με περισσότερες από 10000 εξετάσεις, λόγω των περιπτώσεων που χρειάστηκαν συμπληρωματική εξέταση. Κάθε ασθενής υποβλήθηκε στις παρακάτω εξετάσεις: κυτταρολογικές (βάση του συστήματος ταξινόμησης Bethesda), μοριακή ανίχνευση και τυποποίηση του ιού HPV (HPV DNA) με χρήση του CLART HUMAN PAPILLOMAVIRUS 2 (GENOMICA), αναλύσεις με την τεχνική NASBA και την τεχνική

της κυτταρομετρίας ροής και τέλος ανοσοκυτταροχημική εξέταση (έκφραση) της πρωτεΐνης p16 με τη χρήση του CINtec Cytology Kit.

Τα κυτταρολογικά ευρήματα ερμηνεύθηκαν με βάση το σύστημα ταξινόμησης Bethesda ως εξής:

1. Εντός φυσιολογικών ορίων (Within normal limits-WNL).
2. Άτυπα πλακώδη κύτταρα απροσδιορίστου σημασίας (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance-ASCUS).
3. Αλλοιώσεις χαμηλού βαθμού (Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion-LSIL) ή αλλοιώσεις που οφείλονται σε θηλωματοϊούς και την ελαφρά δυσπλασία CIN1 (Cervical Intraepithelial Neoplasia).
4. Αλλοιώσεις υψηλού βαθμού (High Grade Squamous Intraepithelial Lesion-HSIL), συμπεριλαμβάνεται η δυσπλασία μετρίου βαθμού CIN2, η σοβαρή δυσπλασία CIN3 και το καρκίνωμα in situ.
5. Καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων (Squamous Cell Carcinoma-SCC) ή αδenoκαρκίνωμα (Adeno-Ca).

Οι τύποι του ιού HPV που θεωρήθηκαν υψηλού κινδύνου είναι οι τύποι: 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82, και 85. Ενώ, ως τύποι χαμηλού κινδύνου θεωρήθηκαν οι εξής: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 62, 70, 71, 72, 81, 83, 84 και 89. Βιοψία εκτελέστηκε μόνο στις περιπτώσεις όπου το αποτέλεσμα του τεστ ΠΑΠ ήταν ASCUS ή υψηλότερης κατηγορίας (ASCUS+), ή υπήρχε εμφανής δυσπλασία κατά την κολποσκόπηση. Για την ιστολογική διάγνωση χρησιμοποιήθηκε το σύστημα βαθμολόγησης CIN, συνεπώς τα περιστατικά στα οποία υπήρχαν ιστολογικά ευρήματα ταξινομήθηκαν ως εξής:

1. Χωρίς ενδείξεις κακοήθειας (αρνητική ιστολογία).
2. Τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία βαθμού I (CIN1).
3. Τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία βαθμού II ή III (CIN2/3).
4. Καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων (SCC) ή αδenoκαρκίνωμα (Adeno-Ca).

Από το σύνολο των δεδομένων, 740 περιστατικά με πλήρως ολοκληρωμένο σετ εξετάσεων επιλέχθηκαν για περαιτέρω ανάλυση στη συγκεκριμένη έρευνα (Πίνακας 3.22).

	WNL	ASCUS	Pap test result			Total
			LSIL	HSIL	SCC/Adeno-Ca	
Histological examination result						
Clinically negative	196	0	0	0	0	196 (26.5%)
Negative	35	60	22	5	0	122 (16.5%)
CIN1	31	66	142	22	0	261 (35.3%)
CIN2/3	3	13	27	93	0	136 (18.4%)
SCC/Adeno-Ca	0	1	2	7	15	25 (3.4%)
Total	265 (35.8%)	140 (18.9%)	193 (26.1%)	127 (17.2%)	15 (2%)	740

WNL: within normal limits, ASCUS: atypical squamous cells of unknown significance, LSIL: low-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL: high-grade squamous intraepithelial lesion, SCC: squamous cell carcinoma, Adeno-Ca: adenocarcinoma, CIN: cervical intraepithelial neoplasia.

Πίνακας 3.22 – Αντιστοιχία κυτταρολογικών και ιστολογικών ευρημάτων του συνόλου των δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν στην έρευνα

Για κάθε ένα από τα 740 περιστατικά δημιουργήθηκε ένα σύνολο χαρακτηριστικών αποτελούμενο από 46 μεταβλητές προερχόμενες από τις εξετάσεις. Το αποτέλεσμα της κυτταρολογικής εξέτασης χρησιμοποιήθηκε με βάση το σύστημα Bethesda. Τα αποτελέσματα από την εξέταση HPV DNA εκφράστηκαν με τη βοήθεια 35 μεμονωμένων μεταβλητών (όπου η κάθε μία έπαιρνε δύο τιμές, θετική ή αρνητική), μία για κάθε γονότυπο HPV DNA. Τα αποτελέσματα της τεχνικής NASBA χρησιμοποιήθηκαν ξεχωριστά για κάθε τύπο HPV (16, 18, 31, 33, και 45). Το αποτέλεσμα της τεχνικής της κυτταρομετρίας ροής (PermiFlow test) αποδόθηκε ως θετικό ή αρνητικό, όπως επίσης και το αποτέλεσμα της ανοσοκυτταροχημικής έκφρασης της πρωτεΐνης p16. Επιπλέον προστέθηκαν και άλλες μεταβλητές σε σχέση με την έκφραση της εξέτασης HPV DNA, για παράδειγμα η ύπαρξη τύπων υψηλού ή χαμηλού κινδύνου εκφράστηκε ως θετική ή αρνητική αντίστοιχα. Τα 46 μεμονωμένα χαρακτηριστικά που επιλέχθηκαν για κάθε περιστατικό φαίνονται στον Πίνακα 3.23. Με βάση το τελικό αποτέλεσμα (ιστολογική εξέταση ή ένα κλινικά αρνητικό αποτέλεσμα), οι 740 περιπτώσεις ταξινομήθηκαν στις παρακάτω τέσσερις διαφορετικές κλάσεις:

1. Αρνητική ή κλινικά αρνητική.
2. CIN1
3. CIN2 ή CIN3 (CIN2/3)
4. Καρκίνωμα (SCC ή Adeno-Ca)

Variable name	Description	Value range
Pap test	The result of the cytological examination expressed according to Bethesda system	1 : WNL, 2 : ASCUS, 3 : LSIL, 4 : HSIL, 5 : SCC or ADENO-Ca
HPV DNA Arrays: HPV-6, HPV-11, HPV-16, HPV-18, HPV-26, HPV-31, HPV-33, HPV-35, HPV-39, HPV-40, HPV-42, HPV-43, HPV-44, HPV-45, HPV-51, HPV-52, HPV-53, HPV-54, HPV-56, HPV-58, HPV-59, HPV-61, HPV-62, HPV-66, HPV-68, HPV-70, HPV-71, HPV-72, HPV-73, HPV-81, HPV-82, HPV-83, HPV-84, HPV-85, HPV-89	The existence of individual subtypes according to the HPV DNA examination	0 if the specific subtype is not found, 1 if the specific subtype is found
HR-HPV DNA	The existence of high-risk subtypes found by the HPV DNA test	0 if none of the high-risk types was found, 1 if at least one of the high-risk types is found
LR-HPV DNA	The existence of low-risk subtypes found by the HPV DNA test	0 if none of the low-risk types is found, 1 if at least one of the low-risk types is found
Arrays number	The number of HPV subtypes found by the HPV DNA test	Expressed as number
N16	The result of the NASBA mRNA test for HPV subtype 16	0 if negative, 1 if positive
N18	The result of the NASBA mRNA test for HPV subtype 18	0 if negative, 1 if positive
N31	The result of the NASBA mRNA test for HPV subtype 31	0 if negative, 1 if positive
N33	The result of the NASBA mRNA test for HPV subtype 33	0 if negative, 1 if positive
N45	The result of the NASBA mRNA test for HPV subtype 45	0 if negative, 1 if positive
FLOW	The result of the identification of E6/E7 mRNA expression of high-risk HPV using flow cytometry technique	0 if negative (positive expression <1.5%), 1 if positive (positive expression >1.5%)
p16	The result of the p16 immunocytochemical examination	0 if negative, 1 if positive

WNL: within normal limits, ASCUS: atypical squamous cells of unknown significance, LSIL: low-grade intraepithelial lesion, HSIL: high-grade squamous intraepithelial lesion, SCC: squamous cell carcinoma, ADENO-Ca: adenocarcinoma.

Πίνακας 3.23 – Μεταβλητές που χαρακτηρίζουν την βιολογική κατάσταση των ασθενών

3.6.2 Ανάπτυξη του συστήματος

Αρχικά, χρησιμοποιήθηκαν αλγόριθμοι επιλογής χαρακτηριστικών για να αναγνωριστεί ποιο από τα 46 χαρακτηριστικά που προαναφέρθηκαν συμβάλει περισσότερο στην πρόβλεψη της υποβόσκουσας κατάστασης κάθε γυναίκας, δηλαδή να καθοριστεί η βαθμίδα στην οποία ανήκει. Δύο διαφορετικές μέθοδοι φιλτραρίσματος συνδυάστηκαν προκειμένου να γίνει η επιλογή χαρακτηριστικών. Η περιοχή μεταξύ της εμπειρικής καμπύλης ROC και της τυχαίας κλίσης του ταξινομητή θεωρήθηκε ως κριτήριο μέτρησης του διαχωρισμού των κλάσεων. Το κριτήριο αυτό λειτουργεί ως μέτρο της δυνατότητας διάκρισης της εκάστοτε κλάσης ενός συγκεκριμένου χαρακτηριστικού. Η δεύτερη μέθοδος είναι η επιλογή χαρακτηριστικών με βάση την τεχνική Μέγιστη Σχετικότητα-Ελάχιστος Πλεονασμός (Maximum Relevance- Minimum Redundancy-MRMR). Και οι δύο παραπάνω μέθοδοι επέστρεψαν το καλύτερο υποσύνολο χαρακτηριστικών για μία επιλεγμένη τιμή.

Εφόσον, οι δύο μέθοδοι επιλογής χαρακτηριστικών μετρούν τη δυνατότητα ταξινόμησης του κάθε χαρακτηριστικού με βάση το πρόβλημα ταξινόμησης δύο κλάσεων και το σύνολο δεδομένων μας έχει τέσσερις πιθανές κλάσεις ως αποτέλεσμα, ακολουθήθηκε μια στρατηγική πολυεπίπεδης ταξινόμησης του τύπου «το ένα έναντι του άλλου». Το σύνολο των δεδομένων χωρίστηκε σε 6 υποσύνολα, ένα για κάθε ζεύγος βαθμίδων και εφαρμόστηκαν και οι δύο μέθοδοι σε κάθε ένα από τα 6 υποσύνολα. Αφού ερευνήθηκαν τα κοινά χαρακτηριστικά που ήρθαν πρώτα στην κατάταξη ανάμεσα στα 12 καλύτερα που προέκυψαν από τις μεθόδους, επιλέχθηκαν τα καλύτερα κοινά χαρακτηριστικά για την ανάπτυξη του συστήματος.

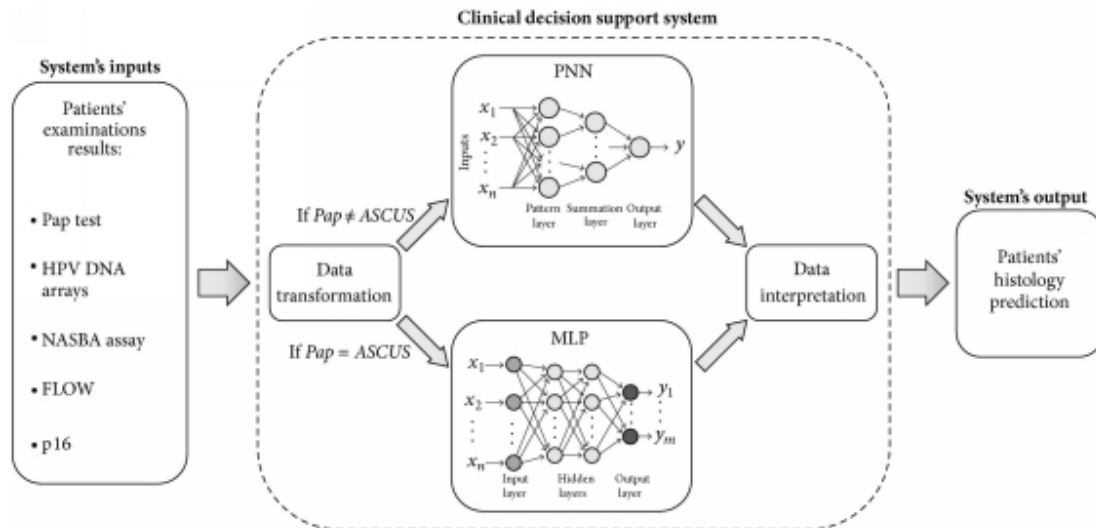
Στη συνέχεια, εφαρμόστηκαν και ελέγχθηκαν 6 διαφορετικοί ταξινομητές: ο ταξινομητής των k-κοντινότερων γειτόνων (k-Nearest Neighbors/ k-NN), ο Μπεϋζιανός ταξινομητής (Naïve Bayesian/NB), το δέντρο ταξινόμησης και παλινδρόμησης (Classification and Regression Tree/CART) και 3 διαφορετικοί τύποι ANNs, το πολυεπίπεδο δίκτυο πρόσθιας τροφοδότησης (Multilayer Perceptron/MLP), το δίκτυο συνάρτησης πυρήνα (Radial Basis Function Network/RBF) και το πιθανοκρατικό νευρωνικό δίκτυο (Probabilistic Neural Network/PNN).

Οι ταξινομητές σχεδιάστηκαν έτσι ώστε να κατατάσσουν τις περιπτώσεις σε 4 κλάσεις σε αντιστοιχία με την τραχηλική ιστολογία: αρνητική, CIN1, CIN2/3 και καρκίνος (SCC ή Adeno-Ca). Το υποσύνολο των χαρακτηριστικών, που προέκυψε από τη διαδικασία επιλογής χαρακτηριστικών, χρησιμοποιήθηκε ως είσοδος του κάθε ταξινομητή. Έτσι, ο κάθε ταξινομητής δέχεται ως είσοδο τα αποτελέσματα των εξετάσεων ενός περιστατικού και μας «δίνει» στην έξοδο την ομάδα στην οποία ανήκει το περιστατικό αυτό, παρέχοντας με αυτόν τον τρόπο μια πρόβλεψη σε σχέση με την τρέχουσα τραχηλική κατάσταση της κάθε γυναίκας. Το διαθέσιμο σύνολο δεδομένων (Πίνακας 3.22) χωρίστηκε σε τρία υποσύνολα: το σύνολο εκπαίδευσης (486 περιστατικά) το οποίο χρησιμοποιήθηκε για την κατασκευή και

την εκπαίδευση των ταξινομητών, το σύνολο επικύρωσης (126 περιστατικά) το οποίο χρησιμοποιήθηκε για την βελτιστοποίηση των παραμέτρων του κάθε ταξινομητή και το σύνολο ελέγχου (128 περιστατικά) το οποίο χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της προγνωστικής απόδοσης. Τα 3 αυτά υποσύνολα διαμορφώθηκαν έτσι ώστε η κατανομή των κλάσεων να είναι περίπου ίδια με αυτή του αρχικού συνόλου δεδομένων. Λόγω των πολλών διαφορετικών κλάσεων και της ποικιλομορφίας των αποτελεσμάτων των εξετάσεων το σύνολο εκπαίδευσης είναι αρκετά μεγάλο (66% του αρχικού συνόλου) προκειμένου να έχουν οι ταξινομητές αντιπροσωπευτικά δείγματα από κάθε περίπτωση.

Μετά από πολλούς ελέγχους, οι επιστήμονες κατέληξαν στο συμπέρασμα πως κανένας ταξινομητής δεν είχε ικανοποιητικά αποτελέσματα. Έπειτα από διεξοδική έρευνα των αποτελεσμάτων ταξινόμησης για κάθε περιστατικό ξεχωριστά, ανακάλυψαν πως το PNN επιδείκνυε καλή προγνωστική απόδοση στις περισσότερες περιπτώσεις με κυτταρολογία LSIL και πάνω, και ειδικά σε γυναίκες με LSIL που είχαν CIN βαθμού 2 ή χειρότερο (CIN2+). Παρόλαυτα, το PNN εμφάνισε χαμηλή απόδοση στην αναγνώριση της σωστής ιστολογίας γυναικών με κυτταρολογία ASCUS. Από την άλλη, οι επιστήμονες ανακάλυψαν πως το MLP, παρόλο που δεν απέδιδε ικανοποιητικά σε σχέση με τα συνολικά δεδομένα, παρήγαγε πολύ καλά αποτελέσματα στις περιπτώσεις με κυτταρολογία ASCUS. Το γεγονός αυτό τους οδήγησε στον σχεδιασμό μίας υβριδικής αρχιτεκτονικής, συνδυάζοντας ένα PNN και ένα MLP.

Το αναφερόμενο σύστημα υποστήριξης κλινικής απόφασης αποτελείται από δύο υποσυστήματα: το κύριο υποσύστημα είναι ένα PNN, ενώ το δευτερεύον ένα MLP. Το PNN χρησιμοποιήθηκε για τη διαχείριση όλων των περιστατικών εκτός αυτών που το αποτέλεσμα του ΠΑΠ τεστ ήταν ASCUS, ενώ το MLP χρησιμοποιήθηκε μόνο για τη διαχείριση περιστατικών με ASCUS. Με βάση, λοιπόν, την τιμή του τεστ ΠΑΠ κάθε περίπτωση προωθείται στο κύριο ή στο δευτερεύον σύστημα. Αν το τεστ ΠΑΠ έχει αποτέλεσμα ASCUS τα δεδομένα προωθούνται στο MLP, αλλιώς προωθούνται στο PNN. Το σχηματικό διάγραμμα του συστήματος υποστήριξης απόφασης που επιγράφηκε παραπάνω φαίνεται στην Εικόνα 3.45.



Εικόνα 3.45 – Σχηματικό διάγραμμα του συστήματος υποστήριξης κλινικής απόφασης

Προκειμένου να βρεθούν οι βέλτιστες παράμετροι και να γίνει η επιλογή του καλύτερου PNN και του καλύτερου MLP, έγινε συντονισμός παραμέτρων αξιολογώντας τα μοντέλα με βάση το σύνολο επικύρωσης. Όμως οι ταξινομητές με διαφορετικές παραμέτρους παρουσίαζαν την ίδια απόδοση σε ότι αφορά το σύνολο επικύρωσης. Για το λόγο αυτό, προκειμένου η επιλογή των μοντέλων να είναι ορθότερη, συνυπολογίστηκε η απόδοση ταξινόμησης του συνόλου εκπαίδευσης.

Το σφάλμα ταξινόμησης του συνόλου εκπαίδευσης ορίστηκε ως ε^r και το σφάλμα ταξινόμησης στο σύνολο επικύρωσης ορίστηκε ως ε^v . Για κάθε αλγόριθμο ταξινόμησης στη συγκεκριμένη μελέτη, κατασκευάστηκαν S ταξινομητές με διαφορετικές παραμέτρους, και ορίστηκε ο βέλτιστος ταξινομητής ως αυτός που ελαχιστοποιεί την παρακάτω συνάρτηση κόστους:

$$J_m = \frac{\varepsilon_m^r + \varepsilon_m^v}{2}, \quad \forall m \in S, \quad \forall \varepsilon_m^v \equiv \min\{\varepsilon_m^v\}$$

Χρησιμοποιώντας την παραπάνω συνάρτηση για την επιλογή των βέλτιστων παραμέτρων, εξασφαλίζεται ότι τα βέλτιστα μοντέλα επιδεικνύουν την καλύτερη δυνατή απόδοση πρόβλεψης στο σύνολο επικύρωσης (τα μοντέλα που ελαχιστοποιούν τη συνάρτηση κόστους πρέπει να παράγουν το ελάχιστο σφάλμα ταξινόμησης στο σύνολο επικύρωσης) και ταυτόχρονα αποδίδουν καλά στις περιπτώσεις του συνόλου εκπαίδευσης (τα μοντέλα που ελαχιστοποιούν τα συνάρτηση κόστους πρέπει να παράγουν μικρό σφάλμα επαναντικατάστασης).

Η τελική αξιολόγηση απόδοσης εκτελέστηκε χρησιμοποιώντας επικυρώσεις επαναντικατάστασης και παρακράτησης. Στην επικύρωση επαναντικατάστασης το μοντέλο ελέγχθηκε πάνω σε δεδομένα τα οποία χρησιμοποιήθηκαν στη διαδικασία εκμάθησης, δηλαδή τα δεδομένα του συνόλου εκπαίδευσης. Αυτή η μέθοδος παρείχε ένα μέτρο της ικανότητας μάθησης του δικτύου· αν και δεν προτιμάται για αξιολόγηση απόδοσης καθώς είναι γνωστό πως είναι αισιόδοξα προδιατεθειμένη.

Ωστόσο, σε προβλήματα διακριτής ταξινόμησης με μεγάλα σύνολα δεδομένων κατηγορηματικών δειγμάτων, όπως το συγκεκριμένο πρόβλημα ταξινόμησης, η επαναντικατάσταση μπορεί να είναι σημαντικά ακριβής σε σχέση με πιο πολύπλοκα συστήματα εκτίμησης σφαλμάτων, αφού η αισιόδοξη προδιάθεση και η απόκλιση της μεθόδου τείνει να εξαφανιστεί όσο το μέγεθος του δείγματος αυξάνεται, δεδομένου ότι η πολυπλοκότητα του ταξινομητή δεν είναι πολύ υψηλή. Για το λόγο αυτό αποφασίστηκε να ληφθεί υπόψη η απόδοση των τελικών μοντέλων όταν τα σύνολα εκπαίδευσης και επικύρωσης χρησιμοποιούνται για έλεγχο. Στην επικύρωση παρακράτησης τα βέλτιστα μοντέλα ελέγχονται πάνω σε δεδομένα τα οποία δε χρησιμοποιήθηκαν στη διαδικασία κατασκευής (εκπαίδευση και ρύθμιση παραμέτρων), δηλαδή τα δεδομένα του συνόλου ελέγχου. Το σφάλμα ταξινόμησης παρακράτησης χρησιμεύει ως ένα μέτρο της ικανότητας πρόβλεψης του μοντέλου.

Επισημαίνεται ότι δε χρησιμοποιήθηκαν περίπλοκες μέθοδοι υπολογισμού του σφάλματος, όπως η k-fold cross validation, έτσι ώστε να είναι δυνατή η μελέτη του αποτελέσματος ταξινόμησης για κάθε περίπτωση ξεχωριστά και, κατά συνέπεια, η αξιολόγηση του συστήματος σε μεμονωμένο επίπεδο. Πρέπει να σημειωθεί ότι για τους κλινικούς ιατρούς η σημασία ενός τέτοιου συστήματος βασίζεται στη δυνατότητα σωστής αναγνώρισης περιπτώσεων με αντικρουόμενα αποτελέσματα εξετάσεων, που είναι δύσκολο να αξιολογηθούν από αυτούς. Επομένως, περισσότερο από την ολική ακρίβεια, σημαντική είναι η σωστή αναγνώριση όσο το δυνατόν περισσότερων γυναικών με ασήμαντα κυτταρολογικά ευρήματα που υποθάλπουν CIN2+ αλλοιώσεις, όπως και τη σωστή αναγνώριση γυναικών με HSIL+ κυτταρολογία αλλά με πραγματική ιστολογία κάτω της CIN2.

Εξαιτίας των παραπάνω, η απόδοση πρόβλεψης των τελικών επιλεγμένων ANNs παρουσιάζεται από πίνακες σύγχυσης (confusion matrices) προερχόμενους από τον έλεγχο των δικτύων στα δεδομένα εκπαίδευσης, επικύρωσης και ελέγχου.

3.6.3 Αποτελέσματα και αξιολόγηση

Όπως προαναφέρθηκε, από τη διαδικασία επιλογής χαρακτηριστικών προέκυψαν 12 υποσύνολα χαρακτηριστικών, 6 προήλθαν από τη μέθοδο ROC και 6 από την MRMR. Από τις 46 μεταβλητές που πάρθηκαν από τις 5 διαφορετικές ιατρικές εξετάσεις μόνο οι 24 περιείχαν χρήσιμες πληροφορίες ασυσχέτιστες μεταξύ τους. Αφού διερευνήθηκαν τα πρώτα σε κατάταξη χαρακτηριστικά ανάμεσα στα 12 υποσύνολα, οι επιστήμονες κατέληξαν στα ακόλουθα 18 χαρακτηριστικά τα οποία συνεισφέρουν σημαντικά στην πρόβλεψη της υποκείμενης κατάστασης του κάθε περιστατικού: τεστ ΠΑΠ, HPV-16, HPV-18, HPV-31, HPV-33, HPV-45, HPV-51, HPV-53, HPV-58, HR-HPV DNA, LR-HPV DNA, N16, N18, N31, N33, N45, FLOW και p16. Εφόσον τα χαρακτηριστικά HPV-16, HPV-18, HPV-31, HPV-33, HPV-45, HPV-51, HPV-53 και HPV-58 αντιστοιχούν σε υψηλού κινδύνου υποτύπους του τεστ HPV DNA, το χαρακτηριστικό HR-HPV DNA τροποποιήθηκε αναλόγως ώστε να αντιστοιχεί στην

ύπαρξη μόνο των υπολοίπων υποτύπων υψηλού κινδύνου. Συνεπώς, αποκλείεται η συσχέτιση του χαρακτηριστικού HR-HPV DNA με τα υπόλοιπα. Τελικά, τα παραπάνω 18 χαρακτηριστικά αποτελούν το καλύτερο υποσύνολο χαρακτηριστικών για τον χαρακτηρισμό του κάθε ασθενή. Σε κάθε περίπτωση λοιπόν, οι ταξινομητές δέχονται ως είσοδο αυτές τις 18 μεταβλητές.

Μετά από εκπαίδευση και αξιολόγηση διαφόρων PNNs και έχοντας αφαιρέσει από τα αρχικά δεδομένα τις 140 περιπτώσεις με κυτταρολογία ASCUS, επιλέχθηκε το βέλτιστο PNN. Το υποσύνολο εκπαίδευσης περιείχε 400 περιπτώσεις, το σύνολο επικύρωσης 100 και το σύνολο ελέγχου επίσης 100. Στους παρακάτω πίνακες (Πίνακας 3.24 Πίνακας 3.25, Πίνακας 3.26) φαίνονται αναλυτικά τα 3 υποσύνολα όπως και η ιστολογία και η κυτταρολογία των περιπτώσεων που περιέχουν.

Training set of PNNs (histology and cytology).

	Pap test result				Total
	WNL	LSIL	HSIL	SCC/Adeno-Ca	
Histological examination result					
Negative/clinically negative	154	16	3	0	173 (43.3%)
CIN1	21	97	11	0	129 (32.2%)
CIN2/3	2	18	62	0	82 (20.5%)
SCC/Adeno-Ca	0	1	6	9	16 (4.0%)
Total	177 (44.2%)	132 (33.0%)	82 (20.5%)	9 (2.3%)	400

Πίνακας 3.24 – Σύνολο εκπαίδευσης των PNNs (ιστολογία και κυτταρολογία)

Validation set of PNNs (histology and cytology).

	Pap test result				Total
	WNL	LSIL	HSIL	SCC/Adeno-Ca	
Histological examination result					
Negative/clinically negative	40	2	1	0	43 (43.0%)
CIN1	5	23	5	0	33 (33.0%)
CIN2/3	1	4	15	0	20 (20.0%)
SCC/Adeno-Ca	0	1	1	2	4 (4.0%)
Total	46 (46.0%)	30 (30.0%)	22 (22.0%)	2 (2.0%)	100

Πίνακας 3.25 – Σύνολο επικύρωσης των PNNs (ιστολογία και κυτταρολογία)

Test set of PNNs (histology and cytology).

	Pap test result				Total
	WNL	LSIL	HSIL	SCC/Adeno-Ca	
Histological examination result					
Negative/clinically negative	37	4	1	0	42 (42.0%)
CIN1	5	22	6	0	33 (33.0%)
CIN2/3	0	5	16	0	21 (21.0%)
SCC/Adeno-Ca	0	0	0	4	4 (4.0%)
Total	42 (42.0%)	31 (31.0%)	23 (23.0%)	4 (4.0%)	100

Πίνακας 3.26 – Σύνολο ελέγχου των PNNs (ιστολογία και κυτταρολογία)

Η τοπολογία του κάθε νευρωτικού δικτύου τύπου PNN που ελέγχθηκε αποτελείται από 18 κόμβους εισόδου, έναν για κάθε χαρακτηριστικό εισόδου, 400 νευρώνες στο επίπεδο σχεδιασμού, έναν για κάθε δείγμα εκπαίδευσης και 4 νευρώνες στο επίπεδο άθροισης, έναν για κάθε κλάση του συνόλου εκπαίδευσης. Για την εύρεση της βέλτιστης τιμής της παραμέτρου σ , για να αναγνωριστεί δηλαδή πιο νευρωνικό δίκτυο αποδίδει καλύτερα, εκπαιδεύτηκαν και αξιολογήθηκαν 800 PNNs για τιμές $\sigma = 0.001$ με 0.801 , με βήμα 0.001 . Έπειτα από την αξιολόγηση 800 δικτύων, οι επιστήμονες κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η συνάρτηση κόστους J_m ελαχιστοποιείται για $\sigma = 0.380$. Έτσι, το βέλτιστο PNN, που αποτέλεσε το κύριο υποσύστημα του εν λόγω συστήματος υποστήριξης κλινικής απόφασης είναι ένα νευρωνικό δίκτυο τύπου PNN με τιμή μεταβλητής $\sigma = 0.380$. Η προγνωστική απόδοση του δικτύου αυτού παρουσιάζεται αναλυτικά για κάθε ένα από τα υποσύνολα εκπαίδευσης, επικύρωσης και ελέγχου μέσω πινάκων σύγχυσης στους παρακάτω πίνακες (Πίνακας 3.27, Πίνακας 3.28, Πίνακας 3.29). Η ακρίβεια ταξινόμησης του δικτύου για το σύνολο εκπαίδευσης, επικύρωσης και ελέγχου ήταν 90.0%, 82.0% και 84.0%, αντίστοιχα.

Confusion matrix obtained through testing the PNN on the cases of the training set

	PNN classification result			
	Negative	CIN1	CIN2/3	Ca
Histological examination result				
Negative/clinically negative	163	10	0	0
CIN1	13	109	7	0
CIN2/3	1	5	76	0
SCC/Adeno-Ca	0	0	4	12

Πίνακας 3.27 – Πίνακας σύγχυσης προερχόμενος από έλεγχο του PNN στις περιπτώσεις του συνόλου εκπαίδευσης

Confusion matrix obtained through testing the PNN on the cases of the validation set

	PNN classification result			
	Negative	CIN1	CIN2/3	Ca
Histological examination result				
Negative/clinically negative	40	2	1	0
CIN1	5	24	4	0
CIN2/3	1	3	16	0
SCC/Adeno-Ca	0	1	1	2

Πίνακας 3.28 – Πίνακας σύγχυσης προερχόμενος από έλεγχο του PNN στις περιπτώσεις του συνόλου επικύρωσης

Confusion matrix obtained through testing the PNN on the cases of the test set

	PNN classification result			
	Negative	CIN1	CIN2/3	Ca
Histological examination result				
Negative/clinically negative	37	5	0	0
CIN1	5	24	4	0
CIN2/3	0	2	19	0
SCC/Adeno-Ca	0	0	0	4

Πίνακας 3.29 – Πίνακας σύγχυσης προερχόμενος από έλεγχο του PNN στις περιπτώσεις του συνόλου ελέγχου

Στον Πίνακα 3.30 φαίνεται η διαγνωστική ακρίβεια της κυτταρολογικής διάγνωσης, όπως επίσης και η διαγνωστική ακρίβεια του δικτύου PNN, όλων των περιπτώσεων του αρχικού συνόλου δεδομένων, εξαιρουμένων των περιπτώσεων με κυτταρολογία ASCUS.

Diagnostic accuracy of cytology and the PNN for all the cases excluding ASCUS.

	Cytological diagnosis			PNN diagnosis		
	Training set	Validation set	Test set	Training set	Validation set	Test set
Histology						
Negative/clinically negative	89.0%	93.0%	88.1%	94.2%	93.0%	88.1%
CIN1	75.2%	69.7%	66.7%	84.5%	72.7%	72.7%
CIN2/3	75.6%	75.0%	76.2%	92.7%	80.0%	90.5%
SCC/Adeno-Ca	56.3%	50.0%	100.0%	75.0%	50.0%	100.0%
Average accuracy per set	80.5%	80.0%	79.0%	90.0%	82.0%	84.0%
Overall accuracy	80.2% (481/600 cases)			87.7% (526/600 cases)		

Πίνακας 3.30 – Διαγνωστική ακρίβεια κυτταρολογικής διάγνωσης και διάγνωσης του δικτύου

Οι περιπτώσεις με κυτταρολογία ASCUS που εξαιρέθηκαν από το δίκτυο PNN ταξινομήθηκαν με τη χρήση δικτύου MLP, όπως προαναφέρθηκε. Στον Πίνακα 3.31 φαίνεται η κατανομή των περιπτώσεων αυτών στα σύνολα εκπαίδευσης, επικύρωσης και ελέγχου βάση της οποίας έγινε η διερεύνηση για το καταλληλότερο MLP.

Training, validation, and test sets of the MLPs (ASCUS cases only).

	Training set	Validation set	Test set	Total
Histological examination result				
Negative	36	12	12	60 (42.8%)
CIN1	40	12	14	66 (47.2%)
CIN2/3	9	2	2	13 (9.3%)
SCC/Adeno-Ca	1	0	0	1 (0.7%)
Total	86 (61.4%)	26 (18.6%)	28 (20.0%)	140

Πίνακας 3.31 – Σύνολα εκπαίδευσης, επικύρωσης και ελέγχου των MLPs (μόνο περιπτώσεις ASCUS)

Εκπαιδεύτηκαν και αξιολογήθηκαν 514 MLPs: 30 εκ των οποίων ενός κρυφού επιπέδου, με το μέγεθος του επιπέδου αυτού να κυμαίνεται από 10 έως 40 νευρώνες, και 484 δύο κρυφών επιπέδων, με τα μεγέθη των επιπέδων αυτών να κυμαίνονται από 5 έως 27 νευρώνες. Με βάση τα πειραματικά αποτελέσματα, η βέλτιστη αρχιτεκτονική για το MLP ήταν αυτή των δύο κρυφών επιπέδων με 11 νευρώνες στο πρώτο κρυφό επίπεδο και 17 στο δεύτερο. Το επίπεδο εισόδου του MLP αποτελείται από 17 κόμβους, έναν για κάθε ένα από τα 18 χαρακτηριστικά, εξαιρώντας το αποτέλεσμα του τεστ ΠΑΠ εφόσον όλες οι περιπτώσεις είχαν αποτέλεσμα ASCUS. Το επίπεδο εξόδου αποτελείται από 4 νευρώνες, έναν για κάθε τάξη του συνόλου δεδομένων. Το δίκτυο αποδείχθηκε πιο αποδοτικό με βαθμό εκμάθησης 0.01 και ορμή 0.8. Η συνολική ακρίβεια ταξινόμησης του MLP για τα

σύνολα εκπαίδευσης, επικύρωσης και ελέγχου ήταν 75.6%, 76.9% και 85.7%, αντίστοιχα. Οι πίνακες σύγχυσης του MLP παρουσιάζονται παρακάτω για κάθε ένα από τα 3 σύνολα ξεχωριστά (Πίνακας 3.32, Πίνακας 3.33, Πίνακας 3.34). Με τη χρήση του βέλτιστου MLP εντοπίστηκε η πραγματική ιστολογία 109 περιπτώσεων από τις 140. Αξίζει να σημειωθεί πως λόγω θετικών βιολογικών δεικτών το MLP εντόπισε 9 από τις 13 περιπτώσεις με ASCUS που περιέθαλπαν CIN2/3.

Confusion matrix obtained through testing the MLP on the training set of the ASCUS cases.

	MLP classification result			
	Negative	CIN1	CIN2/3	Ca
Histological examination result				
Negative/clinically negative	34	2	0	0
CIN1	14	25	1	0
CIN2/3	2	1	6	0
SCC/Adeno-Ca	0	0	1	0

Πίνακας 3.32 – Πίνακας σύγχυσης προερχόμενος από έλεγχο σπου MLP στις περιπτώσεις του συνόλου εκπαίδευσης

Confusion matrix obtained through testing the MLP on the validation set of the ASCUS cases.

	MLP classification result			
	Negative	CIN1	CIN2/3	Ca
Histological examination result				
Negative/clinically negative	11	1	0	0
CIN1	4	8	0	0
CIN2/3	0	1	1	0
SCC/Adeno-Ca	0	0	0	0

Πίνακας 3.33 – Πίνακας σύγχυσης προερχόμενος από έλεγχο του MLP στις περιπτώσεις του συνόλου επικύρωσης

Confusion matrix obtained through testing the MLP on the test set of the ASCUS cases.

	MLP classification result			
	Negative	CIN1	CIN2/3	Ca
Histological examination result				
Negative/clinically negative	11	1	0	0
CIN1	3	11	0	0
CIN2/3	0	0	2	0
SCC/Adeno-Ca	0	0	0	0

Πίνακας 3.34 – Πίνακας σύγχυσης προερχόμενος από έλεγχο του MLP στις περιπτώσεις του συνόλου ελέγχου

Στο τελικό στάδιο, προκειμένου να αξιολογηθεί το προτεινόμενο σύστημα υποστήριξης κλινικής απόφασης για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, υπολογίστηκαν η ευαισθησία (sensitivity), η ειδικότητα (specificity), η θετική προγνωστική αξία (PPV) και η αρνητική προγνωστική αξία (NPV) των μεθόδων που ακολουθήθηκαν, με βάση των εντοπισμό υψηλού βαθμού τραχηλικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας και καρκίνου (CIN2+). Επιπλέον, υπολογίστηκε ο δείκτης Youden ($Sensitivity + Specificity - 1$) για κάθε μέθοδο, ο οποίος είναι μία απλή στατιστική μέθοδος μέτρησης της απόδοσης ενός ελέγχου και χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση την συνολικής διακριτικής ικανότητας του ελέγχου και για τη σύγκριση αυτού με άλλους. Οι μετρήσεις απόδοσης έγιναν με τη χρήση του συνολικού αριθμού των περιπτώσεων του συνόλου δεδομένων (740 περιπτώσεις). Τέθηκε ως όριο η τάξη CIN2+ για να μπορούν τα αποτελέσματα του συστήματος υποστήριξης κλινικής απόφασης και των ιατρικών εξετάσεων να είναι συγκρίσιμα. Με βάση το κατώφλι αυτό, όλες οι περιπτώσεις με ιστολογική διάγνωση CIN1 και κάτω θεωρήθηκαν αρνητικές και όλες οι περιπτώσεις με ιστολογική διάγνωση CIN2 και πάνω θεωρήθηκαν θετικές. Στον Πίνακας 3.35 φαίνεται ο ορισμός της θετικότητας για κάθε ιατρική εξέταση, όπως βλέπουμε διαφορετικά κατώφλια λήφθηκαν υπόψη για το τεστ ΠΑΠ και άλλα για το τεστ HPV DNA. Σε ότι αφορά το σύστημα υποστήριξης, 18 μεταβλητές που χαρακτηρίζουν τον κάθε ασθενή παρέχονται σε αυτό και αυτό με τη σειρά του ταξινομεί το περιστατικό σε μία από τις 4 τάξεις εξόδου ανάλογα με την τραχηλική ιστολογία. Για το σύστημα, η θετικότητα ορίστηκε ως αποτέλεσμα της ταξινόμησης CIN2/3 ή καρκίνος. Στον Πίνακας 3.36 βλέπουμε τη διαγνωστική απόδοση του συστήματος και των ιατρικών εξετάσεων, σε σχέση με την ευαισθησία, την ειδικότητα, την θετική προγνωστική αξία και την αρνητική προγνωστική αξία, στο να προβλέπουν υψηλού βαθμού τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία ή καρκίνο.

Definition of positivity of the medical tests involved in this study for performance evaluation purposes.

Medical tests	Definition of positivity
Pap test (cut-off ASCUS+)	ASCUS or worse
Pap test (cut-off LSIL+)	LSIL or worse
Pap test (cut-off HSIL+)	HSIL or worse
HPV DNA test	Existence of any HPV subtype found by the HPV DNA test
HR-HPV DNA	Existence of at least one of the high-risk subtypes found by the HPV DNA test
NASBA E6/E7 HPV mRNA test	Positive result of the E6/E7 HPV mRNA test (NASBA) for any of the HPV subtypes 16, 18, 31, 33, and 45
Flow cytometric E6/E7 HPV mRNA assay	Positive result of the identification of E6/E7 mRNA expression of high-risk HPV using flow cytometry technique (positive expression >1.5%)
p16	Positive result of the p16 immunocytochemical examination

Different positivity thresholds have been taken into consideration for Pap test and HPV DNA test. HR-HPV: high-risk human papillomavirus, ASCUS: atypical squamous cells of unknown significance, LSIL: low-grade intraepithelial lesion, and HSIL: high-grade squamous intraepithelial lesion.

Πίνακας 3.35 – Ορισμός θετικότητας των ιατρικών εξετάσεων για αξιολόγηση της απόδοσης

Diagnostic performance of cytology, biomarkers, and the CDSS to identify high-grade cervical intraepithelial neoplasia or cancer (CIN2+).

Histology endpoint CIN2+	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Youden's index
Pap test (cut-off ASCUS+)	98.1	45.3	33.3	98.9	0.43
Pap test (cut-off LSIL+)	89.4	67.0	43.0	96.0	0.56
Pap test (cut-off HSIL+)	71.4	95.3	81.0	92.3	0.67
HPV DNA test	91.9	61.5	39.9	96.5	0.53
HR-HPV DNA	89.4	67.4	43.2	95.8	0.57
NASBA E6/E7 HPV mRNA test	77.0	90.2	68.5	93.4	0.67
Flow cytometric E6/E7 HPV mRNA assay	93.2	81.9	58.8	97.7	0.75
p16	58.4	92.9	69.6	88.9	0.51
CDSS	89.4	97.1	89.4	97.1	0.87

Statistical measures have been calculated using all the cases of the dataset (Table 1). Histology endpoint is CIN2+ for all cases. Definition of positivity of each medical test is presented in Table 15. For the CDSS, positivity was defined as a classification result of CIN2/3 or cancer. CIN2+: cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse, PPV: positive predictive value, and NPV: negative predictive value.

Πίνακας 3.36 – Διαγνωστική απόδοση των κυτταρολογικών εξετάσεων, των βιολογικών δεικτών και του συστήματος υποστήριξης απόφασης

Η απόδοση του συστήματος υποστήριξης αξιολογήθηκε επιπλέον σε σχέση με διάφορες συνδυαστικές προσεγγίσεις των ιατρικών εξετάσεων. Δύο διαφορετικές συνδυαστικές προσεγγίσεις λήφθηκαν υπόψη, οι συνδυασμοί με βάση το «λογικό Ή» και αυτοί με βάση το «λογικό ΚΑΙ». Στην προσέγγιση του «Η», ο συνδυασμός ορίζεται ως θετικός όταν οποιαδήποτε από τις συνδυαζόμενες εξετάσεις είναι θετική, ενώ στην προσέγγιση του «ΚΑΙ», ο συνδυασμός ορίζεται ως θετικός όταν όλες οι συνδυαζόμενες εξετάσεις είναι θετικές. Στους πίνακες Πίνακας 3.37, Πίνακας 3.38, Πίνακας 3.39 και Πίνακας 3.40 παρουσιάζεται η απόδοση, για διάφορους συνδυασμούς που μελετήθηκαν, ανίχνευσης βλαβών τύπου CIN2+.

Performance of type “OR” combinations between two tests in detecting CIN2+.

Combinations of medical tests	Cytology cutoff	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Youden's index
Pap test or HPV DNA	ASCUS+	99.4	37.5	30.7	99.5	0.37
Pap test or HPV DNA	LSIL+	96.3	52.0	35.8	98.0	0.48
Pap test or HPV DNA	HSIL+	96.3	60.3	40.3	98.3	0.57
Pap test or HR-HPV DNA	ASCUS+	98.8	39.2	31.1	99.1	0.38
Pap test or HR-HPV DNA	LSIL+	95.7	54.7	37.0	97.8	0.50
Pap test or HR-HPV DNA	HSIL+	95.7	65.8	43.8	98.2	0.62
Pap test or NASBA	ASCUS+	98.8	44.2	33.0	99.2	0.43
Pap test or NASBA	LSIL+	94.4	64.6	42.6	97.7	0.59
Pap test or NASBA	HSIL+	88.8	87.4	66.2	96.6	0.76
Pap test or FLOW	ASCUS+	99.4	41.8	32.2	99.6	0.41
Pap test or FLOW	LSIL+	97.5	61.7	41.4	98.9	0.59
Pap test or FLOW	HSIL+	96.9	80.3	57.8	98.9	0.77
Pap test or p16	ASCUS+	99.4	45.3	33.5	99.6	0.45
Pap test or p16	LSIL+	92.5	66.1	43.2	97.0	0.59
Pap test or p16	HSIL+	81.4	90.2	69.7	94.6	0.72
HPV DNA or NASBA		93.8	60.3	39.6	97.2	0.54
HPV DNA or FLOW		98.1	56.6	38.6	99.1	0.55
HPV DNA or p16		93.8	59.6	39.2	97.2	0.53
HR-HPV DNA or NASBA		91.9	65.8	42.8	96.7	0.58
HR-HPV DNA or FLOW		97.5	61.5	41.3	98.9	0.59
HR-HPV DNA or p16		92.5	64.8	42.2	96.9	0.57
NASBA or FLOW		96.3	79.6	56.8	98.7	0.76
NASBA or p16		87.0	85.7	62.8	95.9	0.73
FLOW or p16		96.3	77.5	54.4	98.7	0.74

Statistical measures have been calculated using all cases of the dataset (Table 1). Histology endpoint is CIN2+ for all cases. Definition of positivity of each medical test is presented in Table 15. CIN2+: cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse, HR-HPV: high-risk human papillomavirus, NASBA: nucleic acid sequence based amplification for the identification of E6/E7 mRNA of the HPV types 16, 18, 31, 33, and 45, FLOW: flow cytometric E6/E7 HPV mRNA assay, PPV: positive predictive value, and NPV: negative predictive value.

Πίνακας 3.37 – Απόδοση για τον συνδυασμό τύπου «Η» μεταξύ δύο εξετάσεων

Performance of several type “OR” combinations between more than two tests in detecting CIN2+.

Combinations of medical tests	Cytology cutoff	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Youden's index
Pap test or HPV DNA or NASBA	ASCUS+	99.4	36.6	30.4	99.5	0.36
Pap test or HPV DNA or NASBA	LSIL+	96.3	51.1	35.4	98.0	0.47
Pap test or HPV DNA or NASBA	HSIL+	96.3	59.1	39.5	98.3	0.55
Pap test or HPV DNA or FLOW	ASCUS+	100.0	35.1	30.0	100.0	0.35
Pap test or HPV DNA or FLOW	LSIL+	98.1	48.9	34.8	99.0	0.47
Pap test or HPV DNA or FLOW	HSIL+	98.1	56.0	38.3	99.1	0.54
Pap test or HPV DNA or p16	ASCUS+	99.4	37.5	30.7	99.5	0.37
Pap test or HPV DNA or p16	LSIL+	96.3	51.3	35.5	98.0	0.48
Pap test or HPV DNA or p16	HSIL+	96.3	58.9	39.4	98.3	0.55
Pap test or HPV DNA or NASBA or FLOW	ASCUS+	100.0	34.9	29.9	100.0	0.35
Pap test or HPV DNA or NASBA or FLOW	LSIL+	98.1	48.7	34.7	98.9	0.47
Pap test or HPV DNA or NASBA or FLOW	HSIL+	98.1	55.4	38.0	99.1	0.54
Pap test or HPV DNA or NASBA or FLOW or p16	ASCUS+	100.0	34.9	29.9	100.0	0.35
Pap test or HPV DNA or NASBA or FLOW or p16	LSIL+	98.1	48.0	34.4	98.9	0.46
Pap test or HPV DNA or NASBA or FLOW or p16	HSIL+	98.1	54.4	37.4	99.1	0.53
HPV DNA or NASBA or FLOW		98.1	56.1	38.3	99.1	0.54
HPV DNA or NASBA or p16		93.8	58.5	38.6	97.1	0.52
HPV DNA or NASBA or FLOW or p16		98.1	54.7	37.6	99.1	0.53
NASBA or FLOW or p16		98.1	76.7	53.9	99.3	0.75

Statistical measures have been calculated using all cases of the dataset (Table 1). Histology endpoint is CIN2+ for all cases. Definition of positivity of each medical test is presented in Table 15. CIN2+: cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse, HR-HPV: high-risk human papillomavirus, NASBA: nucleic acid sequence based amplification for the identification of E6/E7 mRNA of the HPV types 16, 18, 31, 33, and 45, FLOW: flow cytometric E6/E7 HPV mRNA assay, PPV: positive predictive value, and NPV: negative predictive value.

Πίνακας 3.38 – Απόδοση για τον συνδυασμό τύπου «Η» μεταξύ περισσότερων από δύο εξετάσεων

Performance of type "AND" combinations between two tests in detecting CIN2+.

Combinations of medical tests	Cytology cutoff	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Youden's index
Pap test and HPV DNA	ASCUS+	90.7	69.3	45.1	96.4	0.60
Pap test and HPV DNA	LSIL+	85.1	76.5	50.2	94.9	0.62
Pap test and HPV DNA	HSIL+	67.1	96.5	84.4	91.3	0.64
Pap test and HR-HPV DNA	ASCUS+	88.8	73.4	48.1	95.9	0.62
Pap test and HR-HPV DNA	LSIL+	83.2	79.6	53.2	94.5	0.63
Pap test and HR-HPV DNA	HSIL+	65.2	96.9	85.4	90.9	0.62
Pap test and NASBA	ASCUS+	76.4	91.2	70.7	93.3	0.68
Pap test and NASBA	LSIL+	72.0	92.6	73.0	92.3	0.65
Pap test and NASBA	HSIL+	59.6	98.1	89.7	89.7	0.58
Pap test and FLOW	ASCUS+	91.9	85.3	63.5	97.4	0.77
Pap test and FLOW	LSIL+	85.1	87.2	64.9	95.5	0.72
Pap test and FLOW	HSIL+	67.7	96.9	85.8	91.5	0.65
Pap test and p16	ASCUS+	57.1	92.9	69.2	88.6	0.50
Pap test and p16	LSIL+	55.3	93.8	71.2	88.3	0.49
Pap test and p16	HSIL+	48.4	98.1	87.6	87.3	0.47
HPV DNA and NASBA		75.2	91.4	70.8	93.0	0.67
HPV DNA and FLOW		87.0	86.7	64.5	96.0	0.74
HPV DNA and p16		56.5	94.8	75.2	88.7	0.51
HR-HPV DNA and NASBA		74.5	91.7	71.4	92.8	0.66
HR-HPV DNA and FLOW		85.1	87.7	65.9	95.5	0.73
HR-HPV DNA and p16		55.3	95.5	77.4	88.5	0.51
NASBA and FLOW		73.9	92.4	73.0	92.7	0.66
NASBA and p16		48.4	97.4	83.9	87.2	0.46
FLOW and p16		55.3	97.2	84.8	88.7	0.53

Statistical measures have been calculated using all cases of the dataset (Table 1). Histology endpoint is CIN2+ for all cases. Definition of positivity of each medical test is presented in Table 15. CIN2+: cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse, HR-HPV: high-risk human papillomavirus, NASBA: nucleic acid sequence based amplification for the identification of E6/E7 mRNA of the HPV types 16, 18, 31, 33, and 45, FLOW: flow cytometric E6/E7 HPV mRNA assay, PPV: positive predictive value, and NPV: negative predictive value.

Πίνακας 3.39 – Απόδοση για τον συνδυασμό τύπου «ΚΑΙ» μεταξύ δύο εξετάσεων

Performance of several type "AND" combinations between more than two tests in detecting CIN2+.

Combinations of medical tests	Cytology cutoff	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Youden's index
Pap test and HPV DNA and NASBA	ASCUS+	74.5	91.5	71.0	92.8	0.66
Pap test and HPV DNA and NASBA	LSIL+	70.2	92.9	73.4	91.8	0.63
Pap test and HPV DNA and NASBA	HSIL+	57.8	98.1	89.4	89.3	0.56
Pap test and HPV DNA and FLOW	ASCUS+	86.3	87.7	66.2	95.8	0.74
Pap test and HPV DNA and FLOW	LSIL+	80.7	88.9	67.0	94.3	0.70
Pap test and HPV DNA and FLOW	HSIL+	63.4	97.4	87.2	90.5	0.61
Pap test and HPV DNA and p16	ASCUS+	55.3	94.8	74.8	88.4	0.50
Pap test and HPV DNA and p16	LSIL+	53.4	95.0	74.8	88.0	0.48
Pap test and HPV DNA and p16	HSIL+	46.6	98.6	90.4	86.9	0.45
Pap test and HPV DNA and NASBA and FLOW	ASCUS+	71.4	93.1	74.2	92.1	0.65
Pap test and HPV DNA and NASBA and FLOW	LSIL+	67.1	94.0	75.5	91.1	0.61
Pap test and HPV DNA and NASBA and FLOW	HSIL+	55.3	98.4	90.8	88.8	0.54
Pap test and HPV DNA and NASBA and FLOW and p16	ASCUS+	44.7	98.8	91.1	86.5	0.44
Pap test and HPV DNA and NASBA and FLOW and p16	LSIL+	43.5	98.8	90.9	86.3	0.42
Pap test and HPV DNA and NASBA and FLOW and p16	HSIL+	38.5	99.5	95.4	85.3	0.38
HPV DNA and NASBA and FLOW		72.0	93.1	74.4	92.3	0.65
HPV DNA and NASBA and p16		46.6	97.6	84.3	86.8	0.44
HPV DNA and NASBA and FLOW and p16		45.3	98.8	91.3	86.7	0.44
NASBA and FLOW and p16		47.2	98.8	91.6	87.1	0.46

Statistical measures have been calculated using all cases of the dataset (Table 1). Histology endpoint is CIN2+ for all cases. Definition of positivity of each medical test is presented in Table 15. CIN2+: cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse, HR-HPV: high-risk human papillomavirus, NASBA: nucleic acid sequence based amplification for the identification of E6/E7 mRNA of the HPV types 16, 18, 31, 33, and 45, FLOW: flow cytometric E6/E7 HPV mRNA assay, PPV: positive predictive value, and NPV: negative predictive value.

Πίνακας 3.40 – Απόδοση για τον συνδυασμό τύπου «ΚΑΙ» μεταξύ περισσότερων από δύο εξετάσεων

Το συγκεκριμένο σύστημα υποστήριξης κλινικής απόφασης εμφάνισε υψηλή ευαισθησία (89.4%), υψηλή ειδικότητα (97.1%), υψηλή θετική προγνωστική αξία (89.4%) και υψηλή αρνητική προγνωστική αξία (97.1%), αναφορικά με την ανίχνευση CIN2+. Σε σύγκριση με τις ιατρικές εξετάσεις που σχετίζονται με τη συγκεκριμένη έρευνα και τους συνδυασμούς αυτών, το σύστημα απέφερε τα πιο ισορροπημένα αποτελέσματα σε ότι αφορά την ευαισθησία, την ειδικότητα, την PPV και την NPV. Επιπλέον, στην κατάταξη των ελέγχων με βάση το μέγιστο δείκτη Youden, ο οποίος δίνει το ίδιο βάρος στην ευαισθησία και την ειδικότητα, το σύστημα κατατάσσεται πρώτο (με δείκτη Youden 0.87) ξεπερνώντας σε απόδοση όλους τους άλλους ελέγχους και τους συνδυασμούς τους.

3.6.4 Παράδειγμα της διαδικτυακής εφαρμογής του συστήματος

Λόγω του ότι η συγκεκριμένη έρευνα είναι πολύ πρόσφατη, υπάρχει διαθέσιμη μόνο μία επίδειξη της εφαρμογής που βασίζεται πάνω στο σύστημα υποστήριξης απόφασης που περιγράψαμε παραπάνω, η οποία είναι προσβάσιμη μέσω του ιστότοπου <http://cxcadss.biomed.ntua.gr/Main/Process?isDemo=True>.

Η αρχική σελίδα της εφαρμογής παρουσιάζεται στην Εικόνα 3.46. Με βάση την αρίθμηση πάνω στην εικόνα θα εξηγηθεί παρακάτω το κάθε πεδίο ξεχωριστά.

The screenshot shows a user interface with seven numbered input fields:

- Field 1: Pap Test Result** - Contains a 'Completed' checkbox and a dropdown menu.
- Field 2: HPV DNA Test Result** - Contains a 'Completed' checkbox and a grid of 35 buttons representing HPV types (06, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 68, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, 85, 89, N/A).
- Field 3: NASBA Result** - Contains a 'Completed' checkbox and buttons for 16, 18, 31, 33, 45, and N/A.
- Field 4: Flow Cytometry Result** - Contains a 'Completed' checkbox and a dropdown menu.
- Field 5: p16 Result** - Contains a 'Completed' checkbox and a dropdown menu.
- Field 6: Histology** - An empty text input field.
- Field 7: Colposcopy** - An empty text input field.

Εικόνα 3.46 – Αρχική σελίδα της εφαρμογής

Όπως βλέπουμε ο χρήστης καλείται να συμπληρώσει 7 διαφορετικά πεδία. Για να λειτουργήσει η εφαρμογή και να συμπληρώσουμε τα πεδία 1-5, που αναφέρονται σε 5 διαφορετικές ιατρικές εξετάσεις, πρέπει πρώτα να επιλέξουμε το κουτάκι δίπλα στη λέξη «Completed», προκειμένου να «ενεργοποιηθεί» το εκάστοτε πεδίο και στη συνέχεια να επιλέξουμε περαιτέρω. Το πεδίο νούμερο 1 αφορά το αποτέλεσμα του τεστ ΠΑΠ, όπου οι πιθανές επιλογές είναι 5 σύμφωνα με το σύστημα ταξινόμησης Bethesda, συν μία επιπλέον (N/A) σε περίπτωση που το αποτέλεσμα είναι άγνωστο. Η επιλογή του αγνώστου αποτελέσματος υπάρχει σε όλα τα πεδία 1-5. Οι 5 διαφορετικές τάξεις του συστήματος Bethesda έχουν αναφερθεί αναλυτικά παραπάνω, επιγραμματικά αναφέρουμε:

1. WNL
2. ASCUS
3. LSIL
4. HSIL
5. CA

Το πεδίο νούμερο 2 αφορά το αποτέλεσμα του HPV DNA τεστ. Στο πεδίο αυτό ο χρήστης καλείται να συμπληρώσει σε ποιους από τους 35 διαφορετικούς γονότυπους του ιού HPV το τεστ ήταν θετικό (CLART HUMAN PAPILLOMAVIRUS 2 (GENOMICA)). Το πεδίο νούμερο 3 αναφέρεται στο αποτέλεσμα της εξέτασης

NASBA. Το πεδίο νούμερο 4 αναφέρεται στο αποτέλεσμα αναλύσεων με την τεχνική της κυτταρομετρίας ροής και τέλος το πεδίο νούμερο 5 αφορά το αποτέλεσμα της ανοσοκυτταροχημικής εξέτασης (έκφρασης) της πρωτεΐνης p16 με τη χρήση του CINtec Cytology Kit. Σε περίπτωση που οι εξετάσεις των πεδίων 2 και 3 είναι αρνητικές θα πρέπει να επιλέξουμε το κουτάκι δίπλα στη λέξη «Completed» και στα δυο πεδία χωρίς όμως να επιλέξουμε τίποτε άλλο εντός των δύο αυτών πεδίων.

Τα πεδία 6 και 7 χρησιμοποιούνται μόνο από καταχωρημένους χρήστες για λόγους ιατρικής καταγραφής χωρίς η εφαρμογή να λαμβάνει υπόψιν τα αποτελέσματα των εξετάσεων των πεδίων αυτών για την εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου.

Αφού συμπληρώσουμε όλα τα απαιτούμενα πεδία, κάτω αριστερά εμφανίζεται το κουμπί «Run Risk Assessment Model», πατώντας το εκκινεί η εφαρμογή και εντός 10-20 δευτερολέπτων έχουμε το αποτέλεσμα. Στην Εικόνα 3.47 φαίνεται ένα παράδειγμα με τυχαίες τιμές και το αποτέλεσμα της εφαρμογής. Όπως βλέπουμε η περίπτωση αυτή αξιολογήθηκε ως CIN1 με πιθανότητα 72%, η εφαρμογή επιστρέφει επίσης την πιθανότητα για κάθε μία από τις υπόλοιπες τάξεις εξόδου, η πληροφορία αυτή σε συνδυασμό με την εμπειρία του κλινικού ιατρού είναι πολύ χρήσιμη. Έτσι έχουμε αρνητική ιστολογία με ποσοστό 14% , CIN2/3 με ποσοστό 13% και καρκίνωμα με ποσοστό 1%.

Pap Test Result

Completed

ASCUS

HPV DNA Test Result

Completed

06	11	16	18	26	31	33	35	39	40	42	43	44	45	51	52	53	54	56	58	59	61	62	66	68	70
71	72	73	81	82	83	84	85	89	N/A																

NASBA Result

Completed

16	18	31	33	45	N/A
----	----	----	----	----	-----

Flow Cytometry Result

Completed

NEGATIVE

p16 Result

Completed

N/A

Histology

Colposcopy

Run Risk Assessment Model

Results

Prediction Results

The case is classified by the system as CIN1

Probability of Negative Histology
14%

Probability of CIN 1
72%

Probability of CIN 2/3
13%

Probability of Ca
1%

Εικόνα 3.47 – Αποτέλεσμα εφαρμογής για τυχαίες τιμές

3.7 Υπηρεσία υποστήριξης ιατρικής διάγνωσης και πρόγνωσης καρκίνου του προστάτη βάση τεχνικών τεχνητής νοημοσύνης

3.7.1 Εισαγωγή

Πρόκειται για μία διαδικτυακή υπηρεσία, σκοπός της οποίας είναι η διάγνωση και η πρόγνωση έκβασης του καρκίνου του προστάτη και είναι προσβάσιμη, από τον καθένα, μέσω του ιστότοπου <http://www.prostatecalculator.org/>. Η υπηρεσία χρησιμοποιεί τεχνητά νευρωνικά δίκτυα (ANNs) για τη βελτίωση της ευαισθησίας και της ειδικότητας των διαγνωστικών ελέγχων που υπάρχουν ήδη όπως επίσης και για την ανάπτυξη νέων διαγνωστικών τρόπων και μεθόδων πρόβλεψης των αποτελεσμάτων των θεραπειών για τον καρκίνο του προστάτη. Ο ιστότοπος υπακούει στον κώδικα προδιαγραφών του Health On The Net και είναι πιστοποιημένος όπως φαίνεται στο [32]. Στην ιστοσελίδα της υπηρεσίας αυτής βρίσκονται τρεις διαφορετικές εφαρμογές. Η πρώτη (Cancer spreading outside prostate), υπολογίζει την πιθανή εξάπλωση του καρκίνου πέραν του προστατικού αδένου σε άνδρες με διάγνωση όγκου περιορισμένου στον προστατικό αδένου. Η δεύτερη (Cancer spreading to lymph nodes), εκτιμά την πιθανή εξάπλωση του καρκίνου στους πυελικούς λεμφαδένες. Η τρίτη (PSA recurrence after surgery), εκτιμά τον κίνδυνο επανεμφάνισης αυξημένων τιμών PSA έπειτα από ριζική προστατεκτομή.

Κάθε εφαρμογή είναι βασισμένη σε δεδομένα που συλλέχθηκαν από πραγματικούς ασθενείς. Για παράδειγμα, η δεύτερη εφαρμογή αναπτύχθηκε με τη χρήση δεδομένων χιλιάδων ασθενών που υπεβλήθησαν σε αφαίρεση προστάτη στο νοσοκομείο Johns Hopkins Medical Institutions. Στη συνέχεια θα εξηγηθεί αναλυτικά ο τρόπος ανάπτυξης των εφαρμογών καθώς επίσης και ο τρόπος λειτουργίας τους.

3.7.2 Ανάπτυξη των εφαρμογών

Η υπηρεσία που προαναφέρθηκε καθώς και οι εφαρμογές που αυτή εμπεριέχει είναι μέρος του ερευνητικού σχεδίου The Artificial Neural Networks in Prostate Cancer Project (ANNs in CaP). Επικεφαλής του σχεδίου αυτού είναι ο καθηγητής E. David Crawford, MD ο οποίος σε συνεργασία με ομάδα επιστημόνων και με βάση τις έρευνες στο [33] είναι υπεύθυνος για τη δημιουργία της διαδικτυακής υπηρεσίας αυτής. Οι εφαρμογές είναι ανεξάρτητες η μία από την άλλη, όμως οι δύο πρώτες υλοποιήθηκαν με παρόμοιους τρόπους, για το λόγο αυτό θα παραληφθεί η ανάλυση της πρώτης εφαρμογής.

Η δεύτερη εφαρμογή Cancer spreading to lymph nodes έχει ως βάση της το [34] και με τη βοήθεια ενός απλού εμπροσθοτροφοδοτούμενου (feed-forward) MLP νευρωνικού δικτύου προβλέπει την εξάπλωση του καρκίνου του προστάτη στους πυελικούς λεμφαδένες, σε άνδρες που έχουν διαγνωστεί κλινικά με καρκίνο του προστάτη περιορισμένο στον προστατικό αδένα. Το νευρωνικό εκπαιδεύτηκε και επικυρώθηκε με τη χρήση ενός συνόλου δεδομένων που περιείχαν κλινικές και παθολογικές πληροφορίες από 6135 άνδρες που είχαν υποβληθεί σε αμφίπλευρη, πυελική λεμφαδεκτομή και ριζική οπισθοθηβική προστατεκτομή μεταξύ του χρονικού διαστήματος 1985-1998. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς είχαν διαγνωστεί κλινικά με τοπικό καρκίνο του προστάτη στα ιατρικά ιδρύματα Johns Hopkins Medical Institutions (JHMI). Κανένας από τους ασθενείς δεν είχε δεχθεί προηγουμένως θεραπεία με ακτινοβολία ή με ορμόνες. Οι ασθενείς διαγνώστηκαν από τον γενικό χειρουργό ιατρό, σύμφωνα με την ταξινόμηση και τον οδηγό σταδίων του καρκίνου του έτους 1992 της επιτροπής American Joint Committee on Cancer, με τη χρήση ευρημάτων μετά από εξέταση του ορθού και μετρήσεων του PSA. Η βιοψία και τα χειρουργικά δείγματα, συμπεριλαμβανομένου του προστατικού αδένα, των σπερματικών κυστών και των πυελικών λεμφαδένων, εξετάστηκαν για την παρουσία καρκίνου του προστάτη στο ίδρυμα JHMI.

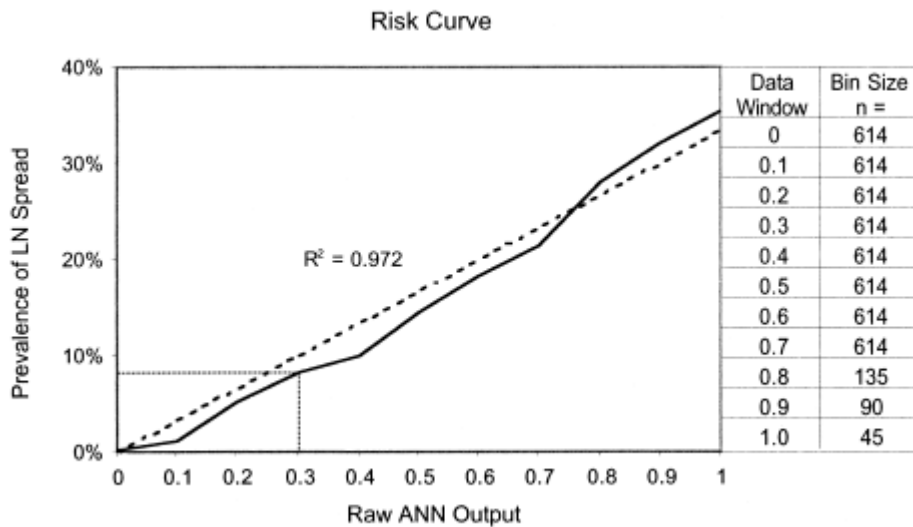
Το σύνολο επικύρωσης του νευρωνικού δικτύου περιείχε 1840 ασθενείς οι οποίοι επιλέχθηκαν τυχαία (Microsoft Excel random number generation) από το σύνολο δεδομένων του JHMI. Το σύνολο ελέγχου δημιουργήθηκε με τυχαία διαλογή 20 περιπτώσεων που είχαν βρεθεί θετικές στην επέκταση του καρκίνου στους πυελικούς λεμφαδένες και 20 περιπτώσεων που είχαν βρεθεί αρνητικές από τους εναπομείναντες 4295 ασθενείς. Το σύνολο αυτό των 40 ασθενών χρησιμοποιήθηκε για έλεγχο του ANN ανά περιόδους της διαδικασίας εκπαίδευσης. Το σύνολο εκπαίδευσης προέκυψε από τους υπόλοιπους 4255 ασθενείς με επιλογή όλων των θετικών περιπτώσεων ($n=184$) και την τυχαία επιλογή 552 αρνητικών περιπτώσεων. Συνολικά, 736 περιπτώσεις αποτελούν το σύνολο εκπαίδευσης με εμπλουτισμένη την παρουσία των θετικών περιπτώσεων (25%) προκειμένου τα χαρακτηριστικά των θετικών περιπτώσεων να έχουν σημαντική επιρροή στον πίνακα βαρών του ANN. Επιπλέον χρησιμοποιήθηκε ένα δεύτερο σύνολο δεδομένων 319 περιπτώσεων προερχόμενων από τη βάση δεδομένων του ιατρικού κέντρου Walter Reed Army Medical Center (WRAMC). Στον Πίνακα 3.41 φαίνονται τα χαρακτηριστικά που λήφθηκαν υπόψιν για κάθε ασθενή και η στατιστική σύγκρισή τους, μεταξύ ολόκληρου του συνόλου των δεδομένων και των συνόλων εκπαίδευσης και επικύρωσης. Τα χαρακτηριστικά μεγέθη του κάθε ασθενή όπως φαίνονται στην πρώτη στήλη του πίνακα είναι, η ηλικία (mean age), το άθροισμα Gleason, η τιμή του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA), το στάδιο του καρκίνου με βάση το σύστημα TNM (stage) και το κατά πόσο υπάρχει εξάπλωση στους λεμφαδένες (LN positive count).

<i>Comparison of descriptive statistics among original, training, and validation data sets (testing data set not shown)</i>				
	Full JHMI Database	Training Set (JHMI)	Validation (JHMI)	Validation (WRAMC)
Patients (n)	6135	736	1840	319
Mean age (yr)	58.7 ± 6.5	58.9 ± 6.8	58.7 ± 6.4	62.2 ± 6.4
Gleason sum				
Range	2–10	3–10	2–9	2–10
Mean	6.1 ± 0.8	6.3 ± 0.8	6.3 ± 0.8	5.4 ± 1.4
Median	6	6	6	5
PSA (ng/mL)				
Range	0.2–151.0	0.3–84.1	0.2–66.4	0.0–73.6
Mean	8.5 ± 7.6	10.1 ± 9.8	8.5 ± 7.0	9.4 ± 10.0
Median	6.6	7.3	6.7	7.0
Stage (n)				
cT1a	55 (0.9)	4 (0.5)	17 (0.9)	4 (1.3)
cT1b	126 (2.1)	14 (1.9)	37 (2.0)	3 (0.9)
cT1c	2904 (47.3)	311 (42.3)	853 (46.4)	148 (46.4)
cT2a	1632 (26.6)	166 (22.6)	512 (27.8)	55 (17.2)
cT2b	1015 (16.5)	159 (21.6)	310 (16.8)	85 (26.6)
cT2c	307 (5.0)	55 (7.5)	89 (4.8)	21 (6.6)
cT3a	96 (1.6)	27 (3.7)	22 (1.2)	3 (0.9)
LN positive count (%)	284 (4.6)	184 (25.0)	80 (4.3)	9 (2.8)

Key: JHMI = Johns Hopkins Medical Institutions; WRAMC = Walter Reed Army Medical Center; PSA = prostate-specific antigen; LN = lymph node. Numbers in parentheses are percentages.

Πίνακας 3.41 – Στατιστική σύγκριση των μεγεθών μεταξύ του συνόλου των δεδομένων, του συνόλου εκπαίδευσης και των συνόλων επικύρωσης

Το νευρωνικό δίκτυο που χρησιμοποιήθηκε είχε 3 επίπεδα, 3 κλινικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν ως παράμετροι εισόδου (το κλινικό στάδιο TNM, το άθροισμα Gleason και το PSA) και η κατάσταση σχετικά με τους λεμφαδένες για κάθε ασθενή χρησιμοποιήθηκε ως παράμετρος εξόδου. Το νευρωνικό επικυρώθηκε με την χρήση των δύο συνόλων επικύρωσης που προαναφέρθηκαν. Επιπλέον της συμβατικής ανάλυσης του ANN έγινε χρήση μίας ερευνητικής μεθόδου για να ερμηνευθούν τα ανεπεξέργαστα αποτελέσματα του δικτύου. Όλα τα δεδομένα (n=6135) εισήχθησαν στο νευρωνικό δίκτυο και τα αποτελέσματα του δικτύου ήταν συνεχείς αριθμοί μεταξύ 0 και 1. Η επικράτηση περιπτώσεων με θετικούς λεμφαδένες υπολογίστηκε για ένα «παράθυρο» δεδομένων των 614 ασθενών (10%) με αποτελέσματα εξόδου πλησιέστερα στο κάθε δέκατο της τιμής εξόδου (0.1, 0.2, 0.3 κτλ.) έως το 0.7. Εφόσον, μόνο 103 ασθενείς είχαν αποτελέσματα της τάξεως του 0.8 ή υψηλότερα, αναγκαστικά χρησιμοποιήθηκε μικρότερο «παράθυρο» για τον υπολογισμό της επικράτησης θετικών περιπτώσεων σε ασθενείς με αποτελέσματα από 0.8 και πάνω. Ο αριθμός των ασθενών σε κάθε «παράθυρο» δεδομένων φαίνεται στην Εικόνα 3.48. Το μέγεθος των «παραθύρων» επιλέχθηκε με σκοπό να περιλαμβάνει τον μεγαλύτερο αριθμό περιπτώσεων που έδιναν μία σταθερή εκτίμηση της επικράτησης. Για την παραγωγή της καμπύλης κινδύνου παραστάθηκε γραφικά η επικράτηση των θετικών περιπτώσεων εξάπλωσης του καρκίνου στους λεμφαδένες για κάθε ένα διαφορετικό «παράθυρο» δεδομένων (Εικόνα 3.48).



Εικόνα 3.48 – Καμπύλη κινδύνου που προκύπτει από τον υπολογισμό της παρουσίας εξάπλωσης του καρκίνου στους λεμφαδένες για κάθε ένα «παράθυρο» δεδομένων ολόκληρης της βάσης δεδομένων του JHMI (συνεχής γραμμή). Η γραμμή γραμμικής παλινδρόμησης βέλτιστης εφαρμογής (διακεκομμένη γραμμή) προστέθηκε για λόγους αναφοράς.

Η περιοχή κάτω από την καμπύλη ROC για το σύνολο επικύρωσης του JHMI ήταν 0.81. Στα αποτελέσματα εξόδου του ANN με σημείο cut-off 0.3, 80% των ασθενών (1464 από 1840) στο σύνολο εκπαίδευσης του JHMI αναγνωρίστηκαν ως χαμηλού κινδύνου εξάπλωσης στους λεμφαδένες, με 2.0% ψευδώς αρνητικό δείκτη (29 από 1464). Η ευαισθησία και η ειδικότητα για τη συγκεκριμένη τιμή cut-off ήταν 63.8% και 81.5% αντίστοιχα. Η τιμή PPV ήταν 13.6% και η τιμή NPV ήταν 98.0%. Η απόδοση του νευρωνικού στο σύνολο δεδομένων του WRAMC ήταν παρόμοια, με 81% των ασθενών να θεωρούνται χαμηλού κινδύνου και 1.9% ψευδώς αρνητικό δείκτη (5 από 257). Η ευαισθησία ήταν 44.4% και η ειδικότητα 81.3%, η PPV ήταν 6.5% και η NPV 98.1%. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη ROC ήταν 0.77. Όπως φαίνεται στην καμπύλη κινδύνου (Εικόνα 3.48) η σχέση μεταξύ της εξόδου του νευρωνικού δικτύου και της εξάπλωσης του καρκίνου στους λεμφαδένες είναι σχεδόν γραμμική.

Η τρίτη εφαρμογή, PSA recurrence after surgery, βασίζεται στην έρευνα του [35] όπου με τη χρήση ενός γενετικά προσαρμοστικού νευρωνικού δικτύου (Genetic Adaptive-PNN) [36] γίνεται η εκτίμηση επανεμφάνισης υψηλών τιμών PSA σε χρονικό διάστημα 7 ετών έπειτα από ριζική προστατεκτομή. Η εφαρμογή βασίζεται στις τιμές του PSA πριν την επέμβαση, στο κλινικό στάδιο του καρκίνου, στο άθροισμα Gleason με βάση τα ευρήματα της βιοψίας και στο παθολογικό στάδιο. Το σύνολο των δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν στην έρευνα προήλθαν από πολλά διαφορετικά ιδρύματα όπως το Henry Ford Hospital, το Emory University, το

University of Florida κ.α. και περιλαμβάνει συνολικά 1400 ασθενείς με πλήρες δημογραφικό, εργαστηριακό, κλινικό, σταδίου συστηματικής βιοψίας και μετεγχειρητικό ιστορικό, καθώς επίσης και με πληροφορίες σχετικά με την εξέλιξη των τιμών του PSA.

Όλοι οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε πυελική λεμφαδεκτομή και ριζική προστατεκτομή και παρακολούθηθηκαν από τα ιδρύματα για τουλάχιστον 3 χρόνια μετά την επέμβαση. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης η τιμή του PSA μετρήθηκε 6 εβδομάδες μετά την επέμβαση και στη συνέχεια ανά 3 μήνες για ένα έτος. Μετά τον πρώτο έτος, η τιμή του PSA μετριόταν κάθε 4 με 8 μήνες. Ασθενείς με μη ανιληπτές τιμές PSA (<0.2 ng/mL) θεωρούνταν υγιείς και η επανεμφάνιση του PSA καταγραφόταν σε περίπτωση που είχαμε αλλαγή από μη ανιληπτές τιμές σε παρατηρήσιμες. Εξαιρέθηκαν οι ασθενείς που πριν την επέμβαση είχαν υποβληθεί σε ορμονική θεραπεία, ακτινοβολία είτε κρυοθεραπεία καθώς επίσης και αυτοί με θετικές εξετάσεις στην παρουσία καρκίνου στους λεμφαδένες. Για την εκπαίδευση του νευρωνικού δικτύου χρησιμοποιήθηκαν 1000 ασθενείς και 400 για την επικύρωσή του. Το μοντέλο ελέγχθηκε και επικυρώθηκε εκ νέου για την ειδικότητα και την ικανότητα πρόβλεψης. Η επιλογή των μεταβλητών έγινε με τιμή p-value 0.5 και κάτω.

Στον Πίνακα 3.42 φαίνονται όλα τα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενή όπως αναφέρθηκαν παραπάνω καθώς και η μέση διάρκεια παρακολούθησης σε μήνες (Mos of FU) η οποία ήταν 41.5 μήνες. Η μέση ηλικία ήταν 68.4 έτη και η μέση συγκέντρωση του PSA πριν την επέμβαση ήταν 11.6 ng/mL και τα δύο τρίτα (67%) των ασθενών είχαν σκορ Gleason από 5 έως 7. Το 80% των καρκίνων ήταν σταδίου T_2 και 5% T_3 .

BASELINE VALUES				
	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>SE</i>	<i>Median</i>
Age (years)	68.437	8.606	0.741	69
PSA (ng/mL)	11.582	10.883	0.532	8.06
Mos of FU	41.504	25.863	1.264	38
Gleason score (%)				
2-4	392 (28)			
5-7	938 (67)			
8-10	70 (5)			
T stage (%)				
1c	210 (15)			
2	1120 (80)			
3	70 (5%)			
Race (%)				
White	1120 (80)			
African American	48 (12)			
Other	112 (8)			

Πίνακας 3.42 – Μεγέθη αναφοράς

Στον Πίνακα 3.43 φαίνεται η κατανομή των παθολογικών ευρημάτων, με 896 ασθενείς να έχουν καρκίνο περιορισμένο εντός του οργάνου, 462 να έχουν θετικά ευρήματα και στα χειρουργικά όρια και 196 με θετικά ευρήματα στα σπερματικά κυστίδια. Στον Πίνακα 3.44 και στην Εικόνα 3.49 συνοψίζεται η ακρίβεια του ANN σε σχέση με την πρόβλεψη επανεμφάνισης υψηλών τιμών PSA. Τα προεγχειρητικά δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν ως είσοδοι ήταν η ηλικία, η τιμή του PSA, το στάδιο του καρκίνου με βάση τα ευρήματα της βιοψίας, η περινευρική διήθηση και η τιμή του αθροίσματος Gleason. Επίσης, μία ακόμη μεταβλητή εισόδου ήταν η διάρκεια παρακολούθησης σε μήνες, μετά την επέμβαση. Στο σύνολο επικύρωσης η συνολική ακρίβεια του μοντέλου ήταν 76% και η περιοχή κάτω από την καμπύλη ROC (AUC) ήταν 0.831. Η ευαισθησία ήταν 85%, η ειδικότητα 74%, η τιμή PPV 77% και η τιμή NPV 83%.

FREQUENCY DISTRIBUTION
OF PATHOLOGIC FINDINGS^a

	<i>No. (%)</i>
Organ confined	896 (64)
Positive surgical margins	462 (33)
Seminal vesicle involvement	196 (14)

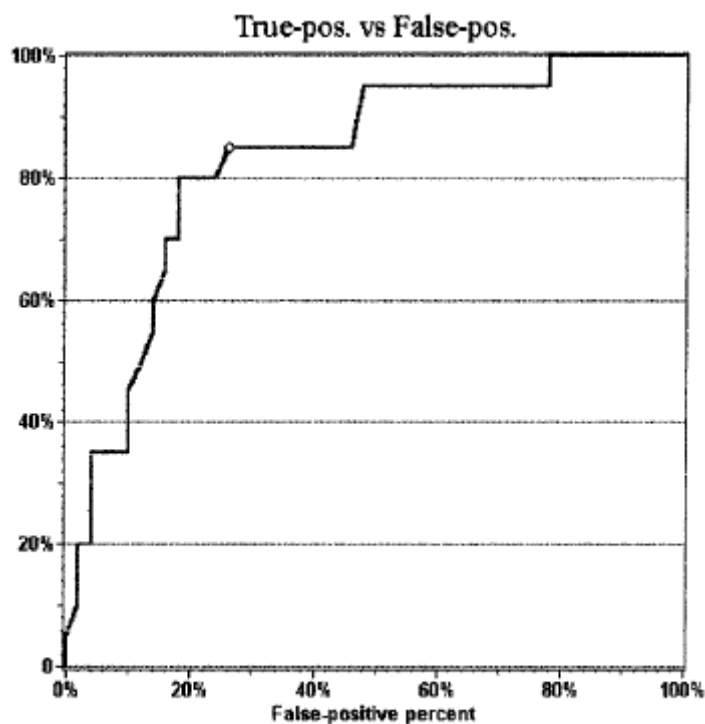
^aPatients with positive nodes were not included in this series.

Πίνακας 3.43 – Κατανομή των παθολογικών ευρημάτων

ACCURACY OF NEURAL NETWORK MODELING
IN 400 PATIENTS FROM VALIDATION SET

Sensitivity (%)	85.00
Specificity (%)	74.00
Positive predictive value (%)	77
Negative predictive value (%)	83
Accuracy (%)	76
AUC	0.831

Πίνακας 3.44 – Αποτελέσματα του ANN στο σύνολο επικύρωσης



Receiver operator curve for performance of model.

Εικόνα 3.49 – Καμπύλη ROC του μοντέλου

3.7.3 Παραδείγματα των εφαρμογών

Η πρώτη εφαρμογή, Cancer spreading outside prostate, βρίσκεται στην ιστοσελίδα <http://www.prostatecalculator.org/noc.html>. Αναπτύχθηκε με την ίδια λογική όπως και η δεύτερη, εκπαιδεύοντας, επικυρώνοντας και ελέγχοντας ένα νευρωνικό δίκτυο (MLP) με δεδομένα από 5000 ασθενείς από το ίδρυμα JHMI. Η μεταβλητές εισόδου του ANN είναι σε αντιστοιχία με τα πεδία της εφαρμογής που θα εξηγήσουμε παρακάτω.

Στην Εικόνα 3.50 φαίνονται η αρχική σελίδα της εφαρμογής καθώς και τα πεδία που καλείται να συμπληρώσει ο χρήστης. Όλα τα πεδία πρέπει να συμπληρωθούν προκειμένου να λειτουργήσει η εφαρμογή. Το πεδίο νούμερο ένα αφορά την ηλικία του ασθενούς. Στο πεδίο νούμερο δύο, δηλώνεται το κλινικό στάδιο του καρκίνου (5 επιλογές). Το πεδίο νούμερο 3 αφορά την κλίμακα Gleason, την πρωτεύουσα και τη δευτερεύουσα διαβάθμιση, όπου έχουμε 5 επιλογές (1-5) για την κάθε περίπτωση και το τέταρτο πεδίο το επίπεδο του PSA (ng/mL).

Prostate Calculator

FORECAST LIKELIHOOD OF CANCER SPREADING OUTSIDE THE PROSTATE

This calculator predicts the likelihood that cancer has spread beyond the prostate gland in men with clinically localized prostate cancer.

- 1 Enter age**
What was the age (in years) at the time of diagnosis? [More info...](#)
- 2 Select clinical stage (T stage)**
How extensive is the tumor? [More info...](#)
- 3 Select Gleason grades**
How abnormal do the cancer cells appear under a microscope? [More info...](#)
- 4 Enter PSA level (ng/mL)**
What is the level of prostate specific antigen in the blood? [More info...](#)
(will be rounded to nearest 0.2)

[> Predict risk](#) [▶ Learn more about this calculator](#)

Version:
NOC 1.0

[Home](#) [Introduction](#) [How It Works](#) [Interesting Web Links](#)

[CONTACT US](#) · [GET NEWSLETTER](#) · [THE ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS IN PROSTATE CANCER PROJECT](#)

THIS SERVICE IS IN DEVELOPMENT AS PART OF A CANCER RESEARCH PROJECT AND IS PROVIDED FOR DEMONSTRATION PURPOSES ONLY. ALWAYS CONSULT WITH A LICENSED PHYSICIAN FOR DIAGNOSIS, PROGNOSIS AND TREATMENT.
> [READ TERMS OF USE](#) <

Εικόνα 3.50 – Αρχική σελίδα της εφαρμογής «Cancer Spreading Outside the Prostate»

Αν θεωρήσουμε ένα τυχαίο παράδειγμα με τιμές όπως φαίνονται στην Εικόνα 3.51 και πατήσουμε το κουμπί «Predict risk» βλέπουμε το αποτέλεσμα (Εικόνα 3.52) που είναι 52.4% ποσοστό κινδύνου εξάπλωσης του καρκίνου εκτός του προστάτη.

Prostate Calculator

FORECAST LIKELIHOOD OF CANCER SPREADING OUTSIDE THE PROSTATE

This calculator predicts the likelihood that cancer has spread beyond the prostate gland in men with clinically localized prostate cancer.

- 1 Enter age**
What was the age (in years) at the time of diagnosis? [More info...](#)
- 2 Select clinical stage (T stage)**
How extensive is the tumor? [More info...](#)
- 3 Select Gleason grades**
How abnormal do the cancer cells appear under a microscope? [More info...](#)
- 4 Enter PSA level (ng/mL)**
What is the level of prostate specific antigen in the blood? [More info...](#) (will be rounded to nearest 0.2)

[> Predict risk](#) [▶ Learn more about this calculator](#)

Version:
NOC 1.0

[Home](#) [Introduction](#) [How It Works](#) [Interesting Web Links](#)

[CONTACT US](#) · [GET NEWSLETTER](#) · [THE ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS IN PROSTATE CANCER PROJECT](#)

THIS SERVICE IS IN DEVELOPMENT AS PART OF A CANCER RESEARCH PROJECT AND IS PROVIDED FOR DEMONSTRATION PURPOSES ONLY. ALWAYS CONSULT WITH A LICENSED PHYSICIAN FOR DIAGNOSIS, PROGNOSIS AND TREATMENT.
> READ TERMS OF USE <

Εικόνα 3.51 – Παράδειγμα με τυχαίες τιμές

Prostate Calculator

FORECAST LIKELIHOOD OF CANCER SPREADING OUTSIDE THE PROSTATE

This calculator predicts the likelihood that cancer has spread beyond the prostate gland in men with clinically localized prostate cancer.

THE RESULTS:

52.4% risk cancer having spread outside the prostate (at the time of treatment.)

This forecast is based on:

- Age: 58
- Clinical stage (T stage): T2a
- Gleason grades: 3(primary), 2(secondary)
- PSA level in ng/mL: 6.9

[▶ Do another calculation](#)
[▶ Learn about this calculator](#)

Version:
NOC 1.0

[Home](#) [Introduction](#) [How It Works](#) [Interesting Web Links](#)

[CONTACT US](#) · [GET NEWSLETTER](#) · [THE ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS IN PROSTATE CANCER PROJECT](#)

THIS SERVICE IS IN DEVELOPMENT AS PART OF A CANCER RESEARCH PROJECT AND IS PROVIDED FOR DEMONSTRATION PURPOSES ONLY. ALWAYS CONSULT WITH A LICENSED PHYSICIAN FOR DIAGNOSIS, PROGNOSIS AND TREATMENT.
> READ TERMS OF USE <

Εικόνα 3.52 – Αποτέλεσμα της εφαρμογής

Η δεύτερη εφαρμογή, Cancer Spreading to lymph nodes, βρίσκεται στην ιστοσελίδα <http://www.prostatecalculator.org/lns.html>. Διαθέτει μόνο 3 πεδία εισόδου, το κλινικό στάδιο του καρκίνου (πεδίο 1), το άθροισμα πρωτεύουσας και δευτερεύουσας διαβάθμισης Gleason (πεδίο 2) και το επίπεδο του PSA (πεδίο 3). Στην Εικόνα 3.53 φαίνεται το αποτέλεσμα για τις τιμές, σταδίου καρκίνου: T2a, τιμή αθροίσματος Gleason: 5 και επίπεδο PSA: 7.0. Ο κίνδυνος εξάπλωσης στους πυελικούς λεμφαδένες στο συγκεκριμένο παράδειγμα είναι 3.1%.

The screenshot shows the 'Prostate Calculator' interface. The main heading is 'Prostate Calculator' in large white letters on a blue background, with the subtitle 'FORECAST LIKELIHOOD OF CANCER SPREADING INTO THE LYMPH NODES' in yellow. Below this, the text 'THE RESULTS:' is in yellow, followed by '3.1% risk cancer having spread to the lymph nodes (at the time of treatment.)' in green. A section titled 'This forecast is based on:' lists 'Clinical stage (T stage): 2a', 'Biopsy Gleason sum: 5', and 'PSA level in ng/mL: 7.0'. To the right of this list are two blue links: 'Do another calculation' and 'Learn about this calculator'. On the left side, there is a vertical text block: 'This calculator predicts the likelihood of lymph node metastasis in men with clinically localized prostate cancer.' Below that, it says 'Version: LNS 2.0'. At the bottom, there is a yellow navigation bar with links: 'Home', 'Introduction', 'How It Works', and 'Interesting Web Links'. Below the navigation bar is a blue bar with white text: 'CONTACT US · GET NEWSLETTER · THE ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS IN PROSTATE CANCER PROJECT'. At the very bottom, in small green text, it says: 'THIS SERVICE IS IN DEVELOPMENT AS PART OF A CANCER RESEARCH PROJECT AND IS PROVIDED FOR DEMONSTRATION PURPOSES ONLY. ALWAYS CONSULT WITH A LICENSED PHYSICIAN FOR DIAGNOSIS, PROGNOSIS AND TREATMENT. > READ TERMS OF USE <'.

Εικόνα 3.53 – Παράδειγμα εφαρμογής «Cancer Spreading to lymph nodes»

Η τρίτη εφαρμογή, PSA recurrence after surgery, βρίσκεται στην ιστοσελίδα <http://www.prostatecalculator.org/psa.html?a=z>. Τα τρία πρώτα πεδία που καλείται να συμπληρώσει ο χρήστης είναι σε πλήρη αντιστοιχία με τα 3 πεδία της δεύτερης εφαρμογής που προαναφέραμε. Με τη μόνη διαφορά πως η επιλογή μας για το στάδιο του καρκίνου (πεδίο 1) δεν είναι 5 αλλά 3. Η πρώτη επιλογή είναι T2a αν ο καρκίνος περιορίζεται στη μία πλευρά του προστάτη, T2b αν ο καρκίνος βρίσκεται και στις δύο πλευρές του προστάτη και T3 εάν ο καρκίνος έχει επεκταθεί εκτός προστάτη. Επίσης, υπάρχει και ένα τέταρτο πεδίο που αφορά το κατά πόσο οι ιστοί των σπερματικών κυστών (seminal vesicles) και οι ιστοί στα χειρουργικά όρια (surgical margins) ήταν καρκινικοί (positive) ή μη-καρκινικοί (negative). Στην Εικόνα

3.54 φαίνεται ένα παράδειγμα για τις τιμές: στάδιο καρκίνου: T2b, άθροισμα Gleason: 5, επίπεδο PSA: 4-9.9, θετικούς ιστούς σπερματικών κυστών και αρνητικούς ιστούς χειρουργικών ορίων. Σύμφωνα με το αποτέλεσμα της εφαρμογής κατά 69% η θεραπεία είναι πετυχημένη, δηλαδή κατά 69% αποφεύγεται η επανεμφάνιση του PSA.

Prostate Calculator
FORECAST LIKELIHOOD OF PSA RECURRENCE AFTER SURGERY

THE RESULTS:

Predict the likelihood of avoiding treatment failure (PSA recurrence) after radical prostatectomy. Valid before or after surgery.
Version: PSA 2.0

69% chance of treatment success (avoiding PSA failure).

The 95% confidence interval for this prediction is 58% to 83%. [More info...](#)

This forecast is based on:

- Stage: pT2b
- Gleason grade: 5
- PSA level in ng/mL: 4 - 9.9
- A radical prostatectomy was done, and the seminal vesicles were positive, and the surgical margin was negative.

- ▶ [Do another calculation](#)
- ▶ [Learn about this calculator](#)

[Home](#) [Introduction](#) [How It Works](#) [Interesting Web Links](#)

[CONTACT US](#) · [GET NEWSLETTER](#) · [THE ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS IN PROSTATE CANCER PROJECT](#)

THIS SERVICE IS IN DEVELOPMENT AS PART OF A CANCER RESEARCH PROJECT AND IS PROVIDED FOR DEMONSTRATION PURPOSES ONLY. ALWAYS CONSULT WITH A LICENSED PHYSICIAN FOR DIAGNOSIS, PROGNOSIS AND TREATMENT.
> [READ TERMS OF USE](#) <

Εικόνα 3.54 – Παράδειγμα εφαρμογής «PSA recurrence after surgery»

3.8 Εφαρμογή εκτίμησης κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του προστάτη

3.8.1 Εισαγωγή

Πρόκειται για μία διαδικτυακή εφαρμογή, σκοπός της οποίας είναι ο υπολογισμός του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του προστάτη σε άνδρες που δεν έχουν διαγνωστεί, ποτέ στο παρελθόν, με τη συγκεκριμένη μορφή καρκίνου. Σκοπός της εφαρμογής είναι η υποστήριξη της απόφασης των κλινικών ιατρών σε σχέση με το δίλημμα που δημιουργείται για το κατά πόσο πρέπει ο ασθενής να παραπεμφθεί σε βιοψία. Για το λόγο αυτό, ο κίνδυνος χαμηλού σταδίου καρκίνου του προστάτη έναντι του κινδύνου υψηλού σταδίου καρκίνου πρέπει να εκτιμηθεί με τη μεγαλύτερη δυνατή ακρίβεια, με βάση τις πιο χρήσιμες κλινικές παραμέτρους, συμπεριλαμβάνοντας το PSA και το ποσοστό των επιπέδων του ελεύθερου PSA (Free-PSA). Η εφαρμογή βασίστηκε στην έρευνα του [37] με στόχο την ακριβέστερη πρόβλεψη του κινδύνου των τριών πιθανών αποτελεσμάτων της βιοψίας (αρνητική, καρκίνος χαμηλού σταδίου και καρκίνος υψηλού σταδίου). Δεδομένα από 6664 βιοψίες (5826 άτομα) που προήλθαν από την ομάδα της μελέτης Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) που λάμβανε εικονικό φάρμακο (placebo) χρησιμοποιήθηκαν για την ανάπτυξη του μοντέλου στο οποίο βασίστηκε η εφαρμογή. Η παράμετρος free-PSA ενσωματώθηκε στο μοντέλο με βάση την ανάλυση του δείκτη πιθανοφάνειας (likelihood ratio analysis) της ομάδας του San Antonio Biomarkers of Risk (SABOR). Το μοντέλο επικυρώθηκε από δέκα διαφορετικές ομάδες που απαρτίζουν το Prostate Biopsy Collaborative Group και πάνω σε σύνολο αναφοράς του Early Detection Research Network (EDRN).

3.8.2 Μέθοδος υλοποίησης του μοντέλου

Όλοι οι άνδρες που πήραν μέρος στη μελέτη του PCPT για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της φιναστερίδης στην πρόληψη του καρκίνου του προστάτη, ήταν υγιείς, άνω των 55 ετών, με επίπεδο PSA ≤ 3 ng/mL και είχαν φυσιολογική δακτυλική εξέταση του ορθού (DRE). Οι συμμετέχοντες ελέγχονταν ετήσια με εξέταση του PSA και εξέταση DRE. Βιοψίες κατά τη διάρκεια του προγράμματος υποβάλλονταν για επίπεδο PSA μεγαλύτερο του 4 ng/mL και/ή για μη φυσιολογική εξέταση DRE. Μετά από το πέρας της παρακολούθησης 7 ετών, μια καθιερωμένη τελική βιοψία ζητούνταν από όλους τους συμμετέχοντες ανεξαρτήτως των επιπέδων του PSA, του αποτελέσματος της DRE, ή οποιασδήποτε προηγούμενης βιοψίας είχε εκτελεστεί κατά τη διάρκεια του προγράμματος. Λήφθηκαν υπόψη μόνο οι βιοψίες της ομάδας placebo, για τις οποίες υπήρχαν διαθέσιμα αποτελέσματα PSA και DRE ενός τουλάχιστον έτους πριν τη βιοψία και είχαν

επίπεδο PSA ≤ 10 ng/mL. Επιπλέον πληροφορίες που κρίθηκαν αναγκαίες για να συμπεριληφθεί κάποιος στα δεδομένα ήταν το ιστορικό της οικογένειας πρώτου βαθμού, ιστορικό αρνητικής βιοψίας και η φυλή.

Όλοι οι συμμετέχοντες (537 άτομα) της έρευνας του κλινικού και επιδημιολογικού κέντρου SABOR του δικτύου EDRN παρακολουθούνταν ετησίως με εξετάσεις για το PSA και με εξέταση DRE. Τα δεδομένα αυτά χρησιμοποιήθηκαν για να αναβαθμιστεί η εφαρμογή με την προσθήκη δεδομένων για το ποσοστό του free-PSA αποκλειστικά σε συμμετέχοντες με επίπεδο PSA κάτω του 50 ng/mL.

Η πρόβλεψη της πιθανοφάνειας των 3 πιθανών εκβάσεων: όχι καρκίνος, χαμηλού σταδίου (Gleason grade <7) καρκίνος και υψηλού σταδίου (Gleason grade ≥ 7) καρκίνος, έγινε με χρήση κατηγορικής λογιστικής παλινδρόμησης (Nominal logistic regression). Η παράγοντες κινδύνου στους οποίους βασίστηκε το μοντέλο ήταν οι εξής: επίπεδα PSA, DRE, φυλή, ηλικία, ιστορικό αρνητικής βιοψίας και ιστορικό καρκίνου του προστάτη συγγενών πρώτου βαθμού. Οι τιμές του μετατράπηκαν σε λογαριθμικές με βάση το 2 ώστε ο σχετικός κίνδυνος (odds ratio) του αποτελέσματος να ερμηνεύεται ως η αλλαγή στο λόγο πιθανοτήτων (odds) για διπλάσια αύξηση του PSA. Θεωρήθηκαν όλοι οι πιθανοί συνδυασμοί των παραγόντων κινδύνου και επιλέχθηκε το βέλτιστο μοντέλο με τη χρήση του κριτηρίου πληροφορίας κατά Bayes. Οι δείκτες πιθανοφάνειας, σε σχέση με την υποθετική κατανομή του ποσοστού του ελεύθερου PSA για τους παράγοντες κινδύνου της μελέτης PCPT στην ομάδα του SABOR, υπολογίστηκαν όπως περιγράφεται στο [38].

Από τις 6664 βιοψίες της ομάδας placebo του PCPT, 5468 (82.1%) ήταν αρνητικές για καρκίνο του προστάτη, 942 (14.1%) υποδείκνυαν ασθένεια χαμηλού σταδίου και 254 (3.8%) υψηλού σταδίου. Υπήρχαν σημαντικές στατιστικές διαφορές μεταξύ των 3 ομάδων σε όλα τα χαρακτηριστικά που φαίνονται στον Πίνακα 3.45.

Characteristics of PCPT patients at the time of biopsy (n, %); all P values for comparison of the 3 groups were <.05

Characteristic	No Cancer, n = 5468 (82.1%)	Low-grade Cancer, n = 942 (14.1%)	High-grade Cancer, n = 254 (3.8%)
Age at biopsy (y)			
55-59	105 (87.5)	14 (11.7)	1 (0.8)
60-69	2930 (83.2)	471 (13.4)	121 (3.4)
70-79	2208 (80.8)	410 (15.0)	114 (4.2)
80-91	225 (77.6)	47 (16.2)	18 (6.2)
Race			
White	5221 (82.1)	908 (14.3)	232 (3.6)
African American	167 (76.3)	32 (14.6)	20 (9.1)
Other	80 (95.2)	2 (2.4)	2 (2.4)
Prior biopsy			
Never	4706 (81.7)	842 (14.6)	212 (3.7)
At least 1	762 (84.3)	100 (11.1)	42 (4.6)
Digital rectal examination			
Normal	4644 (82.3)	804 (14.2)	199 (3.5)
Abnormal	824 (81.0)	138 (13.6)	55 (5.4)
Family history			
No	4605 (82.8)	753 (13.5)	204 (3.7)
Yes	863 (78.3)	189 (17.2)	50 (4.5)
PSA (ng/mL)			
≤0.9	2234 (88.2)	255 (10.1)	43 (1.7)
1.0-1.9	1736 (80.2)	369 (17.1)	58 (2.7)
2.0-2.9	684 (81.6)	116 (13.8)	39 (4.6)
3.0-3.9	156 (76.5)	29 (14.2)	19 (9.3)
4.0-4.9	355 (71.0)	106 (21.2)	39 (7.8)
5.0-5.9	157 (68.0)	44 (19.0)	30 (13.0)
6.0-6.9	65 (74.8)	9 (10.3)	13 (15.0)
7.0-10.0	81 (75.0)	14 (13.0)	13 (12.0)
Biopsy reason			
End-of-study	3942 (84.2)	628 (13.4)	114 (2.4)
Interim (or for cause)	1526 (77.0)	314 (15.9)	140 (7.1)

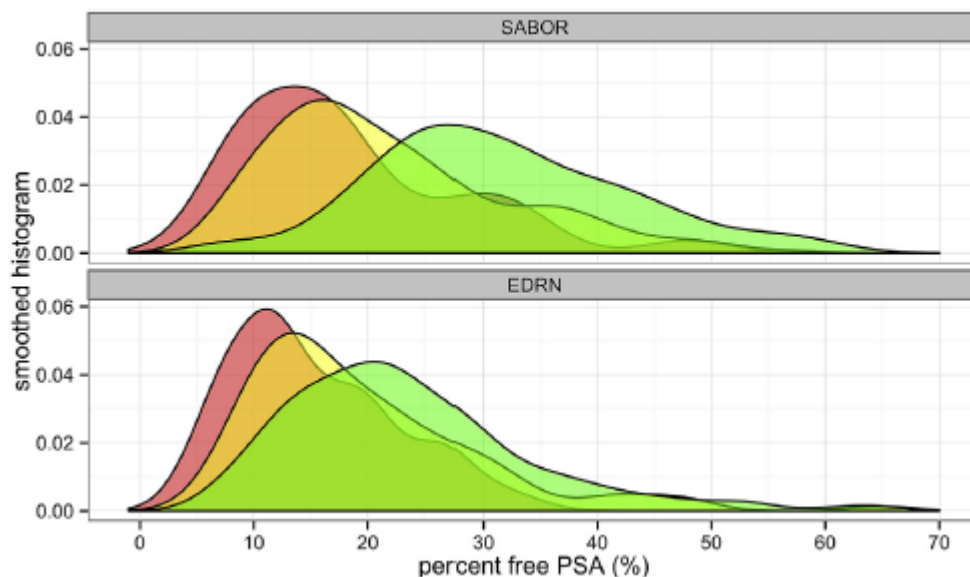
PCPT, Prostate Cancer Prevention Trial; PSA, prostate-specific antigen.

Πίνακας 3.45 – Χαρακτηριστικά των ασθενών της έρευνας PCPT τη χρονική στιγμή της βιοψίας

Ο κίνδυνος καρκίνου υψηλού σταδίου συσχετίστηκε με την μεγαλύτερη ηλικία, την αφροαμερικανική φυλή, την ύπαρξη προηγούμενης βιοψίας, τη μη φυσιολογική εξέταση DRE, το θετικό οικογενειακό ιστορικό σε σχέση με τον καρκίνο του προστάτη και με το υψηλό επίπεδο PSA. Ο μέσος όρος του PSA αυξανόταν από 1.7, 2.1 σε 3.1 ng/mL μεταξύ μη καρκινικών, χαμηλού σταδίου και υψηλού σταδίου περιπτώσεων, αντίστοιχα.

Ανάμεσα στους 537 ασθενείς που περιλάμβανε η ομάδα βιοψίας SABOR, 90 (16.8%) διαγνώστηκαν με καρκίνο υψηλού σταδίου, 197 (36.7%) με καρκίνο χαμηλού σταδίου και 250 (46.6%) είχαν αρνητική διάγνωση (no cancer). Κατά μέσο όρο, το ποσοστό του ελεύθερου PSA μειωνόταν σταδιακά από τους ασθενείς που ήταν αρνητικοί για καρκίνο (μέση τιμή 32.0, εύρος 6.6-73.0), σε αυτούς που είχαν καρκίνο χαμηλού σταδίου (μέση τιμή 22.3, εύρος 5.6-72.0) και σε αυτούς με καρκίνο υψηλού σταδίου (μέση τιμή 18.2, εύρος 5.5-48.8), υπήρχε μία επικάλυψη στην κατανομή του ελεύθερου PSA ανάμεσα στις 3 ομάδες και συγκεκριμένα μεταξύ των ομάδων χαμηλού και υψηλού σταδίου όπως φαίνεται στην Εικόνα 3.55. Τα επίπεδα του PSA, αντίθετα από το ποσοστό του ελεύθερου PSA, αυξάνονταν από το ένα επίπεδο στο άλλο. Στις παλινδρομήσεις του ποσοστού του ελεύθερου PSA στα επίπεδα του PSA στις 3 ομάδες αποτελέσματος, που χρειάστηκαν για να δημιουργηθούν οι δείκτες πιθανοφάνειας, μόνο το επίπεδο του PSA ήταν σημαντικό

από στατιστικής άποψης, με την αύξηση του PSA να σχετίζεται με μείωση του ποσοστού του ελεύθερου PSA.



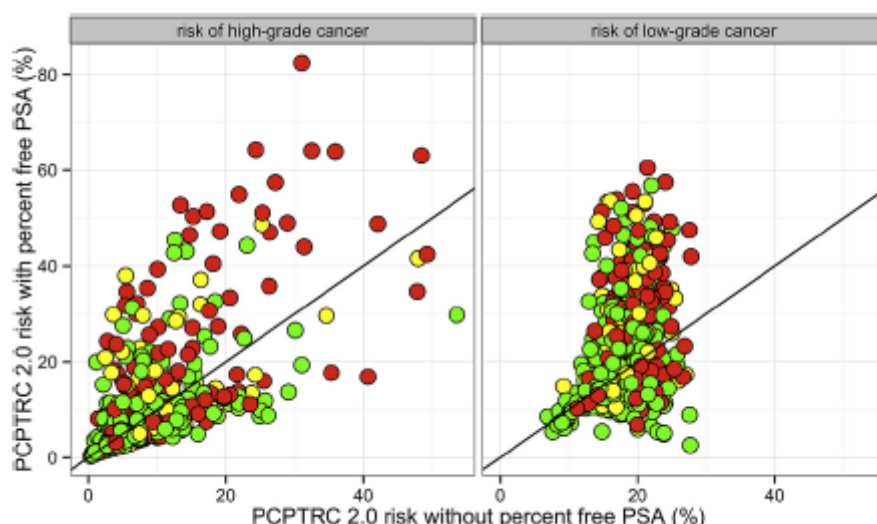
Εικόνα 3.55 – Ομαλοποιημένο ιστόγραμμα της κατανομής του ποσοστού ελεύθερου PSA στην ομάδα SABOR (επάνω) και στην ομάδα επικύρωσης του EDRN (κάτω) για ασθενείς που διαγνώστηκαν με καρκίνο υψηλού σταδίου (κόκκινο), χαμηλού σταδίου (κίτρινο) και για ασθενείς χωρίς καρκίνο (πράσινο).

3.8.3 Επικύρωση της εφαρμογής

Η εφαρμογή επικυρώθηκε πάνω σε 10 διαφορετικές ομάδες του Prostate Biopsy Collaborative Group (PBCG) μη λαμβάνοντας υπόψη την προσθήκη του ποσοστού ελεύθερου PSA. Οι περιοχές κάτω από την καμπύλη ROC ήταν μεγαλύτερες στο διαχωρισμό των αποτελεσμάτων σε υψηλού επιπέδου καρκίνο και καθόλου καρκίνο (88.1, 74.3, 82.4, 74.5, 74.5, 71.3, 62.1, 75.9, 73.0 και 71.6 για τις ομάδες 1-10 του PBCG αντίστοιχα, μέση τιμή 74.4, εύρος 62.1-88.1). Για τις περισσότερες ομάδες οι επόμενες μεγαλύτερες περιοχές κάτω από την καμπύλη ROC ήταν στο διαχωρισμό σε υψηλού και του χαμηλού σταδίου καρκίνο (77.0, 70.8, 76.2, 72.3, 65.9, 60.8, 61.7, 70.1, 65.3 και 66.5, αντίστοιχα, μέση τιμή 68.3, εύρος 60.8-77.0). Οι περιοχές κάτω από την καμπύλη, για τη σύγκριση χαμηλού επιπέδου καρκίνου με καθόλου καρκίνο, δεν ξεπέρασαν το 70.0 (55.6, 46.0, 51.8, 50.4, 56.8, 67.6, 56.8, 57.1, 60.5 και 61.4, αντίστοιχα, μέση τιμή 56.8, εύρος 46.0-67.6).

Στη συνέχεια, η εφαρμογή επικυρώθηκε ξανά πάνω στην ομάδα του EDRN λαμβάνοντας υπόψη αυτή την προσθήκη του ποσοστού του ελεύθερου PSA. Ανάμεσα στους 566 ασθενείς που περιλαμβάνονταν στην παραπάνω ομάδα, 133 είχαν καρκίνο υψηλού σταδίου, 109 καρκίνο χαμηλού σταδίου και 324 ήταν αρνητικοί για τον καρκίνο του προστάτη. Κατά μέσο όρο το ποσοστό ελεύθερου PSA μειωνόταν σταδιακά ξεκινώντας από τους ασθενείς χωρίς καρκίνο σε αυτούς με καρκίνο χαμηλού επιπέδου και τέλος σε αυτούς με καρκίνο υψηλού επιπέδου. Η επικάλυψη της κατανομής στις 3 διαφορετικές ομάδες είναι μεγαλύτερη σε σχέση με αυτή της ομάδας SABOR (Εικόνα 3.55).

Στην Εικόνα 3.56 φαίνεται η σύγκριση μεταξύ των δύο επικυρώσεων όσον αφορά το διαχωρισμό υψηλού και χαμηλού σταδίου καρκίνο. Η συμπερίληψη του ποσοστού του ελεύθερου PSA οδήγησε, γενικά, σε υψηλότερες εκτιμήσεις κινδύνου, βελτίωσε σημαντικά την πρόβλεψη για υψηλού επιπέδου καρκίνο του προστάτη έναντι καθόλου καρκίνο (AUC 79.8% έναντι 72.5%, $P = .0005$) αλλά δεν βελτίωσε σημαντικά την πρόβλεψη για υψηλού επιπέδου καρκίνο έναντι χαμηλού (AUC 68.5% έναντι 66.9%, $P = .60$) και για χαμηλού επιπέδου καρκίνο έναντι καθόλου καρκίνο (AUC 65.0% έναντι 59.4%, $P = .11$).



Εικόνα 3.56 – Σύγκριση των προβλέψεων της εφαρμογής PCPTRC 2.0 με και χωρίς τη συμπερίληψη του ποσοστού του ελεύθερου PSA για ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με υψηλού σταδίου καρκίνο του προστάτη (κόκκινο), χαμηλού σταδίου καρκίνο (κίτρινο) και για ασθενείς που δεν είχαν καρκίνο (πράσινο)

3.8.4 Παράδειγμα της εφαρμογής

Στον ισότοπο <http://deb.uthscsa.edu/URORiskCalc/Pages/calcs.jsp#> μπορούμε να βρούμε την εφαρμογή PCPTRC 2.0 όπως επίσης και μία παλαιότερη έκδοση της PCPTRC 1.0. Στην αρχική σελίδα της εφαρμογής ο χρήστης καλείται να συμπληρώσει 6 πεδία. Τη φυλή (Αφροαμερικανική, Καυκάσια, Ισπανική, άλλη), την ηλικία, το επίπεδο του PSA (ng/mL), το οικογενειακό ιστορικό σε σχέση με τον καρκίνο του προστάτη (ναι, όχι, άγνωστο), το αποτέλεσμα της εξέτασης DRE (μη φυσιολογικό, φυσιολογικό, δεν έγινε εξέταση/ δεν είναι σίγουρο) και το ιστορικό προηγούμενης βιοψίας (ποτέ, αρνητική, θετική, δεν είναι σίγουρο). Δεξιά από την εφαρμογή στο κουτάκι με τίτλο «PCPTRC 2.0 and Adjusted Risk Calculators» μπορούμε να διαλέξουμε την επιλογή «%freePSA» εάν διαθέτουμε και την τιμή του ποσοστού του ελεύθερου PSA για να εμφανιστεί ένα επιπλέον πεδίο προς συμπλήρωση. Στην Εικόνα 3.57 φαίνεται η εφαρμογή συμπληρωμένη για έναν άνδρα 55 ετών, καυκάσιας φυλής, με επίπεδο PSA 3.8 ng/mL με ιστορικό προηγούμενης βιοψίας αρνητικό και χωρίς οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του προστάτη. Πατώντας το κουμπί «Calculate Cancer Risk» εμφανίζονται τα αποτελέσματα εκτίμησης κινδύνου (Εικόνα 3.58). Όπως βλέπουμε ο συγκεκριμένος άνδρας έχει 11% ποσοστό κινδύνου εμφάνισης χαμηλού επιπέδου καρκίνου και 3% ποσοστό κινδύνου εμφάνισης υψηλού επιπέδου καρκίνου.

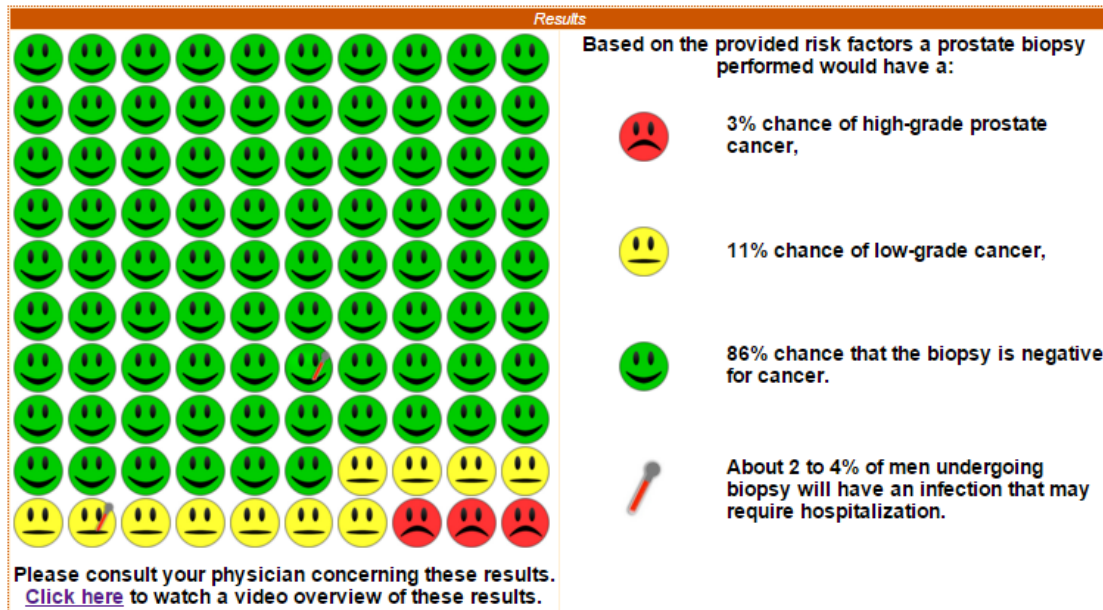
Enter Your Information

Race	Caucasian
Age	55
PSA Level ?	3.8 ng/ml
Family History of Prostate Cancer ?	No
Digital Rectal Examination ?	Not performed or not sure
Prior Prostate Biopsy ?	Past negative biopsy

Calculate Cancer Risk Clear Fields

Ankerst DP, Hoefler J, Bock S, Goodman PJ, Vickers A, Hernandez J, Sokoll LJ, Sanda MG, Wei JT, Leach RJ, Thompson IM. The Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator 2.0 for the prediction of low- versus high-grade prostate cancer. *Urology* 83(6): 1362-7, 2014.

Εικόνα 3.57 – Παράδειγμα της εφαρμογής



Εικόνα 3.58 – Αποτελέσματα του παραδείγματος

Σε ένα δεύτερο παράδειγμα ένας αφροαμερικανός άνδρας 73 ετών με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του προστάτη και χωρίς ιστορικό προηγούμενης βιοψίας και με το ίδιο επίπεδο PSA, έχει 22% ποσοστό εμφάνισης και των δύο αποτελεσμάτων, χαμηλού και υψηλού σταδίου καρκίνου. Με βάση τα παραπάνω παραδείγματα καταλαβαίνουμε πως το επίπεδο του PSA από μόνο του δεν αρκεί για να καθορίσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου, και κυρίως τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου υψηλού σταδίου.

Κεφάλαιο 4 Συμπεράσματα

Τα συστήματα υποστήριξης κλινικής/ιατρικής απόφασης αποτελούν ουσιαστικά τη «γέφυρα» που ενώνει τα ιατρικά δεδομένα με την τεχνολογία και τις δυνατότητές της. Στη συγκεκριμένη εργασία έγινε μία προσπάθεια παρουσίασης συστημάτων υποστήριξης απόφασης για την εκτίμηση κινδύνου εμφάνισης καρκίνου, τα οποία διαθέτουν ολοκληρωμένες διαδραστικές εφαρμογές προσβάσιμες από τον χρήστη. Τα συστήματα που παρουσιάστηκαν επιλέχθηκαν έτσι ώστε να υπάρχει ποικιλία τεχνικών υλοποίησης, πλήρες ερευνητικό υπόβαθρο και πρόσβαση στη διεπαφή χρήστη της εφαρμογής (είτε μέσω κάποιων εικόνων επίδειξης της εφαρμογής είτε μέσω πρόσβασης στην ίδια την εφαρμογή). Στο σημείο αυτό, πρέπει να αναφερθεί πως δεν συμπεριλήφθηκαν στη συγκεκριμένη έρευνα εφαρμογές που είχαν ως εισόδους δεδομένα εικόνας (π.χ. εικόνες αξονικής τομογραφίας), δηλαδή συστήματα CAD (Computer Aided Diagnosis). Όλες οι εφαρμογές που αναπτύχθηκαν έχουν ως σκοπό την πρόγνωση της νόσου εκτός από δύο, όπου η μία αφορά τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού και η άλλη την πρόβλεψη υποτροπής ασθενών με καρκίνο του προστάτη. Στη συνέχεια ακολουθεί ένας συγκεντρωτικός πίνακας που περιέχει τις εφαρμογές που παρουσιάστηκαν (σημειώνονται με έντονη γραμματοσειρά) καθώς επίσης και άλλες έρευνες, εξαιρουμένων πάντα αυτών που βασίστηκαν σε δεδομένα εικόνας. Για κάθε έρευνα αναφέρεται ο σκοπός της, οι τεχνικές υλοποίησης που ακολουθήθηκαν, αν υπάρχει διαθέσιμη πρακτική εφαρμογή της και η βιβλιογραφία. Περισσότερες δημοσιεύσεις και πληροφορίες ερευνών πρόβλεψης και εκτίμησης κινδύνου για διάφορους τύπους καρκίνου βρίσκονται στο [7].

Τύπος καρκίνου	Σκοπός	Τεχνικές	Διαθέσιμη εφαρμογή	Βιβλιογραφία
Πολυπαραμετρικό σύστημα 5 τύπων καρκίνου: του γαστροοισοφαγικού, του παγκρέατος, των ωθηκών, του παχέος εντέρου και των πνευμόνων	Διάγνωση	Μοντέλο αναλογικών κινδύνων του Cox/Μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης	http://www.macmillan.org.uk/Aboutus/Healthandsocialcareprofessionals/Macmillansprogrammesandservices/Earlydiagnosisprogramme/Electroniccancerdecisionsupport(eCDS)tool.aspx	Hippisley-Cox et al., 2012 Hamilton et al., 2005 Hamilton et al., 2009
Καρκίνος του μαστού	Πρόγνωση	Logistic Regression/ Gail model	http://www.cancer.gov/bcrisktool/	Gail et al., 1989
Καρκίνος του μαστού	Πρόγνωση	Tyrer-Cuzic model	http://www.ems-trials.org/riskevaluator/	Amir et al., 2003
Καρκίνος του μαστού	Διάγνωση	Ειδικά σχεδιασμένο νευρωνικό δίκτυο	https://cloud4cancer.appspot.com/	https://sites.google.com/a/googlesciencefair.com/science-fair-2012-project-64a91af142a459cfb486ed5cb05f803b2eb41354-1333130785-87/references

Καρκίνος του μαστού και των ωθηκών	Πρόγνωση	Σύνθετη ανάλυση διαχωρισμού (Complex segregation analysis)	http://ccge.medschl.cam.ac.uk/boadicea/boadicea-web-application/	Antoniou et al., 2004 Lee et al., 2014
Καρκίνος του μαστού	Κλινική διαχείριση/επιλογή θεραπείας	Μπεϋζιανή μέθοδος	https://www.adjuvantonline.com/faq.jsp	Ravdin et al., 2001
Καρκίνος του μαστού	Πρόβλεψη επιβίωσης	Μέθοδος αναλογικών κινδύνων του Cox	http://www.predict.nhs.uk/predict.html	Wishart et al., 2010
Καρκίνος του μαστού	Διάγνωση	Μπεϋζιανό δίκτυο	-	Burnside et al., 2009
Καρκίνος του μαστού	Υποτροπή	Αλγόριθμος TDIDT, σύστημα νευρωνικών δικτύων	-	Aragones et al., 2003
Καρκίνος του μαστού	Υποτροπή	Πολυεπίπεδος αισθητήρας	-	Laurentiis et al., 1999
Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας	Διάγνωση	Συνδυαστικό μοντέλο νευρωνικών δικτύων (MLP&PNN)	http://cxcadss.biomed.ntua.gr/Main/Process?isDemo=True	Bountris et al., 2014
Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας	Διάγνωση	Νευρωνικό δίκτυο με καταμεριστή διανυσμάτων (LVQ-NN)	-	Karakitsos et al., 2012
Καρκίνος του προστάτη	Υποτροπή	Νευρωνικά δίκτυα (MLP)	http://www.prostatecalculator.org/	Gamito et al., 2004 Tewari et al., 2001
Καρκίνος του προστάτη	Πρόγνωση	Μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης	http://deb.uthscsa.edu/URORiskCalc/Pages/calcs.jsp	Ankerst et al., 2014
Καρκίνος του προστάτη	Κλινική διαχείριση	Συνδυασμός πολλαπλών προγνωστικών μοντέλων	http://www.capcalculator.org/	Katz et al., 2010
Καρκίνος του προστάτη	Διάγνωση	Τεχνητά νευρωνικά δίκτυα	-	Stephan et al., 2002
Καρκίνος του παχέος εντέρου	Πρόγνωση	Τεχνικές υπολογισμού κινδύνου	http://www.cancer.gov/colorectalcanccerrisk/	Freedman et al., 2009 Park et al., 2009
Καρκίνος του παχέος εντέρου	Πρόγνωση	Τεχνητά νευρωνικά δίκτυα/ Μέθοδος παλινδρομικών μοντέλων του Cox	-	Gohari et al., 2011
Καρκίνος του παχέος εντέρου	Πρόβλεψη επιβίωσης	Λογιστική παλινδρόμηση/πολυεπίπεδος αισθητήρας	-	Grumett et al., 2003
Καρκίνος του παχέος εντέρου	Πρόβλεψη επιβίωσης	Τεχνητά νευρωνικά δίκτυα (εμπρόσθιας τροφοδότησης)	-	Bottaci et al., 1997
Καρκίνος του πνεύμονα	Επιλογή θεραπείας	Μπεϋζιανό δίκτυο	http://www.lca.eng.ox.ac.uk/	Sesen et al., 2014
Καρκίνος του πνεύμονα	Επιλογή θεραπείας	Ειδικά σχεδιασμένο μοριακό μοντέλο ταξινόμησης	http://therapy.collabrx.com/lung	West et al., 2012
Καρκίνος του πνεύμονα	Πρόβλεψη επιβίωσης	Τεχνητά νευρωνικά δίκτυα	-	Hanai et al., 2003
Καρκίνος του ήπατος	Πρόγνωση	Λογιστική παλινδρόμηση/δέντρα αποφάσεων/τεχνητά νευρωνικά	-	Young Sun Kim et al., 2003

		δίκτυα		
Καρκίνος του ήπατος	Πρόγνωση	Μέθοδος αναλογικών κινδύνων του Cox	-	Wen et al., 2012
Καρκίνος του παγκρέατος	Πρόγνωση	Μπεϋζιανό δίκτυο	-	Zhao et al., 2011
Καρκίνος του παγκρέατος	Εκτίμηση κινδύνου εμφάνισης σε άτομα με οικογενειακό ιστορικό	Μπεϋζιανό μοντέλο	http://bcb.dfci.harvard.edu/BayesMendel/pancpro.php	Wang et al., 2007

Πίνακας 4.1 – Συγκεντρωτικός πίνακας των εφαρμογών που παρουσιάστηκαν καθώς και άλλων αντίστοιχων μελετών, όπου περιγράφεται ο τύπος καρκίνου, ο σκοπός της κάθε μελέτης, οι τεχνικές που χρησιμοποιήθηκαν, η ύπαρξη εφαρμογής ή μη και η βιβλιογραφία

Παρατηρήθηκε, πως σε σχέση με τις μελέτες που υπάρχουν σχετικά με την εκτίμηση κινδύνου εμφάνισης του καρκίνου και τη δημιουργία αντίστοιχων συστημάτων υποστήριξης απόφασης, ο αριθμός των εφαρμογών που διαθέτουν διεπαφή χρήστη υστερεί σημαντικά. Επίσης, η έλλειψη μίας ενιαίας ολοκληρωμένης βάσης ιατρικών δεδομένων προσβάσιμης ελεύθερα από όλους δυσχεραίνει το ερευνητικό έργο των επιστημόνων.

Ένα άλλο σημείο που αξίζει να τονιστεί είναι πως τα δεδομένα και το πρόβλημα που αντιμετωπίζουμε επιβάλλουν και τη χρήση διαφορετικών τεχνικών και μοντέλων. Παρόλο που τα νευρωνικά δίκτυα είναι πολύ προηγμένες μέθοδοι, μπορεί να μην αποφέρουν τόσο καλά αποτελέσματα για ένα συγκεκριμένο πρόβλημα εκτίμησης κινδύνου σε σχέση με μία άλλη τεχνική. Κάτι τέτοιο μπορεί να δημιουργήσει την ανάγκη ακόμα και για υβριδικά συστήματα τα οποία θα συνδυάζουν δύο ή περισσότερες τεχνικές με σκοπό τη βέλτιστη απόδοση.

Στο σημείο αυτό πρέπει να επισημανθεί η αναγκαιότητα εφαρμογών αντιστοιχών με αυτές που παρουσιάστηκαν παραπάνω. Οι διάφορες μελέτες που έχουν γίνει σε σχέση με τη δημιουργία μοντέλων πρόγνωσης του καρκίνου είναι μεγάλης σημασίας και καλύπτουν σε μεγάλο βαθμό το θεωρητικό κομμάτι της προσπάθειας που γίνεται παγκοσμίως για την αντιμετώπιση της νόσου. Όμως ένα CDSS για την εκτίμηση κινδύνου εμφάνισης του καρκίνου δεν αποτελεί πρακτική βοήθεια στην ιατρική κοινότητα αν δεν μπορεί ο κάθε ιατρός να έχει πρόσβαση σε αυτό και να χρησιμοποιείται ευρέως για οποιονδήποτε ασθενή. Πέρα από το σχεδιασμό του μοντέλου και την επικύρωσή του εξίσου σημαντική είναι και η ενσωμάτωσή του σε μία ολοκληρωμένη πλατφόρμα με κατάλληλη διεπαφή χρήστη προσβάσιμη εύκολα από τον ενδιαφερόμενο (π.χ. διαδικτυακά). Θα πρέπει ωστόσο να αναφερθεί πως παρόλο που τα πλεονεκτήματα χρήσης των συστημάτων αυτών είναι πολλά και σημαντικά, η ελεύθερη πρόσβαση και χρήση από τον οποιονδήποτε εγείρει πολλά ηθικά και νομικά ζητήματα. Ήδη υπάρχει μεγάλη συζήτηση στην ερευνητική και ιατρική κοινότητα για το πόσο νόμιμο και ηθικό είναι να μπορούν τα

συστήματα αυτά να χρησιμοποιηθούν απευθείας από τους ασθενείς ή άλλους πολίτες, χωρίς τη διαμεσολάβηση των γιατρών.

Η ενσωμάτωση τέτοιων εργαλείων σε διαδραστικές πλατφόρμες εκτός του ότι βοηθά ιατρούς και ασθενείς παρέχει το πλεονέκτημα επιπλέον ελέγχου του εκάστοτε μοντέλου εκτίμησης κινδύνου με καινούργια δεδομένα ασθενών πέραν αυτών στα οποία βασίστηκε η υλοποίησή του. Παράλληλα, ένα τέτοιο εργαλείο είναι σε θέση να βοηθήσει και να δώσει στοιχεία στους διάφορους ερευνητές ως προς την αποτελεσματικότητα των διαφόρων διαγνωστικών εξετάσεων και τη βελτίωση των συνδυαστικών στατιστικών αναλύσεων ως προς την τελική διάγνωση. Επιπλέον, οι δυναμικές αυτές εφαρμογές δίνουν τη δυνατότητα βελτίωσης της εκάστοτε εφαρμογής και συνήθως κάνουν πιο απλή και εύκολη την αντικατάσταση αυτού του ενσωματωμένου συστήματος με ένα καινούργιο που θα είναι σε θέση να δίνει περισσότερα και πιο ακριβή αποτελέσματα.

Τα παραπάνω μας οδηγούν στο συμπέρασμα πως τέτοιου είδους πλατφόρμες θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν με κάποιες τροποποιήσεις για την εξυπηρέτηση διαφόρων συστημάτων στατιστικής ανάλυσης και επεξεργασίας δεδομένων ιατρικής φύσης ή και μη.

Εν κατακλείδι, συμπεραίνουμε πως αν και υπάρχουν πολλές μελέτες σχετικά με την εφαρμογή διαφόρων μοντέλων για την εκτίμηση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου, εν τούτοις υπάρχουν πολύ λίγα ολοκληρωμένα υπολογιστικά διαδραστικά συστήματα για τη χρήση των μοντέλων αυτών. Και ακόμα λιγότερα διαδικτυακά. Τα αποτελέσματα των περισσότερων ερευνών είναι ενθαρρυντικά, πράγμα που κάνει την ανάγκη για τη δημιουργία διαδραστικών εφαρμογών επιτακτική. Υπάρχει λοιπόν μεγάλο περιθώριο έρευνας και ανάπτυξης τέτοιου είδους συστημάτων. Και καθώς σήμερα όλος ο κόσμος είναι συνδεδεμένος στο διαδίκτυο, υπάρχει ακόμα περισσότερο ανάγκη τα συστήματα αυτά να είναι προσβάσιμα από οποιαδήποτε μέρος και στην οποιαδήποτε στιγμή, καθώς αποτελούν ένα πολύτιμο εργαλείο για ιατρούς και ασθενείς στην καταπολέμηση του καρκίνου.

Βιβλιογραφία

- [1] [Online]. Available: http://www.environ-develop.ntua.gr/uploads/k_3.pdf.
- [2] K. G. and M. K., "Clinical Decision Support Systems: A Useful Tool in Clinical," *Interscientific Health Care*, vol. 4, no. 1, 2012.
- [3] Ι. ΝΤΖΟΥΦΡΑΣ, «Εισαγωγή στην Βιοστατιστική και την Επιδημιολογία,» Οικονομικό Πανεπιστήμιο Αθηνών, 2008. [Ηλεκτρονικό]. Available: <http://www.actuar.aegean.gr/notes/biostatistics-v4-0.pdf>.
- [4] [Online]. Available: <http://biostats-lab.nurs.uoa.gr/EMR-IBS/lecture.pdf>.
- [5] J. Panaretos and E. Xekalaki, "Chapter 13," in *Introduction to Statistical Thinking, vol. II (Estimation and Testing of Hypothesis)*, Athens, 2000.
- [6] Ε. Μ. Μάρκο, *Ανάλυση του χρόνου επιβίωσης ασθενών με καρκίνο του μαστού μετά από χειρουργική επέμβαση*, Πειραιάς, Μάρτιος 2011.
- [7] [Online]. Available: http://epi.grants.cancer.gov/cancer_risk_prediction/.
- [8] [Online]. Available: <http://www.unipi.gr/faculty/geh/Biostatistics.Notes.pdf>.
- [9] S. Kanchanaraks, "Evaluation of Diagnostic and Screening Tests: Validity and Reliability," John Hopkins University, 2008. [Online]. Available: <http://ocw.jhsph.edu/courses/fundepi/PDFs/Lecture11.pdf>.
- [10] Ν. Πετρόγλου και Λ. Σπάρος, «Καμπύλη ROC στη διαγνωστική έρευνα,» *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*, τόμ. 21, αρ. 2, pp. 179-194, 2004.
- [11] Ι. ΝΤΖΟΥΦΡΑΣ, «Σημειώσεις στο μάθημα Βιοστατιστική ΙΙ, Μάθημα 6, Διαγνωστικοί Έλεγχοι,» Οικονομικό Πανεπιστήμιο Αθηνών, 2006-2007. [Ηλεκτρονικό]. Available: http://stat-athens.aueb.gr/~jbn/courses/biostats2_uoa/pdf/06_diagnostic_tests.pdf.
- [12] [Online]. Available: <http://www.aua.gr/grapadopoulos/files/regression9.pdf>.
- [13] Π. Γαλάνης, «Πολυμεταβλητή ανάλυση επιδημιολογικών δεδομένων,» *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*, τόμ. 26, αρ. 3, pp. 407-422, 2009.
- [14] Μ. Ξενή, Μεταπτυχιακή Διπλωματική εργασία: "Λογιστική Παλινδρόμηση & Διαχωριστική Ανάλυση", Πανεπιστήμιο Πατρών.
- [15] Α. Σ. Παξινοπού, Διπλωματική εργασία: "Ανασκόπηση πολυπαραμετρικών Συστημάτων Υποστήριξης Κλινικών Αποφάσεων για την Πρόγνωση και Κλινική Διαχείριση του Καρκίνου", Αθήνα: Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο, 2014.
- [16] Μ. ΤΣΙΚΝΑΚΗΣ, «Βιοϊατρική Πληροφορική και Υπηρεσίες Ηλεκτρονικής Υγείας: Σημερινές προκλήσεις και προοπτικές,» [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://www.elke.teicrete.gr/LinkClick.aspx?fileticket=VFIUI7JyqE8%3D&tabid=898>.

- [17] S. Stapley, T. J. Peters, R. D. Neal, P. W. Rose, F. M. Walter and W. Hamilton, "The risk of oesophago-gastric cancer in symptomatic patients in primary care: a large case-control study using electronic records," *British Journal of Cancer*, pp. 25-31, 2013.
- [18] J. Hippisley-Cox and C. Coupland, "Identifying patients with suspected pancreatic cancer in primary care: derivation and validation of an algorithm," *British Journal of General Practice*, 2012.
- [19] W. Hamilton, T. J. Peters, C. Bankhead and D. Sharp, "Risk of ovarian cancer in women with symptoms in primary care: population based case-control study," *The BMJ*, 2009.
- [20] W. Hamilton, A. Round, D. Sharp and T. J. Peters, "Clinical features of colorectal cancer before diagnosis: a population-based case-control study," *British Journal of Cancer*, pp. 399-405, 2005.
- [21] W. Hamilton, T. J. Peters, A. Round and D. Sharp, "What are the clinical features of lung cancer before the diagnosis is made? A population based case-control study," *Thorax*, vol. 60, no. 12, pp. 1059-1065, 2005.
- [22] M. H. Gail, L. A. Brinton, D. P. Byar, D. K. Corle, S. B. Green, C. Schairer and J. J. Mulvihill, "Projecting Individualized Probabilities of Developing Breast Cancer for White Females Who Are Being Examined Annually," *JNCI*, 1989.
- [23] J. P. Costantino, M. H. Gail, D. Pee, S. Anderson, C. K. Redmond, J. Benichou and H. S. Wieand, "Validation Studies for Models Projecting the Risk of Invasive and Total Breast Cancer Incidence," *JNCI*, 1999.
- [24] J. Tyrer, S. W. Duffy and J. Cuzick, "A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors," *Statistics in Medicine*, 2004.
- [25] [Online]. Available: <http://www.icd10data.com/>.
- [26] H. Anderson, A. Bladström, H. Olsson and T. R. Möller, "Familial Breast and Ovarian Cancer: A Swedish Population-based Register Study," *American Journal of Epidemiology*, 2000.
- [27] E. Amir, D. G. Evans, A. Shenton, F. Laloo, A. Moran, C. Boggis, M. Wilson and A. Howell, "Evaluation of breast cancer risk assessment packages in the family history evaluation and screening programme," *Journal of Medical Genetics*, 2003.
- [28] "Cloud4Cancer Breast Cancer Detection," [Online]. Available: <https://cloud4cancer.appspot.com/>.
- [29] [Online]. Available: <https://sites.google.com/a/googlesciencefair.com/science-fair-2012-project-64a91af142a459cfb486ed5cb05f803b2eb41354-1333130785-87/home>.
- [30] [Online]. Available: [http://archive.ics.uci.edu/ml/datasets/Breast+Cancer+Wisconsin+\(Original\)](http://archive.ics.uci.edu/ml/datasets/Breast+Cancer+Wisconsin+(Original)).
- [31] P. Bountris, M. Haritou, A. Pouliakis, N. Margari, M. Kyrgiou, A. Spathis, A. Pappas, I. Panayiotides, E. A. Paraskevaidis, P. Karakitsos and D.-D. Koutsouris, "An Intelligent

Clinical Decision Support System for Patient-Specific Predictions to Improve Cervical Intraepithelial Neoplasia Detection," *BioMed Research International*, 2014.

- [32] [Online]. Available: <https://www.hon.ch/HONcode/Conduct.html?HONConduct739511>.
- [33] E. J. Gamito and E. D. Crawford, "Artificial neural networks for predictive modeling in prostate cancer," *Current Oncology Reports*, vol. 6, no. 3, pp. 216-221, June 2004.
- [34] J. T. Batuelloa, E. J. Gamitoa, E. Crawforda, M. Hanc, A. W. Partinc, D. G. McLeodd and C. O'Donnella, "Artificial neural network model for the assessment of lymph node spread in patients with clinically localized prostate cancer," *Urology*, vol. 57, no. 3, March 2001.
- [35] A. Tewari, M. Issa, R. El-Galley, H. Stricker, J. Peabody, J. Pow-Sang, A. Shukla, Z. Wajsman, M. Rubin, J. Wei, J. Montie, R. Demers, C. C. Johnson, L. Lamerato, G. W. Divine and e. et al., "Genetic Adaptive Neural Network to Predict Biochemical Failure After Radical Prostatectomy: A Multi-institutional Study," *Molecular Urology*, vol. 5, December 2001.
- [36] A. TEWARI and P. NARAYAN, "NOVEL STAGING TOOL FOR LOCALIZED PROSTATE CANCER: A PILOT STUDY USING GENETIC ADAPTIVE NEURAL NETWORKS," *The Journal of Urology*, vol. 160, no. 2, pp. 430-436, August 1998.
- [37] D. P. Ankerst, J. Hoefler, S. Bock, P. J. Goodman, A. Vickers, J. Hernandez, L. J. Sokoll, M. G. Sanda, J. T. Wei, R. J. Leach and I. M. Thompson, "Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator 2.0 for the Prediction of Low- vs High-grade Prostate Cancer," *Urology*, vol. 83, no. 6, pp. 1362-1368, June 2014.
- [38] D. P. Ankerst, T. Koniarski, Y. Liang, R. J. Leach, Z. Feng, M. G. Sanda, A. W. Partin, D. W. Chan, J. Kagan, L. Sokoll, J. T. Wei and I. M. Thompson, "Updating risk prediction tools: A case study in prostate cancer," *Biometrical Journal*, vol. 54, no. 1, pp. 127-142, January 2012.