



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

**Ανάπτυξη πληροφοριακού συστήματος για τη διαχείριση  
γυναικών που συμμετέχουν σε πρόγραμμα πληθυσμιακού  
ελέγχου για καρκίνο τραχήλου της μήτρας**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Κοτρωνούλας Γρηγόρης

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

Αθήνα, Απρίλιος 2014





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

**Ανάπτυξη πληροφοριακού συστήματος για τη διαχείριση  
γυναικών που συμμετέχουν σε πρόγραμμα πληθυσμιακού  
ελέγχου για καρκίνο τραχήλου της μήτρας**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Κοτρωνούλας Γρηγόρης

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

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 28<sup>η</sup> Απριλίου 2014.

.....  
Δ.-Δ. Κουτσούρης  
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....  
Π. Καρακίτσος  
Καθηγητής Ιατρικής Αθηνών

.....  
Γ. Ματσόπουλος  
Επ. Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Απρίλιος 2014

.....  
Κοτρωνούλας Γρηγόρης

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

Copyright © Κοτρωνούλας Γρηγόρης, 2014. Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

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

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



## *ΠΕΡΙΛΗΨΗ*

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ο τρίτος πιο κοινός καρκίνος και ο τέταρτος πιο θανατηφόρος καρκίνος για τις γυναίκες σε παγκόσμιο επίπεδο. Προκαλείται σχεδόν πάντα από τη μόλυνση από τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) που είναι ο πιο κοινός σεξουαλικά μεταδιδόμενος ιός. Η παρουσία του ιού HPV, ωστόσο, δεν οδηγεί πάντα σε νόσο και συνεπώς η περαιτέρω κατανόηση της μόλυνσης από HPV και της φυσιολογίας της καρκινικής νεοπλασίας κατέληξε στην εισαγωγή ενός νέου τεστ, του τεστ HPV DNA, το οποίο σε συνδυασμό με το τεστ Παπ χρησιμοποιείται σήμερα για την βελτίωση της ανίχνευση δυσπλασιών στον τράχηλο της μήτρας.

Σχετικά πρόσφατα, νέες τεχνολογίες για την ανίχνευση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας έγιναν διαθέσιμες στους γιατρούς. Κάποιες μελέτες πρότειναν τη μετάβαση από την ανίχνευση DNA στην mRNA ταυτοποίηση των ογκοπρωτεϊνών E6/E7 που συνδέονται με την ογκογενετική ενεργοποίηση. Ανάμεσα σε αυτές, η τεχνική NASBA και η τεχνική κυτταρομετρίας ροής (Flow Cytometry) ξεχώρισαν για την ανίχνευση καρκινικών και προκαρκινικών αλλοιώσεων με πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα, μειώνοντας τις άσκοπες παραπομπές σε κολποσκόπηση. Παράλληλα, η ανοσοκυτταροχημική ανίχνευση των γενετικών επιδράσεων όπως η υπερέκθεση σε p16 είναι μια μεθοδολογία που μπορεί να αυξήσει την διαγνωστική ακρίβεια του Παπ τεστ.

Αν και σήμερα υπάρχουν διαθέσιμες πολλές νέες εξετάσεις και βιοδείκτες για την βελτίωση της ανίχνευσης τραχηλικών επιθηλιακών βλαβών, καμμία μέθοδος δεν έχει αποδειχθεί βέλτιστη. Πολλές μελέτες αναφέρουν πως η απόδοση των μεθόδων υπό έλεγχο διαφέρουν σημαντικά, επηρεαζόμενες από την εμφάνιση της νόσου και τη συχνότητα της HPV λοίμωξης στην ομάδα μελέτης του πληθυσμού, με αποτέλεσμα η μεμονωμένη εφαρμογή μιας μεθόδου, ακόμη και αν προσφέρει ένα επίπεδο προστασίας, δεν μπορεί να προσδιορίσει με αξιοπιστία τον κίνδυνο της κάθε γυναίκας. Ως εκ τούτου, μια διαφορετική προσέγγιση απαιτείται, η οποία θα είναι σε θέση να συνδυάζει πολλές παραμέτρους προκειμένου να παράγει μια ακριβή αξιολόγηση του κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου του τραχήλου της μήτρας για κάθε γυναίκα. Με βάση το γεγονός αυτό, στο Εργαστήριο Βιοϊατρικής Τεχνολογίας του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου γίνεται προσπάθεια για την ανάπτυξη μιας καινοτόμου μεθοδολογίας για τον μη-γραμμικό συνδυασμό των μεθόδων και των βιοδεικτών που είναι διαθέσιμοι για την ανίχνευση του καρκίνου του

τραχήλου της μήτρας, με χρήση προηγμένων μαθηματικών και εργαλείων πληροφορικής. Ως αποτέλεσμα της εργασίας αυτής, ένα ευφύες σύστημα υποστήριξης αποφάσεων που αποτελείται από Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα έχει αναπτυχθεί για το συνδυασμό των αποτελεσμάτων των κλασικών και των βοηθητικών τεχνικών με σκοπό τη βελτίωση της διαγνωστικής ακρίβειας.

Η παρούσα διπλωματική εργασία έχει σκοπό την ανάπτυξη ενός πληροφοριακού συστήματος το οποίο ενσωματώνοντας το αναφερόμενο σύστημα τεχνητής νοημοσύνης λειτουργεί ως ένα ολοκληρωμένο Διαδικτυακό Σύστημα Υποστήριξης Κλινικής Απόφασης, με σκοπό τη βελτίωση της διαχείρισης και διαλογής γυναικών που συμμετέχουν σε πρόγραμμα πλυσματικού ελέγχου για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Χάρης στο γεγονός ότι το πληροφοριακό σύστημα αυτό αναπτύχθηκε ως διαδικτυακή εφαρμογή με πρόβλεψη για ύπαρξη ξεχωριστών χρηστών, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ταυτόχρονα από πολλούς γιατρούς, ερευνητές και ιατρικά εργαστήρια σε διαφορετικές τοποθεσίες, με τον καθένα από αυτούς να διαχειρίζεται ξεχωριστά το δικό του λογαριασμό, ασθενείς και εξετάσεις.

Ένα σημαντικό στοιχείο για το πληροφοριακό σύστημα που κατασκευάστηκε είναι πως είναι σχεδιασμένο κατάλληλα έτσι ώστε να παρουσιάζει και να καταχωρεί τα απαιτούμενα δεδομένα με δυναμικό τρόπο. Με την εξέλιξη της έρευνας πάνω στο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και την παρουσίαση νέων δεδομένων και βιοδεικτών, το σύστημα έχει τη δυνατότητα να επικαιροποιηθεί με την προσθήκη, αφαίρεση ή και τροποποίηση εξετάσεων, βιοδεικτών και λοιπών στοιχείων σχετικά με τους ασθενείς. Επιπλέον, το πληροφοριακό σύστημα έχει σχεδιαστεί με τέτοιο τρόπο ώστε υπάρχει η δυνατότητα εύκολης αντικατάστασης του ενσωματωμένου συστήματος τεχνητής νοημοσύνης με ένα νέο το οποίο θα είναι σε θέση να δίνει περισσότερα και πιο ακριβή αποτελέσματα.

Το πληροφοριακό σύστημα αναπτύχθηκε σαν διαδικτυακή εφαρμογή σε περιβάλλον ASP.NET MVC και σε γλώσσα προγραμματισμού C#, με τη βάση δεδομένων να υποστηρίζεται από τον MS SQL Server 2012.

**Λέξεις-κλειδιά:** Καρκίνος τραχήλου μήτρας, Ιός ανθρώπινων θηλωμάτων, Προληπτικός πληθυσμιακός έλεγχος, PAP test, HPV DNA test, NASBA mRNA test, p16 test, Κυτταρομετρία φθορισμού, C#, ASP.NET MVC, Σύστημα Υποστήριξης Κλινικών Αποφάσεων, Δυναμική παρουσίαση και καταχώριση δεδομένων

## *ABSTRACT*

Cervical cancer is the third most common cancer and the fourth leading cause of cancer death in females worldwide. It is known to be caused almost always by human papillomavirus (HPV) infection which is the commonest sexually transmitted infection worldwide. However, the presence of HPV does not always lead to disease, thus improved understanding of HPV infection and the natural history of cervical neoplasia have resulted in the addition of the HPV DNA test along with the Pap test.

In the recent years, new technologies for cervical cancer detection have been promoted to physicians. Some studies proposed the shift from DNA detection to mRNA identification of the viral E6/E7 oncogenes that are linked to oncogenic activation. Among them, the NASBA and the Flow Cytometry techniques have been enrolled in cancer and precancerous lesions' detection with promising results, reducing unnecessary referrals to colposcopy. At the same time, the immunocytochemical detection of genetic effects such as overexpression of p16 is a methodology which can increase the diagnostic accuracy of the Pap test.

Nowadays, there are numerous methods and biomarkers that are available for cervical cancer detection, nevertheless no single method is optimal. Several published studies report that the performance of the methods under control differ significantly, affected by the disease incidence and the prevalence of HPV infection in the population study group, resulting in that the individual application of one method, even if it offers a level of protection, does not reliably determine the risk of each individual woman. Thus, a different approach is required that will be able to combine many parameters in order to produce an accurate risk assessment for each woman. Based on this, the Biomedical Engineering Laboratory of the National Technical University of Athens is working on an innovative approach of employing advanced mathematical and computing tools for the non-linear combination of the methods and biomarkers that are available for cervical cancer detection. As a result, an intelligent decision support system, composed by Artificial Neural Networks, has been developed for the combination of the results of classic and ancillary techniques in order to improve the diagnostic accuracy.

This study aims to the development of an information system which, by integrating the developed artificial intelligent system, serves as an integrated Web-based Clinical Decision



Support System for the improvement of the management and triage of women attending cervical cancer screening programs. This information system was developed as a web application, capable to serve many individual users, thus it can be used at the same time by researchers, physicians and medical laboratories in different places.

An important element of this information system is that it has been designed to present and store all data dynamically. As research on cervical cancer progresses and new information and biomarkers are presented to physicians and the public, new biomarkers, exams or patient data may be added, subtracted or modified. Moreover, the information system has been designed in such a way that the developed integrated artificial intelligence system may be replaced easily with an improved one that may provide more accurate results.

The application is developed as a web application in the ASP.NET MVC Framework in C# language with the database supported by MS SQL Server 2012.

**Key-words:** Cervical cancer, HPV, PAP test, Screening, HPV DNA test, NASBA mRNA test, p16 test, Flow Cytometry, C#, ASP.NET MVC, Clinical Decision Support Systems, Dynamic data presentation and submission

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η συγκεκριμένη διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Βιοϊατρικής Τεχνολογίας της Σχολής Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

Για την πραγματοποίησή της θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου προς τον επιβλέποντα Καθηγητή, κ. Δημήτριο Κουτσούρη, που μου έδωσε τη δυνατότητα να ασχοληθώ με ένα τόσο ενδιαφέρον και σύγχρονο θέμα καθώς επίσης και για τη συνολική υποστήριξή του. Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον υποψήφιο Δρα. Παναγιώτη Μπούντη, για τη συνολική βοήθεια και υποστήριξη κατά τη διάρκεια της περάτωσης της εργασίας. Επίσης, ευχαριστώ τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς επιτροπής, κύριο Πέτρο Καρακίτσο, Καθηγητή Κυτταρολογίας της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και Διευθυντή του Εργαστηρίου Διαγνωστικής Κυτταρολογίας του Π.Γ.Ν. «Αττικών», και κύριο Γιώργο Ματσόπουλο, Επίκουρο Καθηγητή της Σχολής Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

Η παρούσα διπλωματική εργασία έχει σκοπό να περιγράψει την ανάπτυξη ενός πληροφοριακού συστήματος, το οποίο ενσωματώνοντας ένα έτοιμο σύστημα τεχνητής νοημοσύνης για την υποστήριξη κλινικών αποφάσεων πάνω στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, θα είναι σε θέση να εξυπηρετήσει γιατρούς και ερευνητές σε διαφορετικά μέρη, λειτουργώντας σαν ένα πλήρες Διαδικτυακό Σύστημα Υποστήριξης Κλινικής Απόφασης. Εστιάζοντας στην ανάπτυξη μιας μοντέρνας και εύρωστης διαδικτυακής εφαρμογής που είναι υπεύθυνη για την παρουσίαση και την αποθήκευση όλων των απαιτούμενων δεδομένων, σε αυτή την εργασία περιγράφονται οι τεχνικές κατασκευής ενός δυναμικού πληροφοριακού συστήματος που επιτρέπει την δυναμική παραμετροποίηση και επαναδιαμόρφωση του, καθώς οι έρευνες πάνω στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας εξελίσσονται και νέα στοιχεία ή/και εξετάσεις γίνονται διαθέσιμα ή ένα βελτιωμένο σύστημα τεχνητής νοημοσύνης είναι δυνατόν να προκύψει για να ενσωματωθεί στο σύστημα.

Στο πρώτο κεφάλαιο περιγράφεται η φυσιολογία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και η σχέση του με τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV). Στο δεύτερο κεφάλαιο περιγράφονται κάποιες σύγχρονες και ευρύτατα διαδεδομένες τεχνικές για τον

πληθυσμιακό έλεγχο για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Στο τρίτο κεφάλαιο περιγράφονται οι τεχνικές απαιτήσεις του πληροφοριακού συστήματος. Στο τέταρτο κεφάλαιο περιγράφεται ο σχεδιασμός του πληροφοριακού συστήματος και μερικές από τις τεχνολογίες που χρησιμοποιήθηκαν για την ανάπτυξή του. Στο πέμπτο και τελευταίο κεφάλαιο παρουσιάζεται η υλοποίηση όλων των στοιχείων του πληροφοριακού συστήματος. Στο τέλος, παρουσιάζονται κάποια σημαντικά συμπεράσματα για το πληροφοριακό σύστημα που αναπτύχθηκε κατά την διάρκεια της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

# ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	6
ABSTRACT .....	8
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	10
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ .....	15
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	18
<b>1. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ .....</b>	<b>19</b>
1.1 Η ανατομία του τραχήλου της μήτρας.....	19
1.2 Μετάπλαση.....	21
1.3 Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας.....	22
1.3.1 Ταξινόμηση προκαρκινικών αλλοιώσεων τραχήλου μήτρας.....	23
1.3.2 Σταδιοποίηση καρκίνου τραχήλου μήτρας .....	25
1.4 Ο ιός Human Papilloma Virus (HPV) .....	27
1.4.1 Περιγραφή του ιού HPV .....	27
1.4.2 Μηχανισμός δράσης του ιού HPV .....	28
1.4.3 Οι τύποι του ιού HPV.....	30
1.5 Άλλοι παράγοντες συσχέτισης με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας .....	31
1.6 Συμπτώματα.....	33
1.7 Διάγνωση.....	33
1.8 Πρόληψη.....	35
1.9 Θεραπεία.....	37
<b>2. ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ .....</b>	<b>39</b>
2.1 Προληπτικός πληθυσμιακός έλεγχος.....	39
2.2 PAP test .....	40
2.3 Νέες τεχνικές ανίχνευσης καρκίνου τραχήλου της μήτρας.....	43

2.3.1 HPV DNA test.....	43
2.3.2 NASBA mRNA test .....	45
2.3.3 p16 test .....	45
2.3.4 Flow Cytometry test.....	46
<b>3. ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.....</b>	<b>48</b>
3.1 Αντικείμενο του πληροφοριακού συστήματος.....	48
3.2 Λειτουργικές διαδικασίες .....	50
3.2.1 Περιγραφή απαιτήσεων.....	50
3.2.2 Εισαγωγή νέου περιστατικού .....	51
3.2.3 Εισαγωγή νέας σειράς εξετάσεων .....	52
3.2.4 Επεξεργασία αποτελεσμάτων των εξετάσεων και λήψη αποφάσεων.....	53
3.2.5 Δημιουργία νέας σειράς εξετάσεων για υφιστάμενο περιστατικό .....	53
3.2.6 Αναζήτηση στοιχείων.....	53
3.2.7 Αναφορές.....	54
3.3 Ασφάλεια συστήματος και δεδομένων .....	54
<b>4. ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΑΙ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΟΥ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.....</b>	<b>55</b>
4.1 Στοιχεία του πληροφοριακού συστήματος.....	55
4.2 Διαδικτυακές εφαρμογές (Web Applications).....	56
4.3 Πρότυπο Μοντέλου-Προβολής-Ελεγκτή (MVC).....	58
4.4 Τεχνολογίες και εργαλεία του πληροφοριακού συστήματος .....	60
4.4.1 Το περιβάλλον .NET .....	61
4.4.2 Το περιβάλλον ASP.NET MVC.....	63
4.4.3 Η γλώσσα προγραμματισμού C# .....	63
4.4.4 JavaScript, AJAX και jQuery.....	64
4.5 Ο δυναμικός χαρακτήρας του πληροφοριακού συστήματος.....	65
4.6 Σχεδίαση της διαδικτυακής εφαρμογής.....	68

4.7	Σχεδίαση της βάσης δεδομένων .....	70
<b>5.</b>	<b>ΥΛΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΟΥ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.....</b>	<b>75</b>
5.1	Είσοδος χρήστη .....	75
5.2	Καταχώρηση νέας ασθενούς και εύρεση καταχωρηθείσας.....	76
5.3	Καταχώρηση σειράς εξετάσεων .....	78
5.4	Ιστορικό σειρών εξετάσεων ασθενούς .....	81
5.5	Το διαχειριστικό τμήμα της εφαρμογής .....	83
5.6	Υλοποίηση της διεπαφής με το Σύστημα Τεχνητής Νοημοσύνης .....	86
5.7	Παραδείγματα λειτουργίας του πληροφοριακού συστήματος .....	89
5.7.1	Περιστατικό 1.....	89
5.7.2	Περιστατικό 2.....	90
5.7.3	Περιστατικό 3.....	91
5.7.4	Περιστατικό 4.....	92
5.7.5	Περιστατικό 5.....	93
5.8	Υλοποίηση βάσης δεδομένων του πληροφοριακού συστήματος.....	94
	<b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>104</b>
	<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>106</b>

## *ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ*

<b>Εικόνα 1.1:</b> Όργανα γυναικείου γεννητικού συστήματος .....	19
<b>Εικόνα 1.2:</b> Τα δύο διαφορετικά είδη επιθηλίων, που απαρτίζουν τον τραχηλικό βλεννογόνο: κυλινδρικό και πλακώδες.....	20
<b>Εικόνα 1.3:</b> Νεοπλασία του πλακώδους επιθηλίου.....	22
<b>Εικόνα 1.4:</b> Δυσπλασία στον τράχηλο της μήτρας.....	24
<b>Εικόνα 1.5:</b> Ταξινόμηση προκαρκινικών αλλοιώσεων τραχήλου μήτρας.....	24
<b>Εικόνα 1.6:</b> Στάδια ανάπτυξης πλακώδους καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε αρχικά φυσιολογικό επιθήλιο.....	25
<b>Εικόνα 1.7:</b> Η δομή του ιού HPV.....	27
<b>Εικόνα 1.8:</b> Ο μηχανισμός δράσης του ιού HPV.....	28
<b>Εικόνα 1.9:</b> Κολποσκόπιο.....	35
<b>Εικόνα 2.1:</b> Δειγματοληψία τραχήλου.....	40
<b>Εικόνα 2.2:</b> Η βασική αρχή λειτουργίας της κυτταρομετρίας ροής(Flow Cytometry) .....	47
<b>Εικόνα 4.1:</b> Στοιχεία του πληροφοριακού συστήματος.....	56
<b>Εικόνα 4.2:</b> Το πρότυπο MVC.....	59
<b>Εικόνα 4.3:</b> Η διαδικασία εκτέλεσης πηγαίου κώδικα γραμμένου σε γλώσσα προγραμματισμού C# για το .NET.....	64
<b>Εικόνα 4.4:</b> Διάγραμμα Οντοτήτων-Συσχετίσεων της βάσης δεδομένων του πληροφοριακού συστήματος.....	74
<b>Εικόνα 5.1:</b> Είσοδος χρήστη στο σύστημα.....	75
<b>Εικόνα 5.2:</b> Καταχώρηση στοιχείων ασθενούς και ιατρικού ιστορικού της.....	76

<b>Εικόνα 5.3:</b> Πίνακας και εύρεση ασθενών.....	77
<b>Εικόνα 5.4:</b> Η Προβολή καταχώρησης της Σειράς Εξετάσεων.....	78
<b>Εικόνα 5.5:</b> Η Προβολή καταχώρησης της Σειράς Εξετάσεων συμπληρωμένη με τα αποτελέσματα εξετάσεων μιας ασθενούς.....	80
<b>Εικόνα 5.6:</b> Αποτελέσματα αξιολόγησης ενός περιστατικού από το Σύστημα TN .....	81
<b>Εικόνα 5.7:</b> Η Προβολή Ιστορικού Σειρών Εξετάσεων.....	82
<b>Εικόνα 5.8:</b> Το διαχειριστικό τμήμα του συστήματος.....	83
<b>Εικόνα 5.9:</b> Πίνακας Ιδιοτήτων Αποτελέσματος.....	84
<b>Εικόνα 5.10:</b> Πίνακας Μοντέλων Διαμόρφωσης.....	85
<b>Εικόνα 5.11:</b> Το Διάγραμμα εξόδων και εισόδων του Μοντέλου Διαμόρφωσης .....	88
<b>Εικόνα 5.12:</b> Περιστατικό 1.....	89
<b>Εικόνα 5.13:</b> Περιστατικό 2.....	90
<b>Εικόνα 5.14:</b> Περιστατικό 3.....	91
<b>Εικόνα 5.15:</b> Περιστατικό 4.....	92
<b>Εικόνα 5.16:</b> Περιστατικό 5.....	93
<b>Εικόνα 5.17:</b> Σχεσιακό διάγραμμα της βάσης δεδομένων του πληροφοριακού συστήματος.....	94
<b>Εικόνα 5.18:</b> Πίνακας ProcessModel.....	95
<b>Εικόνα 5.19:</b> Πίνακας ProcessModelExamDetails.....	95
<b>Εικόνα 5.20:</b> Πίνακας ProcessModelResultDetails.....	96
<b>Εικόνα 5.21:</b> Πίνακας ProcessModelPatientDataDetails.....	97
<b>Εικόνα 5.22:</b> Πίνακας ExamAttribute.....	97
<b>Εικόνα 5.23:</b> Πίνακας ResultAttribute.....	98



<b>Εικόνα 5.24:</b> Πίνακας Patient.....	99
<b>Εικόνα 5.25:</b> Πίνακας PatientData.....	100
<b>Εικόνα 5.26:</b> Πίνακας ExamCollection.....	101
<b>Εικόνα 5.27:</b> Πίνακας ExamCollectionDetails.....	101
<b>Εικόνα 5.28:</b> Πίνακας ResultCollection.....	102
<b>Εικόνα 5.29:</b> Πίνακας ResultCollectionDetails.....	103
<b>Εικόνα 5.30:</b> Πίνακας User.....	103

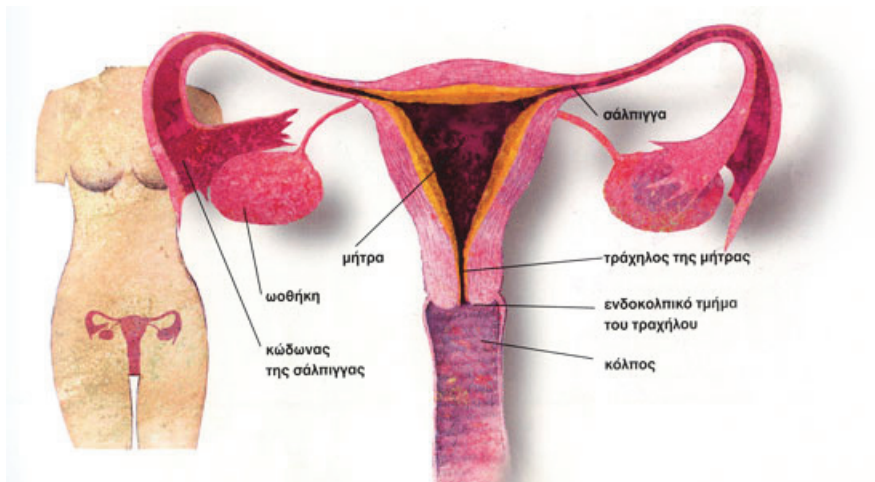
## *ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ*

Πίνακας 1.1: Σταδιοποίηση καρκίνου τραχήλου της μήτρας κατά FIGO.....	26
Πίνακας 1.2: Αντιστοιχία τύπων ιού HPV και επιπτώσεών τους στον ανθρώπινο οργανισμό.....	31
Πίνακας 2.1: Συσχετισμός συστημάτων ταξινόμησης αποτελεσμάτων Pap test.....	42
Πίνακας 2.2: Αντιστοιχία αποτελεσμάτων Pap test και περαιτέρω ελέγχου – θεραπείας.....	43

# 1. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

## 1.1 Η ανατομία του τραχήλου της μήτρας

Ο τράχηλος της μήτρας αποτελεί μέρος του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος, το οποίο εδρεύει εσωτερικά στην πύελο, δηλαδή την οστέινη δομή σε σχήμα λεκάνης στη βάση της σπονδυλικής στήλης και περιλαμβάνει, εκτός από τον τράχηλο, τη μήτρα, τον κόλπο, τις ωοθήκες και τις σάλπιγγες. Είναι ινομυώδες όργανο κυλινδρικού σχήματος που καλύπτεται από μία μεμβράνη βλέννης και ξεκινάει από το κατώτερο τμήμα της μήτρας με το κάτω τμήμα του να εισέρχεται στο άνω τμήμα του κόλπου. Το κανονικό του μήκος είναι περί τα 3cm σε μήκος και η διάμετρος περί τα 2,5cm [1,2].



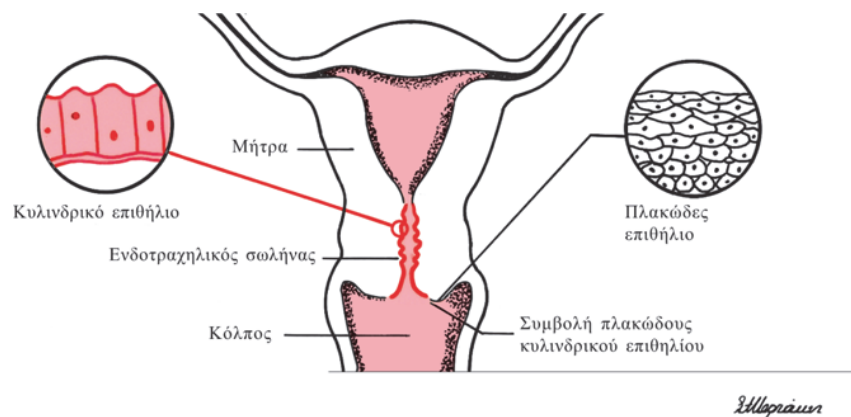
*Εικόνα 1.1: Όργανα γυναικείου γεννητικού συστήματος.*

Εσωτερικά διασχίζεται από τον ενδοτραχηλικό σωλήνα, ο οποίος προς τα επάνω βρίσκεται σε συνέχεια με το σώμα της μήτρας, στον ισθμό, ενώ προς τα κάτω βρίσκεται σε συνέχεια με τον κόλπο, στο τραχηλικό στόμιο. Ο ενδοτραχηλικός σωλήνας έχει σχήμα ατρακτοειδές, αποπλατυσμένο από εμπρός προς τα πίσω, ενώ η κατά τόπους αναίρεση του βλεννογόνου (μεμβράνη βλέννης) σχηματίζει παράλληλες φοινικοειδείς πτυχές που

συνδέονται μεταξύ τους με αύλακες (κρύπτες). Οι κρύπτες αυτές, όπως και ολόκληρη η επιφάνεια του αυλού του ενδοτραχηλικού σωλήνα καλύπτονται από μία στοιβάδα κυλινδρικών κυττάρων [2].

Η κυτταρική επιφάνεια του αυλού του ενδοτραχηλικού σωλήνα καλύπτεται από μία στοιβάδα κυλινδρικών κυττάρων πασσαλοειδούς διάταξης και ονομάζεται κυλινδρικό - αδενικό επιθήλιο. Τα κύτταρα τις στοιβάδας αυτής διακρίνονται στους εξής τύπους: τα εκκριτικά κυλινδρικά κύτταρα, τα κροσσωτά κυλινδρικά κύτταρα και τα εφεδρικά κύτταρα [3].

Τα εκκριτικά κύτταρα παράγουν όξινη και ουδέτερη βλέννη. Τα κροσσωτά κύτταρα εντοπίζονται ως επί το πλείστον στην ενδομητρική - ενδοτραχηλική συμβολή και είναι επιφορτισμένα με το έργο μεταφοράς της βλέννης κατά μήκος της βλεννώδους μεμβράνης. Τα εφεδρικά κύτταρα είναι μικρά αδιαφοροποίητα πολυδύναμα κύτταρα, τα οποία χρησιμοποιούνται για την αντικατάσταση κυλινδρικών κυττάρων κατά τη διαδικασία της μετάπλασης [2].



**Εικόνα 1.2:** Τα δύο διαφορετικά είδη επιθηλίων, που απαρτίζουν τον τραχηλικό βλεννογόνο: κυλινδρικό και πλακώδες

Ο εξωτράχηλος, δηλαδή το μέρος γύρω από τη συνδετική μεμβράνη του κόλπου, καλύπτεται από μη κερατινοποιούμενο πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο που είναι αρκετά ευαίσθητο στις ορμόνες [2]. Το πρότυπο πλακώδες επιθήλιο που καλύπτει τον εξωτράχηλο έχει πάχος 0,5mm και παρέχει ένα προστατευτικό κάλυμμα στο κολπικό τμήμα του τραχήλου. Βρίσκεται σε συνέχεια με το πλακώδες επιθήλιο του κόλπου [4].

Η κυτταρική διαστρωμάτωση του **πλακώδους επιθηλίου** αποτελείται από τις εξής στοιβάδες:

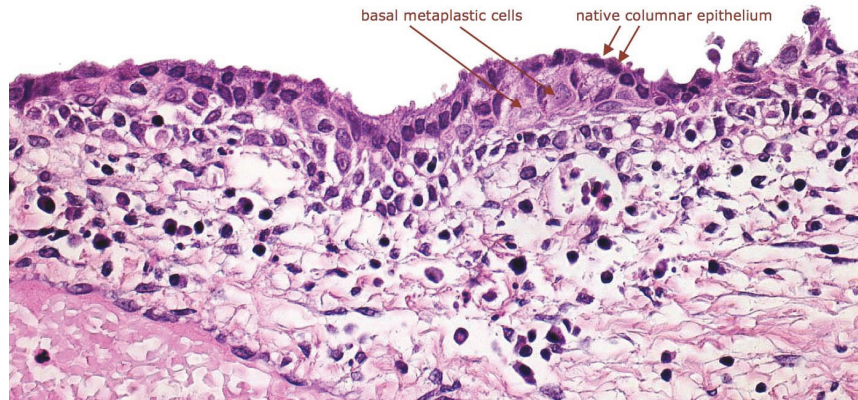
- τη βασική στοιβάδα, ένα στρώμα κυττάρων μικρού μεγέθους (διαμέτρου 12μm) και κυβοειδούς σχήματος, στην οποία περιορίζεται η διαδικασία της αναγέννησης σε φυσιολογικές συνθήκες,
- την παραβασική ή ακανθωτή στοιβάδα, η οποία αποτελείται από 3-4 στρώματα κυττάρων με την ίδια εμφάνιση με τα προηγούμενα αλλά λίγο μεγαλύτερα (εξαιτίας μεγαλύτερης ποσότητας κυτταροπλάσματος),
- την ενδιάμεση στοιβάδα (σκαφοειδής), η οποία αποτελείται από 5-6 στρώματα κυττάρων που γίνονται προοδευτικά πιο επίπεδα όσο πλησιάζουν στην επιφάνεια και ενώνονται μεταξύ τους παράγοντας το σχέδιο της «πλέξης καλαθιού»,
- την επιφανειακή ή κερατινοποιημένη στοιβάδα, η οποία αποτελείται από 6-8 στρώματα κυττάρων και μοιάζουν με αυτά της ενδιάμεσης,
- την αποφολιδούμενη στοιβάδα, με τα κύτταρα να αποφολιδώνονται μόνα τους διατηρώντας τους πυρήνες τους, διαδικασία η οποία τα διαφοροποιεί από αυτά της επιδερμίδας [3,5].

## 1.2 Μετάπλαση

**Μετάπλαση** είναι η διαδικασία κατά την οποία ένας πλήρως διαφοροποιημένος τύπος επιθηλίου μετατρέπεται σε άλλο τύπο. Πρόκειται για μια συνηθισμένη προσαρμοστική αλλαγή, η οποία συμβαίνει ως αντίδραση σε έναν μακροχρόνιο ερεθισμό ή ως αντίδραση σε κάποιο ορμονικό ερέθισμα και τις περισσότερες φορές είναι αναστρέψιμη. Θεωρητικά ένα μετατρεπόμενο επιθήλιο επιστρέφει στην αρχική του μορφή όταν απομακρυνθεί το ερέθισμα, όμως αυτό δεν συμβαίνει πάντα [2,6].

Στον τράχηλο της μήτρας, έχουμε τη μετάπλαση του αδενικού επιθηλίου του ενδοτραχήλου σε πλακώδες επιθήλιο. Κατά την διάρκεια της εφηβείας και της πρώτης κύησης, ο τράχηλος αυξάνεται σε όγκο ως αντίδραση στις ορμονικές αλλαγές και το ενδοτραχηλικό επιθήλιο στρέφεται προς τον εξωτράχηλο όπου εκτίθεται στο όξινο pH του κόλπου. Αυτό αποτελεί ερέθισμα για μετάπλαση του κυλινδρικού επιθηλίου. Η διαδικασία της μετάπλασης είναι ανομοιογενής, ξεκινώντας μέσα στις κρύπτες και στις κορυφές των ενδοτραχηλικών θηλών που σταδιακά ενοποιούνται και βαθμιαία ολόκληρο το ανεστραμμένο ενδοτραχηλικό επιθήλιο μπορεί να αντικατασταθεί από πλακώδες [2,7].

the native columnar epithelium appears elevated by basal metaplastic cells



*Εικόνα 1.3: Νεοπλασία του πλακώδους επιθηλίου*

Το σημείο όπου το κυλινδρικό επιθήλιο συναντά το πλακώδες καλείται **αδενοπλακώδης συμβολή (ΑΠΣ)**. Η θέση αυτή μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια της ζωής της γυναίκας ως αποτέλεσμα των μεταπλαστικών αλλαγών στο κυλινδρικό επιθήλιο του τραχήλου που αναφέρθηκαν παραπάνω. Πριν την εφηβεία, η ΑΠΣ συνήθως βρίσκεται στο έξω στόμιο του τραχήλου, μετά την εγκυμοσύνη στον εξωτράχηλο και μετά την εμμηνοπαυση στον ενδοτραχηλικό σωλήνα [2].

Η περιοχή που βρίσκεται το επιθήλιο που έχει υποστεί μετάπλαση καλείται **ζώνη μετάπλασης** και είναι αρκετά σημαντική γιατί τα κύτταρα της ζώνης αυτής είναι εξαιρετικά ευπαθή στα καρκινογόνα κύτταρα και τα περισσότερα καρκινώματα του τραχήλου αναπτύσσονται εκεί [8].

### *1.3 Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας*

Ο καρκίνος του τραχήλου είναι νόσος που χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη κακοηθών καρκινικών κυττάρων στους ιστούς του τραχήλου της μήτρας. Αναπτύσσεται συνήθως μετά από μακρό χρονικό διάστημα εξέλιξης ιστολογικών μεταβολών στα κύτταρα του τραχήλου οι οποίες είναι γνωστές ως δυσπλασία. Προοδευτικά, τα καρκινικά κύτταρα αρχίζουν να αυξάνονται και να εξαπλώνονται σε μεγαλύτερο βάθος διήθησης μέσα στον

τραχήλο και στις περιβάλλουσες ανατομικές δομές. Οι συχνότερες μορφές είναι ο **επιθηλιακός καρκίνος** (90% των περιπτώσεων) που αναπτύσσεται στο έξω μέρος του τραχήλου και το **αδενοκαρκίνωμα** (10% των περιπτώσεων) που εμφανίζεται στον ενδοτράχηλο [9].

Παρά τις έρευνες που συνεχίζονται μέχρι σήμερα δεν έχει αναδειχθεί ένα συγκεκριμένο αίτιο ως αποκλειστικός παράγοντας της νόσου, αλλά έχουν αναδείξει τη δράση ενός συνδυασμού παραγόντων, οι οποίοι παρουσιάζονται συνοπτικά στην παρούσα ενότητα. Σημαντική είναι η άμεση σχέση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και ενός ιού που προσβάλλει τα κύτταρα του, του **ιού HPV**. Χαρακτηριστικό είναι το γεγονός ότι το ιατρικός αποδεκτό πρότυπο, που έχει εγκριθεί από την Αμερικανική Κοινωνία Καρκίνου (American Cancer Society), είναι **ότι η ασθενής πρέπει να έχει μολυνθεί από τον HPV για να αναπτύξει καρκίνο τραχήλου** [10].

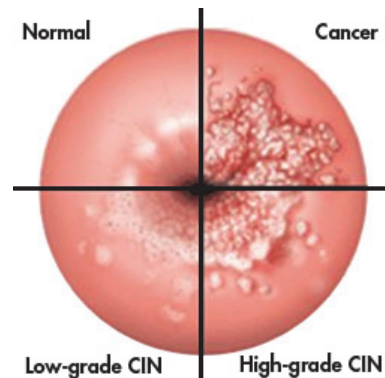
### **1.3.1 Ταξινόμηση προκαρκινικών αλλοιώσεων τραχήλου μήτρας**

Ως αποτέλεσμα των κλινικών ερευνών και μελετών πάνω στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και τη θεραπεία του, η ταξινόμηση των προκαρκινικών αλλοιώσεων του έχει αλλάξει πολλές φορές κατά το 20<sup>ο</sup> αιώνα. Το σύστημα ταξινόμησης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας [11,12] ήταν περιγραφικό της αλλοίωσης, χαρακτηρίζοντάς την ως ήπια, μέτρια ή σοβαρή δυσπλασία, ανάλογα με το πάχος του τραχηλικού επιθηλίου που καταλαμβάνεται από νεοπλασματικά κύτταρα ή καρκίνωμα in situ – CIS, δηλαδή αλλοιώσεις στις οποίες όλο το πάχος του επιθηλίου έχει αντικατασταθεί από αδιαφοροποίητα νεοπλασματικά κύτταρα.

Ο όρος **τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία** (Cervical Intraepithelial Neoplasia ή **CIN**) αναπτύχθηκε αργότερα για να δώσει έμφαση στο φάσμα των ανωμαλιών και των αλλοιώσεων και για να βοηθήσει στην τυποποίηση της θεραπείας [12]. Με τον όρο αυτό περιγράφεται ολόκληρο το φάσμα των ανωμαλιών – αλλοιώσεων που υφίστανται στα κύτταρα του τραχηλικού πλακώδους επιθηλίου και περιλαμβάνει όλες τις διαταραχές διαφοροποίησης του πλακώδους επιθηλίου που δεν εκπληρώνουν τις προϋποθέσεις του in situ καρκινώματος. Στο καρκίνωμα in situ τα κακοηθή κύτταρα δεν εμφανίζουν τη παραμικρή διαφοροποίηση σε ολόκληρο το πάχος του επιθηλίου, αλλά δεν έχουν εισβάλει σε βαθύτερους ιστούς.

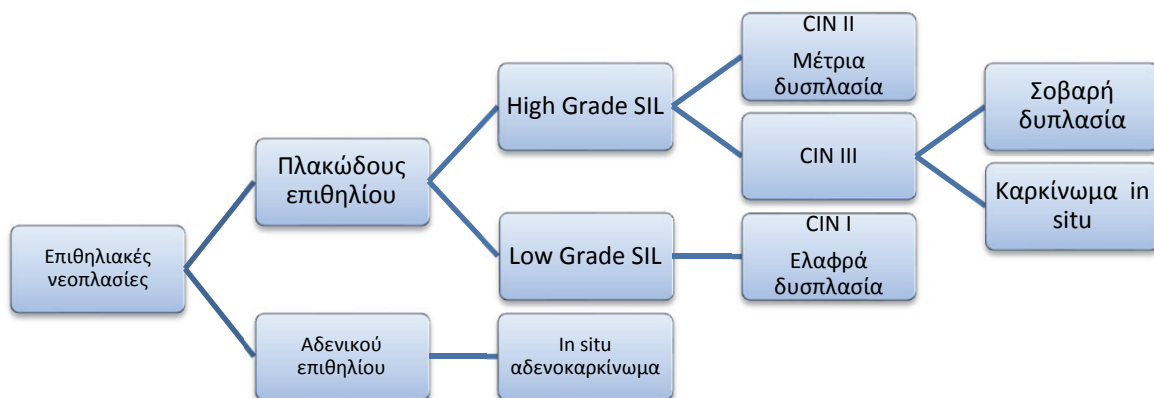
Ανάλογα με τη βαρύτητα και την έκταση των δυσπλαστικών αλλοιώσεων, η δυσπλασία διακρίνεται σε **CIN-I** (ελαφρά), **CIN-II** (μέτρια) και **CIN-III** (βαριά δυσπλασία και in situ

καρκίνωμα) και η οποία με τη σειρά της μπορεί να εξελιχθεί σε **SIL** (Squamous Intraepithelial Lesion), μια προκαρκινική δηλαδή κατάσταση.



*Εικόνα 1.4:* Δυσπλασία στον τράχηλο της μήτρας

Η ταξινόμηση των προκαρκινικών αλλοιώσεων του τραχήλου της μήτρας μπορεί να συνοψιστεί στο ακόλουθο διάγραμμα.



*Εικόνα 1.5:* Ταξινόμηση προκαρκινικών αλλοιώσεων τραχήλου μήτρας

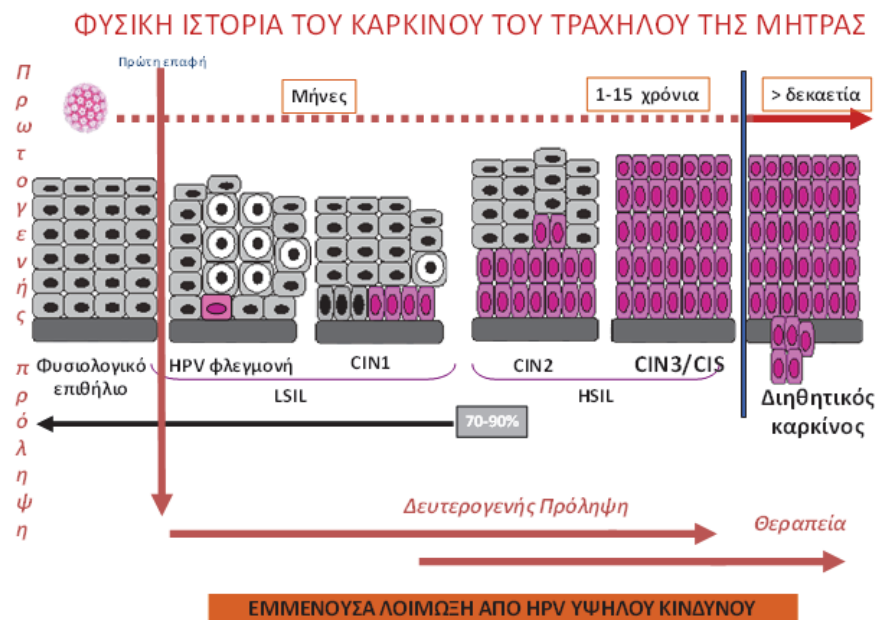
Ιστολογικά, οι αλλοιώσεις εντοπίζονται στην περιοχή της ζώνης μετάπλασης όπως αναφέρθηκε στην παραπάνω αντίστοιχη ενότητα. Ειδικότερα, στο CIN-I εντοπίζονται στο κατώτερο τριτημόριο του πάχους του επιθηλίου, ενώ στο CIN-II και CIN-III αυτές οι διαταραχές παρατηρούνται στα δύο τρίτα και σε ολόκληρο το πάχος του επιθηλίου αντιστοίχως [5,11,12].



Η διαδοχή των παραπάνω αλλοιώσεων δεν είναι εύκολο να προσδιοριστούν, με τα ποσοστά υποστροφής των διαφόρων βαθμών CIN να είναι αντιστρόφως ανάλογα της βαρύτητας των αλλοιώσεων, για παράδειγμα αλλοιώσεις CINII υποστρέφουν σε ποσοστό 54% και αλλοιώσεις CIS (καρκίνωμα in situ) σε ποσοστό 25% αντίστοιχα, ενώ από τις CIN-I μόνο ένα ποσοστό 16% επιδεινώνεται προς CIN-III (υποστροφή 84%) [13].

Στις επιθηλιακές νεοπλασίες από πλακώδους επιθηλίου ανήκει και το μικροδιηθητικό επιδερμοειδές καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας, εκείνο δηλαδή το καρκίνωμα το οποίο διηθεί το υπόστρωμα σε βάθος μικρότερο από 5mm και έχει διάμετρο μικρότερη των 7mm.

Η δεύτερη κατηγορία των επιθηλιακών νεοπλασιών είναι αυτή του αδενικού επιθηλίου, με το in situ αδενοκαρκίνωμα σε πολλές περιπτώσεις (40-50%) να συνυπάρχει με το CIN [5].



*Εικόνα 1.6:* Στάδια ανάπτυξης πλακώδους καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε αρχικά φυσιολογικό επιθήλιο

### 1.3.2 Σταδιοποίηση καρκίνου τραχήλου μήτρας

Σύμφωνα με την Παγκόσμια Ομοσπονδία Μαιευτικής και Γυναικολογίας (International Federation of Gynecology and Obstetrics - FIGO), έχει καταρτιστεί μια λίστα πέντε σταδίων του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, η οποία βασίζεται σε κλινικές εξετάσεις και όχι σε χειρουργικές επεμβάσεις. Το στάδιο 0 και το στάδιο I αποτελούν τα **προκλινικά**

**στάδια** του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, ενώ τα στάδια II,III,IV αποτελούν τη **δηθητική φάση** [9,14].

**Πίνακας 1.1:** Σταδιοποίηση καρκίνου τραχήλου της μήτρας κατά FIGO

Στάδιο	Περιγραφή
0	Καρκίνωμα insitu – Καταλαμβάνεται μόνο το επιφανειακό στρώμα των κυττάρων που επενδύουν τον τράχηλο χωρίς να εισβάλει στους ιστούς του τραχήλου
I	Περιορισμός στον τράχηλο
IA	Η διάγνωση μπορεί να γίνει μόνο με μικροσκόπιο. Δεν υπάρχουν ορατές αλλοιώσεις
IA1	Η αλλοίωση επισημαίνεται σε βάθος μικρότερο των 3 mm (βάθος διήθησης), ενώ η οριζόντια διασπορά της είναι μέχρι 7 mm
IA2	Η αλλοίωση επισημαίνεται σε βάθος μεγαλύτερο των 3 mm και μικρότερο των 5 mm, ενώ η οριζόντια διασπορά της είναι μέχρι 7 mm
IB	Ορατές μικροσκοπικές αλλοιώσεις σε βάθος μεγαλύτερο των 5 mm και μικρότερο των 5 mm, ενώ η οριζόντια διασπορά τους είναι μεγαλύτερη των 7 mm
IB1	Ορατή αλλοίωση μέχρι 4 cm στη μεγαλύτερη διάστασή της
IB2	Ορατή αλλοίωση μεγαλύτερη των 4 cm στη μεγαλύτερη διάστασή της
II	Η αλλοίωση έχει προχωρήσει πέρα από τον τράχηλο αλλά όχι στο τοίχωμα της πυέλου
IIA	Η αλλοίωση έχει προχωρήσει στα ανώτερα δύο τρίτα του κόλπου χωρίς περαιτέρω παραμήτρια αλλοίωση
IIB	Υφίσταται παραμήτρια αλλοίωση, πέρα από τα δύο τρίτα του κόλπου
III	Οι αλλοιώσεις επεκτείνονται στους κολπικούς θόλους και τοιχώματά στο χαμηλότερο τριτημόριο του κόλπου
IIIA	Η αλλοίωση εντοπίζεται στο χαμηλότερο τριτημόριο του κόλπου, όχι όμως στους κολπικούς θόλους και τοιχώματα
IIIB	Η αλλοίωση έχει επεκταθεί στους κολπικούς θόλους και τοιχώματα, ενώ έχει ταυτόχρονα επηρεάσει τη νεφρική λειτουργία, οδηγώντας σε διόγκωση των νεφρών λόγω απόφραξης (υδρονέφρωση)
IVA	Η αλλοίωση υπείσργεται στο βλεννογόνο της ουροδόχου κύστεως ή του ορθού

IVB	Προκαλείται μετάσταση σε περιοχές με σχετική απόσταση όπως στην κοιλία, στο ήπαρ, στο γαστρεντερικό σωλήνα, ή στους πνεύμονες
-----	---

## 1.4 Ο ιός *Human Papilloma Virus* (HPV)

### 1.4.1 Περιγραφή του ιού HPV



*Εικόνα 1.7: Η δομή του ιού HPV*

Ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων (**Human Papilloma Virus ή HPV**) ανήκει στην οικογένεια των DNA ιών των θηλωμάτων, τα κυριότερα χαρακτηριστικά των οποίων είναι το μικρό τους και χωρίς εξωτερικό περίβλημα μέγεθος, η κοινή γενετική τους δομή, το κυκλικό διπλής έλικας DNA που περιέχει κατά κύριο λόγο οκτώ περιοχές κωδικοποίησης (εν δυνάμει γονίδια) και η ιδιότητά τους να προσβάλλουν τα επιθηλιακά κύτταρα του δέρματος και των βλεννογόνων προκαλώντας πολλαπλασιασμό των κυττάρων [15]. Σε αυτήν ακριβώς την ιδιότητα έγκειται και η σχέση του συγκεκριμένου ιού με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

Η δομή του ιού είναι εικοσαεδρική, με διάμετρο μεταξύ 52nm και 55nm και στο εσωτερικό του περιέχει ένα διπλής έλικας DNA, με περίπου 8.000 ζεύγη νουκλεοτιδίων (base pairs, bp). Το καψίδιο του συνίσταται από δύο δομικές πρωτεΐνες, L1 και L2, που κωδικοποιούνται από το DNA. Το γενετικό υλικό αντιπροσωπεύεται από τα γονίδια του ιού, των οποίων η λειτουργική περιοχή χωρίζεται σε τρία μέρη.

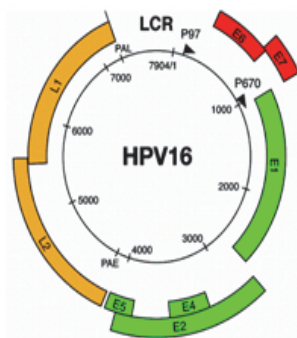
- την πρώιμη περιοχή (E, early) που καταλαμβάνει το 50% περίπου του DNA και κωδικοποιεί τις πρωτεΐνες E1 έως E7 οι οποίες είναι απαραίτητες για την αναπαραγωγή του ιού.

- την όψιμη περιοχή (L, late) που καταλαμβάνει περίπου το 40% του DNA και κωδικοποιεί την κύρια πρωτεΐνη καψιδίου L1 (major capsid protein) και τη δευτερεύουσα πρωτεΐνη καψιδίου L2 (minor capsid protein), οι οποίες απαιτούνται για τη συγκέντρωση του ιού.
- ένα ευρύ, μη κωδικοποιημένο τμήμα που αναφέρεται ως long control region (LCR) ή non-coding region (NCR) ή upstream regulatory region (URR) και σχετίζεται με την αναπαραγωγή του ιού.

Ο διαχωρισμός των προαναφερόμενων περιοχών γίνεται μέσω δύο polyadenylation τμημάτων, (early και late PA)[15,16].

Η σύνδεση του ιού με τον καρκίνο του τραχήλου οφείλεται στο ότι προκαλεί αλλοιώσεις στα κύτταρα του τραχήλου. Όταν η λοίμωξη εξακολουθεί να υφίσταται (5%-10% των αρχικά μολυσμένων γυναικών) τότε υπάρχει υψηλός κίνδυνος ανάπτυξης **τραχηλικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας** (cervical intraepithelial neoplasia), που αποτελεί το προκαρκινικό στάδιο του τραχήλου και μπορεί να οδηγήσει σε **διηθητικό καρκίνο** [17].

#### 1.4.2 Μηχανισμός δράσης του ιού HPV



PROTEIN	FUNCTIONS
E6	Destruction of p53 tumor suppressor protein (Accumulation of mutation and Apoptosis inhibition)
E7	Inactivation of pRb tumor suppressor protein (Cell cycle progression and accumulation of p16INK4a)
E1	Viral DNA replication
E2	Viral DNA replication; repression of E6/E7 genes
E4	Assembly and release of the viral particle
E5	Interaction with the Epidermal Growth factor (EGF)
L1	Major capsid protein in the viral particle
L2	Minor capsid protein in the viral particle

Εικόνα 1.8: Ο μηχανισμός δράσης του ιού HPV

Στο αρχικό στάδιο ο ιός μολύνει τα κύτταρα των επιθηλιακών ιστών, συνήθως στη ζώνη μετάπλασης, μέσω μικρών εκδορών ή άλλων επιθηλιακών τραυμάτων που προσβάλλουν τομείς της βασικής μεμβράνης [18]. Τα γονίδια του ιού μεταφέρονται στον πυρήνα του ξενιστή και αντιγράφονται μαζί με το υπόλοιπο «υγιές» γονιδίωμα του ξενιστή, ακολουθώντας τη διαδικασία μεταγραφής και μετάφρασης του κύτταρου – ξενιστή, με αποτέλεσμα την επέκταση της διάρκειας ζωής του ιού [19].

Μόλις το κύτταρο-ξενιστής προσβληθεί, πρώτα εκφράζονται οι πρωτεΐνες E1 και E2. Τα υψηλά επίπεδα της E2 αρχικά καταστέλλουν την παραγωγή των E6 και E7 πρωτεϊνών. Όταν όμως το γονιδίωμα του HPV ενσωματώνεται στο ξενιστή, η δράση της E2 αναστέλλεται και συνεπώς ευνοείται η παραγωγή των E6 και E7. Οι ενεργοποιημένες E6 και E7 πρωτεΐνες αδρανοποιούν δύο άλλες βασικές πρωτεΐνες καταστολής όγκων, την p53 και την pRb [20]. Τα ογκογονίδια E6 και E7 του ιού [21] ευθύνονται για την τροποποίηση του κυτταρικού κύκλου έτσι ώστε να διατηρηθεί το κύτταρο-ξενιστής σε μια κατάσταση που είναι ευνοϊκή για την αναπαραγωγή του ιϊκού γονιδιώματος [19].

Η E6 πρωτεΐνη του HPV σε συνεργασία με την αντίστοιχη πρωτεΐνη του κυττάρου-ξενιστή επεμβαίνει ρυθμιστικά στην ογκοκατασταλτική p53 πρωτεΐνη και οδηγεί στην πρωτεοσωμική αποσύνθεσή της. Σε ένα φυσιολογικό κύτταρο, η πρωτεΐνη p53 αποτρέπει την κυτταρική ανάπτυξη και οδηγεί το κύτταρο σε απόπτωση αν διαπιστώσει βλάβη στο DNA. Όταν όμως υπάρχει η E6 πρωτεΐνη του HPV, η p53 δεν μπορεί να εμποδίσει τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων και ευνοείται η περαιτέρω αντιγραφή, μεταγραφή και μετάφραση του HPV στα μολυσμένα κύτταρα [19,22].

Η E7 πρωτεΐνη του HPV ενεργεί ως πρωταρχική πρωτεΐνη μετασχηματισμού (transforming protein). Σε ένα φυσιολογικό κύτταρο απουσία της πρωτεΐνης E7 του ιού HPV, το ρετινοβλάστωμα pRb συνδέεται με το μεταγραφικό παράγοντα E2F και τον αποτρέπει από το να προχωρήσει τον κυτταρικό κύκλο στις επόμενες φάσεις του που περιλαμβάνουν τον πολλαπλασιασμό του κυττάρου, μέχρι το κύτταρο να είναι όντως έτοιμο να διαιρεθεί. Στην περίπτωση όμως που υπάρχει η E7 πρωτεΐνη του ιού HPV, τότε αυτή συνδέεται με την πρωτεΐνη ρετινοβλάστωμα (pRb) και δεν επιτρέπει στο μεταγραφικό παράγοντα E2F να συνδεθεί με την pRb. Έτσι, απελευθερώνεται ο μεταγραφικός παράγοντας E2F, ο οποίος στη συνέχεια επιτρέπει τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των μολυσμένων κυττάρων [19,22].

Ο χρόνος βέβαια που απαιτείται για να οδηγήσει μια λοίμωξη σε καρκίνο του τραχήλου της μήτρας ποικίλει από αρκετούς μήνες έως και χρόνια.

Το γεγονός ότι μεγάλος αριθμός τύπων του ιού μπορεί να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά από τον ανθρώπινο οργανισμό χωρίς να προκαλέσουν καρκίνο, συνεπάγεται την αποδοτική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Εντούτοις, ο ιός HPV παρουσιάζει δυσκολίες στην αντιμετώπισή του, οι οποίες εντοπίζονται στα εξής σημεία:

- αντί για καταστροφή των κυττάρων που θα είχε ως συνέπεια την πρόκληση φλεγμονής προκαλεί πολλαπλασιασμό τους,
- εντοπίζεται στην περιοχή των επιθηλιακών κυττάρων, μακριά από τα λεμφοκυτταρικά βλαστικά κέντρα που θα ενίσχυαν μια ανοσολογική αντίδραση,
- μέσω της παρεμπόδισης της παραγωγής ιντερφερόνης από τις πρωτεΐνες του E6 και E7, μπορεί να «ξεγελάσει» το αμυντικό σύστημα όσον αφορά στην αναγνώρισή του [2].

### **1.4.3 Οι τύποι του ιού HPV**

Με τον όρο τύποι γίνεται αναφορά στις διάφορες μεταλλάξεις του ιού οι οποίοι είναι δυνατό να απομονωθούν. Στην περίπτωση των ανθρώπων, ο αριθμός τους υπερβαίνει τους 100, μέγεθος το οποίο μεγαλώνει κατά πολύ αν συνυπολογιστούν απομονώσεις μερών της γενετικής ακολουθίας. Για να θεωρηθεί ένας τύπος διαφορετικός από τους ήδη υπάρχοντες θα πρέπει να καταγραφεί το σύνολο του γενετικού του κώδικα και ταυτόχρονα η ακολουθία του γονιδίου L1 (που δείχνει και τη μεγαλύτερη σταθερότητα στη διατήρησή της) να διαφέρει περισσότερο από 10% από τον πιο κοντινό γνωστό τύπο. Στην περίπτωση που η διαφορά είναι μεταξύ 2% και 10% ορίζεται ένας υποτύπος (subtype), ενώ για διαφορές μικρότερες του 2% ορίζεται μια παραλλαγή (variant).

Η ομαδοποίηση των τύπων γίνεται με βάση την ομοιότητα στο γενετικό τους κώδικα και συνεπάγεται ανάλογη ομοιότητα στις ιδιότητες που παρουσιάζουν. Οι πιο υψηλόβαθμες ομάδες τύπων του ιού ονομάζονται «γέννη» (genus), με τύπους από διαφορετικά γένη να παρουσιάζουν συνολική ομοιότητα από 23% έως 43%, ενώ ο διαχωρισμός κάθε γένους γίνεται σε «είδη» (species), με τα διαφορετικά είδη ενός γένους να παρουσιάζουν ομοιότητα από 60% έως 70% στην ταύτιση του DNA. Μέχρι σήμερα έχουν σχηματιστεί 16 γένη που αναγνωρίζονται με βάση τα ελληνικά γράμματα. Εκείνο το γένος το οποίο σχετίζεται με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, είναι το πρώτο (Alphapapillomaviruses) [15].

Ιδιαίτερη σημασία έχει η αντιστοιχία τύπων του ιού και επιπτώσεών του στον ανθρώπινο οργανισμό, όπως καταγράφεται στον πίνακα που ακολουθεί [23,24]:

**Πίνακας 1.2:** Αντιστοιχία τύπων ιού HPV και επιπτώσεών τους στον ανθρώπινο οργανισμό

<i>Τύπος Ιού HPV</i>	<i>Επίπτωση στον ανθρώπινο οργανισμό</i>
HPV 1-4, 7,10,26-29, 41,48,49,57,60,63,85	Δερματικές Μυρμηκίες
HPV 5, 8, 9, 12, 14, 15,17, 19-25, 36, 38, 47, 90	Ακροχορδονόμορφη επιδερμοδυσπλασία (Lewandowsky-Lutz) και SCC
HPV 2, 6, 11, 16, 18, 30, 40-42, 44, 45, 54, 55, 61	Θηλώματα Πρωκτογεννητικής Χώρας
HPV 16, 18, 26, 31, 33,35, 39, 45, 51-53, 56, 58, 59, 66,68, 73, 82	Καρκινώματα Πρωκτογεννητικής Χώρας (Υψηλή επικινδυνότητα)
HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81	Καρκινώματα Πρωκτογεννητικής Χώρας (Χαμηλή επικινδυνότητα)
HPV 26, 53, 66	Καρκινώματα Πρωκτογεννητικής Χώρας (Πιθανώς υψηλή επικινδυνότητα)
HPV 2, 6, 11, 13, 16, 32	Θηλώματα Ανώτερου Αναπνευστικού και Οφθαλμού

Όπως προκύπτει και από τον παραπάνω πίνακα η παρουσία πολλών τύπων HPV σχετίζεται με την ανάπτυξη καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Μια μικρή όμως ομάδα ευθύνεται σε πολύ μεγαλύτερα ποσοστά για τη συγκεκριμένη νόσο, τουλάχιστον συγκριτικά με τους υπολοίπους. Ειδικότερα, οι HPV16 (στα καρκινώματα πλακώδους επιθηλίου) και HPV18 (στα αδenoκαρκινώματα τραχήλου) ευθύνονται για το 70% περίπου των διαγνώσεων καρκίνου της μήτρας, σε ποσοστά 50% και 20% αντίστοιχα. Επιπρόσθετα, οι δύο παραπάνω τύποι σε συνδυασμό με τους HPV31 και HPV45 καλύπτουν περισσότερο απ' το 80% των διαγνώσεων καρκίνου της μήτρας [5,24,25].

### *1.5 Άλλοι παράγοντες συσχέτισης με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας*

Εκτός από την παρουσία του ιού HPV, ένα πλήθος άλλων παραγόντων σχετίζεται με την εκδήλωση καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Οι παράγοντες αυτοί μπορούν να συνοψιστούν στα εξής σημεία:

- Σεξουαλική δραστηριότητα: Πρόκειται για έναν παράγοντα που διαδραματίζει βασικό ρόλο όσον αφορά στη μετάδοση του ιού HPV και στην έναρξη της διαδικασίας μόλυνσης.
- Χρήση αντισυλληπτικών σκευασμάτων: Πρόκειται για έναν αμφιλεγόμενο παράγοντα που χρήζει ασφαλώς περαιτέρω διερεύνησης. Εντούτοις, πολλές έρευνες (Διεθνή Υπηρεσία Έρευνας Καρκίνου -2002, Vesseyetal - 2003), οδήγησαν στον συμπέρασμα πως η παρατεταμένη χρήση αντισυλληπτικών αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, εφόσον έχει προηγηθεί μόλυνση με κάποιον από τους τύπους του ιού HPV που ανήκουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου (συνήθως HPV 16 ή 18). Μάλιστα, το διάστημα χρήσης αυτών των σκευασμάτων είναι ανάλογο με την αύξηση του συγκεκριμένου κινδύνου.
- Κάπνισμα: Η γενικότερη σχέση καπνίσματος και καρκίνου έχει στοιχειοθετηθεί πολλές φορές. Δε μπορεί λοιπόν παρά να έχει σχέση και με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, με τα παράγωγα της νικοτίνης να έχουν ανιχνευθεί μέσα στην τραχηλική βλέννη. Επίσης, ο συνδυασμός του με την παρουσία του ιού HPV μπορεί να επιτείνει τη διαδικασία δημιουργίας κακοήθων επιθηλιακών κυττάρων. Ενδεικτικά, σε γυναίκες θετικές για HPV 16/18που καπνίζουν, η πιθανότητα ανάπτυξης διηθητικού καρκίνου τραχήλου είναι μεγαλύτερη σε σχέση με γυναίκες που δεν καπνίζουν [26]. Τέλος, σε βιοψίες τραχήλου καπνιστριών έχει παρατηρηθεί πολύ συχνότερη μεθυλίωση των βάσεων του DNA (adducts) από την επίδραση των πολύ κυκλικών υδρογονανθράκων, σε σχέση με τραχηλικές βιοψίες μη-καπνιστριών, η οποία δυνητικώς οδηγεί στην ανάπτυξη μεταλλάξεων [27].
- Μικρόβια – μικροοργανισμοί: Η διαδικασία της καρκινογένεσης μπορεί να ενισχυθεί από την παρουσία μικροβιακών παραγόντων όπως η τριχομονάδα του κόλπου, ο έρπης των γεννητικών οργάνων και τα χλαμύδια [2].
- Μη επαρκής λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος: Κάτι τέτοιο μπορεί να οφείλεται σε άλλες νόσους οι οποίες έχουν καταστήσει το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπαρκές να αντιμετωπίσει ακόμα και τύπους του ιού HPV που ανήκουν στις ομάδες χαμηλού κινδύνου.

Εκείνο το σημείο που πρέπει να τονιστεί είναι ότι κοινή συνιστώσα όλων των προαναφερόμενων παραγόντων είναι η παρουσία του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων, με τις άλλες αιτίες να ενισχύουν τη διαδικασία καρκινογένεσης. Σε αυτό το πνεύμα, η Αμερικανική Αντικαρκινική Εταιρεία κατάρτισε κατάλογο συμπαραγόντων κινδύνου για



τον καρκίνο τραχήλου στον οποίο συμπεριλαμβάνονται το κάπνισμα, η λοίμωξη από τον ιό HIV, η μόλυνση από γλαμύδια, οι σχετιζόμενες με το άγχος διαταραχές, οι παράγοντες διαίτας, η ορμονική αντισύλληψη, οι πολλαπλές κυήσεις, η έκθεση στο ορμονικό φάρμακο diethylstilbestrol (DES) καθώς και το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του τραχήλου της μήτρας [28].

## *1.6 Συμπτώματα*

Τα συμπτώματα του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας έχουν άμεση σχέση με το στάδιο της νόσου. Στα αρχικά στάδια η νόσος είναι ασυμπτωματική, γεγονός που μπορεί να έχει ως συνέπεια η νόσος να προχωρήσει χωρίς να γίνει αντιληπτή για σημαντικό χρονικό διάστημα. Αργότερα όμως μπορεί να εμφανιστεί ανεξήγητη κολπική αιμορραγία, αυξημένη συγκέντρωση κολπικών υγρών, πόνοι στην περιοχή της μήτρας, δυσχερής διούρηση (με ή χωρίς ίχνη αίματος), συχνουρία, οιδήματα στα κάτω άκρα και οσφυαλγία.

Σε προχωρημένο στάδιο της ασθένειας, μπορεί να παρατηρηθούν μεταστάσεις στην κοιλιά, στους πνεύμονες ή σε άλλα όργανα του σώματος. Τα συμπτώματα του προχωρημένου καρκίνου του τραχήλου μπορεί να περιλαμβάνουν: απώλεια όρεξης και βάρους, κόπωση, πυελικό άλγος, οσφυαλγία, πόνος στα κάτω άκρα, πρησμένο πόδι, βαριά αιμορραγία από τον κόλπο και απώλεια ούρων.

## *1.7 Διάγνωση*

Όπως σε κάθε νόσο, έτσι και στην περίπτωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, η έγκυρη και η όσο το δυνατό γρηγορότερη διάγνωση μπορεί να είναι καθοριστική για την αντιμετώπισή της, με την έννοια της διάγνωσης να αφορά στην κλινική πράξη εξακρίβωσης της ανίχνευσης του καρκίνου. Πρόκειται ασφαλώς για μια διόλου απλή διαδικασία, η οποία εξελίσσεται σε διαφορετικά διακριτά στάδια, με καθένα από αυτά να επηρεάζει καθοριστικά την απόδοση της διαδικασίας στο σύνολό της.

Στο διαγνωστικό λοιπόν πλαίσιο εντάσσεται η διαδικασία του **screening**, του **προληπτικού δηλαδή πληθυσμιακού ελέγχου** μέσω της συστηματικής παρακολούθησης των γυναικών ως ένα είδος δευτερογενούς πρόληψης της ασθένειας. Οι μέθοδοι με τις οποίες πραγματοποιείται αυτός ο έλεγχος αναλύονται στο επόμενο κεφάλαιο. Εφόσον το screening οδηγήσει σε θετικά αποτελέσματα, τότε ακολουθεί η διαδικασία της **διαλογής (triage)**. Το triage αναφέρεται στη ξεχωριστή αντιμετώπιση της καθεμίας ασθενούς, λαμβάνοντας ταυτόχρονα υπόψη τόσο τα αποτελέσματα των ιατρικών εξετάσεων όσο και ένα πλήθος προσωπικών στοιχείων, όπως ηλικία, οικογενειακή κατάσταση, ιατρικό ιστορικό, ψυχολογικούς παράγοντες κτλ. Μέσω του συνδυασμού αυτών των στοιχείων, ο ιατρός αποφασίζει για την περαιτέρω αντιμετώπιση του εκάστοτε περιστατικού (επανεξέταση εντός ορισμένου χρονικού διαστήματος ή θεραπεία). Η τελική διάγνωση εξάγεται μέσω της οπτικής εξέτασης (με χρήση οξικού οξέος και διαλύματος Lugol) και της βιοψίας μέσω κολποσκόπησης.

Η οπτική εξέταση του τραχήλου χρησιμοποιεί οξικό οξύ ή ιώδιο Lugol για να επισημανθούν οι προκαρκινικές αλλοιώσεις ώστε να γίνονται ορατές με «γυμνό μάτι». Έτσι, μεταθέτει τον προσδιορισμό των προκαρκινικών σταδίων από το εργαστήριο στην κλινική. Οι διαδικασίες αυτές εξαλείφουν την ανάγκη για εργαστήρια και μεταφορά των δειγμάτων, απαιτούν πολύ μικρό εξοπλισμό και παρέχει στις γυναίκες άμεσα αποτελέσματα. Μια σειρά ιατρικών επαγγελματιών (ιατροί, νοσοκόμες ή μαίες) μπορεί να εκτελέσει αποτελεσματικά τη διαδικασία, υπό την προϋπόθεση ότι λαμβάνουν επαρκή κατάρτιση και επίβλεψη.

Το κολποσκόπιο (Εικόνα 1.9) είναι ένα όργανο που επιτρέπει την εξέταση του τραχήλου της μήτρας και του κόλπου σε μεγέθυνση. Αποτελείται από ένα μικροσκόπιο που τοποθετείται σε μια κινητή βάση που έχει μια πηγή φωτός και μια μηχανή μαγνητοσκόπησης. Χρησιμοποιείται ευρέως από γυναικολόγους ως διαγνωστικό εργαλείο για τον διηθητικό καρκίνο του τραχήλου και την ανίχνευση του προδιηθητικού καρκίνου του τραχήλου, καθώς ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας στα προδιηθητικά στάδιά του, σπάνια ανιχνεύεται με γυμνό μάτι.



**Εικόνα 1.9:** Κολποσκόπιο

Η ενίσχυση που διατίθεται από το κολποσκόπιο διευρύνει το οπτικό πεδίο μέχρι 40 φορές. Οι ενισχυμένες εικόνες του τραχήλου επιτρέπουν σε αυτόν που εκτελεί την κολποσκόπηση να κάνει τα εξής:

- 1) Να προσδιορίσει τις ανώμαλες περιοχές στο τραχηλικό επιθήλιο και στα υποεπιθηλιακά αγγεία, οι οποίες δεν είναι ορατές με τον κανονικό έλεγχο.
- 2) Να εντοπίσει ακριβώς τις αλλοιώσεις και να καθορίσει τα όριά τους.
- 3) Να εντοπίσει τις περιοχές-στόχους για βιοψία.
- 4) Να πραγματοποιήσει λήψη βιοψίας για ιστολογική εξέταση και να λάβει διάγνωση.
- 5) Να αποκλείσει την διήθηση.
- 6) Να καθορίσει το κατάλληλο σχήμα θεραπείας για καθεμία γυναίκα.
- 7) Να επιβεβαιώσει τα κυτταρολογικά ευρήματα.

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι ούτε αυτή η μέθοδος είναι ικανή να παράξει οριστική διάγνωση, παρά μόνο πιθανή, για την ύπαρξη νεοπλασματικών τραχηλικών αλλοιώσεων, λόγω υποκειμενικότητας του εξεταστή. Μια οριστική διάγνωση CIN αλλοίωσης μπορεί να παρασχεθεί **μόνο από τη βιοψία ιστού** και την επίδειξη των ιστολογικών αλλοιώσεων του CIN στον τράχηλο.

## 1.8 Πρόληψη

Το ζητούμενο της πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας μπορεί να διαιρεθεί σε δύο βασικές κατηγορίες, αυτή της πρωτογενούς πρόληψης που περιλαμβάνει

όλες τις δυνατές δράσεις για την ελαχιστοποίηση της πιθανότητας εκδήλωσης της νόσου και αυτή της δευτερογενούς πρόληψης η οποία αφορά στο συστηματικό προληπτικό πληθυσμιακό έλεγχο (screening) των γυναικών και τις χρησιμοποιούμενες ιατρικές μεθόδους οι οποίες θα αναλυθούν διεξοδικά στο επόμενο κεφάλαιο.

Στην κατηγορία λοιπόν της πρωτογενούς πρόληψης ανήκουν οι εξής δράσεις, προκειμένου την κατά το δυνατό αποφυγή εκδήλωσης της συγκεκριμένης νόσου:

### ***Εμβολιασμός***

Πρόκειται για τη πιο σημαντική μέθοδο πρωτογενούς πρόληψης. Τα εμβόλια που πρόκειται να χρησιμοποιηθούν και τα οποία έχουν πάρει έγκριση από την Αμερικανική Υπηρεσία Διατροφής και Φαρμάκων και την Ευρωπαϊκή Ιατρική Υπηρεσία, καλύπτουν τα στελέχη HPV 16/18 (Cervarix, GlaxoSmithKline) καθώς και επιπρόσθετα τα στελέχη 6/11 (Gardasil, Merck), περιλαμβάνουν δεαντιγόνα του καψιδίου των HPV. Το εμβόλιο χορηγείται σε τρεις δόσεις (1, 2 και 6 μήνες) στην ηλικία των 15-23 ετών και καλύπτει ένα χρονικόδιάστημα 5-10 ετών, με την ισχυρότερη ανοσολογική απόκριση μετά από διάστημα 3,5 ετών.

Το ζήτημα όμως του εμβολιασμού συγκεντρώνει αρκετά προβλήματα, όπως οι αντιδράσεις εφαρμογής του σε πρώιμη ηλικία (η Αμερικανική Συμβουλευτική Επιτροπή σε Πρακτικές Ανοσοποίησης πρότεινε να χορηγείται στην παιδική ηλικία των 11-12 ετών) αλλά και οι ενστάσεις της ιατρικής κοινότητας όσον αφορά στην ανάγκη περαιτέρω εξέτασης των εμβολίων.

### ***Σεξουαλική Προφύλαξη***

Η σεξουαλική προφύλαξη συνίσταται έτσι ώστε να εξασφαλιστεί η προστασία έναντι άλλων σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων, όπως τα χλαμύδια που επιτείνουν τη μόλυνση με τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων και κατ'επέκταση την πρόκληση προκαρκινικών αλλοιώσεων στον τράχηλο. Επίσης, σχετικές μελέτες έχουν οδηγήσει στη διαπίστωση ότι η έκθεση στο σπέρμα αυξάνει την πιθανότητα προκαρκινικών αλλαγών, καθώς και επιταχύνει την ανάπτυξη του καρκίνου του τραχήλου.

### ***Άλλα μέτρα***

Άλλα προληπτικά μέτρα σχετικά με την ελαχιστοποίηση της πιθανότητας εκδήλωσης καρκίνου τραχήλου της μήτρας προκύπτουν από τη συνολική αιτιολογία της νόσου. Έτσι,

συνιστάται η αποφυγή του καπνίσματος, η αποφυγή λήψης αντισυλληπτικών φαρμάκων και η απόδοση ιδιαίτερης προσοχής στην εξασφάλιση της διατροφικής και ψυχολογικής ισορροπίας του ατόμου.

## 1.9 Θεραπεία

Οι θεραπευτικές μέθοδοι – «εργαλεία» αντιμετώπισης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας ποικίλουν και η επιλογή τους είναι συνάρτηση πολλών και διαφορετικών παραγόντων. Οι μέθοδοι αυτές είναι:

- Κωνοειδής εκτομή: αφαιρείται ένα τμήμα ιστού από τον τράχηλο σε σχήμα κώνου. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως διαγνωστική μέθοδος, όπως προαναφέρθηκε.
- Ολική υστερεκτομή: Η μήτρα και ο τράχηλος αφαιρούνται χειρουργικά μέσω του κόλπου ή της κοιλίας.
- Αμφοτερόπλευρησάλπιγγο-ωοθηκεκτομή: αφαιρούνται χειρουργικά οι ωοθήκες και οι σάλπιγγες.
- Ριζική υστερεκτομή: αφαιρούνται χειρουργικά οι ωοθήκες, η μήτρα, ο τράχηλος, μέρος του κόλπου, τα παραμήτρια και οι λεμφαδένες της πυέλου.
- «Εξεντέρωση» της πυέλου και στομίες: Χειρουργική αφαίρεση του κατιόντος κόλου, του ορθού εντέρου, και της ουροδόχου κύστης μαζί με τον τράχηλο, τον κόλπο, τις ωοθήκες και τους ενδοπυελικούς λεμφαδένες.
- Κρυοχειρουργική: Ο παθολογικός ιστός καταστρέφεται μέσω ψύξης.
- Χειρουργική επέμβαση με λέιζερ.
- Διαθερμία με βρόχους: η αφαίρεση γίνεται μέσω ηλεκτρικού ρεύματος που διαρρέει ένα βρόχο καλωδίων. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί και ως διαγνωστική μέθοδος, όπως προαναφέρθηκε.
- Ακτινοθεραπεία: Τα καρκινικά κύτταρα καταστρέφονται μέσω ακτινών υψηλής ενέργειας με εξωτερική ή εσωτερική πηγή (ραδιενεργό ουσία)
- Χημειοθεραπεία: Ο πολλαπλασιασμός των καρκινικών κυττάρων αναστέλλεται μέσω φαρμακευτικών παραγόντων.

Το θεραπευτικό σχήμα που θα επιλεγεί κάθε φορά έχει άμεση σχέση με το στάδιο που βρίσκεται η νόσος, ενισχύοντας τη σημασία της διαδικασίας σταδιοποίησης όπως προαναφέρθηκε στην αντίστοιχη ενότητα. Βασικοί επίσης παράμετροι είναι αυτοί της εγκυμοσύνης και της επιθυμίας τεκνοποίησης. Έτσι, οι θεραπευτικές μέθοδοι που ακολουθούνται ανά στάδιο έχουν ως εξής:

- στην περίπτωση του σταδίου 0 πραγματοποιείται τοπική εξαίρεση του καρκινικού επιθηλίου με διαθερμία ή λέιζερ,
- στην περίπτωση του σταδίου I πραγματοποιείται ριζική υστερεκτομή, με τη διατήρηση ή μη των ωοθηκών να εξαρτάται από τον παράγοντα της ηλικίας και το ζητούμενο εξασφάλισης της γονιμότητας,
- στην περίπτωση προχωρημένου σταδίου πραγματοποιείται ριζική υστερεκτομή ή/και πυελική ακτινοθεραπεία
- στην περίπτωση εξαπλωμένου καρκίνου πραγματοποιείται ακτινοθεραπεία ή/και χημειοθεραπεία.

## **2. ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ**

### **2.1 Προληπτικός πληθυσμιακός έλεγχος**

Ο συστηματικός **προληπτικός πληθυσμιακός έλεγχος (screening)** των γυναικών είναι πολύ διαδεδομένος τα τελευταία χρόνια σε όλο τον κόσμο. Πρόκειται για τη συστηματική παρακολούθηση όλων των γυναικών ως ένα είδος δευτερογενούς πρόληψης της ασθένειας. Έτσι, υπάρχει η δυνατότητα έγκαιρης ανίχνευσης των αλλοιώσεων πριν καν παρουσιαστούν τα συμπτώματα της νόσου.

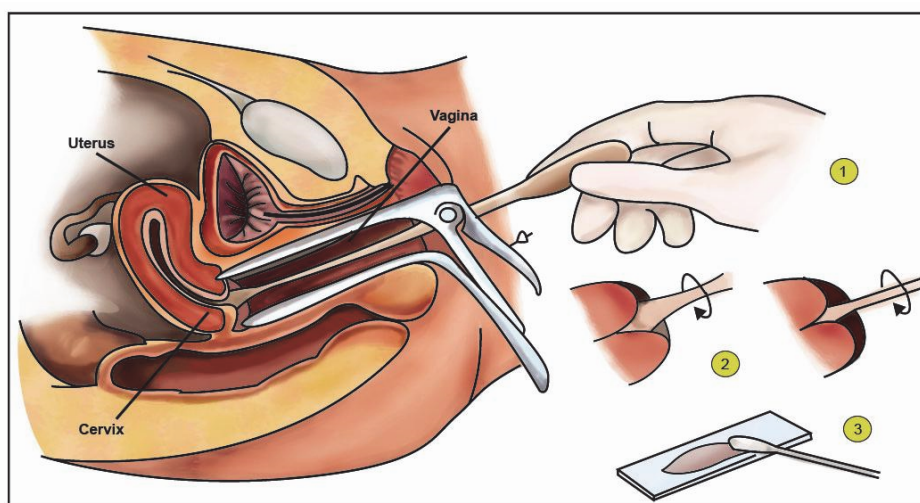
Όπως κάθε ιατρική εξέταση, τα screening tests δεν είναι τέλεια. Το αποτέλεσμά τους μπορεί να είναι εσφαλμένα θετικό για εκείνους χωρίς νόσο (**ψευδή θετικά**) ή εσφαλμένα αρνητικό για κάποιους με νόσο (**ψευδή αρνητικά**). Τα βασικά μειονεκτήματα των screening tests είναι τα εξής [29]:

- 1) κόστος και χρήση ιατρικών πόρων για την πλειοψηφία των ανθρώπων που δεν χρειάζονται θεραπεία.
- 2) Δυσμενείς επιπτώσεις στο άτομο που υποβάλλεται (π.χ. άγχος, δυσφορία).
- 3) Άγχος που προκαλείται από ένα ψευδώς θετικό αποτέλεσμα εξέτασης.
- 4) Περιττή διερεύνηση και αντιμετώπιση των ψευδών θετικών αποτελεσμάτων.
- 5) Άγχος που προκαλείται από την παράταση της γνώσης μιας ασθένειας χωρίς καμία βελτίωση στην έκβασή της.
- 6) Μια λανθασμένη αίσθηση ασφάλειας που προκαλείται από τα ψευδή αρνητικά ‘ αποτελέσματα που ενδέχεται να καθυστερήσουν την τελική διάγνωση.

Το **PAP test** είναι η πιο διαδεδομένη μέθοδος που χρησιμοποιείται για την ανίχνευση του τύπου της αλλοίωσης του τραχήλου της μήτρας, ενώ τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί νέες τεχνικές για τον εντοπισμό των επικίνδυνων τύπων του ιού HPV, με τελικό σκοπό την υποβοήθηση των γιατρών στη λήψη έγκυρης απόφασης και ορθής ιατρικής διαλογής (triage).

## 2.2 PAP test

Το **τεστ Παπανικολάου (Pap test)** χρησιμοποιείται παγκοσμίως ως screening test για την ανίχνευση του προδιηθητικού καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Η συμβατική διαδικασία περιλαμβάνει την απλή διαδικασία της απομάκρυνσης ενός δείγματος επιθηλιακών κυττάρων από την επιφάνεια του τραχήλου χρησιμοποιώντας σπάτουλα ή μια ειδική βούρτσα (Εικόνα 2.1).



*Εικόνα 2.1: Δειγματοληψία τραχήλου.*

Τα τελευταία χρόνια εφαρμόζεται η **κυτταρολογία υγρής φάσης (LBC)** για την προετοιμασία του επιχρίσματος [2]. Η LBC έχει το πλεονέκτημα ότι είναι κατάλληλη για επιπρόσθετα HPV test και ότι μειώνει τα ανεπαρκή δείγματα από το 4,1% στο 2,6% [17]. Τα κύτταρα συλλέγονται σε φιαλίδιο με υγρό συντήρησης, το οποίο τοποθετείται σε ειδικό μηχάνημα και η επίστρωση των κυττάρων γίνεται αυτόματα σε μονοεπίπεδη στιβάδα. Το υπόλοιπο υλικό του φιαλιδίου είναι διαθέσιμο για εφαρμογή περαιτέρω διαγνωστικών τεχνικών, που θα χρειασθούν για αποσαφήνιση της διάγνωσης [30]. Η αρχική μικροσκόπηση γίνεται από κυτταροτεχνολόγο που έχει εκπαιδευτεί για να ανιχνεύει άτυπα κύτταρα ανάμεσα σε χιλιάδες φυσιολογικά στο δείγμα. Οι γυναίκες με προβληματικά επιχρίσματα παραπέμπονται για περαιτέρω έρευνα και θεραπεία [2]. Το τεστ ΠΑΠ ευθύνεται για τη μείωση των θανάτων εξαιτίας καρκίνου του τραχήλου της μήτρας κατά 74% [31].

Η κατηγοριοποίηση των αποτελεσμάτων του Pap test, βασίζεται στο σύστημα Bethesda και έχει ως εξής ανάλογα με τα εκάστοτε ευρήματα [2,17,32]:



1. **Κατηγορία WNL** (Within Normal Limits), η οποία αφορά παθολογικά ευρήματα εντός φυσιολογικών ορίων.
2. Καλοήθεις κυτταρικές αλλοιώσεις, φλεγμονή και αντιδραστικές αλλοιώσεις.
3. **Κατηγορία ASCUS** (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance). Σε αυτή την κατηγορία συμπεριλαμβάνονται ευρήματα που αφορούν κύτταρα στα οποία έχει βρεθεί κάποια ατυπία, χωρίς όμως να μπορεί να προσδιοριστεί με ακρίβεια η σοβαρότητα και η βαρύτητά της, με αποτέλεσμα να είναι πιθανή ή ύπαρξη αλλοιώσεων, οι οποίες με τη σειρά τους θα διαπιστωθούν μέσω κολποσκόπησης με ή χωρίς βιοψία και αναζήτηση HPV-DNA. Ένα ποσοστό 0,1% αυτής της κατηγορίας αποδεικνύεται τελικά καρκίνος.
4. **Κατηγορία AGUS**. Σε αυτή την κατηγορία συμπεριλαμβάνονται ευρήματα που αφορούν κύτταρα στα οποία έχει βρεθεί κάποια ατυπία από αδενικά κύτταρα, που δεν μπορεί να προσδιοριστεί με ακρίβεια. Ο κίνδυνος που ελλοχεύει στα αποτελέσματα αυτής της κατηγορίας αφορά ένα ποσοστό 30-50%, ανάλογα με την ηλικία και το ιστορικό της ασθενούς και μπορεί να είναι HSIL, αδενοκαρκίνωμα insitu (μη μεταστατικό) ή διηθητικός καρκίνος.
5. **Κατηγορία LSIL** (Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion): Σε αυτή την κατηγορία συμπεριλαμβάνονται ευρήματα που αφορούν κύτταρα στα οποία έχουν βρεθεί αλλοιώσεις χαμηλού βαθμού, ή αλλοιώσεις που οφείλονται σε θηλωματοϊούς και την ελαφριά δυσπλασία CIN1 (Cervical Intraepithelial Neoplasia). Η περαιτέρω διερεύνηση εξαρτάται από την ηλικία της εξεταζόμενης, με τις γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας να χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης. Η συγκεκριμένη αναγκαιότητα πηγάζει από το ποσοστό των περιστατικών που αργότερα εμφανίζονται ως HSIL.
6. **Κατηγορία HSIL** (High Grade Squamous Intraepithelial Lesion): Σε αυτή την κατηγορία συμπεριλαμβάνονται ευρήματα που αφορούν κύτταρα στα οποία έχουν βρεθεί αλλοιώσεις υψηλού βαθμού. Περιλαμβάνει τη δυσπλασία μετρίου βαθμού CIN2, τη σοβαρή δυσπλασία CIN3 και το καρκίνωμα insitu (carcinomain situ - cis). Απαιτείται στη συνέχεια κολποσκόπηση, η οποία σπανίως οδηγεί σε ευρήματα LSIL, με σημαντικό το ποσοστό εμφάνισης διηθητικού καρκίνου όπως φαίνεται στο ακόλουθο διάγραμμα.
7. **Καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων.**
8. **Καρκίνωμα εξ αδενικών κυττάρων.**

## 9. Άλλα κακοήθη νεοπλάσματα.

Η παραπάνω ταξινόμηση χρησιμοποιήθηκε από το 1988 έως και το 2001. Από το 2001 βρίσκεται σε χρήση το αναθεωρημένο σύστημα Bethesda, σύμφωνα με το οποίο:

A. Οι κατηγορίες 1 και 2 συνενώθηκαν σε μια κατηγορία, «αρνητικά για ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση ή κακοήθεια». Με τον τρόπο αυτό οι αντιδραστικές μεταβολές χαρακτηρίζονται πιο καθαρά ως «αρνητικές».

B. Οι αλλοιώσεις ASCUS που είχαν προκαλέσει διλήμματα αναφορικά με την αντιμετώπιση τους διαχωρίστηκαν σε δύο κατηγορίες: ASCUS-καλοήθεις αλλοιώσεις και ASC-H (Atypical Squamous Cells with possible HSIL) ή «άτυπα πλακώδη κύτταρα που δεν αποκλείουν την ύπαρξη υψηλού βαθμού πλακώδους ενδοεπιθηλιακής βλάβης». Τα κύτταρα δεν είναι φυσιολογικά αλλά ο κυτταρολόγος δεν είναι σίγουρος για την βαρύτητα της βλάβης. Το ASC-H έχει μεγαλύτερη πιθανότητα να είναι προκαρκινική κατάσταση [33,34].

Ο συσχετισμός της ταξινόμησης κατά Bethesda, σε σχέση με τα υπόλοιπα συστήματα ταξινόμησης παρουσιάζεται στον ακόλουθο πίνακα [35].

**Πίνακας 2.1:** Συσχετισμός συστημάτων ταξινόμησης αποτελεσμάτων Pap test

Σύστημα ταξινόμησης	Εντός φυσιολ. ορίων	Καλοήθεις κυτταρικές αλλαγές	Μη φυσιολογικές κυτταρικές αλλοιώσεις			
			ASCUS AGUS	LGSIL HPV	HGSIL	
Κατά Bethesda		Φλεγμονή Αντίδραση Επανάρθωση				
Κατά Reagan και συνεργ.			Ελαφρά δυσπλασία	Μέτρια δυσπλασία	Σοβαρά Δυσπλασία  Ca in situ	
Κατά Richart			CIN I	CIN II	CIN III	
Κατά Παπανικολάου	Κατ. I	Κατ. II	Κατ. III		Κατ. IV	Κατ. V

Είναι βασικό να αναφερθεί πως η αποτελεσματικότητα του PAP test δεν είναι καθολική, όπως συμβαίνει άλλωστε σε κάθε ιατρική εξέταση. Μια τέτοια περίπτωση αναποτελεσματικότητας μπορεί να οφείλεται [2]:

- στο μέγεθος (διαμέτρου < 0.5cm) και στη θέση (ψηλά στον ενδοτραχηλικό σωλήνα) των CIN αλλοιώσεων,
- στην ανεπιτυχή λήψη δείγματος και
- στην υποκειμενικότητα του εξεταστή.

Για αυτούς τους λόγους καθίσταται αναγκαία η χρήση συμπληρωματικών τεχνικών αλλά και ο τακτικός έλεγχος που θα ελαχιστοποιήσει το ενδεχόμενο λανθασμένων αποτελεσμάτων. Στον πίνακα που ακολουθεί περιγράφεται η αντιστοιχία αποτελέσματος και διαδικασίας περαιτέρω ελέγχου όσον αφορά ένα Pap test και τα αποτελέσματά του [33].

**Πίνακας 2.2:** Αντιστοιχία αποτελεσμάτων Pap test και περαιτέρω ελέγχου – θεραπείας

<i>Αποτέλεσμα τεστ Παπανικολάου</i>	<i>Περαιτέρω έλεγχος – θεραπεία</i>
ASC-US	Κολποσκόπηση (αν χρειάζεται και βιοψία)
ASC-H	Κολποσκόπηση και βιοψία
AGC	Κολποσκόπηση και βιοψία και ενδοτραχηλική διαγνωστική απόξεση
AIS	Κολποσκόπηση και βιοψία και ενδοτραχηλική διαγνωστική απόξεση
LSIL ή CIN1 ή ήπια δυσπλασία	Κολποσκόπηση και βιοψία
HSIL ή CIN2 ή CIN3 ή μέτρια ή βαριά δυσπλασία ή καρκίνωμα insitu	Κολποσκόπηση και βιοψία ή/και ενδοτραχηλική διαγνωστική απόξεση. Θεραπεία με Laser ή LEEP ή κωνοειδή εκτομή.

## 2.3 Νέες τεχνικές ανίχνευσης καρκίνου τραχήλου της μήτρας

### 2.3.1 HPV DNA test

Στις μεθόδους διάγνωσης και προληπτικού πληθυσμιακού ελέγχου για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας που περιγράφηκαν παραπάνω στην ουσία είχαμε την ανίχνευση αλλοιώσεων στα κυτταρολογικά επιχρίσματα, χωρίς όμως να υπάρχει δυνατότητα ανίχνευσης της ενσωμάτωσης του ιού HPV και των τύπων αυτού. Η νέα τεχνική της ανάλυσης DNA είναι ικανή να καλύψει σε μεγάλο βαθμό αυτή την αδυναμία καθώς βασίζεται στις μοριακές τεχνολογίες που κάνουν δυνατή τόσο την ανίχνευση του ιού σε δείγματα κυττάρων από την περιοχή του τραχήλου, όσο και τον ακριβή προσδιορισμό του τύπου του.

Οι μοριακές τεχνολογίες με τη σειρά τους μπορούν να διαιρεθούν σε αυτές που δεν υφίστανται καμία ενίσχυση (όπως τα τεστ ανίχνευσης νουκλεϊκών οξέων) και σε αυτές που

εκμεταλλεύονται τη διαδικασία της ενίσχυσης όπως η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR -polymerasechainreaction). Οι τεχνικές πολλαπλασιασμού - ενίσχυσης μπορούν να διαιρεθούν περαιτέρω σε τρεις επιμέρους κατηγορίες, την ενίσχυση στόχου, σήματος και ιχνηθέτη (target, signal and probe amplification).

Μια ευρέως διαδεδομένη εξέταση που ανήκει στην ομάδα των τεχνικών πολλαπλασιασμού – ενίσχυσης σήματος είναι η εξέταση **Hybrid Capture (HC)**. Η HC παρέχει το προφίλ ενός αριθμού διαφορετικών τύπων HPV, οι οποίοι μπορούν να αναλυθούν περαιτέρω χρησιμοποιώντας την αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR). Η **Hybrid Capture 2 (HC2)** χρησιμοποιείται ως βοήθημα στον κυτταρολογικό προληπτικό έλεγχο γυναικών ηλικίας 30 ετών και πάνω. Είναι παραδεκτό ότι η PCR και η HC2 ανιχνεύουν αξιόπιστα τους υψηλού κινδύνου και άλλους τύπους HPV σε κλινικά δείγματα [2].

Το μεγαλύτερο **πρόβλημα** της HPV DNA εξέτασης είναι η χαμηλή ειδικότητά της για να ελέγξει την ύπαρξη CIN ή καρκίνου, με χαρακτηριστική την περίπτωση θετικής HPV DNA και αρνητικής κυτταρολογικής εξέτασης όπου δεν υπάρχει ακόμη ξεκάθαρη άποψη αντιμετώπισης της περίπτωσης [2]. Έτσι, η Hybrid Capture 2 χρησιμοποιείται κυρίως ως **screening test**, ακολουθώντας δύο προσεγγίσεις. Μία πρώτη προσέγγιση προτείνει **συνδυασμό του HPV DNA test και της κυτταρολογικής εξέτασης** για τον ιατρικό έλεγχο των γυναικών άνω των 30 ετών με στόχο την παροχή μεγαλύτερης προστασίας. Γυναίκες που είναι αρνητικές και στις δύο εξετάσεις θα μπορούσαν διπλά να διαβεβαιωθούν ότι είναι ελεύθερες νόσου, ενώ το αυξημένο κόστος της διπλής εξέτασης αντισταθμίζεται με έλεγχο σε μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα. Μια δεύτερη προσέγγιση αφορά γυναίκες που ελέγχονται αρχικά για HPV DNA, ενώ η κυτταρολογία χρησιμοποιείται για να ελεγχθούν οι γυναίκες με HPV DNA θετικό. Οι γυναίκες παραπέμπονται για αξιολόγηση μόνο αν και τα δύο τεστ είναι θετικά.

Η HPV DNA εξέταση χρησιμοποιείται επίσης ως **μέθοδος παρακολούθησης** μετά από θεραπεία [36]. Οι γυναίκες οι οποίες έχουν διαγνωστεί με CIN2 ή 3 και έχουν υποβληθεί σε θεραπεία πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τουλάχιστον πέντε χρόνια μετά την θεραπεία. Αν και πάνω από 90% των γυναικών θεραπεύεται, υπάρχει ο κίνδυνος της υποτροπής ή της ανάπτυξης διηθητικού καρκινώματος στο 5% - 19% των περιπτώσεων [37]. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η παρακολούθηση περιλαμβάνει και κολποσκόπηση και κυτταρολογική διερεύνηση.

### 2.3.2 *NASBA mRNA test*

Η εξέταση αυτή χρησιμοποιείται για την ανίχνευση του mRNA των ογκογονιδίων E6 και E7 των πιο συχνών ογκογόνων τύπων του ιού HPV σε δείγματα τραχηλικού επιχρίσματος και αποτελεί σήμερα τον πιο σύγχρονο και άμεσο προγνωστικό δείκτη για την πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και δίνει τη δυνατότητα καλύτερης κατάταξης ασθενών με μη-φυσιολογικά κυτταρολογικά ευρήματα σε ομάδες υψηλού ή χαμηλού κινδύνου. Η ανίχνευση αυτής της έκφρασης γίνεται είτε μέσω της τεχνολογίας NASBA είτε μέσω τεχνικών RealTime-PCR.

Η μελέτη αυτή είναι πολύ χρήσιμη στην κλινική πράξη επειδή τα E6 και E7 σχετίζονται άμεσα με την εξέλιξη των προκαρκινικών αλλοιώσεων του τραχήλου. Η έκφραση των ογκογονιδίων αυτών του ιού παράγουν τις αντίστοιχες πρωτείνες οι οποίες είναι οι κύριοι ογκογονικοί παράγοντες των στελεχών υψηλού κινδύνου του HPV. Η παρουσία mRNA των ογκογονιδίων E6 και E7 του ιού αποτελεί έναν ειδικό δείκτη επικινδυνότητας για την εξέλιξη της μόλυνσης εφόσον ανιχνεύεται στο ~95% των τραχηλικών νεοπλασιών (CIN) [38].

Τέλος, έχει αποδειχθεί ότι το mRNA test σε συνδυασμό με το HPV DNA test μπορεί να αποτελέσει μια πολύ καλή επιλογή για πρωταρχικό screening γυναικών. Αν και τα δύο test είναι θετικά τότε η ασθενής υποβάλλεται σε βιοψία για επιβεβαίωση. Αν μόνο το HPV DNA είναι θετικό τότε η ασθενής επανεξετάζεται μετά από 6 μήνες και αν αυτό παραμείνει θετικό τότε γίνεται κολποσκόπηση για επιβεβαίωση [39].

### 2.3.3 *p16 test*

Η **p16** είναι μια ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη που παράγουν τα φυσιολογικά κύτταρα για να σταματούν τον κυτταρικό κύκλο πριν τη φάση της σύνθεσης και της περαιτέρω διαίρεσής του [40]. Αποτελεί έναν από τους πιο σημαντικούς βιολογικούς δείκτες (biomarkers) των κυττάρων που είναι μολυσμένα από HPV τύπο υψηλού κινδύνου. Πιο συγκεκριμένα, η υπερέκφραση (overexpression) του p16 μπορεί να υποδείξει την εξέλιξη των προκαρκινικών αλλοιώσεων [41].

Στα φυσιολογικά κύτταρα, υπάρχει ένα σημείο αναμονής (*restriction point*) στο τέλος της G1 φάσης της κυτταρικής διαίρεσης, στο οποίο λαμβάνεται η απόφαση για το αν το κύτταρο είναι έτοιμο να προχωρήσει στις επόμενες φάσεις του [22]. Η p16 επεμβαίνει ρυθμιστικά και αποτρέπει τη σύνδεση των πρωτεϊνών cyclin-dependent kinases (CDKs) με τις κυκλίνες (*cyclins*). Όταν επιτευχθεί μια τέτοια σύνδεση CDK/cyclin (συγκεκριμένα

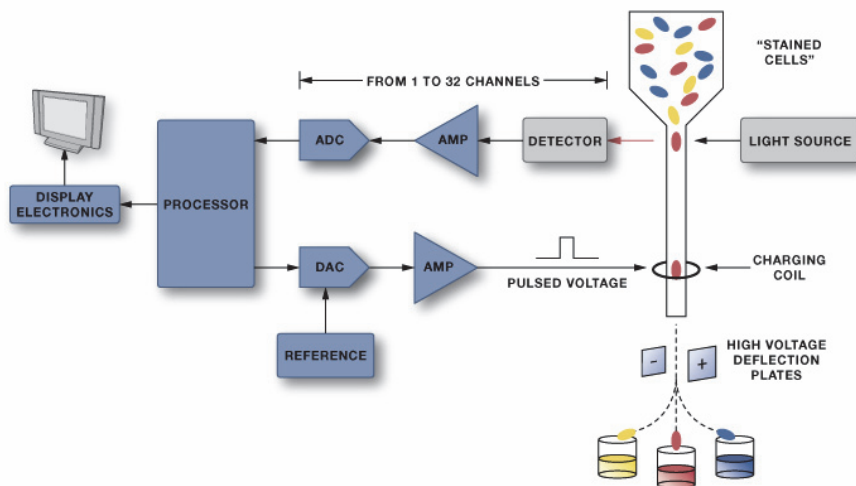
είναι σύνδεση της CDK4 ή 6 με την cyclin D) τότε ενεργοποιείται η εξέλιξη της κυτταρικής διαίρεσης στις επόμενες φάσεις της [42]. Στα κύτταρα που έχουν υποστεί HPV-λοίμωξη παρατηρείται αυξημένη έκφραση κυκλινών, οι οποίες ανταγωνίζονται την p16. Με αυτόν τον τρόπο γίνεται δυνατή η ανεξέλεγκτη κυτταρική ανάπτυξη που οδηγεί σε καρκίνο [40].

Μια μελέτη [41] απέδειξε ότι όταν το p16 συνοδεύει το HPV DNA test τότε αποτελεί ιδιαίτερα χρήσιμο βιολογικό δείκτη της εξέλιξης των LSIL αλλοιώσεων σε HSIL. Ειδικότερα, οι ασθενείς με ASCUS ή LSIL αλλοίωση και ύπαρξη HPV τύπου υψηλού κινδύνου που έδωσαν θετικό p16 είχαν πολύ μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν HSIL απ' ό,τι εκείνοι με αρνητικό p16.

### **2.3.4 Flow Cytometry test**

Μια ακόμα τεχνική υψηλής απόδοσης που τελευταία χρησιμοποιείται για την ανίχνευση των τραχηλικών αλλοιώσεων είναι η **φασματομετρική κυτταρομετρία ροής φθορισμού (Flow Cytometry)**. Η εξέταση Flow Cytometry βοηθά, όπως το NASBA mRNA test, στην ανίχνευση της έκφρασης του mRNA των E6 και E7 ογκογονικών περιοχών των HPV τύπων υψηλού κινδύνου. Αυτό επιτυγχάνεται με τη χρησιμοποίηση ιχνηθετών του HPV και το αποτέλεσμα του test εκφράζεται σε ποσοστό φθορίζοντων κυττάρων τα οποία εκφράζουν τις πρωτεΐνες που παράγουν οι E6 και E7. Αν το ποσοστό αυτό υπερβαίνει το 1,5% τότε λαμβάνεται θετικό, αλλιώς λαμβάνεται αρνητικό [31].

Η λειτουργία της κυτταρομετρίας ροής (*Εικόνα 2.2*) βασίζεται σε μία δέσμη λέιζερ ενός μεμονωμένου μήκους κύματος που κατευθύνεται διαμέσου μιας υδροδυναμικά συγκλίνουσας ροής υγρού. Ένας αριθμός ανιχνευτών περιβάλλουν το σημείο όπου η δέσμη του φωτός διαπερνάει τη ροή του υγρού. Κάθε σωματίδιο αιωρούμενο στο υγρό που περνά διαμέσου της δέσμης, σκεδάζει το φως προς κάποια κατεύθυνση. Παράλληλα τα φθορίζοντα χημικά που βρίσκονται στο σωματίδιο ή στην επιφάνειά του μπορούν να διεγερθούν και να εκπέμψουν φως άλλου μήκους κύματος από αυτό της πηγής. Ο συνδυασμός σκεδασμένου και φθορίζοντος φωτός παραλαμβάνεται από τους ανιχνευτές και καθιστά δυνατή την αποκόμιση πληροφοριών σχετικών με τη φυσική και χημική δομή κάθε σωματιδίου. Οι σύγχρονες συσκευές κυτταρομετρίας ροής έχουν τη δυνατότητα ανάλυσης μερικών χιλιάδων σωματιδίων το δευτερόλεπτο.



**Εικόνα 2.2:** Η βασική αρχή λειτουργίας της κυτταρομετρίας ροής (Flow Cytometry)

Στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, το Flow Cytometry ενδείκνυται ως screening συμπληρωματικό του κυτταρολογικού PAP test, ενώ τελευταίες μελέτες δείχνουν ότι ίσως μπορεί να χρησιμοποιηθεί ακόμα και ως πρωτεύων screening test. Μάλιστα, παρουσιάζει πολύ υψηλή απόδοση όταν χρησιμοποιείται ως δευτερεύων βιολογικός δείκτης για ασθενείς με θετικό HPV DNA test [31].

### **3. ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ**

#### *3.1 Αντικείμενο του πληροφοριακού συστήματος*

Όπως αναφέρθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο, όλο και περισσότερες και πιο εξειδικευμένες διαγνωστικές μέθοδοι για την ανίχνευση των δυσπλασιών του τραχήλου της μήτρας γίνονται διαθέσιμες στο επιστημονικό ιατρικό και ερευνητικό προσωπικό των κλινικών και των ερευνητικών εργαστηρίων. Συνεπώς, το παραγόμενο πλήθος των αποτελεσμάτων των διαγνωστικών εξετάσεων αυξάνεται σε επίπεδα που καθίσταται εξαιρετικά δύσκολη η συσχέτιση των δεδομένων και η εξαγωγή σωστών και χρήσιμων συμπερασμάτων από αυτά.

Οι διαθέσιμες διαγνωστικές εξετάσεις για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας παρουσιάζουν διαφορετικά χαρακτηριστικά ευαισθησίας και ειδικότητας, ενώ νέες διαγνωστικές εξετάσεις που δοκιμάζονται στα ερευνητικά εργαστήρια πρέπει να αξιολογηθούν. Ευαισθησία είναι το ποσοστό των πραγματικά ασθενών που σωστά έχουν προσδιοριστεί από την εξέταση ως ασθενείς. Ειδικότητα είναι το ποσοστό των πραγματικά υγείων που σωστά έχουν προσδιοριστεί από την εξέταση ως υγιείς. Ένα θετικό αποτέλεσμα μιας εξέτασης με υψηλή ειδικότητα χρησιμοποιείται για την επιβεβαίωση της ασθένειας. Αντίστοιχα, ένα αρνητικό αποτέλεσμα μιας εξέτασης με υψηλή ευαισθησία χρησιμοποιείται για να αποκλείσει την ασθένεια [43,44]. Όσον αφορά τις διαθέσιμες διαγνωστικές εξετάσεις (tests) για τον καρκίνο τραχήλου της μήτρας, έχει παρατηρηθεί πως όσο αυξάνει η ευαισθησία ενός test, μειώνεται η ειδικότητα και αντίστροφα.

Γίνεται φανερό ότι οι διαγνώσεις, αλλά και η αξιολόγηση όλο και περισσότερων tests από τους ιατρούς, απαιτούν τη σύνθετη επεξεργασία πολύ μεγάλου πλήθους δεδομένων, εργασία η οποία πρακτικά είναι αδύνατο να γίνει από τον άνθρωπο.

Τα τελευταία έτη έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στον τομέα της πληροφορικής τεχνολογίας και της τεχνητής νοημοσύνης, η οποία επιτρέπει την ανάπτυξη συστημάτων πληροφορικής για υποστήριξη της κλινικής διάγνωσης και λήψη αποφάσεων θεραπευτικής αγωγής που βασίζονται σε εξατομικευμένα στοιχεία των ασθενών. Κλινικά συστήματα υποστήριξης αποφάσεων μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διαχείριση των ιατρικών



δεδομένων στηριζόμενα σε μαθηματικά εργαλεία μοντελοποίησης και επεξεργασίας δεδομένων.

Τα κλινικά συστήματα υποστήριξης αποφάσεων μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την υποστήριξη της διάγνωσης, τη δημιουργία μοντέλων για την πιθανότητα εμφάνισης μιας ασθένειας ή την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας νέων διαγνωστικών εξετάσεων και θεραπευτικών μεθόδων. Βασίζονται σε μαθηματικές μεθόδους ανάλυσης και επεξεργασίας στοιχείων και χρησιμοποιούν ένα σύνολο διαφορετικών δεδομένων, όπως ατομικά στοιχεία ασθενών, αποτελέσματα εξετάσεων, στοιχεία αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών μεθόδων, παραγόντων κινδύνου, επιδημιολογικά δεδομένα, κ.α. Με αυτό τον τρόπο μπορούν να εξάγουν κρυμμένες πληροφορίες υψηλής κλινικής αξίας από μεγάλα σύνολα δεδομένων και να παρέχουν έτσι στους ιατρούς τη δυνατότητα εξατομικευμένων αξιολογήσεων και συστάσεων για κάθε ασθενή, καθώς και την έγκαιρη και ορθή λήψη αποφάσεων.

Αντικείμενο της παρούσης διπλωματικής εργασίας είναι η κατασκευή μιας διαδικτυακής πλατφόρμας, η οποία ενσωματώνοντας ευφυείς αλγορίθμους υποστήριξης λήψης αποφάσεων σε συνδυασμό με βάσεις δεδομένων, θα λειτουργεί ως ένα **Ολοκληρωμένο Διαδικτυακό Σύστημα Υποστήριξης Κλινικής Απόφασης** για την υποστήριξη των ιατρών σε τομείς όπως:

- επιλογή βελτιωμένων πρωτοκόλλων παρακολούθησης, ανίχνευσης και θεραπείας γυναικών με ενδοεπιθηλιακές βλάβες ή καρκίνο του τραχήλου της μήτρας
- εξατομικευμένη παρακολούθηση και λήψη αποφάσεων για γυναίκες που βρίσκονται σε κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου τραχήλου της μήτρας λόγω θετικού Pap test ή την ύπαρξη υψηλού κινδύνου HPV ή γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία.

Οι ευφυείς αλγόριθμοι υποστήριξης λήψης αποφάσεων που ενσωματώνει το πληροφοριακό σύστημα, βασίζονται σε ένα έτοιμο **Σύστημα Τεχνητής Νοημοσύνης (TN)**, το οποίο αναπτύχθηκε στο Εργαστήριο Βιοϊατρικής Τεχνολογίας του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου και το οποίο παρουσιάζεται αναλυτικά στην δημοσίευση: **Panagiotis Bountris, Maria Haritou, Abraham Pouliakis, et al., “An Intelligent Clinical Decision Support System for Patient-Specific Predictions to Improve Cervical Intraepithelial Neoplasia Detection,” *BioMed Research International*, vol. 2014, Article ID 341483, 20 pages, 2014. doi:10.1155/2014/341483**

## 3.2 Λειτουργικές διαδικασίες

### 3.2.1 Περιγραφή απαιτήσεων

Σαν γενικό περίγραμμα των απαιτήσεων του πληροφορικού συστήματος που κατασκευάστηκε στα πλαίσια της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η διευκόλυνση του ιατρικού προσωπικού και των ερευνητών, στην καταχώριση και επεξεργασία σειρών εξετάσεων σχετιζόμενων με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, ενός σημαντικού πλήθους γυναικών που έχουν τεθεί ή θα τεθούν σε ιατρική παρακολούθηση.

Οι διαφορετικές εξετάσεις, στις οποίες μπορεί να υποβληθεί κάθε γυναίκα, εξαρτώνται από τα διαθέσιμα βιολογικά μηχανήματα του κάθε ιατρικού εργαστηρίου που έχει ή θα αναλάβει την παρακολούθηση μέρους του πληθυσμού των γυναικών. Συνεπώς, υπάρχει ένα συγκεκριμένο αρχικό πλήθος προσδιορισμένων εξετάσεων στις οποίες μπορούν να υποβάλλονται, ωστόσο στην πορεία είναι πιθανόν οι εξετάσεις να διαφοροποιηθούν (να τροποποιηθούν ή και να αυξηθούν).

Στα πλαίσια αυτά καταγράφονται όλα τα στοιχεία των εξετάσεων στις οποίες υποβάλλονται οι γυναίκες και επιπρόσθετα συλλέγονται δεδομένα προσωπικά, δημογραφικά και ιατρικά, για κάθε γυναίκα που συμμετέχει στο πρόγραμμα.

Με τα παραπάνω στοιχεία τροφοδοτείται το **Σύστημα Τεχνητής Νοημοσύνης**, που συνδέεται με το πληροφοριακό σύστημα σαν υποσύστημα του, με σκοπό να προσδιοριστούν οι γυναίκες με πραγματικό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και να ληφθούν εγκαίρως μέτρα προφύλαξης και θεραπείας.

Κάθε γυναίκα που συμμετέχει στο πρόγραμμα μπορεί να υποβληθεί σε περισσότερες από μία σειρές εξετάσεων, σε χρονικά διαστήματα που καθορίζει το εκάστοτε εργαστήριο διαγνωστικής κυτταρολογίας, σύμφωνα με τα ερευνητικά πρωτόκολλα, τα αποτελέσματα των ειδικών αλγορίθμων ταξινόμησης και πρόβλεψης, καθώς και άλλους παράγοντες.

Καθίσταται έτσι εφικτό, οι διαγνωστικές εξετάσεις, η λήψη αποφάσεων και ο σχεδιασμός της θεραπείας να προσαρμόζονται και να εξατομικεύονται για κάθε γυναίκα.

Το πληροφοριακό σύστημα ενσωματώνει λειτουργίες για το σύνολο των παραπάνω απαιτήσεων όπως αναλυτικά περιγράφονται στις παρακάτω υποενότητες.

### 3.2.2 Εισαγωγή νέου περιστατικού

Για κάθε γυναίκα καταχωρείται στο σύστημα ένα αρχικό σύνολο προσωπικών, δημογραφικών, ιστορικών και ιατρικών δεδομένων, που στην πορεία μπορούν να εμπλουτιστούν.

Κάθε γυναίκα χαρακτηρίζεται στο σύστημα με μοναδικό τρόπο. Το σύστημα δεν επιτρέπει την καταχώρηση της ίδιας γυναίκας δύο ή περισσότερες φορές. Για το σκοπό αυτό στη βάση δεδομένων χρησιμοποιείται ένα εσωτερικό μοναδικό κλειδί, καθώς και ο ΑΜΚΑ, και ο έλεγχος γίνεται με βάση τον ΑΜΚΑ, ο οποίος είναι υποχρεωτικό στοιχείο.

Βασικά στοιχεία που καταχωρούνται για τη γυναίκα είναι:

- ΑΜΚΑ
- Επώνυμο
- Όνομα
- Όνομα πατρός
- Όνομα μητρός
- Ημερομηνία γέννησης

Για κάθε γυναίκα καταχωρούνται επίσης τα παρακάτω στοιχεία επικοινωνίας:

- Τηλέφωνο οικίας
- Τηλέφωνο κινητό
- Email
- Οδός - Αριθμός κατοικίας
- ΤΚ κατοικίας
- Πόλη κατοικίας
- Νομός κατοικίας
- Χώρα

Βασικά στοιχεία προσωπικού ιατρικού ιστορικού της ασθενούς που μπορούν να καταχωρηθούν, αλλά αυτά στο μέλλον ενδέχεται να αλλάζουν ανάλογα με τις ανάγκες των γιατρών και των ερευνητών, είναι τα παρακάτω:

- Αριθμός γεννήσεων
- Κάπνισμα
- Οικογενειακή κατάσταση

- Τρέχουσα Εγκυμοσύνη
- Εβδομάδα κύησης
- Αν έχει κάνει εμβολιασμό (Gardasil, Cervarix κλπ)
- Κυτταρολογικό ιστορικό
- Κολποσκοπικό ιστορικό
- Ιστολογικό ιστορικό
- Θεραπείες στις οποίες έχει υποβληθεί
- Επιπλέον Σχόλια

### 3.2.3 Εισαγωγή νέας σειράς εξετάσεων

Τα αποτελέσματα κάθε σειράς εξετάσεων στις οποίες υποβάλλεται μία γυναίκα συμπληρώνονται στην εφαρμογή από όποιους διεκπεραίωσαν τις εξετάσεις ή από εξουσιοδοτημένη γραμματεία, όταν τα αποτελέσματα γίνουν διαθέσιμα.

Τα βασικά στοιχεία των αποτελεσμάτων που καταχωρούνται ανά εξέταση και που και αυτά ενδέχεται να υποστούν αλλαγές στο μέλλον ανάλογα με τις απαιτήσεις γιατρών και ερευνητών, είναι τα εξής:

- **Κυτταρολογικές εξετάσεις – Pap test**
  - Αποτελέσματα κατά BETHESDA (λίστα τιμών με τις εξής διαθέσιμες τιμές: WNL, ASCUS, LSIL, HSIL, Ca)
- **HPV DNA test**
  - Αποτελέσματα ανά τύπο HPV (NAI/OXI)  
(Τύποι HPV: 6, 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)
- **NASBA mRNA test**
  - Αποτελέσματα ανά τύπο HPV (NAI/OXI)  
(Τύποι HPV: 16, 18, 31, 33, 45)
- **Εξέταση κυτταρομετρίας ροής (Flow Cytometry test)**
  - Αποτέλεσμα (ΘΕΤΙΚΟ/ΑΡΝΗΤΙΚΟ)
- **p16 test**
  - Αποτέλεσμα (ΘΕΤΙΚΟ/ΑΡΝΗΤΙΚΟ)
- **Κολποσκόπηση**
  - Αποτελέσματα εξέτασης (κείμενο)

- **Ιστολογία**
  - Αποτελέσματα εξέτασης (κείμενο)

Σημειώνεται πως για τις εξετάσεις Pap test, HPV DNA test, NASBA mRNA test, Flow Cytometry και p16, υπάρχει και η επιλογή No Answer (N/A) η οποία αντιστοιχεί στην περίπτωση που το αποτέλεσμα της εξέτασης που πραγματοποιήθηκε θεωρείται από τους γιατρούς ως άκυρο (invalid).

### **3.2.4 Επεξεργασία αποτελεσμάτων των εξετάσεων και λήψη αποφάσεων**

Όπως αναφέρθηκε, στοιχεία του πληροφοριακού συστήματος προωθούνται, βάσει συγκεκριμένων προδιαγραφών, προς επεξεργασία στο Σύστημα Τεχνητής Νοημοσύνης. Το σύστημα αυτό παράγει με τη σειρά του αποτελέσματα με τα οποία επανατροφοδοτείται το πληροφοριακό σύστημα.

Βάσει των αποτελεσμάτων, λαμβάνονται αποφάσεις από το εργαστήριο διαγνωστικής κυτταρολογίας και το σύστημα τροφοδοτείται εκ νέου με δεδομένα για πρόσθετες εξετάσεις και παρακολούθηση των γυναικών (follow up).

Η παραπάνω διαδικασία επαναλαμβάνεται και το σύστημα συνεχώς ανατροφοδοτείται με νεότερα δεδομένα γυναικών, εξετάσεων και επεξεργασίας αυτών.

### **3.2.5 Δημιουργία νέας σειράς εξετάσεων για υφιστάμενο περιστατικό**

Η διαδικασία είναι παρόμοια με την «Εισαγωγή νέας σειράς εξετάσεων» που περιγράφηκε παραπάνω στην υποενότητα 3.2.3, με τη διαφορά ότι δεν καταχωρούνται εκ νέου τα βασικά στοιχεία του προσώπου, δεδομένου ότι ήδη έχουν καταχωρηθεί. Μπορούν όμως να τροποποιηθούν.

Γίνεται αναζήτηση, με διάφορα στοιχεία όπως ΑΜΚΑ ή ονοματεπώνυμο και για το συγκεκριμένο πρόσωπο προστίθεται νέα σειρά εξετάσεων.

### **3.2.6 Αναζήτηση στοιχείων**

Το σύστημα δίνει τη δυνατότητα αναζήτησης στοιχείων με διάφορους τρόπους και συνδυασμούς. Γενικά, η αναζήτηση στοιχείων γυναικών - εξετάσεων γίνεται με κάθε σημαντικό στοιχείο το οποίο μπορεί να οδηγήσει στην εύρεση των επιθυμητών δεδομένων. Ενδεικτικά, τέτοια στοιχεία είναι:

- Ονοματεπώνυμο

- ΑΜΚΑ
- Τύπος εξετάσεων

### **3.2.7 Αναφορές**

Το πληροφοριακό σύστημα παράγει μία σειρά αναφορών από τα στοιχεία των γυναικών και των εξετάσεων, οι οποίες παρουσιάζονται στην οθόνη

Επιπρόσθετα, διαθέτει διαχειριστικό τμήμα όπου ο χρήστης μπορεί να έχει συγκεντρωτική εικόνα σημαντικών παραμέτρων και αποτελεσμάτων του συστήματος.

## **3.3 Ασφάλεια συστήματος και δεδομένων**

Το πληροφοριακό σύστημα διαχειρίζεται ευαίσθητα ιατρικά και προσωπικά δεδομένα και ως εκ τούτου απαιτείται να διαθέτει χαρακτηριστικά τα οποία να διασφαλίζουν τα στοιχεία αυτά.

Απαιτείται λοιπόν κάθε χρήστης να έχει τα δικά του προσωπικά στοιχεία εισόδου, username και password, τα οποία πρέπει υποχρεωτικά να δώσει στην αρχική οθόνη εισόδου για να εισέλθει στην εφαρμογή. Για μεγαλύτερη ασφάλεια το σύστημα μπορεί να ρυθμιστεί έτσι ώστε να απαιτεί υποχρεωτική αλλαγή του password ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Επίσης, το σύστημα καταγράφει ποιος χρήστης καταχώρησε μία εγγραφή.

Οι χρήστες ανήκουν σε ρόλους και ανάλογα με το ρόλο στον οποίο ανήκει ένας χρήστης διαφοροποιείται το εύρος των λειτουργιών στο οποίο έχει πρόσβαση, όπως και το εύρος διαχείρισης των δεδομένων, (εμφάνιση, καταχώρηση, αλλαγή, διαγραφή).

Το σύστημα ασφάλειας χρηστών – ρόλων είναι δυναμικό, δηλαδή μπορεί να προστίθενται νέοι χρήστες, οι χρήστες να μεταφέρονται από ένα ρόλο σε άλλο, όπως και τα δικαιώματα των ρόλων να διαφοροποιούνται.

Τα παραπάνω χαρακτηριστικά καθιστούν το σύστημα ασφάλειας, ισχυρό αλλά και ευέλικτο ώστε να καλύπτει τις διαφορετικές ανάγκες του φορέα όπως αυτές διαμορφώνονται (τροποποιούνται) στην πορεία του χρόνου.

## **4. ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΑΙ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΟΥ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ**

### **4.1 Στοιχεία του πληροφοριακού συστήματος**

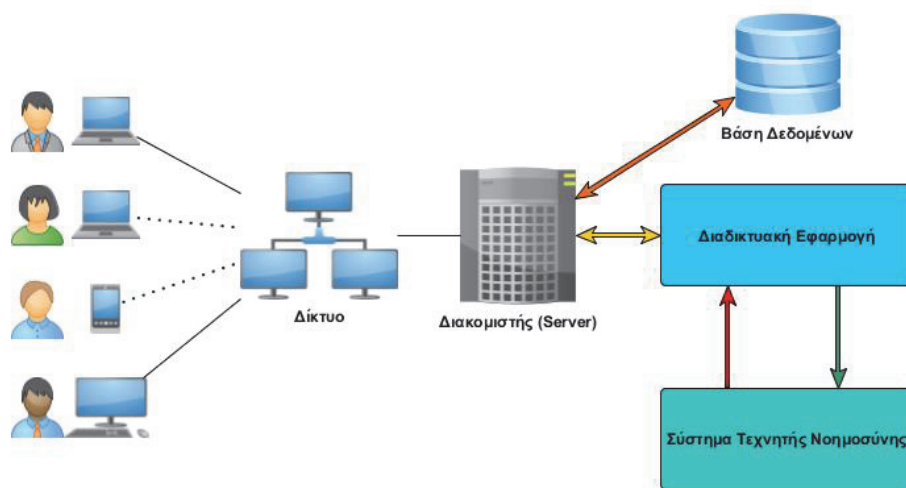
Με βάση την ανάλυση των απαιτήσεων που έγινε εκτενώς στο προηγούμενο κεφάλαιο, προκύπτουν τα τρία βασικά στοιχεία που απαρτίζουν το πληροφορικό σύστημα που αναπτύχθηκε στα πλαίσια της παρούσας διπλωματικής εργασίας:

- **Η αλληλεπίδραση της εφαρμογής με τους χρήστες (user interface).**

Βασική απαίτηση του πληροφοριακού συστήματος αποτελεί το γεγονός ότι **πρέπει** να μπορεί να χρησιμοποιηθεί ταυτόχρονα από πολλούς χρήστες σε διάφορες τοποθεσίες (νοσοκομεία, ιατρικά εργαστήρια, ερευνητές), είτε για καινούριες καταχωρήσεις, είτε για εξαγωγή δεδομένων και συμπερασμάτων. Η επιλογή της υλοποίησης του διαδραστικού μέρους σαν **διαδικτυακή εφαρμογή** συνεπώς αποτελεί μονόδρομο. Περισσότερες λεπτομέρειες στην επόμενη ενότητα.

- **Η βάση δεδομένων**, όπου καταχωρούνται όλα τα στοιχεία που αφορούν τις ασθενείς και τις εξετάσεις τους. Ο σχεδιασμός της βάσης δεδομένων έγινε από τη μια με γνώμονα τις αυξημένες απαιτήσεις του συστήματος για καταγραφή πληθώρας ασθενών με τα αντίστοιχα ιατρικά δεδομένα τους, τα αποτελέσματα εξετάσεων και τα αποτελέσματα τις επεξεργασίας αυτών και από την άλλη τις απαιτήσεις για δυναμική καταγραφή όλων των παραπάνω, καθώς πολλά από τα παραπάνω στοιχεία δεν περιλαμβάνουν ίδιου τύπου πληροφορία και επίσης είναι ενδεχόμενο να προστεθούν καινούρια στο μέλλον. Περισσότερα στην αντίστοιχη ενότητα παρακάτω.
- **Το Σύστημα Τεχνητής Νοημοσύνης (Σύστημα TN)**, που επεξεργάζεται και αναλύει τα δεδομένα κάθε ασθενούς προς εξαγωγή ασφαλούς εκτίμησης για την

πορεία της ασθενούς και το οποίο δεν αποτελεί αντικείμενο ανάλυσης της παρούσης διπλωματικής εργασίας. Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, χρησιμοποιείται ένα έτοιμο Σύστημα TN το οποίο αναπτύχθηκε στο Εργαστήριο Βιοϊατρικής Τεχνολογίας. Ενσωματώνεται εντούτοις στο παρών σύστημα σαν υποσύστημα, με τρόπους που αναλύονται σε επόμενη ενότητα.



*Εικόνα 4.1: Στοιχεία του πληροφοριακού συστήματος*

## 4.2 Διαδικτυακές εφαρμογές (Web Applications)

Γενικά, **διαδικτυακή εφαρμογή** καλείται οποιαδήποτε εφαρμογή λογισμικού που είναι προσβάσιμη μέσω του διαδικτύου (internet) ή ενός τοπικού δικτύου υπολογιστών (intranet). Συνήθως, οι εφαρμογές αυτές εξυπηρετούνται από έναν διαδικτυακό διακομιστή (web server) και παρουσιάζονται στον τελικό χρήστη μέσω ενός φυλλομετρητή (web browser) ή αντίστοιχης εφαρμογής. Ακολουθούν, δηλαδή, το μοντέλο πελάτη-διακομιστή (client-server), με την διαφορά ότι ενώ στους παλιότερους τύπους του μοντέλου client-server κάθε εφαρμογή είχε το δικό της client πρόγραμμα που λειτουργούσε σαν διεπαφή χρήστη (user interface) και έπρεπε να είναι ξεχωριστά εγκατεστημένο στον προσωπικό υπολογιστή του κάθε χρήστη, στις διαδικτυακές εφαρμογές όλο το user interface τρέχει πάνω στον browser. Από το γεγονός αυτό προκύπτουν τα δύο βασικά πλεονεκτήματα των διαδικτυακών εφαρμογών που είναι [45]:



- Η δυνατότητα αναβάθμισης και συντήρησης χωρίς την απαίτηση εγκατάστασης λογισμικού σε πιθανόν χιλιάδες client computers, σε αντίθεση με τις παλιότερες client-server εφαρμογές όπου μια αναβάθμιση στο server κομμάτι της εφαρμογής θα έπρεπε να συνοδεύεται από αντίστοιχη αναβάθμιση σε όλους τους clients που τη χρησιμοποιούν, πράγμα το οποίο σήμαινε επιπρόσθετο κόστος υποστήριξης.
- Η λειτουργία τους είναι ανεξάρτητη από το λειτουργικό σύστημα ή την έκδοσή του που είναι εγκατεστημένη στο μηχάνημα του εκάστοτε client. Συνεπώς, αντί της δημιουργίας client εφαρμογών για MS Windows, Mac OS, Linux ή άλλα λειτουργικά, η εφαρμογή μπορεί να γραφτεί μία φορά και να εφαρμοστεί σε οποιονδήποτε client.

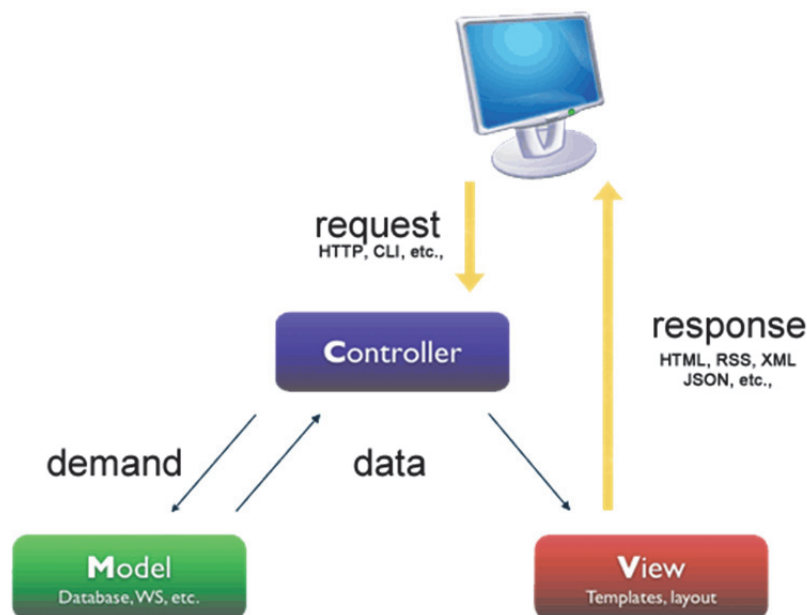
Ένα άλλο χαρακτηριστικό των διαδικτυακών εφαρμογών είναι ότι μπορούν να σχεδιαστούν σε πολλά λογικά τμήματα, που καλούνται επίπεδα (layers ή tiers), με ξεχωριστό ρόλο το καθένα. Οι παραδοσιακές εφαρμογές συνήθως αποτελούνται από ένα και μοναδικό επίπεδο το οποίο βρίσκεται στο μηχάνημα του client, ωστόσο, οι διαδικτυακές εφαρμογές υιοθετούν μια n-επίπεδη προσέγγιση από τη φύση τους. Η τυπική αρχιτεκτονική για μια διαδικτυακή εφαρμογή περιλαμβάνει τρία βασικά επίπεδα (αρχιτεκτονική τριών επιπέδων), που μπορεί το καθένα ξεχωριστά να διασπάται σε πολλά αλλά. Τα επίπεδα αυτά είναι: το επίπεδο της **παρουσίας**, το επίπεδο της **εφαρμογής** και το επίπεδο των **δεδομένων**. Για τις διαδικτυακές εφαρμογές συνήθως ο web browser αναλαμβάνει το επίπεδο παρουσίασης, ο server το ενδιάμεσο επίπεδο της εφαρμογής και μια βάση δεδομένων το τρίτο. Ο web browser στέλνει requests στο επίπεδο εφαρμογής, το οποίο με τη σειρά του στέλνει queries και updates στη βάση δεδομένων. Με βάση τα αποτελέσματα αυτά δημιουργεί ένα καινούργιο περιεχόμενο για τον web browser εξυπηρετώντας το αρχικό request [46].

Το πληροφοριακό σύστημα που αναπτύχθηκε επιλέχθηκε να αποτελεί στην ουσία μια πλήρη διαδικτυακή εφαρμογή με βάση τις απαιτήσεις για χρησιμοποίησή του από χρήστες σε διαφορετικές τοποθεσίες (νοσοκομεία, εργαστήρια, ερευνητές) και με βάση την ευελιξία των εφαρμογών αυτών ως προς για εύκολη ανάπτυξη νέων χαρακτηριστικών που μπορούν να ζητηθούν στο μέλλον με την εξέλιξη των ερευνών πάνω στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

### 4.3 Πρότυπο Μοντέλου-Προβολής-Ελεγκτή (MVC)

Το πρότυπο Μοντέλου-Προβολής-Ελεγκτή (Model-View-Controller ή απλά MVC) είναι γενικότερα από τα πιο διαδεδομένα πρότυπα σχεδίασης λογισμικού, που σήμερα βρίσκει τέλεια εφαρμογή στην σχεδίαση των διαδικτυακών εφαρμογών, που όπως εξηγήθηκε στην προηγούμενη ενότητα περιλαμβάνουν τρία στάδια: της παρουσίασης, της λογικής εφαρμογής και των δεδομένων.

Σύμφωνα με το πρότυπο MVC ο κώδικας της εφαρμογής χωρίζεται σε τρία διακριτά τμήματα όπως υποδηλώνει η ονομασία του: το Μοντέλο (Model), την Προβολή (View) και τον Ελεγκτή (Controller), καθένα από τα οποία αλληλεπιδρά με τα υπόλοιπα ανάλογα με τις απαιτήσεις της εφαρμογής και το περιβάλλον υλοποίησης της.



*Εικόνα 4.2: Το πρότυπο MVC*

Η αρχική περιγραφή του προτύπου MVC έγινε από τον Trigve Reenskaug το 1979, σύμφωνα με την οποία ο κύριος σκοπός του είναι ο διαχωρισμός της επιχειρησιακής λογικής και των δεδομένων της εφαρμογής από την τελική παρουσίαση των δεδομένων στο χρήστη [47].

Το Μοντέλο είναι η αναπαράσταση της δομής των δεδομένων που θα χρησιμοποιηθούν από την εφαρμογή και επίσης παρέχει την λογική για την πρόσβαση και τον χειρισμό των

δεδομένων. Όλα τα δεδομένα της εφαρμογής ενθυλακώνονται σε κάποιο αντικείμενο ενός Μοντέλου. Επίσης, στο Μοντέλο καθορίζονται οι σχέσεις με τυχόν άλλα Μοντέλα, οι διάφορες λειτουργίες που σχετίζονται με τα δεδομένα αυτού και οι κανόνες στους οποίους πρέπει να υπόκειται τα δεδομένα για να είναι ασφαλή για την πρόσθεση και ανανέωση στη βάση δεδομένων [48].

Η Προβολή είναι η αυτή που αναλαμβάνει την δυναμική παρουσίαση της κατάστασης του Μοντέλου στο χρήστη, δίδοντας του ταυτόχρονα επιλογές αλληλεπίδρασης με αυτό. Διαφορετικές Προβολές είναι δυνατές για το ίδιο Μοντέλο, καθώς κάθε μια μπορεί να εξυπηρετεί διαφορετικό σκοπό αλληλεπίδρασης.

Ο Ελεγκτής αναλαμβάνει την εξυπηρέτηση των επιλογών αλληλεπίδρασης του χρήστη που προσφέρονται από την Προβολή, εκτελώντας τις απαιτούμενες λειτουργίες του Μοντέλου, είτε για διάβασμα δεδομένων, είτε για την τροποποίηση της κατάστασης του Μοντέλου και δίνει τα δεδομένα πίσω στο χρήστη μέσω της ίδιας ή μιας άλλης Προβολής.

Γενικά, ο τρόπος χειρισμού μιας αίτησης του χρήστη στο πρότυπο MVC περιγράφεται με τα παρακάτω βήματα [49]:

1. Η αίτηση που υποβάλλεται από το χρήστη μέσω κάποιας Προβολής, κατευθύνεται στον ελεγκτή μαζί με τυχόν δεδομένα που εισήγαγε ο χρήστης μέσω της Προβολής.
2. Ο Ελεγκτής επεξεργάζεται την αίτηση και καλεί το Μοντέλο για να αποκτήσει πρόσβαση στα δεδομένα.
3. Το Μοντέλο απαντά στην κλήση του Ελεγκτή αποστέλλοντας ή αποθηκεύοντας δεδομένα.
4. Ο Ελεγκτής στέλνει τα δεδομένα προς έξοδο σε μια καινούρια Προβολή.
5. Η νέα Προβολή εμφανίζει τα δεδομένα στην κατάλληλη μορφή στον χρήστη.

Βασικό πλεονέκτημα της σχεδίασης με το πρότυπο MVC είναι πως απομονώνονται πλήρως οι λειτουργίες της παρουσίασης από αυτές τις επεξεργασίας των δεδομένων. Το τελικό αποτέλεσμα είναι μια εφαρμογή ευέλικτη, όπου κάποιος μπορεί να μεταβάλλει είτε τον τρόπο παρουσίασης της είτε τον υποκείμενο κώδικα που εφαρμόζει λειτουργίες στα δεδομένα, χωρίς αυτές οι λειτουργίες να αλληλοεπηρεάζονται.

#### 4.4 Τεχνολογίες και εργαλεία του πληροφοριακού συστήματος

Το πληροφοριακό σύστημα αναπτύχθηκε σε γλώσσα προγραμματισμού C# για περιβάλλον ASP.NET MVC, με τη βοήθεια του MS Visual Studio 2012 για λογισμικό ανάπτυξης. Για τη βάση δεδομένων χρησιμοποιήθηκε ο MS SQL Server 2012 και η ανάπτυξη της έγινε με τη βοήθεια του MS SQL Management Studio 2012.

Το περιβάλλον που επιλέχτηκε δίνει τη δυνατότητα να έχουμε μια εφαρμογή που να μπορούν να εφαρμοστούν πάνω της όλες οι τελευταίες διαδικτυακές τεχνολογίες (όπως HTML5, jQuery, Ajax κ.α.) για μια όμορφη και φιλική στο χρήστη παρουσίαση και χρήση.

Ταυτόχρονα προσφέρει :

- εύκολη πρόσβαση του χρήστη από κάθε μηχανήμα, με οποιοδήποτε λειτουργικό σύστημα, που μπορεί να έχει πρόσβαση σε αυτό το server, ακόμα και από κινητό ή tablet
- εύκολη επέκταση της εφαρμογής στο μέλλον
- ασφάλεια των δεδομένων
- ευέλικτη εγκατάσταση σε τοπικό ή διαδικτυακό server

Η βασική εφαρμογή του πληροφοριακού συστήματος μπορεί να εγκατασταθεί και να λειτουργήσει σε οποιοδήποτε server που υποστηρίζεται από το λογισμικό για servers της Microsoft, τον MS IIS Server από έκδοση 7.0 και πάνω. Στον ίδιο server πρέπει να είναι εγκατεστημένο το περιβάλλον ASP.NET MVC, από έκδοση 4.0 και πάνω.

Η βάση δεδομένων δεν είναι απαραίτητο να βρίσκεται στον ίδιο server με την εφαρμογή, αρκεί όμως να υπάρχει μεταξύ των δύο server επικοινωνία μέσω κάποιου δικτύου. Ο server στον οποίο θα εγκατασταθεί η βάση θα πρέπει να υποστηρίζεται από το λογισμικό για βάσεις δεδομένων σε servers της Microsoft, τον MS SQL Server στην έκδοση 2012 (11.0).

Όσο για την πρόσβαση των χρηστών στο περιβάλλον παρουσίασης του πληροφοριακού συστήματος (user interface), αυτή μπορεί να γίνει από οποιοδήποτε μηχανήμα μπορεί να συνδεθεί μέσω διαδικτύου ή τοπικού δικτύου με τον server που είναι εγκατεστημένη η βασική εφαρμογή και με τη βοήθεια οποιουδήποτε browser τελευταίας τεχνολογίας (Chrome, Firefox, Safari, Opera, Internet Explorer κ.α.).

Για τις πιο σημαντικές προαναφερθείσες τεχνολογίες και εργαλεία γίνεται ξεχωριστά μια σύντομη αναφορά στις επόμενες υποενότητες.

#### **4.4.1 Το περιβάλλον .NET**

Το .NET Framework [50] είναι ένα περιβάλλον λογισμικού που αναπτύχθηκε από την Microsoft για την δημιουργία εφαρμογών που προορίζονται για το λειτουργικό σύστημα Windows. Έχει ως σκοπό την απλοποίηση της ανάπτυξης εφαρμογών, «κρύβοντας» τις τεχνικές λεπτομέρειες υλοποίησης πολλών λειτουργιών όπως η διαχείριση μνήμης, η επικοινωνία μέσω δικτύου, η είσοδος/έξοδος συσκευών και αφήνοντας το προγραμματιστή ελεύθερο να επικεντρωθεί στην «λογική» του προγράμματος.

Το .NET δημιουργεί ένα ελεγχόμενο και ασφαλές υπολογιστικό περιβάλλον μέσα στο οποίο μπορεί να τρέξει μια εφαρμογή. Η ασφάλεια αυτή έγκειται στον έλεγχο, στην δέσμευση και προσπέλαση της μνήμης (δεν υπάρχουν pointers, δεν μπορείς να προσπελάσεις μια θέση μνήμης εκτός πίνακα), στο τύπο των μεταβλητών και δεδομένων (δεν μπορείς να θέσεις μια float τιμή σε μια ακέραια μεταβλητή) ή στην αυτόματη υλοποίηση δικλιδών ασφαλείας [50].

Το περιβάλλον .NET υποστηρίζει μια πληθώρα γλωσσών προγραμματισμού που σε γενικές γραμμές ακολουθούν τις αρχές του αντικειμενοστραφούς προγραμματισμού και μπορούν να συνδυαστούν μεταξύ τους. Αυτές οι γλώσσες είναι οι C#, C++, F#, J#, JS script και Visual Basic.

Τα παραπάνω επιτυγχάνονται με το λεγόμενο Common Language Runtime (CLR) που είναι η καρδιά του .NET. Η οντότητα αυτή είναι το εικονικό περιβάλλον όπου ελέγχονται και εκτελούνται όλες οι .NET εφαρμογές. Στην ουσία κρύβει το δύσχηστο Win32 API που χρησιμοποιείται συχνά για προγραμματισμό εφαρμογών Windows και παρουσιάζει στον προγραμματιστή ένα απλούστερο και περισσότερο εύχρηστο περιβάλλον [50].

Ο κώδικας, γραμμένος στη γλώσσα προγραμματισμού που χρησιμοποιεί ο προγραμματιστής, μεταγλωττίζεται αρχικά σε μια ενδιάμεση μορφή γλώσσας, την MSIL (Microsoft Intermediate Language), η οποία αποθηκεύεται σε ένα εκτελέσιμο exe αρχείο ή σε μια βιβλιοθήκη dll. Όταν ο προγραμματιστής τρέξει το πρόγραμμα που ανέπτυξε, το CLR διαβάζει τον MSIL κώδικα του αρχείου, τον μεταγλωττίζει εκείνη τη στιγμή (Just In Time ή JIT) σε κώδικα Windows (native) έτοιμο προς εκτέλεση, και στην συνέχεια τον εκτελεί [51].

Ένα ακόμα χαρακτηριστικό του CLR είναι η αυτοματοποιημένη διαχείριση μνήμης. Σε κλασσικές γλώσσες προγραμματισμού (unmanaged) όπως η C++, όταν ο χρήστης δεσμεύσει μια ποσότητα μνήμης για να αποθηκεύσει ένα αντικείμενο πρέπει να είναι πολύ προσεκτικός στο να την αποδεσμεύσει, να την επιστρέψει στο σύστημα δηλαδή, όταν δεν την χρειάζεται. Αν το αγνοήσει αυτό συστηματικά, τότε θα δημιουργηθεί το επονομαζόμενο memory leak, δηλαδή η διαθέσιμη μνήμη του συστήματος θα ελαττώνεται διαρκώς και σε κάποιο σημείο τα Windows θα στερέψουν από ελεύθερη μνήμη.

Αντιθέτως το CLR προσφέρει ένα μηχανισμό Garbage Collection [51]. Ο προγραμματιστής μπορεί να ζητήσει όση μνήμη χρειάζεται από το σύστημα και να μην ασχοληθεί με την απελευθέρωση της. Ο Garbage Collector υλοποιεί μηχανισμούς που του επιτρέπουν να διακρίνει πότε μια δεσμευμένη ποσότητα μνήμης δεν χρησιμοποιείται πλέον και αυτόματα την απελευθερώνει για μετέπειτα χρήση.

Βασικό στοιχείο του .NET είναι επίσης πως παρέχει μια πληθώρα βιβλιοθηκών με έτοιμες λειτουργίες που μπορεί να χρησιμοποιήσει ο χρήστης για την ανάπτυξη των εφαρμογών. Παραδείγματα τέτοιων λειτουργιών είναι η εγγραφή και ανάγνωση σε αρχεία ή στην οθόνη, η επικοινωνία με βάσεις δεδομένων, η δημιουργία γραφικών στοιχείων κτλ.

Συνοπτικά τα πλεονεκτήματα του .NET για την ανάπτυξη εφαρμογών είναι [51]:

- Είναι εγγενώς αντικειμενοστραφές πλατφόρμα.
- Είναι ανεξάρτητο από γλώσσα προγραμματισμού. Σε μια εφαρμογή ένας προγραμματιστής μπορεί να γράφει κώδικα σε C#, άλλος σε VB.NET και άλλος σε managed C++ και τα τμήματα που αναπτύσσει ο καθένας να συνεργάζονται μεταξύ τους χωρίς προβλήματα.
- Η χρήση βιβλιοθηκών (που στο .NET καλούνται assemblies) κάνει πολύ εύκολη την επαναχρησιμοποίηση κώδικα.
- Παρέχει πολύ εύκολη εγκατάσταση. Αρκεί να αντιγράψουμε το κατάλογο της εφαρμογής σε ένα άλλο υπολογιστή και αυτή θα τρέξει άμεσα. Δεν υπάρχει installation, δεν πειράζει το registry.
- Παρέχει πληθώρα έτοιμων λειτουργιών που κάνουν την ανάπτυξη κώδικα πολύ εύκολη.
- Αυτοματοποιημένη διαχείριση μνήμης, ο χρήστης δεν χρειάζεται να ασχοληθεί με αποδέσμευση μνήμης.

#### **4.4.2 Το περιβάλλον ASP.NET MVC**

Το ASP (Active Server Pages) είναι γενικά ένα περιβάλλον ανάπτυξης και εφαρμογής δυναμικών και διαδραστικών ιστοσελίδων από την πλευρά του server. Με αυτό δίνεται η δυνατότητα στον προγραμματιστή να συνδυάσει κώδικα παρουσίασης ιστοσελίδων HTML μαζί με κώδικα κάποιας γλώσσας ανώτερου επιπέδου, ώστε το τελικό αποτέλεσμα να είναι μια στατική ιστοσελίδα HTML προσαρμοσμένη στις απαιτήσεις παρουσίασης της εφαρμογής. Συνδυαζόμενο με το περιβάλλον ανάπτυξης .NET ο προγραμματιστής μπορεί να έχει στη διάθεση του για την κατασκευή των δυναμικών ιστοσελίδων όλα τα πλεονεκτήματα του .NET που αναφέρθηκαν στο προηγούμενο υποενοότητα μαζί μια από τις .NET γλώσσες προγραμματισμού σαν ανώτερου επιπέδου γλώσσα [52].

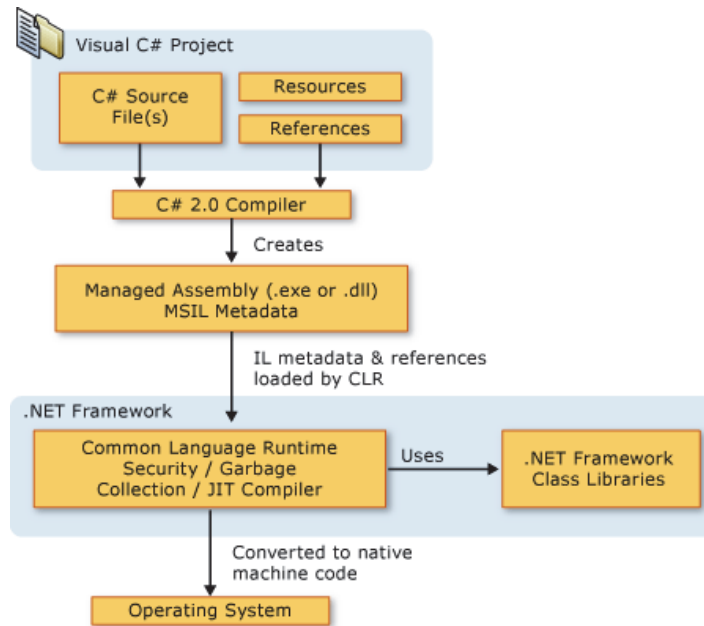
Με το ASP.NET δίνεται λοιπόν η δυνατότητα της κατασκευής σύγχρονων διαδικτυακών εφαρμογών με την εφαρμογή να ανταποκρίνεται στις διάφορες αιτήσεις του χρήστη παρουσιάζοντας τα ανάλογα αποτελέσματα. Το ASP.NET υποστηρίζει τρία διαφορετικά πρότυπα ανάπτυξης διαδικτυακών εφαρμογών: τις Web Pages, τις Web Forms και το MVC [52], που είναι και αυτό που χρησιμοποιήθηκε για την ανάπτυξη του παρόντος πληροφοριακού συστήματος.

Το ASP.NET MVC περιβάλλον ανάπτυξης διαδικτυακών εφαρμογών, στην ουσία, δεν είναι τίποτε άλλο παρά η υλοποίηση με αυτοματοποιημένο τρόπο του προτύπου MVC όπως αυτό περιγράφηκε παραπάνω στην ενότητα 4.3, σε περιβάλλον ASP.NET [53].

#### **4.4.3 Η γλώσσα προγραμματισμού C#**

Η C# είναι μια σχετικά πρόσφατη, ολοκληρωμένη γλώσσα προγραμματισμού υψηλού επιπέδου. Κατά βάση είναι γλώσσα αντικειμενοστρεφής, που όμως ενσωματώνει χαρακτηριστικά και άλλων προγραμματιστικών προτύπων, όπως του στοιχειακού (component based), του προστακτικού και του συναρτησιακού [54]. Για πολλούς δε, θεωρείται παράδειγμα γλώσσας πολλαπλών προγραμματιστικών προτύπων [55].

Αναπτύχθηκε από μια ομάδα προγραμματιστών υπό την ηγεσία του Anders Hejllberg για λογαριασμό της Microsoft, με κύριο σκοπό την υλοποίηση εφαρμογών σε περιβάλλον .NET. Έτσι, χωρίς αυτό να αποτελεί κανόνα, οι περισσότεροι μεταγλωτιστές της C# παράγουν κώδικα ενδιάμεσου επιπέδου για το CLR του .NET. Μάλιστα σύμφωνα με τη Microsoft, ακριβώς επειδή η C# αναπτύχθηκε μαζί με το .NET, είναι η γλώσσα που η αρχιτεκτονική της και οι μεθοδολογίες της αντικατοπτρίζουν πλήρως τη δομή του CLR [55].



*Εικόνα 4.3: Η διαδικασία εκτέλεσης πηγαίου κώδικα γραμμένου σε γλώσσα προγραμματισμού C# για το .NET*

Η C# είναι μια απλή γλώσσα που μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς εντατική εκμάθηση, ενώ ταυτόχρονα είναι εναρμονισμένη με αρκετές σύγχρονες προγραμματιστικές πρακτικές. Οι θεμελιώδεις αρχές της γλώσσας μπορούν να κατανοηθούν γρήγορα, ενώ έχει σχεδιαστεί έτσι ώστε με το απλουστευμένο συντακτικό της και την οργάνωση του κώδικά της να μειώνει την πιθανότητα πρόκλησης λαθών λόγω πολυπλοκότητας του κώδικα.

#### 4.4.4 JavaScript, AJAX και jQuery

Η JavaScript είναι μια γλώσσα «συγγραφής σεναρίων» (scripting language), η οποία αναπτύχθηκε για την δημιουργία δυναμικών ιστοσελίδων στην πλευρά του χρήστη. Ο κώδικας της ενσωματώνεται στον κώδικα της HTML και εκτελείται από τον browser του χρήστη είτε άμεσα, είτε όταν λαμβάνει χώρα κάποιο συμβάν (event), αλλάζοντας δυναμικά μέρος ή όλο το περιεχόμενο της ιστοσελίδας. Χρησιμοποιείται σήμερα στην ανάπτυξη σύγχρονων διαδικτυακών εφαρμογών για να προσθέσει εφέ και διαδραστικότητα στην παρουσίαση της εφαρμογής, όπως αρχικά ήταν και ο σκοπός ανάπτυξης της, αλλά και για ένα πρώτο στάδιο ελέγχου των δεδομένων που είναι να σταλούν στον server για εισαγωγή στη βάση δεδομένων.

Το Ajax (Asynchronous Javascript and XML) είναι μια τεχνολογία ανεπτυγμένη για την javascript, λειτουργώντας στην πραγματικότητα σαν μια επέκταση της, η οποία



επιτρέπει την δυναμική ανανέωση μέρους της ιστοσελίδας με δεδομένα που έρχονται από τον server, μέσω των λεγόμενων ασύγχρονων requests. Το βασικό πλεονέκτημα της τεχνολογίας αυτής είναι πως δεν χρειάζεται επαναφόρτωση του μεγαλύτερου τμήματος της σελίδας και συνεπώς υπάρχει κέρδος στην ταχύτητα απόκρισης της εφαρμογής και ταυτόχρονα αύξηση της διαδραστικής εμπειρίας για τον χρήστη καθώς ο ίδιος δεν έχει την αίσθηση ότι μεταφέρεται σε άλλη ιστοσελίδα [57].

Το jQuery είναι ένα σύνολο βιβλιοθηκών της γλώσσας javascript που ενσωματώνουν τις πιο κοινές και βασικές λειτουργίες δυναμικής αναπροσαρμογής μιας ιστοσελίδας (συμπεριλαμβανομένου και του Ajax), με σκοπό να γίνει η πλοήγηση στις ιστοσελίδες πιο ευχάριστη και διαδραστική για τον χρήστη. Είναι γραμμένες με αποδοτικό τρόπο, ευανάγνωστες, συντηρούνται και ανανεώνονται συνεχώς από την πολύ ενεργή κοινότητα ανοιχτού λογισμικού που αναπτύσσει το jQuery [58].

#### *4.5 Ο δυναμικός χαρακτήρας του πληροφοριακού συστήματος*

Βασικό χαρακτηριστικό και απαίτηση του παρόντος πληροφοριακού συστήματος όπως αναλύθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο, είναι η ευελιξία του ως προς την προσάρτηση νέων δεδομένων και μετρήσεων ή ακόμα και του τρόπου καταχώρησης και επεξεργασίας των παλαιών. Όπως αναφέρθηκε, οι νέες τεχνολογίες και μελέτες στην ιατρική, φέρνουν νέες μεθόδους ανίχνευσης για τον καρκίνο του τράχηλου της μήτρας, οι παλιές μέθοδοι εξειδικεύονται και νέα στοιχεία μπορούν να συμπληρώσουν την κλινική εικόνα της ασθενούς. Παράλληλα, το Σύστημα Τεχνητής Νοημοσύνης, που ενσωματώνεται στο παρών πληροφοριακό σύστημα βρίσκεται συνεχώς σε εξέλιξη λαμβάνοντας υπόψη όλες τις προαναφερθείσες αλλαγές απαιτώντας στην ουσία περισσότερη πληροφορία, ταυτόχρονα εξειδικεύεται και εξελίσσεται ως προς την μορφή των αποτελεσμάτων που δίνει.

Για να γίνουν τα παραπάνω εφικτά είναι απαραίτητος **ο σχεδιασμός ενός συστήματος που θα λειτουργεί δυναμικά**. Έτσι λοιπόν, μέρη της παρουσίασης της εφαρμογής και της βάσης δεδομένων της σχεδιάστηκαν έτσι ώστε να εισάγονται ή να παρουσιάζονται τα δεδομένα με δυναμικό τρόπο από την πλευρά του χρήστη και με δυναμικό τρόπο να γίνεται η καταχώριση ή ανάκτηση τους από τη βάση δεδομένων αντίστοιχα.

Το γενικό σκεπτικό πίσω από τον δυναμικό σχεδιασμό που ακολουθήθηκε στο παρών πληροφοριακό σύστημα προκύπτει από το γεγονός πως κάθε στοιχείο που θέλουμε είτε να παρουσιάσουμε στο χρήστη, είτε να καταχωρηθεί στη βάση δεδομένων, είτε ακόμα να πάρουμε σαν αποτέλεσμα από το Σύστημα TN, μπορούμε να το σχηματοποιήσουμε σαν μια ξεχωριστή **δομική οντότητα**. Σαν μια ξεχωριστή δομική οντότητα λοιπόν, μπορεί να έχει διάφορα χαρακτηριστικά που να δίνουν νόημα στο κάθε στοιχείο, όπως περιγραφή, μονάδα μέτρησης, τύπος δεδομένων κ.α. Πολλές τέτοιες οντότητες ομαδοποιημένες φτιάχνουν μια **συλλογή** και όλες οι συλλογές μαζί ένα γενικό **Μοντέλο Διαμόρφωσης (Configuration Model)** των δεδομένων που μπορεί να χειριστεί το πληροφοριακό σύστημα.

Η κατασκευή ενός τέτοιου *Μοντέλου Διαμόρφωσης* ανήκει στο διαχειριστικό τμήμα της εφαρμογής, όπου ένας χρήστης με δικαιώματα διαχειριστή μπορεί να κατασκευάσει ένα τέτοιο μοντέλο ξεκινώντας από την κατασκευή των δομικών οντοτήτων και στη συνέχεια τοποθετώντας την κάθε μια στην κατάλληλη συλλογή της.

Στο παρών πληροφοριακό σύστημα, τις δομικές οντότητες αυτές τις ονομάζουμε **Ιδιότητες (Attributes)**. Αυτές μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε τρεις κατηγορίες από τις οποίες προκύπτουν οι αντίστοιχες *Συλλογές* του *Μοντέλου Διαμόρφωσης*. Αυτές οι τρεις κατηγορίες είναι:

- Οι **Ιδιότητες Εξέτασης (Exam Attributes)**, όπου στο *Μοντέλο Διαμόρφωσης* μια συλλογή από αυτές συγκροτεί στην ουσία μια σειρά εξετάσεων για την ασθενή.
- Οι **Ιδιότητες Ιατρικού Ιστορικού της ασθενούς (Patient Data Attributes)**, όπου αντίστοιχα στο *Μοντέλο Διαμόρφωσης* μια συλλογή από αυτές, αποτελεί το ιατρικό ιστορικό της ασθενούς.
- Οι **Ιδιότητες Αποτελεσμάτων από το Σύστημα TN (Result Attributes)**, όπου αντίστοιχα στο *Μοντέλο Διαμόρφωσης* μια συλλογή από αυτές, αποτελεί ένα αποτέλεσμα από το Σύστημα TN μιας σειράς εξετάσεων της ασθενούς.

Η καθεμία από αυτές τις κατηγορίες προφανώς παίζει διαφορετικό ρόλο και η διαχείριση της από την εφαρμογή γίνεται με διαφορετικούς τρόπους.

Κομβικό σημείο είναι ο σχεδιασμός των χαρακτηριστικών των δομικών οντοτήτων-*Ιδιοτήτων*, ώστε να μπορούν να ερμηνεύουν σωστά το κάθε στοιχείο και την πληροφορία που συνδέεται με αυτό, τόσο όσον αφορά την παρουσίαση, όσο και κατά την καταχώρηση

της πληροφορίας στη βάση δεδομένων. Καθοριστικό ρόλο σ' αυτό παίζει ο χαρακτηρισμός του *Τύπου των δεδομένων* της κάθε *Ιδιότητας*.

Από τα στοιχεία λοιπόν που μπορεί να διαχειρίζεται το πληροφοριακό σύστημα βάσει των απαιτήσεων, προκύπτουν τρεις διαφορετικοί τύποι δεδομένων. Σχηματικά αυτοί είναι:

- μια τιμή (*value*),
- μια επιλογή από προκαθορισμένες τιμές (*one choice*) και
- πολλαπλές επιλογές από προκαθορισμένες τιμές (*multiple choice*)

Για τον τύπο *μια τιμή* είναι ενδεχόμενος ο καθορισμός κάποιας *μονάδας μέτρησης* και κάποιου *διαστήματος εγκυρότητας* (*range*), ενώ για τους άλλους δύο τύπους είναι απαραίτητος ο καθορισμός των *προκαθορισμένων τιμών* από τις οποίες θα γίνει η επιλογή ή οι επιλογές και ενδεχόμενη κάποια *μονάδα μέτρησης*. Τα χαρακτηριστικά αυτά μαζί με τον τύπο δεδομένων αποτελούν χαρακτηριστικά μιας *Ιδιότητας*. Επίσης υπάρχουν άλλα χαρακτηριστικά μιας *Ιδιότητας* που έχουν να κάνουν αποκλειστικά με την παρουσίαση της, όπως το *όνομα*, η *επιγραφή* και η *περιγραφή* της.

Για να γίνει λίγο πιο κατανοητός ο ρόλος των *Ιδιοτήτων* και των *τύπων* τους, δίνεται ένα παράδειγμα από την υλοποίηση μιας φόρμας καταχώρισης της εφαρμογής, όπου ο τύπος *μια τιμή* σχηματικά καταχωρείται από ένα πεδίο *textbox*, ο τύπος *μια επιλογή* από ένα πεδίο *combobox* και ο τύπος *πολλαπλές επιλογές* από ένα σύνολο *checkboxes*. Αντίστοιχα στη βάση δεδομένων, ο τύπος *μια τιμή* καταχωρείται ως έχει, ο τύπος *μια επιλογή* σαν ένα νούμερο που αντιπροσωπεύει τον αύξοντα αριθμό της επιλογής στη λίστα και ο τύπος *πολλαπλές επιλογές* σαν ακολουθία δυαδικών αριθμών όπου η μονάδα αντιστοιχεί στις επιλεγμένες τιμές της λίστας.

Ο τρόπος σχεδιασμού αυτός με βάση το *Μοντέλο Διαμόρφωσης* προσφέρει την απαιτούμενη ευελιξία στο πληροφοριακό σύστημα, καθώς αρκεί κάποιος διαχειριστής να αλλάξει κάποιες δομικές οντότητες - *Ιδιότητες* ή να προσθέσει νέες στο μοντέλο και το πληροφοριακό σύστημα είναι έτοιμο να ανταπεξέλθει στα νέα δεδομένα. Ταυτόχρονα, όμως, εισάγεται μεγαλύτερη πολυπλοκότητα στον σχεδιασμό και την υλοποίηση του συστήματος και άρα μεγαλύτερη πιθανότητα λαθών, για τα οποία έχουν προβλεφθεί μηχανισμοί αποφυγής τους. Στις επόμενες ενότητες αναλύεται διεξοδικά ο δυναμικός τρόπος σχεδιασμού στα διάφορα μέρη του πληροφοριακού συστήματος.

## 4.6 Σχεδίαση της διαδικτυακής εφαρμογής

Ακολουθώντας το πρότυπο Μοντέλου-Προβολής-Ελεγκτή (MVC) είναι απαραίτητο για τη σχεδίαση του πληροφοριακού συστήματος να προσδιοριστεί σχηματικά το τι περιλαμβάνει το καθένα από τα τρία στοιχεία αυτά.

Όσον αφορά τις **Προβολές** της εφαρμογής, με βάση τις προδιαγραφές του συστήματος, έχουμε τις ακόλουθες βασικές κατηγορίες:

- **Προβολές ασθενών**

Αφορούν τα προσωπικά και ιατρικά στοιχεία των ασθενών και την καταχώριση αυτών, όπως επίσης και πίνακες-λίστες των ήδη καταχωρημένων ασθενών.

- **Προβολές σειράς εξετάσεων**

Έχουν να κάνουν με την καταχώριση των αποτελεσμάτων μιας σειράς εξετάσεων της ασθενούς και την παρουσίαση των αποτελεσμάτων από το σύστημα κλινικών εκτιμήσεων.

- **Προβολές ιστορικού και αναφορών**

Αφορούν την παρουσίαση του ιστορικού των σειρών εξετάσεων μιας ασθενούς και γενικότερων αναφορών πάνω στο ιστορικό των εξετάσεων πολλών ασθενών.

- **Προβολές διαχείρισης**

Αφορούν το διαχειριστικό τμήμα της εφαρμογής και την ανάπτυξη του Μοντέλου Διαμόρφωσης

- **Προβολές διαχείρισης λογαριασμών των χρηστών**

Έχουν να κάνουν με τις διαδικασίες εισόδου-ταυτοποίησης, νέων καταχωρήσεων και αλλαγής κωδικών και ρόλων των χρηστών της εφαρμογής.

Η κατηγοριοποίηση αυτή των προβολών μας βοηθάει στο σχεδιασμό των αντίστοιχων **Ελεγκτών** που διαχειρίζονται αυτές. Συνεπώς, αυτοί, σε πλήρη αντιστοιχία είναι:

- **Ελεγκτής ασθενών (PatientController)**

- **Ελεγκτής σειράς εξετάσεων (ExamController)**

- *Ελεγκτής ιστορικού σειρών εξετάσεων και αναφορών (HistoryController)*
- *Ελεγκτής διαχείρισης της εφαρμογής (DashboardController)*
- *Ελεγκτής των λογαριασμών των χρηστών (AccountController)*

Όσον αφορά την κατασκευή των **Μοντέλων** της εφαρμογής έχουμε σαν δεδομένο πως το πληροφοριακό σύστημα λαμβάνει και καταχωρεί πληροφορία από δύο πηγές: από τη βάση δεδομένων και από το Σύστημα Τεχνητής Νοημοσύνης.

Σημαντικό είναι επίσης το γεγονός πως ο τρόπος κατασκευής της βάσης δεδομένων είναι δυναμικός και άρα τα δεδομένα αυτής βρίσκονται σε αφηρημένη μορφή. Συνεπώς, τα δεδομένα είναι απαραίτητο να μετασχηματιστούν τόσο κατά την ανάκτηση όσο και την εισαγωγή τους σε κατάλληλες μορφές τέτοιες ώστε να είναι εφικτή η παρουσίαση και η καταχώρηση τους από μεριάς του χρήστη. Τέλος, η διαχείριση των λογαριασμών των χρηστών απαιτεί και αυτή τα δικά της μοντέλα.

Με βάση τα παραπάνω, για την εξυπηρέτηση των προβολών της εφαρμογής προκύπτουν τέσσερις διαφορετικές κατηγορίες μοντέλων:

- ***Μοντέλα βάσης δεδομένων***

Αυτά αφορούν την καταχώρηση και ανάκτηση στοιχείων από τη βάση δεδομένων. Επειδή όπως προαναφέρθηκε τα στοιχεία αυτά είναι δυναμικά και άρα ακατάλληλα για παρουσίαση χρησιμοποιούνται απευθείας μόνο σε κάποιες προβολές διαχείρισης, ενώ για τις προβολές της κύριας εφαρμογής είναι απαραίτητη η παρακάτω κατηγορία.

- ***Μοντέλα παρουσίασης και καταχώρησης των δυναμικών δεδομένων της βάσης***

Τα μοντέλα αυτά αναλαμβάνουν να κάνουν την παρουσίαση και καταχώρηση των αφηρημένων δυναμικών στοιχείων στη βάση φιλική για τον χρήστη. Έτσι συνδέονται κυρίως με τις προβολές ασθενών, σειρών εξετάσεων και ιστορικού αυτών. Είναι προφανές πως αναγκαστικά τα μοντέλα αυτά πρέπει να χρησιμοποιούν μέρος των παραπάνω μοντέλων της βάσης δεδομένων.

- ***Μοντέλα αλληλεπίδρασης με το Σύστημα TN,***

Αυτά έχουν να κάνουν κατά βάση με την προβολές των αποτελεσμάτων του συστήματος αυτού.

- ***Μοντέλα διαχείρισης των λογαριασμών χρηστών***

## 4.7 Σχεδίαση της βάσης δεδομένων

Η βάση δεδομένων πρέπει να εξυπηρετεί από τη μια το ίδιο το πληροφοριακό σύστημα και όλα τα δεδομένα που είναι απαραίτητα να αποθηκευτούν σύμφωνα με τις προδιαγραφές και από την άλλη μέρος αυτών των δεδομένων να μπορεί να καταχωρείται με δυναμικό τρόπο. Έτσι για την σχεδίαση της βάσης δεδομένων πρέπει να ληφθούν υπόψη όσα αναφέρθηκαν στην ενότητα 4.5.

Για τη βάση δεδομένων συνεπώς, πρέπει κάθε στοιχείο σχετιζόμενο με δεδομένα που πρέπει να καταχωρούνται δυναμικά, όπως οι τιμές για τις σειρές των εξετάσεων, του αποτελέσματος του Συστήματος TN και του ιατρικού ιστορικού μιας ασθενούς, να καταχωρείται στον αντίστοιχο πίνακα της βάσης με αφηρημένη μορφή και να συνδέεται με μια οντότητα της βάσης που να δίνει την περιγραφή του.

Χρησιμοποιούμε εδώ την ανάλυση με βάση το μοντέλο *οντοτήτων-συσχετίσεων (entity-relationship)* για να περιγράψουμε τη βάση δεδομένων και στο τέλος της ενότητας ακολουθεί το αντίστοιχο *διάγραμμα E-R*.

Έτσι, οι οντότητες που απαιτούνται για τη βάση δεδομένων του πληροφοριακού συστήματος είναι οι εξής:

- **Ιδιότητα (Attribute).** Στην οντότητα αυτή περιγράφονται όλα τα χαρακτηριστικά των δομικών οντοτήτων-*Ιδιοτήτων* όπως περιγράφηκαν στην ενότητα 4.5 και βοηθούν στην δυναμική καταχώρηση των δεδομένων του πληροφοριακού συστήματος. Έτσι, εκτός από τον τύπο της κάθε *Ιδιότητας* καταχωρούνται οι *ενδεχόμενες τιμές* που μπορεί να πάρει, το *όνομα*, μια *λεζάντα*, τα *όρια της τιμής* και η *ενδεχόμενη μονάδα μέτρησης*.
- **Μοντέλο Διαμόρφωσης (Configuration Model).** Η οντότητα αυτή χρησιμοποιείται για την περιγραφή ενός *Μοντέλου Διαμόρφωσης*. Καταχωρείται κάποιο *όνομα* για το μοντέλο, ένας *μικρός αναγνωριστικός κωδικός* και μια *σύντομη περιγραφή*.
- **Ασθενείς (Patients).** Στην οντότητα αυτή περιγράφονται τα βασικά στοιχεία των ασθενών, όπως αυτά περιγράφηκαν στην υποενότητα 3.2.
- **Σειρά Εξετάσεων (Exam Collection).** Στην οντότητα αυτή περιγράφεται μια *σειρά εξετάσεων*. Καταχωρείται η *ημερομηνία δημιουργίας*, η

ημερομηνία τελευταίας αλλαγής και σχόλια του γιατρού ή του ερευνητή πάνω σε αυτή.

- **Εξέταση (Exam).** Με αυτή την οντότητα παριστάνεται μια τιμή για μια εξέταση μιας *Σειράς Εξετάσεων*. Καταχωρείται η τιμή της μέτρησης.
- **Σειρά Αποτελεσμάτων (Result Collection).** Περιγράφεται αντίστοιχα μια σειρά αποτελεσμάτων του Συστήματος TN μιας *Σειράς Εξετάσεων*. Καταχωρούνται η ημερομηνία δημιουργίας και σχόλια του γιατρού ή του ερευνητή.
- **Αποτέλεσμα (Result).** Με αυτή την οντότητα παριστάνεται μια τιμή αποτελέσματος από το Σύστημα TN μιας *Σειράς Αποτελεσμάτων*. Καταχωρείται η τιμή του αποτελέσματος.
- **Στοιχείο Ιατρικού Ιστορικού (Patient Data).** Η οντότητα αυτή παριστάνει μια τιμή για ένα από τα στοιχεία του ιατρικού ιστορικού μιας ασθενούς. Καταχωρείται η τιμή του στοιχείου αυτού.
- **Χρήστης (User).** Η οντότητα αυτή περιγράφει ένα χρήστη του πληροφοριακού συστήματος. Καταχωρούνται το όνομά του, το επώνυμο, το ψευδώνυμο (*username*) και ο τύπος του (γιατρός, ερευνητής ή διαχειριστής).

Για τις οντότητες αυτές έχουμε τις ακόλουθες συσχετίσεις μεταξύ τους:

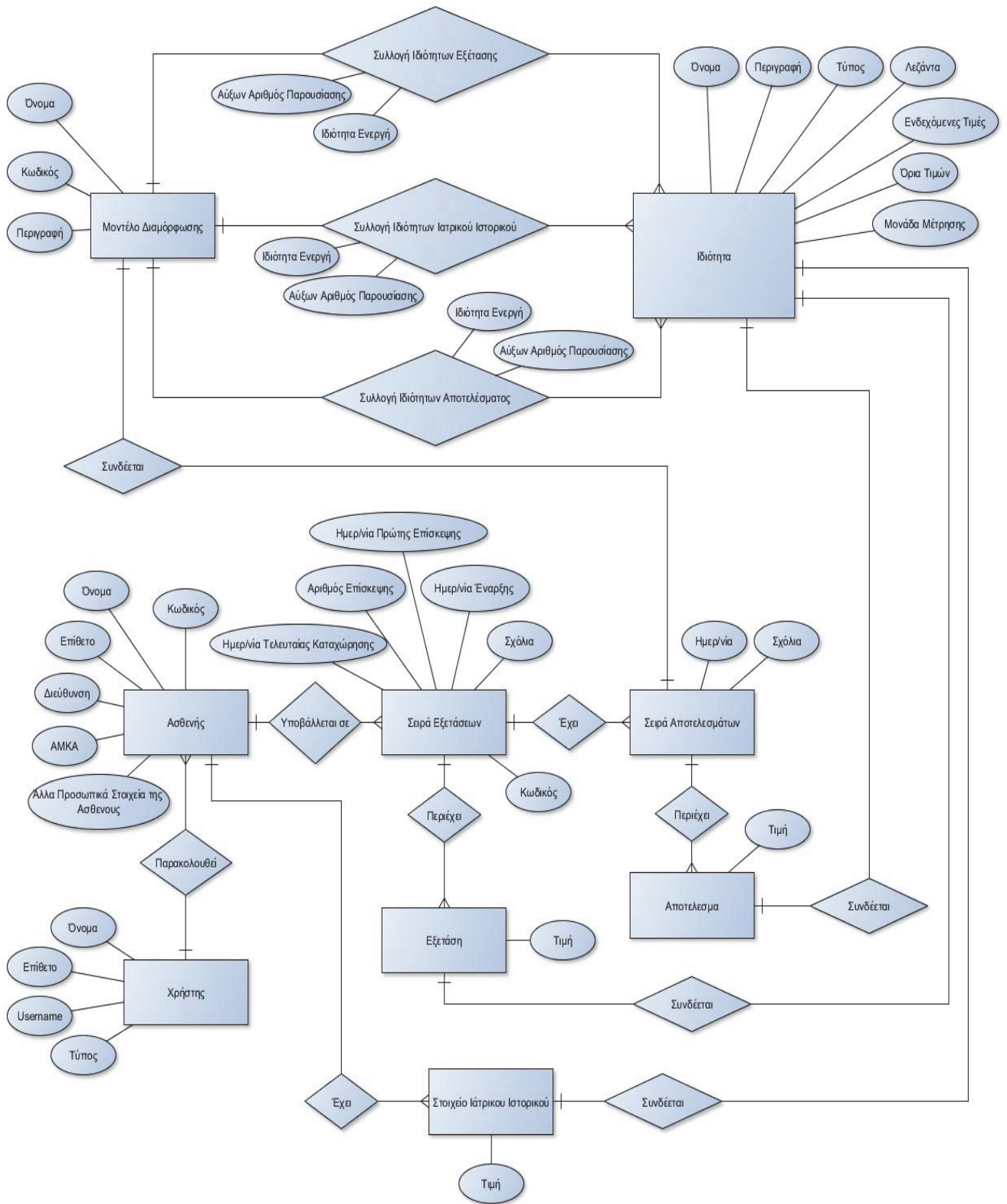
- *Συλλογή Ιδιοτήτων Εξέτασης (Exam Attributes Collection)*, *Συλλογή Ιδιοτήτων Αποτελέσματος (Result Attributes Collection)* και *Συλλογή Ιδιοτήτων Ιατρικού Ιστορικού Ασθενούς (Patient Data Attributes Collection)* για κάθε *Μοντέλο Διαμόρφωσης*. Οι συσχετίσεις αυτές χρησιμοποιούνται για την ομαδοποίηση των *Ιδιοτήτων* που προορίζονται για ένα *Μοντέλο Διαμόρφωσης*, ανάλογα με το ρόλο που έχουν στο πληροφοριακό σύστημα, δηλαδή αν πρόκειται να περιγράψουν καταχωρήσεις σειράς εξετάσεων ή αποτελέσματος ή του ιατρικού ιστορικού μιας ασθενούς αντίστοιχα. Ένα *Μοντέλο Διαμόρφωσης* μπορεί να έχει μέσα από την κάθε *Συλλογή*, πολλές *Ιδιότητες*, ενώ κάθε *Ιδιότητα* στη *Συλλογή* ανήκει σε μοναδικό *Μοντέλο Διαμόρφωσης*. Έτσι αυτή η συσχέτιση προκύπτει να είναι τύπου ένα προς πολλά. Καταχωρούνται, επίσης, ο *αύξων αριθμός παρουσίασης* για το user interface της εφαρμογής και το αν είναι *ενεργή* η συγκεκριμένη *Ιδιότητα*.

- *Χρήστης παρακολουθεί Ασθενή.* Σε αυτή τη συσχέτιση κάθε *Ασθενής* συνδέεται με ένα *Χρήστη* και ένας *Χρήστης* μπορεί να παρακολουθεί πολλές *Ασθενείς* και συνεπώς αυτή η συσχέτιση είναι ένα προς πολλά.
- *Ο ασθενείς έχει Στοιχεία Ιατρικού Ιστορικού.* Εδώ η συσχέτιση προκύπτει ένα προς πολλά
- *Ένα Στοιχείο Ιατρικού Ιστορικού συνδέεται με κάποια Ιδιότητα.* Κάθε οντότητα από τα *Στοιχεία Ιατρικού Ιστορικού* μπορεί να συνδέεται με μια οντότητα *Ιδιότητας*, ενώ μια *Ιδιότητα* σε αυτή τη συσχέτιση περιγράφει ένα *Στοιχείο Ιατρικού Ιστορικού*. Η συσχέτιση εδώ προκύπτει συνεπώς ένα προς ένα.
- *Ασθενής υποβάλλεται σε Σειρές Εξετάσεων.* Εδώ κάθε *Ασθενής* ενδέχεται να υποβληθεί σε πολλές *Σειρές Εξετάσεων*, ενώ κάθε *Σειρά Εξετάσεων* μπορεί να ανήκει μόνο σε μια μόνο *Ασθενή*. Η συσχέτιση αυτή συνεπώς είναι ένα προς πολλά.
- *Μια Σειρά Εξετάσεων έχει Εξετάσεις.* Κάθε οντότητα *Εξέταση* μπορεί να ανήκει σε μια μόνο *Σειρά Εξετάσεων* και μια *Σειρά Εξετάσεων* έχει πολλές εξετάσεις. Η συσχέτιση είναι ένα προς πολλά.
- *Μια Εξέταση συνδέεται με κάποια Ιδιότητα.* Κάθε οντότητα *Εξέτασης* είναι συνδεδεμένη με μια *Ιδιότητα* και μια *Ιδιότητα* περιγράφει στην συσχέτιση αυτή μια οντότητα *Εξέτασης*. Συνεπώς εδώ, η συσχέτιση είναι ένα προς ένα.
- *Μια Σειρά Εξετάσεων έχει Σειρές Αποτελεσμάτων.* Κάθε οντότητα *Σειράς Εξέτασης* μπορεί να έχει πολλές *Σειρές Αποτελεσμάτων*, κάθε οντότητα *Σειράς Αποτελέσματος* ανήκει σε μια *Σειρά Εξετάσεων*. Συνεπώς, εδώ η συσχέτιση είναι ένα προς πολλά.
- *Μια Σειρά Αποτελεσμάτων συνδέεται με ένα Μοντέλο Διαμόρφωσης.* Κάθε *Σειρά Αποτελεσμάτων* ανήκει σε κάποιο *Μοντέλο Διαμόρφωσης* και επίσης ένα *Μοντέλο Διαμόρφωσης* περιγράφει μια *Σειρά Αποτελεσμάτων*. Η συσχέτιση αυτή είναι ένα προς ένα.
- *Μια Σειρά Αποτελεσμάτων έχει Αποτελέσματα.* Κάθε οντότητα *Αποτελέσματος* μπορεί να ανήκει σε μια μόνο *Σειρά Εξετάσεων*, ενώ μια *Σειρά Αποτελεσμάτων* ενδέχεται να έχει πολλά *Αποτελέσματα*. Η συσχέτιση είναι ένα προς πολλά.



- Ένα Αποτέλεσμα συνδέεται με κάποια Ιδιότητα. Κάθε οντότητα Αποτελέσματος είναι συνδεδεμένη με μια Ιδιότητα και μια Ιδιότητα περιγράφει στην συσχέτιση αυτή ένα Αποτέλεσμα. Συνεπώς εδώ, η συσχέτιση είναι ένα προς ένα.

Με βάση τα παραπάνω προκύπτει το *Διάγραμμα Οντοτήτων-Συσχετίσεων (Διάγραμμα E-R)* που φαίνεται στην επόμενη σελίδα για τη βάση δεδομένων του πληροφοριακού συστήματος.



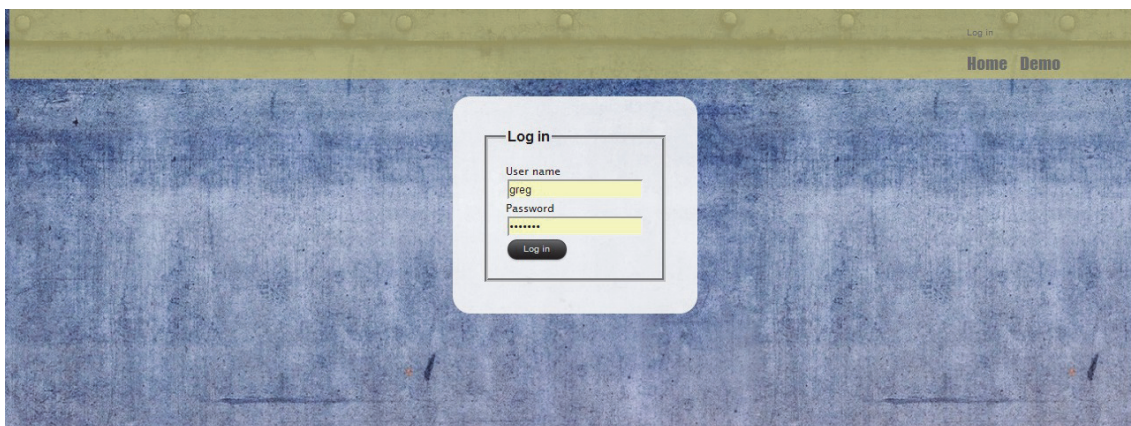
**Εικόνα 4.4:** Διάγραμμα Οντοτήτων-Συσχετίσεων της βάσης δεδομένων του πληροφοριακού συστήματος

## 5. ΥΛΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΟΥ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

### 5.1 Είσοδος χρήστη

Για την ασφάλεια των δεδομένων του πληροφοριακού συστήματος όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενα κεφάλαια, η πρόσβαση στην εφαρμογή επιτρέπεται μόνο από χρήστες που είναι καταχωρημένοι στο σύστημα από κάποιον διαχειριστή, με το όνομα χρήστη και το συνθηματικό (*password*) τους. Κάποιος χρήστης μπορεί να είναι είτε απλός χρήστης είτε διαχειριστής. Ο απλός χρήστης μπορεί να έχει πρόσβαση και να διαχειρίζεται μόνο τα στοιχεία των δικών του ασθενών, τις εξετάσεις τους και τα αντίστοιχα αποτελέσματα από το σύστημα τεχνητής νοημοσύνης. Ένας διαχειριστής μπορεί να έχει πρόσβαση στη διαχείριση των στοιχείων όλων των ασθενών και παράλληλα μπορεί να εισέλθει στο διαχειριστικό τμήμα της εφαρμογής από όπου μπορεί να αλλάξει το Μοντέλο Διαμόρφωσης, να εισάγει καινούριους χρήστες και να μεταβάλλει τους ρόλους των υπαρχόντων.

Η είσοδος του χρήστη στην κύρια εφαρμογή του πληροφοριακού συστήματος γίνεται από μια απλή φόρμα όπου ο χρήστης εισάγει το όνομα χρήστη του και το συνθηματικό (*password*).



Εικόνα 5.1: Είσοδος χρήστη στο σύστημα

## 5.2 Καταχώρηση νέας ασθενούς και εύρεση καταχωρηθείσας

Αμέσως μετά την είσοδο του χρήστη στην εφαρμογή, παρουσιάζεται η προβολή των ασθενών.

Από αυτή την προβολή ο χρήστης μπορεί να επιλέξει με τα αντίστοιχα κουμπιά επιλογής είτε να καταχωρήσει μια νέα ασθενή (κουμπί επιλογής *Add New Patient*), είτε να ψάξει κάποια ήδη καταχωρηθείσα (κουμπί *Search for Patient*).

Με την πρώτη επιλογή παρουσιάζεται μια φόρμα (Εικόνα 5.2), όπου ο χρήστης μπορεί να καταχωρήσει τα βασικά στοιχεία της ασθενούς και τα στοιχεία του ιατρικού ιστορικού της, όπως αυτά παρουσιάστηκαν στην ενότητα 3.2.2.

greg | Log off | All Users  
Home Manage All Data Patients Demo

Add New Patient Search for Patient

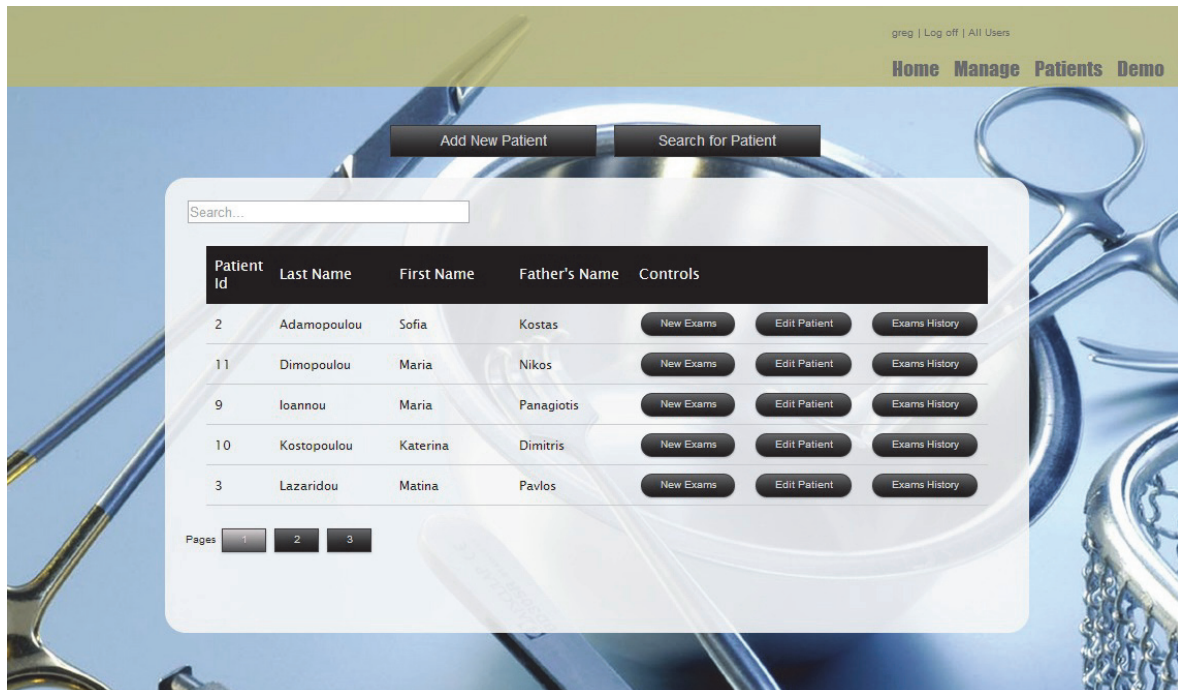
Patient Id: 2	Birthdate: 1/12/1969	City: Athens	Number of Births: 2	Vaccination: 
Last Name: Adamopoulou	Phone: 	PO Box: 	Smoking: Yes	Cytological History: 
First Name: Sofia	Mobile: 	Province: 	Marital Status: Married	Colposcopy History: 
Father's Name: Petros	Email: 	Country: 	In Pregnancy: No	Therapy: 
Mother's Name: Maria	Address: 	National Health Code: 	Week of Pregnancy: 	Comments: 

Submit only Submit and go to exams

**Εικόνα 5.2:** Καταχώρηση στοιχείων ασθενούς και ιατρικού ιστορικού της

Με τη δεύτερη επιλογή παρουσιάζεται ένας πίνακας (Εικόνα 5.3) με όλες τις ασθενείς του χρήστη, κατανεμημένες ανά δεκάδα σε σελίδες και ταξινομημένες κατά το επίθετο, και ένα πεδίο όπου ο χρήστης μπορεί να εισάγει στοιχεία μιας ασθενούς για αναζήτηση της. Τα στοιχεία αναζήτησης μπορεί να είναι οποιαδήποτε, από το επίθετο, το όνομα, τον κωδικό, τον αριθμό ασφάλισης, κτλ. Η αναζήτηση ξεκινάει με την πληκτρολόγηση του πρώτου χαρακτήρα του στοιχείου και ψάχνει το αναζητούμενο κλειδί μέσα σε κάθε λέξη που υπάρχει στα προαναφερθέντα πεδία. Για παράδειγμα έστω ότι

υπάρχουν στον κατάλογο των ασθενών τα ονόματα *Αδαμοπούλου* και *Παπαδοπούλου*. Η αναζήτηση της φράσης «αδ», θα περιέχει και τις δύο καθώς και οι δύο περιέχουν το κλειδί αυτό.



*Εικόνα 5.3: Πίνακας και εύρεση ασθενών*

Για κάθε ασθενή έχουμε τις επιλογές να δούμε το ιστορικό των σειρών εξετάσεων που έχει, να καταχωρήσουμε μια καινούρια εξέταση και να αλλάξουμε κάποια από τα βασικά στοιχεία της ή τα στοιχεία του ιατρικού ιστορικού της.

Σχετικά με την υλοποίηση όλης της προβολής αυτής, έχουμε τα παρακάτω:

Η φόρμα νέας ασθενούς και ο πίνακας ασθενών στην ουσία είναι φορτωμένοι από την αρχή που ο χρήστης μπαίνει στην παρουσίαση, αλλά δεν φαίνονται παρά μόνο όταν ο χρήστης πατήσει ένα από τα κουμπιά επιλογών. Τότε με την βοήθεια του jQuery, έχουμε σταδιακή εμφάνιση και κεντράρισμα της αντίστοιχης καρτέλας και ταυτόχρονα σταδιακή απόκρυψη της άλλης αν είναι ανοιχτή.

Ο πίνακας ασθενών, για λόγους ταχύτητας και αποφυγή άσκοπων εγγραφών που γεμίζουν την μνήμη του μηχανήματος του χρήστη, έχει τα στοιχεία μόνο της πρώτης σελίδας των ασθενών, δηλαδή τις δέκα πρώτες. Μόλις ο χρήστης επιλέξει να δει μια επόμενη σελίδα γίνεται μια ασύγχρονη κλήση μέσω ajax στον server στην αντίστοιχη μέθοδο του controller, για να έρθει καινούριος πίνακας με την αντίστοιχη δεκάδα

ασθενών. Το ίδιο συμβαίνει και με την πληκτρολόγηση χαρακτήρων στο πεδίο της εύρεσης. Μόλις ο χρήστης αλλάξει το κλειδί της αναζήτησης γίνεται πάλι μια ασύγχρονη κλήση μέσω ajax στον server για να έρθει καινούριος πίνακας που περιέχει τα στοιχεία αναζήτησης.

### 5.3 Καταχώρηση σειράς εξετάσεων

Αφού ο χρήστης καταχωρίσει τα στοιχεία μιας νέας ασθενούς ή επιλέγοντας μια ασθενή από τη βάση, μπορεί να προχωρήσει στην καταχώρηση των αποτελεσμάτων μιας νέας σειράς εξετάσεων όπως φαίνεται στην παρακάτω εικόνα.

Exam Series For Ariadni Matsa

Exam Series Id: 2    Visit Number: 1    Visit Date: 26/4/2014

**Bethesda Value**

Completed

---Select---

**HPV Type(s)**

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

---Select---

**p16 Result**

Completed

---Select---

**Histology**

**Colposcopy**

Cancel and Go Back    Save Exam For Later

Εικόνα 5.4: Η Προβολή καταχώρησης της Σειράς Εξετάσεων

Οι εξετάσεις οι οποίες μπορούν να καταχωρηθούν στην παρούσα φάση και οι διαθέσιμες επιλογές ανά εξέταση αναλύθηκαν στην ενότητα 3.2.3.

Ο χρήστης για να καταχωρήσει το αποτέλεσμα μιας εξέτασης πρέπει πρώτα να επιβεβαιώσει ότι αυτή έχει ολοκληρωθεί, επιλέγοντας το αντίστοιχο checkbox. Στη συνέχεια μπορεί να καταχωρήσει τα αποτελέσματα της εξέτασης. Στη συνέχεια αν θέλει προχωρά στην καταχώρηση του αποτελέσματος κάποιας άλλης εξέτασης ή έχει την επιλογή να αποθηκεύσει την σειρά εξετάσεων πατώντας το αντίστοιχο κουμπί επιλογής που βρίσκεται στο κάτω μέρος της φόρμας. Αν όλες οι εξετάσεις έχουν επιβεβαιωθεί και συμπληρωθεί, τότε ο χρήστης έχει την δυνατότητα να καλέσει το Σύστημα Τεχνητής Νοημοσύνης, πατώντας το αντίστοιχο κουμπί επιλογής, το οποίο εμφανίζεται μόνο σε αυτή την περίπτωση. Το αποτέλεσμα από το Σύστημα Τεχνητής Νοημοσύνης εμφανίζεται κάτω από την φόρμα της σειράς εξετάσεων και αποθηκεύεται μαζί με την σειρά εξετάσεων στη βάση δεδομένων.

Ολόκληρη η προβολή αυτή της σειράς εξέτασης, υλοποιείται δυναμικά στον server ανάλογα με τις επιλογές *Ιδιοτήτων* που έχουν γίνει για τη σειρά εξετάσεων στο *Μοντέλο Διαμόρφωσης*. Έτσι, κάθε καρτέλα εξέτασης ανάλογα με τον *τύπο* των στοιχείων που πρέπει να καταχωρηθούν, παρουσιάζεται διαφορετικά. Αν για το αποτέλεσμα της εξέτασης ο χρήστης πρέπει να επιλέξει μια τιμή ανάμεσα σε προκαθορισμένες τιμές, αυτό γίνεται με ένα combobox και ο χρήστης επιλέγει την τιμή του μέσα από τη λίστα (στην προκειμένη περίπτωση τη μορφή αυτή έχουν οι εξετάσεις Pap test, Flow Cytometry και p16, όπως αναλύθηκε και στην ενότητα 3.2.3). Αν πρέπει να επιλεγθούν περισσότερες από μια τιμές ανάμεσα από προκαθορισμένες τιμές τότε η παρουσίαση του πεδίου αυτού γίνεται με μια σειρά από checkboxes, ένα για κάθε προκαθορισμένη τιμή, όπου ο χρήστης επιλέγει τις τιμές του αποτελέσματος της εξέτασης (στην προκειμένη περίπτωση τη μορφή αυτή έχουν οι εξετάσεις HPV DNA test και NASBA test, όπως αναλύθηκε στην ενότητα 3.2.3). Τέλος, στην περίπτωση που ο χρήστης πρέπει να καταχωρήσει μια αυθαίρετη τιμή ή κείμενο, αυτό γίνεται με ένα textbox ή αν σαν μονάδα μέτρησης έχει επιλεγεί η τιμή Textarea, τότε η τιμή καταχωρείται σε μια περιοχή κειμένου, όπως βλέπουμε στις Εικόνες 5.4 και 5.5 για τις ιστολογικές εξετάσεις και την κολποσκόπηση, όπου ο χρήστης ενδέχεται να εισάγει κάποιο μεγάλο κείμενο.

### Exam Series For Ariadni Matsa

Exam Series Id:  Visit Number:  Visit Date:

**Bethesda Value**

Completed

**HPV Type(s)**

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

**p16 Result**

Completed

**Histology**

**Colposcopy**

Cancel and Go Back
Save Exam For Later
Save and Get Result

*Εικόνα 5.5: Η Προβολή καταχώρησης της Σειράς Εξετάσεων συμπληρωμένη με τα αποτελέσματα εξετάσεων μιας ασθενούς*

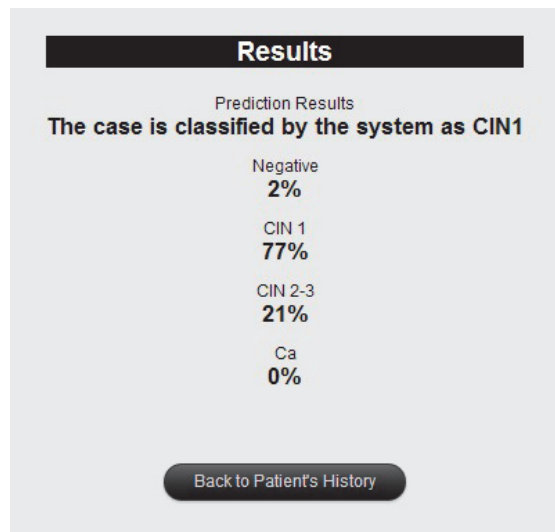
Επίσης, για την υλοποίηση της παρουσίασης αυτής έχουμε και τα παρακάτω:

Οι ενέργειες επικύρωσης, όπως η ενεργοποίηση της κάθε εξέτασης μετά από την επιβεβαίωση και η εμφάνιση του κουμπιού για αποτέλεσμα από το Σύστημα TN μετά από την επιβεβαιωμένη καταχώρηση όλης της σειράς εξετάσεων, γίνονται με τη βοήθεια του jQuery.

Η παρουσίαση του αποτελέσματος του Συστήματος TN γίνεται μέσω ασύγχρονης κλήσης με τη βοήθεια του ajax στην αντίστοιχη μέθοδο του controller που στέλνει και λαμβάνει πληροφορίες στο σύστημα αυτό μέσω της κατάλληλης διεπαφής. Στην Εικόνα 5.6 παρουσιάζεται το πεδίο αποτελεσμάτων που επιστρέφει το Σύστημα TN, το οποίο



εμφανίζεται μετά από την καταχώρηση μιας πλήρους σειράς εξετάσεων και την αποστολή των δεδομένων αυτών στο Σύστημα TN.



*Εικόνα 5.6: Αποτελέσματα αξιολόγησης ενός περιστατικού από το Σύστημα TN*

#### 5.4 Ιστορικό σειρών εξετάσεων ασθενούς

Στην παρουσίαση αυτή έχουμε στην ουσία το πλήρες ιστορικό των σειρών εξετάσεων μιας ασθενούς μαζί με τα βασικά της στοιχεία και τα στοιχεία του ιατρικού ιστορικού της. Οι σειρές των εξετάσεων παρουσιάζονται ταξινομημένες αντιστρόφως της ημερομηνίας επίσκεψης, σε ένα πίνακα που περιλαμβάνει για κάθε σειρά εξετάσεων την ημερομηνία επίσκεψης, τον κωδικό της σειράς εξέτασης, τον αριθμό επίσκεψης, την ημερομηνία τελευταίας αλλαγής, την ημερομηνία δημιουργίας, τα αποτελέσματα των εξετάσεων και το αποτέλεσμα από το Σύστημα TN, αν αυτό υπάρχει.

Στο αποτέλεσμα από το σύστημα ιατρικής εκτίμησης φαίνεται και το όνομα του Μοντέλου Διαμόρφωσης βάσει του οποίου έγινε η εκτίμηση. Αυτό γίνεται γιατί ενδεχομένως οι εξετάσεις με βάση τις οποίες έχει γίνει η εκτίμηση μπορεί να έχουν αλλάξει και άρα και το προεπιλεγμένο (default) Μοντέλο Διαμόρφωσης. Για τον ίδιο λόγο παρουσιάζονται στον πίνακα αυτό, τιμές από εξετάσεις που δεν ανήκουν στο προεπιλεγμένο Μοντέλο Διαμόρφωσης, αν βέβαια αυτές υπάρχουν καταχωρημένες στη βάση δεδομένων.

## Exam History for Dimopoulou Maria

Patient Id: <b>11</b>	Birthdate: <b>Maria</b>	City: <b>Athens</b>	Number of Births: -	Vaccination: -
Last Name: <b>Dimopoulou</b>	Phone: -	PO Box: -	Smoking: -	Cytological History: -
First Name: <b>Maria</b>	Mobile: -	Province: -	Marital Status: -	Colposcopy History: -
Father's Name <b>Nikos</b>	Email: -	Country: <b>Greece</b>	In Pregnancy: -	Therapy: -
Mother's Name <b>Evgenia</b>	Address: -	National Health Code: -	Week of Pregnancy: -	Comments: -

[Delete Patient](#)
[Edit Patient](#)
[New Exams](#)

### Exams Info      Model Exams      Results      Controls

EXAM SERIES ID <b>140</b>	Visit Number <b>2</b>	Created <b>26/04/2014 19:00</b>	Modified <b>26/04/2014 19:00</b>	Bethesda Value <b>WNL</b>	HPV Type(s) <b>26</b>	NASBA Result <b>18</b>	Flow Cytometry Result <b>NEGATIVE</b>	p16 Result <b>NEGATIVE</b>	Histology -	Colposcopy -	<b>26/04/2014 19:03 (Model 1)</b>	Prediction Results <b>The case is classified by the system as Negative</b>	Negative <b>66%</b>	CIN 1 <b>33%</b>	CIN 2-3 <b>1%</b>	Ca <b>0%</b>	Created by <b>greg</b> on 26/04/2014 19:03	<a href="#">New Result</a> <a href="#">Edit</a> <a href="#">Delete</a>
EXAM SERIES ID <b>55</b>	Visit Number <b>1</b>	Created <b>26/04/2014 18:57</b>	Modified <b>26/04/2014 19:02</b>	Bethesda Value <b>ASCUS</b>	HPV Type(s) <b>26,51</b>	NASBA Result <b>18</b>	Flow Cytometry Result <b>POSITIVE</b>	p16 Result <b>NEGATIVE</b>	Histology -	Colposcopy -	<b>26/04/2014 19:02 (Model 1)</b>	Prediction Results <b>The case is classified by the system as CIN1</b>	Negative <b>13%</b>	CIN 1 <b>47%</b>	CIN 2-3 <b>40%</b>	Ca <b>1%</b>	Created by <b>greg</b> on 26/04/2014 19:02	<a href="#">New Result</a> <a href="#">Edit</a> <a href="#">Delete</a>

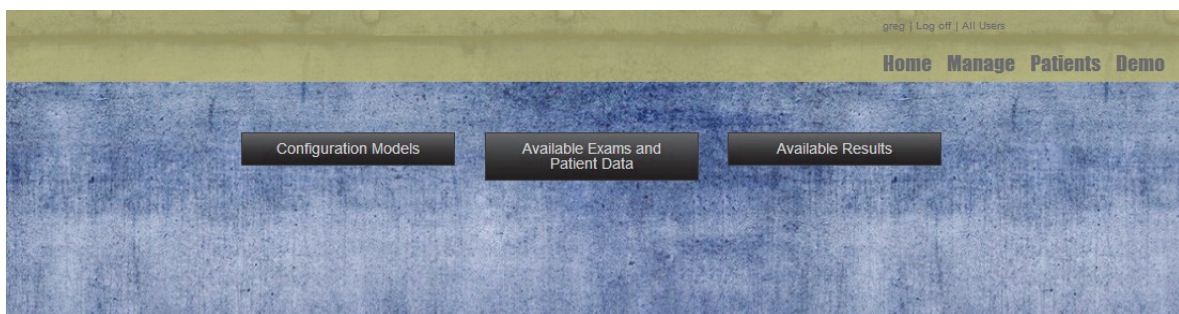
Εικόνα 5.7: Η Προβολή Ιστορικού Σειρών Εξετάσεων

Η υλοποίηση του πίνακα αυτού γίνεται δυναμικά κατά την παραγωγή της προβολής στον server, συνδυάζοντας τις τιμές που έχουν αποθηκευτεί στη βάση δεδομένων με τις αντίστοιχες Ιδιότητες τους που έχουν επιλεχτεί στα διάφορα Μοντέλα Διαμόρφωσης.

## 5.5 Το διαχειριστικό τμήμα της εφαρμογής

Από το διαχειριστικό τμήμα της εφαρμογής μπορούν να γίνουν όλες οι ενέργειες που απαιτούνται για την ρύθμιση του πληροφοριακού συστήματος. Οι ρυθμίσεις αυτές γίνονται ώστε το πληροφοριακό σύστημα να μπορεί να ανταποκρίνεται στις εκάστοτε επιθυμητές καταστάσεις λειτουργίας του ανάλογα με το ποιές εξετάσεις μπορούν να καταχωρηθούν, ποιες από αυτές μπορούν να σταλούν στο Σύστημα TN, ποια είναι η μορφή των αποτελεσμάτων του Συστήματος TN και ποια ιατρικά δεδομένα της ασθενούς είναι απαραίτητο να κρατηθούν στη βάση δεδομένων. Στην ουσία δηλαδή μέσα από αυτό ο διαχειριστής του συστήματος μπορεί να κατασκευάσει, να επεκτείνει και να ελέγξει τα διάφορα *Μοντέλα Διαμόρφωσης*.

Προφανώς, πρόσβαση στο διαχειριστικό τμήμα της εφαρμογής δεν έχουν όλοι οι χρήστες, αλλά μόνο οι χρήστες που έχουν τον ρόλο του διαχειριστή. Μέσα από το διαχειριστικό τμήμα επίσης ο διαχειριστής μπορεί να καταχωρήσει νέους χρήστες ή διαχειριστές.



**Εικόνα 5.8:** Το διαχειριστικό τμήμα του συστήματος

Ο διαχειριστής πατώντας στο κουμπί επιλογής *Available Exams and Patient Data*, μεταφέρεται σε μια καινούρια Προβολή (View) από όπου μπορεί να δει όλες τις καταχωρημένες *Ιδιότητες Εξετάσεων* ή *Ιατρικών Δεδομένων* και να καταχωρήσει καινούριες. Η καταχώρηση μιας νέας *Ιδιότητας* απαιτεί την καταχώρηση από τον διαχειριστή των παρακάτω πεδίων:

- *Name*: Ένα αναγνωριστικό όνομα της Εξέτασης ή του Ιατρικού Δεδομένου (υποχρεωτικό πεδίο).

- *Caption*: Μια σύντομη περιγραφή που χρησιμοποιείτε αποκλειστικά κατά την παρουσίαση της Εξέτασης ή του Ιατρικού Δεδομένου (υποχρεωτικό πεδίο).
- *Description*: Μια εκτενής περιγραφή για τη συγκεκριμένη Ιδιότητα (προαιρετικό πεδίο).
- *Type*: Ο τύπος της εξέτασης ή του ιατρικού δεδομένου. Με βάση αυτά που περιγράφηκαν στην ενότητα 4.5, έχουμε τις ακόλουθες τιμές 0 = Μια τιμή, 1 = Μια τιμή από προκαθορισμένες τιμές και 2 = Πολλάπλές τιμές από προκαθορισμένες τιμές (υποχρεωτικό πεδίο)
- *Containing Values*: Οι προκαθορισμένες τιμές της Εξέτασης ή του Ιατρικού Δεδομένου (υποχρεωτικό πεδίο μόνο για τους τύπους 1 και 2).
- *Range*: Τα όρια της τιμής Εξέτασης ή του Ιατρικού Δεδομένου (προαιρετικό πεδίο, μόνο για τον τύπο 0).
- *Measurement Unit*: Η μονάδα μέτρησης αν υπάρχει (προαιρετικό πεδίο).

gms | Log off | All Users  
Home Manage Patients Demo

### Results

Create New

Name	Caption	Description	Type	ContainingValues	MeasurementUnit	Controls
Cancer	Ca	Cancer	Value		%	Edit Delete
CIN 1	CIN 1	CIN 1	Value		%	Edit Delete
CIN 2-3	CIN 2-3	CIN 2-3	Value		%	Edit Delete
Negative	Negative	Negative	Value		%	Edit Delete
Prediction	Prediction Results	σσ The system can not provide results without valid Pap test or HPV DNA test!The case is classified by the system as Negative!The case is classified by the system as CIN1!The case is classified by the system as CIN2/3!The case is classified by the system as Ca	Choice			Edit Delete

Back to Manage Menu

**Εικόνα 5.9:** Πίνακας Ιδιοτήτων Αποτελέσματος Συστήματος TN

Αντίστοιχα για τις *Ιδιότητες Αποτελέσματος* από το Σύστημα TN, ο διαχειριστής πατώντας στο κουμπί *Result* μεταφέρεται σε μια καινούρια Προβολή (View) από όπου μπορεί να δει όλες τις καταχωρημένες *Ιδιότητες Αποτελέσματος* και να καταχωρήσει καινούριες. Η καταχώρηση μιας νέας *Ιδιότητας* απαιτεί την καταχώρηση από τον διαχειριστή των ίδιων πεδίων με παραπάνω.

Ο διαχειριστής πατώντας στην επιλογή *Configuration Model* μεταφέρεται σε μια προβολή όπου μπορεί να έχει έλεγχο όλων των *Μοντέλων Διαμόρφωσης* και να δημιουργήσει καινούρια. Η καταχώρηση γίνεται από μια φόρμα από όπου ο διαχειριστής καταχωρεί ένα *κωδικό*, ένα *όνομα* και μια *περιγραφή* για το νέο *Μοντέλο*. Στη συνέχεια επιλέγει από τις ήδη καταχωρημένες *Ιδιότητες Εξέτασης, Ιατρικού Δεδομένου* και *Αποτελέσματος* εκείνες που επιθυμεί να ενσωματωθούν στο *Μοντέλο* αυτό, δίνοντας παράλληλα για την κάθε μια τον αριθμό ταξινόμησής της για την παρουσίαση.

Name	Description	Id/Code	Exam Attributes	Result Attributes	Patient Data Attributes	Controls
Model 1	Model 1 Description	1	PAP, HPV DNA, NASBA, Flow, p16, Histology, Colposcopy	Prediction, Negative, CIN 1, CIN 2-3, Cancer	PD Births, PD Smoking, PD Marital Status, PD Pregnancy, PD Week Pregnancy, PD Vaccination, PD Cytological History, PD Colposcopy History, PD Therapy, PD Comments	Default Edit Exams Results Patient Data Delete Out/in Diagram

**Εικόνα 5.10:** Πίνακας Μοντέλων Διαμόρφωσης

Από την προβολή αυτή ο διαχειριστής μπορεί επίσης να επεξεργαστεί τα ήδη υπάρχοντα *Μοντέλα Διαμόρφωσης* και επίσης να ορίσει ποιο είναι το *προεπιλεγμένο (default) Μοντέλο Διαμόρφωσης* για το πληροφοριακό σύστημα. Τέλος, ο διαχειριστής πατώντας στην επιλογή *Diagram* μπορεί να ελέγξει τα δεδομένα εισόδου και εξόδου του Συστήματος TN ως προς την μορφή, τις αναμενόμενες τιμές, τη σειρά αυτών και το μήκος του πίνακα.

Η υλοποίηση των προβολών του διαχειριστικού γίνεται δυναμικά στον server. Κάθε παρουσίαση συνδέεται με το αντίστοιχο μοντέλο του MVC, στο οποίο είναι υλοποιημένες όλες οι ενέργειες αλληλεπίδρασης με τους αντίστοιχους πίνακες στη βάση δεδομένων, όπως η καταχώρηση νέας εγγραφής (Add), διόρθωση παλιάς (Update) και διαγραφής (Delete).

## 5.6 Υλοποίηση της διεπαφής με το Σύστημα Τεχνητής Νοημοσύνης

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, το πληροφοριακό σύστημα ενσωματώνει ένα έτοιμο Σύστημα Τεχνητής Νοημοσύνης (TN), το οποίο αναλύει τις υπάρχουσες εξετάσεις με χρήση τεχνικών Μηχανικής Μάθησης και Αναγνώρισης Προτύπων, με σκοπό να παρέχει στους χρήστες πληροφορίες εκτίμησης κινδύνου για την ανίχνευση γυναικών που βρίσκονται σε πραγματικό κίνδυνο για την ανάπτυξη καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Το Σύστημα TN αναλύει με χρήση ευφυών αλγόριθμων τα αποτελέσματα των εξετάσεων κάθε ασθενούς και υπολογίζει τις πιθανότητες αρνητικής ιστολογίας, ύπαρξης CIN1, CIN2/3 ή καρκίνου, εξυπηρετώντας με τον τρόπο αυτό ως ένα σύστημα υποστήριξης κλινικής απόφασης για τη βελτίωση της διάγνωσης και της ανίχνευσης τραχηλικών νεοπλασιών. Οι πιθανότητες αυτές επιστρέφονται στο πληροφοριακό σύστημα και εν συνεχεία εμφανίζονται στον χρήστη μαζί με το τελικό αποτέλεσμα της εκτίμησης κινδύνου που εξάγει το σύστημα (Εικόνα 5.6). Το σύστημα αυτό αναπτύχθηκε στο Εργαστήριο Βιοϊατρικής Τεχνολογίας του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου και παρουσιάζεται αναλυτικά στην δημοσίευση: Panagiotis Bountris, Maria Haritou, Abraham Pouliakis, *et al.*, “An Intelligent Clinical Decision Support System for Patient-Specific Predictions to Improve Cervical Intraepithelial Neoplasia Detection,” *BioMed Research International*, vol. 2014, Article ID 341483, 20 pages, 2014. doi:10.1155/2014/341483

Το Σύστημα Τεχνητής Νοημοσύνης είναι υλοποιημένο σε MATLAB, η οποία κατά βάση χειρίζεται τα ορίσματά της σαν πίνακες. Συνεπώς για να δώσουμε για επεξεργασία τα αποτελέσματα μιας σειράς εξετάσεων στο Σύστημα TN και να πάρουμε τα αποτελέσματα από αυτό, πρέπει κατά την επικοινωνία των δύο συστημάτων, να χρησιμοποιήσουμε πίνακες κατάλληλα δομημένους ώστε να γίνονται κατανοητοί τόσο από το πληροφοριακό σύστημα όσο και από το Σύστημα TN.

Για τον σκοπό αυτό χρησιμοποιούμε μονοδιάστατους πίνακες και για τις δύο αυτές ενέργειες αποστολής και παραλαβής δεδομένων. Οι πίνακες αυτοί είναι σταθερού μήκους για το κάθε *Μοντέλο Διαμόρφωσης*, το οποίο μπορεί να περιλαμβάνει οποιοδήποτε αριθμό Εξετάσεων και Αποτελεσμάτων. Έτσι, κατά την επικοινωνία τους τα δύο συστήματα, μπορούν να ερμηνεύσουν τα στοιχεία των πινάκων σωστά, αφού κάθε στοιχείο έχει πάντα τη δικιά του θέση μέσα στον πίνακα.

Αυτό επιτυγχάνεται με τον ακόλουθο τρόπο:

Ξεκινάμε με την πρώτη *Εξέταση* ή *Αποτελεσμα* στο *Μοντέλο Διαμόρφωσης* και συνεχίζουμε διαδοχικά μέχρι τα επόμενα. Εδώ βλέπουμε πόσο σημαντικό είναι να έχει γίνει η ταξινόμηση των *Ιδιοτήτων Εξέτασης* ή του *Αποτελέσματος* στις *Συλλογές* τους με τη βοήθεια κάποιου *αύξοντος αριθμού* στο *Μοντέλο Διαμόρφωσης* κατά την υλοποίηση του από τον διαχειριστή.

Όταν ο τύπος της *Ιδιότητας Εξέτασης* ή *Αποτελέσματος* είναι *μια τιμή*, τότε αυτή καταγράφεται ως έχει σαν ένα στοιχείο του πίνακα.

Όταν ο τύπος είναι *μια επιλογή* από προκαθορισμένες τιμές, τότε καταγράφεται ο αύξων αριθμός της επιλογής από τις προκαθορισμένες αυτές τιμές σαν ένα στοιχείο του πίνακα.

Όταν ο τύπος των ιδιοτήτων είναι *πολλές επιλογές* από προκαθορισμένες τιμές, τότε στον πίνακα καταγράφονται τόσα στοιχεία όσο είναι το πλήθος των προκαθορισμένων τιμών και κάθε στοιχείο παίρνει την τιμή 1 αν έχει γίνει επιλογή αυτής της τιμής και 0 αλλιώς.

Για παράδειγμα, αν έχουμε τρεις εξετάσεις στο *Μοντέλο Διαμόρφωσης*, μια για κάθε τύπο και έχουμε ότι η πρώτη περιμένει *μια τιμή*, η δεύτερη *μια επιλογή* από 10 τιμές και η τρίτη *πολλές επιλογές* από 5 τιμές, ο πίνακας θα έχει σε όλες τις περιπτώσεις μήκος  $1+1+5=7$  στοιχείων. Τα πρώτα 2 για τις δύο πρώτες εξετάσεις αντίστοιχα και τα υπόλοιπα 5 για την τρίτη. Αν ο χρήστης δώσει 100 στην τιμή της πρώτης, επιλέξει την έβδομη επιλογή στην δεύτερη και την πρώτη, την τέταρτη και την πέμπτη για την τρίτη εξέταση ο πίνακας θα διαμορφωθεί ως ακολούθως:

[ 100 7 1 0 0 1 1 ]

Στην παρακάτω εικόνα φαίνεται ο τρόπος που στέλνονται και λαμβάνονται οι εξετάσεις και τα αποτελέσματα από την διεπαφή. Ένα τέτοιο διάγραμμα είναι διαθέσιμο

για τον διαχειριστή του συστήματος για κάθε *Μοντέλο Διαμόρφωσης* στο διαχειριστικό τμήμα της εφαρμογής.

**Εικόνα 5.11:** Το Διάγραμμα εξόδων και εισόδων του Μοντέλου Διαμόρφωσης

Ένα ακόμα ζήτημα που αφορά την υλοποίηση της διεπαφής έχει να κάνει με την φυσική επικοινωνία των δύο συστημάτων. Όπως προαναφέρθηκε το Σύστημα TN είναι υλοποιημένο σε MATLAB, η οποία δίνει την δυνατότητα να υπάρχει αυτό υπό την μορφή δυναμικής βιβλιοθήκης (dll). Μόνο που η δυναμική βιβλιοθήκη δεν γίνεται να εισαχτεί σαν assembly στην εφαρμογή μας καθώς αυτή μεταγλωττίζεται κατευθείαν σαν COM object και συνεπώς δεν είναι για περιβάλλον .NET. Έτσι, δόθηκε η λύση αυτή η δυναμική βιβλιοθήκη να τρέχει σε μια ξεχωριστή εφαρμογή exe πάνω στο server που τρέχει η εφαρμογή του πληροφοριακού συστήματος και να γίνεται η επικοινωνία των δύο εφαρμογών με μια από τις μεθόδους του λειτουργικού συστήματος Windows για εσωτερική σηματοδότηση εφαρμογών, τις λεγόμενες *Named Pipes*.

Όσον αφορά το προγραμματιστικό κομμάτι, η διεπαφή με το Σύστημα TN, υλοποιείται σε μια κλάση-αντικείμενο που αναλαμβάνει να εκτελέσει όλες τις παραπάνω απαιτούμενες διεργασίες και καλείται από τον αντίστοιχο Controller, όταν ζητηθεί κάποιο αποτέλεσμα του Συστήματος TN από τον χρήστη.



## 5.7 Παραδείγματα λειτουργίας του πληροφοριακού συστήματος

Στην ενότητα αυτή δίνονται κάποια πραγματικά παραδείγματα από εξετάσεις γυναικών και των αντίστοιχων αποτελεσμάτων εκτίμησης από το σύστημα Τεχνητής Νοημοσύνης σαν ένα μικρό δείγμα της σημαντικότητας του πληροφοριακού συστήματος που κατασκευάστηκε κατά τη διάρκεια της παρούσας διπλωματικής εργασίας ως προς την διάγνωση των νεοπλασιών του τραχήλου της μήτρας.

### 5.7.1 Περιστατικό 1

Περιστατικό με ASCUS κυτταρολογία ταξινομήθηκε από το Σύστημα TN ως CIN2/3 λόγω θετικών βιοδεικτών (Εικόνα 5.12). Το Σύστημα TN έδωσε 43% πιθανότητα για CIN1 και 44% πιθανότητα για CIN2/3, γεγονός που σημαίνει πως ο ιατρός θα πρέπει να λάβει σοβαρά υπόψη του την περίπτωση για σοβαρή βλάβη που χρήζει συστηματικής παρακολούθησης και κολποσκόπησης. Μετά από κολποσκόπηση και βιοψία διαπιστώθηκε πως υπήρχε βλάβη CIN2.

The screenshot displays a web-based interface for a medical decision support system. It is organized into several sections:

- Bethesda Value:** A dropdown menu set to "ASCUS".
- HPV Type(s):** A grid of HPV types from 06 to 89, with 33 and 51 marked with green checkmarks. Type 89 is marked "N/A".
- NASBA Result:** A dropdown menu set to "POSITIVE".
- Flow Cytometry Result:** A dropdown menu set to "NEGATIVE".
- p16 Result:** A dropdown menu set to "NEGATIVE".
- Histology:** An empty text box.
- Colposcopy:** A text box containing the result "CIN2".

A "Get Result" button is located below the input fields. At the bottom, a "Results" section displays the following prediction results:

Prediction Results	Percentage
Negative	10%
CIN 1	43%
CIN 2-3	44%
Ca	2%

The main prediction result is: "The case is classified by the system as CIN2/3".

Εικόνα 5.12: Περιστατικό 1

### 5.7.2 Περιστατικό 2

Περιστατικό με LSIL κυτταρολογία ταξινομήθηκε από το Σύστημα TN ως CIN2/3 λόγω θετικών βιοδεικτών (Εικόνα 5.13). Το Σύστημα TN έδωσε 47% πιθανότητα για CIN1 και 51% πιθανότητα για CIN2/3, γεγονός που σημαίνει πως ο ιατρός θα πρέπει να λάβει σοβαρά υπόψη του την περίπτωση για σοβαρή βλάβη που χρήζει συστηματικής παρακολούθησης και κολποσκόπηση. Μετά από κολποσκόπηση και βιοψία διαπιστώθηκε πως υπήρχε βλάβη CIN3.

**Bethesda Value**

Completed

LSIL

**HPV Type(s)**

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

POSITIVE

**p16 Result**

Completed

POSITIVE

**Histology**

**Colposcopy**

Get Result

**Results**

Prediction Results

**The case is classified by the system as CIN2/3**

Negative  
0%

CIN 1  
47%

CIN 2-3  
51%

Ca  
2%

Εικόνα 5.13: Περιστατικό 2

### 5.7.3 Περιστατικό 3

Περιστατικό με LSIL κυτταρολογία, HPV χαμηλού κινδύνου και αρνητικό FLOW και p16 (Εικόνα 5.14). Το Σύστημα TN έδωσε πιθανότητα 6% για CIN2+ λόγω αρνητικών βιοδεικτών, γεγονός που σημαίνει πως ο ιατρός μπορεί να θεωρήσει με βεβαιότητα το περιστατικό ως CIN1- και επομένως να μην προχωρήσει σε κολποσκόπηση και βιοψία, αλλά να ακολουθήσει την στρατηγική τακτικής επανάληψης Παπ τεστ. Κολποσκόπηση και βιοψία επιβεβαίωσαν CIN1.

The screenshot shows a web-based interface for a clinical decision support system. It features several input sections: 'Bethesda Value' (set to LSIL), 'HPV Type(s)' (with 40 and 84 selected), 'NASBA Result' (with 45 selected), 'Flow Cytometry Result' (set to NEGATIVE), and 'p16 Result' (set to NEGATIVE). There are also empty boxes for 'Histology' and 'Colposcopy'. A 'Get Result' button is located below the input sections. The 'Results' section at the bottom displays the system's prediction: 'The case is classified by the system as CIN1' with a probability of 78%. Other probabilities shown are 16% for Negative, 5% for CIN 2-3, and 1% for Ca.

Category	Value
Bethesda Value	LSIL
HPV Type(s)	40, 84
NASBA Result	45
Flow Cytometry Result	NEGATIVE
p16 Result	NEGATIVE

**Results**

Prediction Results  
**The case is classified by the system as CIN1**

Negative	16%
CIN 1	78%
CIN 2-3	5%
Ca	1%

Εικόνα 5.14: Περιστατικό 3

#### 5.7.4 Περιστατικό 4

Περιστατικό με HSIL κυτταρολογία, HPV 51, αρνητικό p16 και χωρίς τις εξετάσεις NASBA και FLOW (Εικόνα 5.15). Το Σύστημα TN έδωσε μεγαλύτερη πιθανότητα για CIN1 λόγω μη ύπαρξης ιδιαίτερος επικίνδυνων HPV τύπων καθώς και λόγω αρνητικού p16. Ο ιατρός θα πρέπει να λάβει υπόψη του το αποτέλεσμα αυτό προκειμένου να ακολουθήσει την πιο σωστή στρατηγική διαχείρισης του περιστατικού αυτού. Κολποσκόπηση και βιοψία έδειξαν CIN1.

**Bethesda Value**

Completed

HSIL

**HPV Type(s)**

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

N/A

**p16 Result**

Completed

NEGATIVE

**Histology**

**Colposcopy**

Get Result

**Results**

Prediction Results

**The case is classified by the system as CIN1**

Negative  
16%

CIN 1  
44%

CIN 2-3  
34%

Ca  
6%

Εικόνα 5.15: Περιστατικό 4

### 5.7.5 Περιστατικό 5

Περιστατικό με HSIL κυτταρολογία, HPV υψηλού κινδύνου και θετικό FLOW και NASBA (Εικόνα 5.16). Το Σύστημα TN έδωσε πιθανότητα 88% για CIN2+ λόγω θετικών βιοδεικτών, γεγονός που σημαίνει πως ο ιατρός θα πρέπει να θεωρήσει το περιστατικό αυτό με μεγάλη βεβαιότητα ως CIN2+ και επομένως να προχωρήσει άμεσα σε κολποσκόπηση και βιοψία. Κολποσκόπηση και βιοψία επιβεβαίωσαν CIN2.

**Bethesda Value**

Completed

HSIL

**HPV Type(s)**

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

POSITIVE

**p16 Result**

Completed

NEGATIVE

**Histology**

**Colposcopy**

Get Result

**Results**

Prediction Results

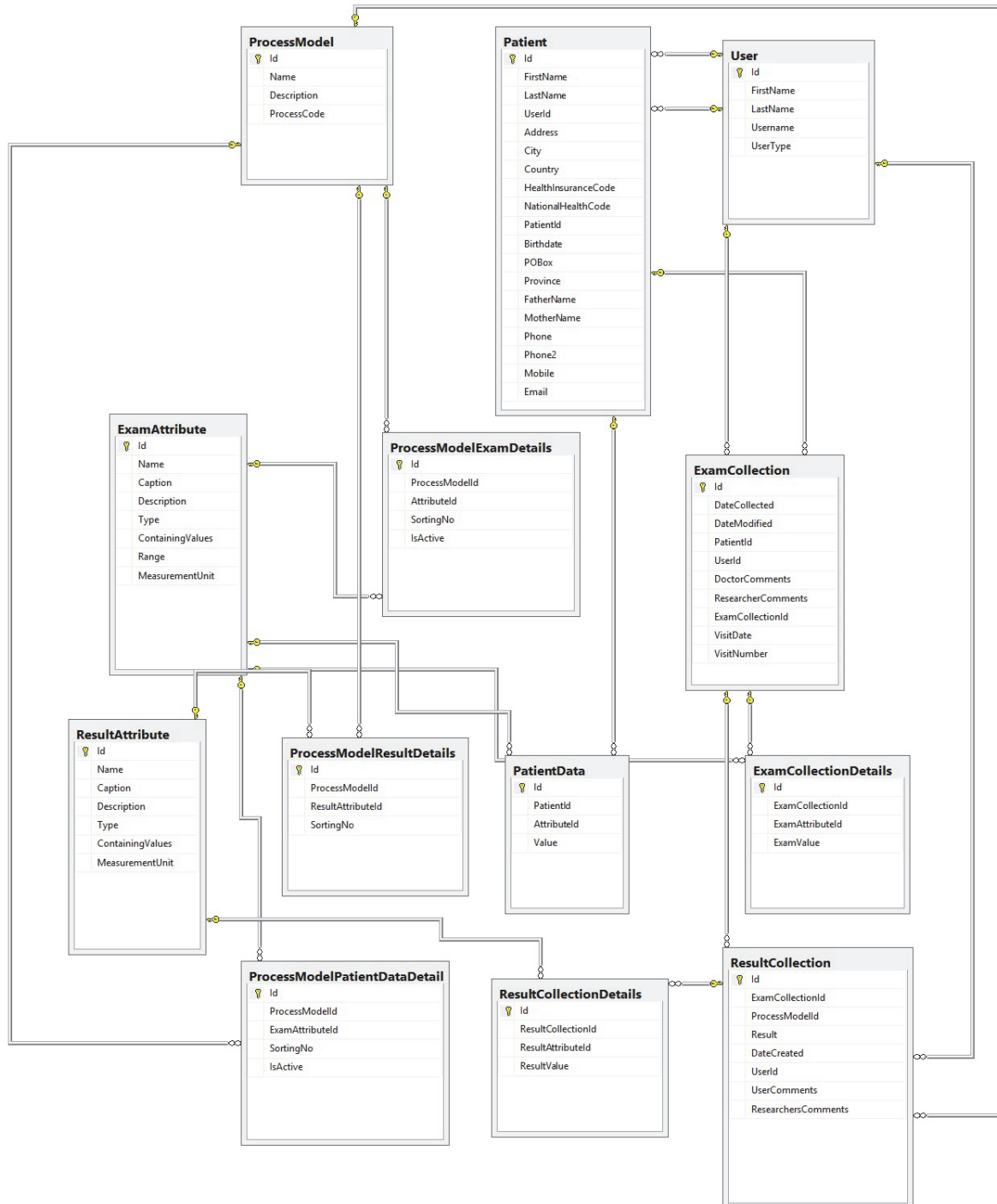
**The case is classified by the system as CIN2/3**

Negative	0%
CIN 1	11%
CIN 2-3	84%
Ca	4%

Εικόνα 5.16: Περιστατικό 5

## 5.8 Υλοποίηση βάσης δεδομένων του πληροφοριακού συστήματος

Παρακάτω βλέπουμε το σχεσιακό διάγραμμα της υλοποιημένης βάσης δεδομένων του πληροφοριακού συστήματος στον MS SQL Server 2012, σύμφωνα με την ανάλυση που έγινε στο προηγούμενο κεφάλαιο στην ενότητα 4.7.

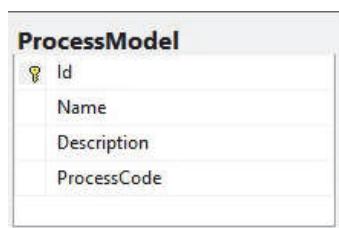


Εικόνα 5.17: Σχεσιακό διάγραμμα της βάσης δεδομένων του πληροφοριακού συστήματος

Μια διαφορά με το *E-R διάγραμμα* της ενότητας 4.7 (*Εικόνα 4.4*) είναι ότι κατά την υλοποίηση επιλέχτηκε, καθαρά για λόγους εννοιολογικούς κατά τον προγραμματισμό, να ξεχωρίσει η οντότητα της *Ιδιότητας* σε δύο πίνακες, αυτόν της *Ιδιότητας Εξέτασης* και αυτόν της *Ιδιότητας Αποτελέσματος*, με τον πρώτο να αναλαμβάνει την καταχώρηση και των *Ιδιοτήτων Ιατρικού Ιστορικού*.

Στη συνέχεια ακολουθεί η ανάλυση των πινάκων της βάσης δεδομένων, με τα αντίστοιχα πεδία τους.

### **Πίνακας *ProcessModel***



ProcessModel	
Id	
Name	
Description	
ProcessCode	

*Εικόνα 5.18: Πίνακας *ProcessModel**

Κάθε εγγραφή του πίνακα περιγράφει ένα *Μοντέλο Διαμόρφωσης*.

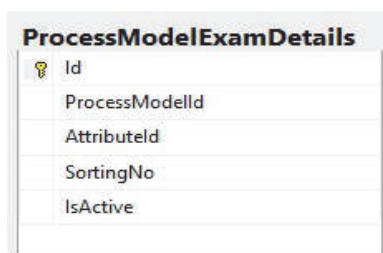
***Id:*** Το πρωτεύων κλειδί του πίνακα.

***Name:*** Ένα όνομα για το Μοντέλο Διαμόρφωσης

***Description:*** Μια περιγραφή για το Μοντέλο Διαμόρφωσης

***ProcessCode:*** Σύντομος κωδικός για το Μοντέλο Διαμόρφωσης

### **Πίνακας *ProcessModelExamDetails***



ProcessModelExamDetails	
Id	
ProcessModelId	
AttributeId	
SortingNo	
IsActive	

*Εικόνα 5.19: Πίνακας *ProcessModelExamDetails**

Κάθε εγγραφή του πίνακα περιγράφει μια *Ιδιότητα Εξέτασης* που περιέχεται σε κάποιο *Μοντέλο Διαμόρφωσης*. Είναι στην ουσία, η υλοποίηση της συχέτισης *Συλλογής Ιδιοτήτων Εξέτασης*, όπως περιγραφηκε στην ανάλυση *οντοτήτων-συσχετίσεων* στην ενότητα 4.7

**Id:** Το πρωτεύων κλειδί του πίνακα.

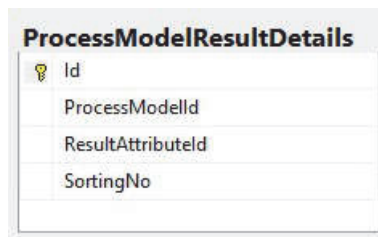
**ProcessModelId:** Το πρωτεύων κλειδί του *Μοντέλου Διαμόρφωσης* που είναι συνδεδεμένη αυτή η *Ιδιότητα Εξέτασης*

**AttributeId:** Το πρωτεύων κλειδί της *Ιδιότητας Εξέτασης*

**SortingNo:** Ο αύξων αριθμός που περιγράφει τη σειρά εμφάνισης της *Ιδιότητας* αυτής στις διάφορες προβολές

**IsActive:** Περιγράφει αν η συγκεκριμένη *Εξέταση* είναι ενεργή στο συγκεκριμένο *Μοντέλο Διαμόρφωσης*, δηλαδή αν τα αποτελέσματά της στέλνονται στο μοντέλο ιατρικής εκτίμησης.

### **Πίνακας ProcessModelResultDetails**



ProcessModelResultDetails	
Id	
ProcessModelId	
ResultAttributeId	
SortingNo	

**Εικόνα 5.20:** Πίνακας *ProcessModelResultDetails*

Κάθε εγγραφή του πίνακα περιγράφει μια *Ιδιότητα Αποτελέσματος* του Συστήματος TN που περιέχεται σε κάποιο *Μοντέλο Διαμόρφωσης*. Και εδώ, ο πίνακας αυτός είναι στην ουσία, η υλοποίηση της συσχέτισης *Συλλογής Ιδιοτήτων Αποτελέσματος*, όπως περιγραφηκε στην ανάλυση *οντοτήτων-συσχετίσεων* στην ενότητα 4.7

**Id:** Το πρωτεύων κλειδί του πίνακα.

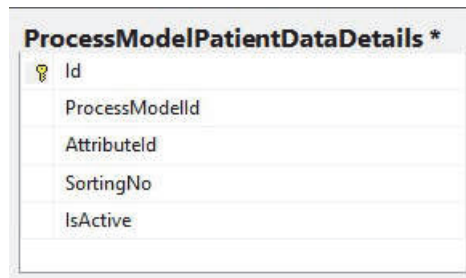
**ProcessModelId:** Το πρωτεύων κλειδί του *Μοντέλου Διαμόρφωσης* που είναι συνδεδεμένη αυτή η *Ιδιότητα Αποτελέσματος*

**AttributeId:** Το πρωτεύων κλειδί της *Ιδιότητας Αποτελέσματος*

**SortingNo:** Ο αύξων αριθμός που περιγράφει τη σειρά εμφάνισης της *Ιδιότητας Αποτελέσματος* αυτής στις διάφορες προβολές



### Πίνακας *ProcessModelPatientDataDetails*



Id
ProcessModelId
AttributeId
SortingNo
IsActive

**Εικόνα 5.21:** Πίνακας *ProcessModelPatientDataDetails*

Κάθε εγγραφή του πίνακα περιγράφει μια *Ιδιότητα Ιατρικού Δεδομένου* που περιέχεται σε κάποιο *Μοντέλο Διαμόρφωσης*. Είναι στην ουσία, η υλοποίηση της συχέτισης *Συλλογής Ιδιοτήτων Ιατρικού Δεδομένου*, όπως περιγραφηκε στην ανάλυση *οντοτήτων-συσχετίσεων* στην ενότητα 4.7.

***Id:*** Το πρωτεύων κλειδί του πίνακα.

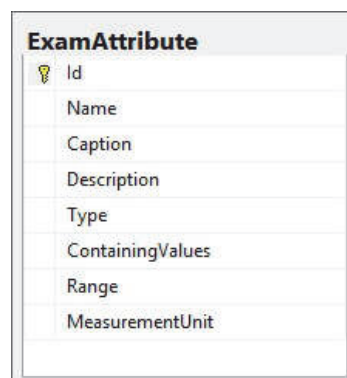
***ProcessModelId:*** Το πρωτεύων κλειδί του *Μοντέλου Διαμόρφωσης* που είναι δεμένη αυτή η *Ιδιότητα Ιατρικού Δεδομένου*

***AttributeId:*** Το πρωτεύων κλειδί της *Ιδιότητας Εξέτασης*

***SortingNo:*** Ο αύξων αριθμός που περιγράφει τη σειρά εμφάνισης της *Ιδιότητας* αυτής στις διάφορες προβολές

***IsActive:*** Περιγράφει αν η συγκεκριμένη *Ιδιότητα* είναι ενεργή στο συγκεκριμένο *Μοντέλο Διαμόρφωσης*, δηλαδή αν τα αποτελέσματά της στέλνονται στο μοντέλο ιατρικής εκτίμησης.

### Πίνακας *ExamAttribute*



Id
Name
Caption
Description
Type
ContainingValues
Range
MeasurementUnit

**Εικόνα 5.22:** Πίνακας *ExamAttribute*

Κάθε εγγραφή του πίνακα περιγράφει τις ιδιότητες μιας *Ιδιότητας Εξέτασης* ή *Ιατρικού Δεδομένου* σύμφωνα με αυτά που αναφέρθηκαν στον προηγούμενο πίνακα.

***Id:*** Το πρωτεύων κλειδί του πίνακα.

***Name:*** Αναγνωριστικό όνομα της *Εξέτασης* ή του *Ιατρικού Δεδομένου*

***Caption:*** Σύντομη περιγραφή που χρησιμοποιείται αποκλειστικά κατά την παρουσίαση της *Εξέτασης* ή του *Ιατρικού Δεδομένου*

***Description:*** Εκτενής περιγραφή.

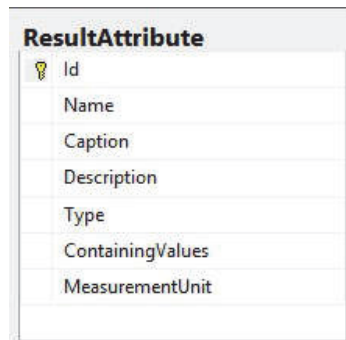
***Type:*** Τύπος της *Εξέτασης* ή του *Ιατρικού Δεδομένου*. Έχουμε τις ακόλουθες τιμές 0 = *Μια τιμή*, 1 = *Μια επιλογή* από προκαθορισμένες τιμές και 2 = *Πολλαπλές επιλογές* από προκαθορισμένες τιμές

***ContainingValues:*** Οι προκαθορισμένες τιμές της *Εξέτασης* ή του *Ιατρικού Δεδομένου* (μόνο για τους τύπους 1 και 2).

***Range:*** Τα όρια της τιμής *Εξέτασης* ή του *Ιατρικού Δεδομένου* (μόνο για τον τύπο 0).

***MeasurementUnit:*** Η μονάδα μέτρησης.

### **Πίνακας *ResultAttribute***



ResultAttribute	
Id	
Name	
Caption	
Description	
Type	
ContainingValues	
MeasurementUnit	

***Εικόνα 5.23: Πίνακας ResultAttribute***

Κάθε εγγραφή του πίνακα περιγράφει μια *Ιδιότητα Αποτελέσματος* του Συστήματος Εκτίμησης.

***Id:*** Το πρωτεύων κλειδί του πίνακα.

***Name:*** Αναγνωριστικό όνομα της *Ιδιότητας Αποτελέσματος*

***Caption:*** Σύντομη περιγραφή που χρησιμοποιείται αποκλειστικά κατά την παρουσίαση της *Ιδιότητας Αποτελέσματος*

***Description:*** Εκτενής περιγραφή.

**Type:** Τύπος της *Ιδιότητας Αποτελέσματος*. Έχουμε τις ακόλουθες τιμές 0 = *Μια τιμή*, 1 = *Μια επιλογή* από προκαθορισμένες τιμές και 2 = *Πολλαπλές επιλογές* από προκαθορισμένες τιμές

**ContainingValues:** Οι προκαθορισμένες τιμές της *Ιδιότητας Αποτελέσματος* (μόνο για τους τύπους 1 και 2).

**Range:** Τα όρια της τιμής της *Ιδιότητας Αποτελέσματος* (μόνο για τον τύπο 0).

MeasurementUnit: Η μονάδα μέτρησης.

### **Πίνακας Patient**

<b>Patient</b>	
Id	
FirstName	
LastName	
Userid	
Address	
City	
Country	
HealthInsuranceCode	
NationalHealthCode	
PatientId	
Birthdate	
POBox	
Province	
FatherName	
MotherName	
Phone	
Phone2	
Mobile	
Email	

**Εικόνα 5.24:** Πίνακας Patient

Ο πίνακας περιγράφει τις ασθενείς.

**Id:** Το πρωτεύων κλειδί του πίνακα.

**FirstName:** Το όνομα της ασθενούς.

**LastName:** Το επίθετο της ασθενούς.

**UserId:** Το πρωτεύων κλειδί του χρήστη του συστήματος που είναι υπεύθυνος για τον ασθενή

**Address:** Η διεύθυνση της ασθενούς.

**City:** Η πόλη της ασθενούς.

**Country:** Η πόλη της ασθενούς.

**HealthInsuranceCode:** Ο κωδικός ασφάλισης της ασθενούς.

**NationalHealthCode:** Ο εθνικός κωδικός υγείας της ασθενούς.

**PatientId:** Ο χαρακτηριστικός κωδικός της ασθενούς.

**Birtdate:** Η ημερομηνία γέννησης της ασθενούς.

**POBox:** Η ταχυδρομικός κώδικας της ασθενούς.

**Province:** Ο νομός κατοικίας της ασθενούς.

**FatherName:** Το όνομα του πατέρα της ασθενούς.

**MotherName:** Το όνομα της μητέρας της ασθενούς.

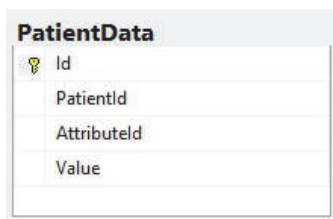
**Phone:** Το τηλέφωνο επικοινωνίας της ασθενούς.

**Phone2:** Ένα δεύτερο τηλέφωνο επικοινωνίας της ασθενούς.

**Mobile:** Το κινητό της ασθενούς.

**Email:** Το email της ασθενούς.

### Πίνακας PatientData



PatientData	
Id	
PatientId	
AttributeId	
Value	

**Εικόνα 5.25:** Πίνακας PatientData

Ο πίνακας περιγράφει τα *Ιατρικά Δεδομένα* μιας Ασθενούς.

**Id:** Το πρωτεύων κλειδί του πίνακα.

**PatientId:** Το πρωτεύων κλειδί της ασθενούς που είναι συνδεδεμένος με το συγκεκριμένο *Ιατρικό Δεδομένο*

**AttributeId:** Το πρωτεύων κλειδί της *Ιδιότητας Ιατρικού Δεδομένου*

**Value:** Η τιμή ή οι τιμές του *Ιατρικού Δεδομένου*.

## Πίνακας ExamCollection

ExamCollection	
🔑	Id
	DateCollected
	DateModified
	PatientId
	UserId
	DoctorComments
	ResearcherComments
	ExamCollectionId
	VisitDate
	VisitNumber

*Εικόνα 5.26: Πίνακας ExamCollection*

Κάθε εγγραφή του πίνακα αυτού περιγράφει μια *Σειρά Εξετάσεων* μιας ασθενούς

***Id:*** Το πρωτεύων κλειδί του πίνακα.

***DateCollected:*** Η ημερομηνία που ξεκίνησε η καταγραφή της συγκεκριμένης *Σειράς Εξετάσεων*

***DateModified:*** Η ημερομηνία τελευταίας αλλαγής της συγκεκριμένης *Σειράς Εξετάσεων*

***PatientId:*** Το πρωτευων κλειδί της ασθενούς που συνδέεται με αυτή *Σειρά Εξετάσεων*

***UserId:*** Το πρωτευων κλειδί του χρήστη που είναι υπεύθυνος για την καταχώρηση αυτής της *Σειράς Εξετάσεων*

***DoctorComments:*** Σχόλια του γιατρού για τη συγκεκριμένη *Σειρά Εξετάσεων*

***ResearcherComments:*** Σχόλια του ερευνητή για τη συγκεκριμένη *Σειρά Εξετάσεων*

***ExamCollectionId:*** Ο χαρακτηριστικός κωδικός της συγκεκριμένης *Σειράς Εξετάσεων*

***VisitDate:*** Η ημερομηνία πρώτης επίσκεψης για την *συγκεκριμένη Σειρας Εξετάσεων*

***VisitNumber:*** Ο αριθμός επίσκεψης για τη συγκεκριμένη *Σειρά Εξετάσεων*

## Πίνακας ExamCollectionDetails

ExamCollectionDetails	
🔑	Id
	ExamCollectionId
	ExamAttributId
	ExamValue

*Εικόνα 5.27: Πίνακας ExamCollectionDetails*

Κάθε εγγραφή του πίνακα περιγράφει τα αποτελέσματα μιας *Εξέτασης* από μια *Σειρά Εξετάσεων*

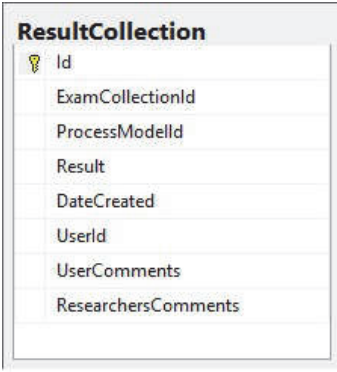
***Id:*** Το πρωτεύων κλειδί του πίνακα

***ExamCollectionId:*** Το πρωτεύων κλειδί της *Σειράς Εξετάσεων* που ανήκει το συγκεκριμένο αποτέλεσμα.

***AttributeId:*** Το πρωτεύων κλειδί της *Ιδιότητας Εξέτασης*

***Value:*** Η τιμή ή οι τιμές του αποτελέσματος της *Εξέτασης*

### **Πίνακας *ResultCollection***



ResultCollection	
Id	Primary Key
ExamCollectionId	
ProcessModelId	
Result	
DateCreated	
UserId	
UserComments	
ResearchersComments	

***Εικόνα 5.28:*** Πίνακας *ResultCollection*

Κάθε εγγραφή του πίνακα περιγράφει μια *Σειρά Αποτελεσμάτων* του Συστήματος TN για μια *Σειρά Εξετάσεων* μιας ασθενούς

***Id:*** Το πρωτεύων κλειδί του πίνακα.

***ExamCollectionId:*** Το πρωτεύων κλειδί της *Σειράς Εξετάσεων* που ανήκει η *Σειρά Αποτελεσμάτων*

***ProcessModelId:*** Το πρωτεύων κλειδί του *Μοντελου Διαμόρφωσης* που εξάχθηκε η συγκεκριμένη *Σειρά Αποτελεσμάτων*

***Result:*** Το γενικό αποτέλεσμα. (Δεν χρησιμοποιείται από το παρών σύστημα, καθώς οι τιμές του αποτελέσματος περιγράφονται κατευθείαν στον παρακάτω πίνακα *ResultCollectionDetails*).

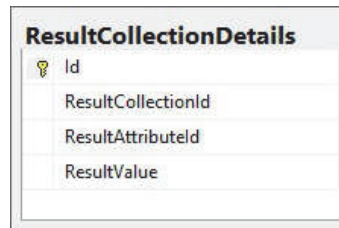
***DateCreated:*** Η ημερομηνία που καταγράφηκε η *Σειρά Αποτελεσμάτων*

***UserId:*** Το πρωτεύων κλειδί του χρήστη που ζήτησε τη εξαγωγή της συγκεκριμένης *Σειράς Αποτελεσμάτων*

***DoctorComments:*** Σχόλια του γιατρού για τη συγκεκριμένη *Σειρά Αποτελεσμάτων*

***ResearcherComments:*** Σχόλια του ερευνητή για τη συγκεκριμένη *Σειρά Αποτελεσμάτων*

### Πίνακας ResultCollectionDetails



ResultCollectionDetails	
Id	
ResultCollectionId	
ResultAttributId	
ResultValue	

*Εικόνα 5.29: Πίνακας ResultCollectionDetails*

Κάθε εγγραφή του πίνακα περιγράφει ένα *Αποτέλεσμα* μιας *Σειράς Αποτελεσμάτων* του Συστήματος TN.

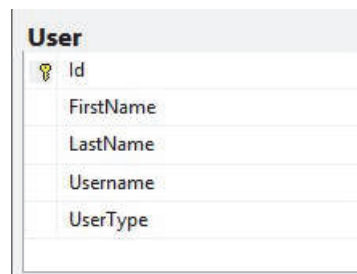
**Id:** Το πρωτεύων κλειδί του πίνακα.

**ResultCollectionId:** Το πρωτεύων κλειδί της *Σειράς Αποτελεσμάτων* που ανήκει το συγκεκριμένο *Αποτελέσμα*

**AttributeId:** Το πρωτεύων κλειδί της *Ιδιότητας Αποτελέσματος*.

**Value:** Η τιμή ή οι τιμές του *Αποτελέσματος*.

### Πίνακας User



User	
Id	
FirstName	
LastName	
Username	
UserType	

*Εικόνα 5.30: Πίνακας User*

Ο πίνακας περιγράφει τους χρήστες.

**Id:** Το πρωτεύων κλειδί του πίνακα.

**FirstName:** Το όνομα του χρήστη.

**LastName:** Το επίθετο του χρήστη.

**Username:** Το ψευδώνυμο του χρήστη.

**UserType:** Ο τύπος του χρήστη. Έχουμε τις ακόλουθες τιμές 0=Διαχειριστής, 1=Ερευνητής και 2=Γιατρός

## **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Το πληροφοριακό σύστημα που κατασκευάστηκε κατά την διάρκεια της παρούσας διπλωματικής εργασίας μαζί με το σύστημα τεχνητής νοημοσύνης που ενσωματώνει, αποτελούν ένα πλήρες Σύστημα Υποστήριξης Κλινικής Απόφασης για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Ως τέτοιο μπορεί να υποστηρίξει τους γιατρούς στο καθημερινό κλινικό έργο του ελέγχου και της διαλογής γυναικών που εξετάζονται για τον καρκίνο αυτό. Παράλληλα είναι σε θέση να βοηθήσει και να δώσει στοιχεία στους διάφορους ερευνητές ως προς την μελέτη της αποτελεσματικότητας των αντίστοιχων υπάρχοντων εξετάσεων και τη βελτίωση των συνδυαστικών στατιστικών αναλύσεων ως προς την τελική διάγνωση.

Χάρης στο γεγονός ότι το παρών πληροφοριακό σύστημα αναπτύχθηκε ως διαδικτυακή εφαρμογή με πρόβλεψη για ύπαρξη ξεχωριστών χρηστών, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ταυτόχρονα από πολλούς γιατρούς, ερευνητές και ιατρικά εργαστήρια σε διάφορες τοποθεσίες, ο καθένας φυσικά με το δικό του λογαριασμό, ασθενείς και εξετάσεις.

Ο δυναμικός τρόπος παρουσίασης και καταχώρησης των δεδομένων δίνει την ευκαιρία στους ερευνητές να προσαρμόσουν με ευκολία τα στοιχεία που δέχεται το σύστημα στις ανάγκες τους. Το σύστημα είναι σχεδιασμένο και υλοποιημένο έτσι ώστε, αν χρειαστεί, κάποιος διαχειριστής να μπορεί να προσθέσει ή να αφαιρέσει ή να τροποποιήσει κάποια εξέταση ή κάποιο στοιχείο του ιατρικού ιστορικού των ασθενών, βάσει νέων στοιχείων και δεδομένων που ενδέχεται να προκύπτουν όσο συνεχίζονται οι έρευνες πάνω στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

Παράλληλα, ο δυναμικός αυτός τρόπος παρουσίασης και καταχώρισης, μαζί με τον επίσης δυναμικό τρόπο που έχει αναπτυχθεί η διεπαφή με το ενσωματωμένο σύστημα τεχνητής νοημοσύνης, κάνει εύκολη και απλή την αντικατάσταση αυτού του ενσωματωμένου συστήματος με ένα καινούριο που θα είναι σε θέση να δίνει περισσότερα και πιο ακριβή αποτελέσματα.

Αυτή η τελευταία παρατήρηση μας οδηγεί επίσης στο σημαντικό συμπέρασμα πως το παρών πληροφοριακό σύστημα μπορεί να χρησιμοποιηθεί όπως είναι ή έστω με πολύ μικρές τροποποιήσεις, για την **εξυπηρέτηση εντελώς διαφορετικών συστημάτων στατιστικής ανάλυσης και επεξεργασίας δεδομένων ιατρικής φύσης ή και μη**, αρκεί αυτά να μπορούν να λάβουν τα δεδομένα και να στείλουν τα αποτελέσματα με την μορφή



μονοδιάστατων πινάκων όπως αυτοί περιγράφηκαν στην Ενότητα 5.6. Ακόμα και στην περίπτωση που η συγκεκριμένη υλοποίηση της διεπαφής δεν εξυπηρετεί το καινούριο σύστημα, δεν είναι δύσκολο να υλοποιηθεί μια καινούρια λόγω της δυναμικής φύσης της εφαρμογής. Έτσι, η παρούσα διαδικτυακή εφαρμογή που κατασκευάστηκε μπορεί να φανεί χρήσιμη σε ποικίλων ειδών έρευνες ως εργαλείο παρουσίασης και καταχώρισης των εκάστοτε δεδομένων, ακόμα και στην περίπτωση που ενδεχομένως δεν ενσωματωθεί κάποιο σύστημα ανάλυσης και επεξεργασίας.

Συνεπώς, βλέπουμε πως το πληροφοριακό σύστημα που κατασκευάστηκε κατά την διάρκεια της παρούσας διπλωματικής εργασίας, χάρις στον δυναμικό χαρακτήρα που έχει, όχι μόνο μπορεί να θεωρηθεί ως ένα **γενικό (universal) εργαλείο παρουσίασης και καταχώρισης για τα Συστήματα Υποστήριξης Κλινικής Απόφασης**, αλλά μπορεί να χρησιμεύσει σαν **πολυμορφικό εργαλείο παρουσίασης και καταχώρισης δεδομένων διαφόρων ειδών** και για ποικίλλες χρήσεις έρευνας και ανάλυσης.

Τέλος, αξίζει να αναφερθεί πως το παρών πληροφοριακό σύστημα μπορεί να στείλει δεδομένα ασθενών και εξετάσεων σε ένα εθνικής εμβέλειας κεντρικό σύστημα διαχείρισης ιατρικών δεδομένων, αν το ενσωματωμένο σύστημα κατασκευαστεί έτσι ώστε να μπορεί να αποστέλλει τα δεδομένα αυτά στο κεντρικό σύστημα με τον κατάλληλο τρόπο. Εναλλακτικά, σαν μια μελλοντική επέκταση του παρόντος συστήματος, θα μπορούσε να υλοποιηθεί μια καινούρια διεπαφή που να μπορεί να στέλνει όλα τα δεδομένα σε ένα κεντρικό σύστημα διαχείρισης.

## *BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ*

- [1] Lippert, Ανατομική, Επιστημονικές Εκδόσεις Γ.Κ. Παρισιανού, 1993
- [2] Εκπαιδευτικό διαδικτυακό πρόγραμμα Eurocytology, “Κυτταρολογία τραχήλου της μήτρας”, <http://www.eurocytology.eu/Static/EUROCYTOLOGY/GRE/TP1CONTENT.html>
- [3] Γάλλος Μ., Άρθρο με τίτλο «HPV, Δυσπλασία Τραχήλου Μήτρας και Καρκίνος Τραχήλου Μήτρας», διαθέσιμο στην ηλεκτρονική διεύθυνση <http://gynaikologos-manolis.pblogs.gr/2009/08/hpv-dysplasia-trahhloy-mhtras-kai-karkinos-trahhloy-mhtras.html> , δημοσιευμένο 20/08/09
- [4] [http://en.wikipedia.org/wiki/Cervix\\_uteri](http://en.wikipedia.org/wiki/Cervix_uteri)
- [5] Ε. Μπάμπας, Ιατρός Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Διδακτορική Διατριβή με τίτλο «Δραστικότητα Κασπασών σε προκαρκινικές και καρκινικές καταστάσεις τραχήλου μήτρας ανθρώπου», Ιατρική Σχολή Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, 2009
- [6] Β. Bates, Οδηγός για Κλινική Εξέταση, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, 1982
- [7] M.A. Krupp, M.J. Chatton, Σύγχρονος Διαγνωστική και Θεραπευτική, Τόμος Ι, Επιστημονικές Εκδόσεις Γ.Κ. Παρισιανού, 1978
- [8] <http://www.eurocytology.eu/static/eurocytology/gre/cervical/LP1ContentAcontD.html>
- [9] <http://www.bestrong.org.gr/el/cancer/typesofcancer/cervicalcancer/>
- [10] P.J.F. Snijders, R.D.M. Steenbergen, D.A.M. Heideman, C.J.L.M. Meijer, “HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications”, *Journal of Pathology*, vol. 208, pp. 152-164, 2006
- [11] Cancer Research UK, “Cervical Cancer – UK incidence statistics”, <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/cervix/incidence/>
- [12] M. Demay, *Practical Principles of Cytopathology*, American Society for Clinical Pathology Press, 2007
- [13] P.J. DiSaia, W.T. Creasman, “*Clinical Gynecologic Oncology*” 2002; 2: 60-75 Mosby
- [14] <http://www.news-medical.net/health/Cervical-Cancer-Diagnosis.aspx>
- [15] *Monograph on Human Papillomaviruses*, <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/>
- [16] <http://www.metapathogen.com/papillomavirus/>
- [17] [http://en.wikipedia.org/wiki/Cervical\\_cancer](http://en.wikipedia.org/wiki/Cervical_cancer)
- [18] J.T. Schiller, P.M. Day, R.C. Kines, “Current understanding of the mechanism of HPV infection”, *Gynecologic Oncology*, vol. 118, pp. S12-S17, April 2010
- [19] [http://en.wikipedia.org/wiki/Human\\_papillomavirus](http://en.wikipedia.org/wiki/Human_papillomavirus)
- [20] A. Chaturvedi, M.L. Gillison, “Human Papillomavirus and head and neck cancer”, *Epidemiology, pathogenesis and prevention of head and neck cancer*, pp. 87-116, 2010

- [21] K. Munger, P.M. Howley, “Human Papillomavirus immortalization and transformation functions”, *Virus Research*, vol. 89, pp. 213-228, 2002
- [22] [http://en.wikipedia.org/wiki/Cell\\_cycle](http://en.wikipedia.org/wiki/Cell_cycle)
- [23] Π. Καρακίτσος, Παρουσίαση με τίτλο «HPV, ένας ύπουλος ιός», Εργαστήριο Διαγνωστικής Κυτταρολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών
- [24] National Cancer Institute, <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/cervical/>
- [25] F. X. Bosch, A. Lorincz, N. Munoz, C. J. L. M. Meijer, K. V. Shah. “The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer”, 2002
- [26] R. Herrero, L.A. Brinton, W.C. Reeves, M.M. Brenes, F. Tenorio, R.C. Britton, “Invasive cervical cancer and smoking in Latin America”, *J Natl Cancer Inst* 1989; 81:205-11
- [27] A.M. Simons, D.H. Phillips, D.V. Coleman, “Damage to DNA in cervical epithelium related to smoking tobacco”, *BMJ* 1993; 306:1444-8
- [28] American Cancer Society, “What causes cancer of the cervix”, [http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI\\_2\\_2\\_2X\\_What\\_causes\\_cancer\\_of\\_the\\_cervix\\_Can\\_it\\_be\\_prevented\\_8.asp?sitearea=](http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_2_2X_What_causes_cancer_of_the_cervix_Can_it_be_prevented_8.asp?sitearea=)
- [29] [http://en.wikipedia.org/wiki/Screening\\_%28medicine%29](http://en.wikipedia.org/wiki/Screening_%28medicine%29)
- [30] [http://www.mediland.snn.gr/τεστ\\_παπανικολάου\\_υγρής\\_φάσης1.htm](http://www.mediland.snn.gr/τεστ_παπανικολάου_υγρής_φάσης1.htm)
- [31] R. Narimatsu, B. K. Patterson, “High-Throughput Cervical Cancer Screening Using Intracellular Human Papillomavirus E6 and E7 mRNA Quantification by Flow Cytometry”, *American Society for Clinical Pathology, Am J Clin Pathol* 2005;123:716-723
- [32] Α. Μορτάκης, Χειρουργός Γυναικολόγος, Άρθρο με τίτλο «Τεστ Παπανικολάου», διαθέσιμο στην ηλεκτρονική διεύθυνση: <http://www.mortakis.gr/Άρθρα/Γενικά-Άρθρα/Τεστ-Παπανικολάου>
- [33] <http://www.matkarismiltiadis.gr/cms/?p=21&cat=9>
- [34] D. Solomon, V. Davey, R. Kurman, A. Moriarty, D. O’Connor, M. Prey, S. Raab, M. Sherman, D. Wilbur, T. Jr Wright, N. Young, Forum Group members Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System: technology of reporting results of cervical cytology, *JAMA* 287(16): 2114-9, 2002
- [35] Koss L.G., *Diagnostic Cytology and its Histopathologic Basis*, 3rd ed., JB, Lippincott, Philadelphia 1979
- [36] E. Paraskevaïdis, M. Arbyn, A. Sotiriadis, E. Diakomanolis, P. Martin-Hirsch, G. Koliopoulos, G. Makrydimas, J. Tofoski, D.H. Roukos, “The role of HPV DNA testing in the follow-up period after treatment for CIN: a systematic review of the literature”, *Cancer Treatment Reviews*, vol. 30, pp. 205-211, 2004
- [37] F. Gardeil, O. McNally, J. Skinner, M.J. Turner, “Invasive cervical cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia”, *The Lancet*, vol. 349 (9069), p. 1909, June 1997
- [38] <http://www.eurogenetica.gr/mrnatest/>

- [39] A. Trope, K. Sjoborg, A. Eskild, K. Guschieri, T. Eriksen, S. Thoresen, M. Steinbakk, V. Laurak, C.M. Jonassen, U. Westerhagen, M.B. Jacobsen, A.K. Lie, “Performance of human Papillomavirus DNA and mRNA testing strategies for women with and without cervical neoplasia”, *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 47 (8), pp. 2458-2464, August 2009
- [40] [http://en.wikipedia.org/wiki/P16\\_%28gene%29](http://en.wikipedia.org/wiki/P16_%28gene%29)
- [41] F.M. Carozzi, “Combined analysis of HPV DNA and p16INK4a expression to predict prognosis in ASCUS and LSIL PAP smears”, *Coll. Antropol.*, vol. 31 (2), pp. 103-106, 2007
- [42] [http://en.wikipedia.org/wiki/Cyclin-dependent\\_kinase](http://en.wikipedia.org/wiki/Cyclin-dependent_kinase)
- [43] S. Kanchanaraksa, Presentation with title “Evaluation of Diagnostic and Screening Tests: Validity and Reliability”, Johns Hopkins University, 2008
- [44] [http://en.wikipedia.org/wiki/Sensitivity\\_%28tests%29](http://en.wikipedia.org/wiki/Sensitivity_%28tests%29)
- [45] <http://www.hbirddesigns.com/~launch/web-application-security-guide/a-gentle-introduction-to-web-application-and-the-associated-security-concerns/>
- [46] “Benefits of using the n-tiered approach for web applications”. Jeremy Petersen.  
<http://archive.is/ua4vv>
- [47] Steve Burbeck, Ph.D., Applications Programming in Smalltalk-80(TM):How to use Model-View-Controller (MVC), <http://st-www.cs.illinois.edu/users/smarch/st-docs/mvc.html>
- [48] John Deacon, Model-View-Controller (MVC) Architecture, <http://www.jdl.co.uk/briefings/MVC.pdf>
- [49] Ahsanul Bari, Anupom Syam, CakePHP Application Development: Step-by-step introduction to rapid web development using the open-source MVC CakePHP framework Paperback
- [50] <http://msdn.microsoft.com/en-us/library/zw4w595w.aspx>
- [51] <http://videogameslab.wordpress.com/2009/01/08/intro-csharp-net/>
- [52] <http://en.wikipedia.org/wiki/ASP.NET>
- [53] <http://www.asp.net/mvc/tutorials/older-versions/overview/asp-net-mvc-overview>
- [54] <http://www.dga.gr/web/publications/notes/csharp.pdf>
- [55] [http://en.wikipedia.org/wiki/C\\_Sharp\\_%28programming\\_language%29](http://en.wikipedia.org/wiki/C_Sharp_%28programming_language%29)
- [56] Christian Heilmann, Beginning JavaScript with DOM Scripting and Ajax: From Novice to Professional (Beginning: From Novice to Professional) Paperback
- [57] [http://en.wikipedia.org/wiki/Ajax\\_framework](http://en.wikipedia.org/wiki/Ajax_framework)
- [58] <http://jquery.com/>