



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

**Ανάπτυξη Αλγορίθμων Υπολογιστικής Νοημοσύνης και  
Ευφρών Συστημάτων Εκτίμησης Κινδύνου και Υποστήριξης  
Κλινικής Απόφασης για την Έγκαιρη Διάγνωση και την  
Εξατομικευμένη Διαχείριση Γυναικών με Ενδοεπιθηλιακές  
Αλλοιώσεις Τραχήλου Μήτρας**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

του

**Παναγιώτη Β. Μπούντρη**

Διπλωματούχου Ηλεκτρολόγου Μηχανικού και Μηχανικού Υπολογιστών Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Μάρτιος 2017





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

**Ανάπτυξη Αλγορίθμων Υπολογιστικής Νοημοσύνης και  
Ευφρών Συστημάτων Εκτίμησης Κινδύνου και Υποστήριξης  
Κλινικής Απόφασης για την Έγκαιρη Διάγνωση και την  
Εξατομικευμένη Διαχείριση Γυναικών με Ενδοεπιθηλιακές  
Αλλοιώσεις Τραχήλου Μήτρας**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ


του

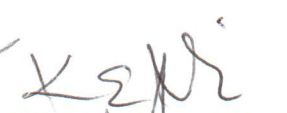
**Παναγιώτη Β. Μπούντρη**


Διπλωματούχου Ηλεκτρολόγου Μηχανικού και Μηχανικού Υπολογιστών Ε.Μ.Π.

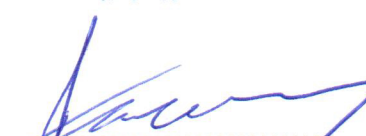
**Συμβουλευτική Επιτροπή:** Καθ. Δημήτριος-Διονύσιος Κουτσούρης (επιβλέπων)  
Καθ. Κωνσταντίνα Νικήτα  
Καθ. Παναγιώτης Τσανάκας

Εγκρίθηκε από την επταμελή εξεταστική επιτροπή την 20/03/2017


  
.....  
Δημήτριος-Διον Κουτσούρης  
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

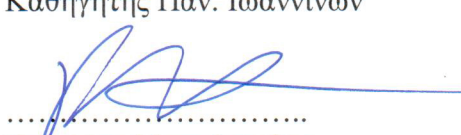
  
.....  
Κωνσταντίνα Νικήτα  
Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

  
.....  
Παναγιώτης Τσανάκας  
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

  
.....  
Πέτρος Καρακίτσος  
Καθηγητής Ε.Κ.Π.Α.

  
.....  
Δημήτρης Φωτιάδης  
Καθηγητής Παν. Ιωαννίνων

  
.....  
Μαρία Χαρίτου  
Ερευνήτρια Α Ε.Π.Ι.Σ.Ε.Υ.

  
.....  
Γεώργιος Ματσόπουλος  
Αναπλ. Καθηγητής Ε.Μ.Π.



.....  
Παναγιώτης Β. Μπούντρης

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

Copyright © Παναγιώτης Β. Μπούντρης, 2017.

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

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

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

## Περίληψη

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας (CxCa) αποτελεί τον δεύτερο συχνότερο καρκίνο και τη δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως στις γυναίκες μεταξύ 15 και 44 ετών. Η εμμένουσα λοίμωξη από ογκογόνο τύπο του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (Human Papillomavirus, HPV) αποτελεί τον βασικό αιτιολογικό παράγοντα εμφάνισης και εξέλιξης της νόσου. Η HPV λοίμωξη αποτελεί τη συχνότερη σεξουαλικά μεταδιδόμενη λοίμωξη, ωστόσο στο 90% των περιπτώσεων αυτή υποστρέφει αυτόματα. Το τεστ Παπανικολάου (Παπ τεστ) αποτελεί εδώ και 60 χρόνια το πλέον αξιόλογο μέσο για τον προληπτικό πληθυσμιακό έλεγχο (screening) του CxCa. Εντούτοις, η αξιολόγηση των κολποτραχηλικών επιχρισμάτων είναι μία εργασία που απαιτεί κόπο, επηρεάζεται από τον υποκειμενικό παράγοντα και είναι αντικείμενο διαγνωστικού λάθους. Ως αποτέλεσμα, πολλές περιπτώσεις CxCa οφείλονται σε υποεκτίμηση των αλλοιώσεων που παρατηρούνται στην κυτταρολογική εξέταση. Σήμερα διαθέτουμε ποικίλες καινοτόμες μοριακές δοκιμασίες και βιοδείκτες που στοχεύουν στη βελτίωση της πρόληψης, είτε αντικαθιστώντας το Παπ τεστ, είτε λειτουργώντας επικουρικά για την υποστήριξη της διάγνωσης. Οι σημαντικότερες από αυτές βασίζονται στην ανίχνευση του ιού HPV (HPV DNA testing), στην ανίχνευση της έκφρασης E6/E7 mRNA HPV τύπων υψηλού κινδύνου (HPV E6/E7 mRNA testing), καθώς και σε ανοσοκυτταροχημικές τεχνικές, όπως η υπερέκφραση της p16<sup>INK4a</sup>. Ωστόσο, κάθε μια από τις διαθέσιμες δοκιμασίες παρουσιάζει τη δική της απόδοση και τα δικά της πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα, ενώ όλες πάσχουν από το φαινόμενο της χαμηλής ειδικότητας όταν παρουσιάζουν υψηλή ευαισθησία ή της χαμηλής ευαισθησίας όταν παρουσιάζουν υψηλή ειδικότητα. Επιπλέον, οι προσπάθειες που έχουν γίνει για τον συνδυασμό τους δεν έχουν οδηγήσει μέχρι στιγμής σε επιθυμητά αποτελέσματα. Ως εκ τούτου, ακόμα και σήμερα, δεν υπάρχει μια ιδανική μέθοδος για τον αποδοτικό πληθυσμιακό έλεγχο και την αποτελεσματική διαχείριση των γυναικών με παθολογικό screening τραχήλου. Ένα σημαντικό ποσοστό χαμηλόβαθμων κυτταρολογικών αλλοιώσεων (ASCUS ή LSIL) υποκρύπτει υψηλόβαθμες τραχηλικές ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες (CIN2/3). Οι γυναίκες αυτές βρίσκονται σε πραγματικό κίνδυνο ανάπτυξης CxCa. Η επικρατούσα πρακτική ορίζει ότι τα περιστατικά με χαμηλόβαθμες αλλοιώσεις τίθενται υπό συστηματική παρακολούθηση, καθώς το μεγαλύτερο ποσοστό αυτών υποστρέφει, ενώ μόνο τα περιστατικά με υψηλόβαθμες αλλοιώσεις ή καρκίνο (CIN2+) απαιτούν άμεση θεραπεία. Σήμερα, οι ευρέως αποδεκτές επιλογές στη διαχείριση των ASCUS/LSIL είναι είτε η άμεση παραπομπή σε κολποσκόπηση, είτε η συστηματική παρακολούθηση με Παπ τεστ. Η πολιτική της άμεσης παραπομπής μπορεί να οδηγήσει σε υπερφόρτωση των κλινικών κολποσκόπησης, καθώς και σε περιττές θεραπείες λόγω ανεπαίσθητων κολποσκοπικών ευρημάτων. Από την άλλη πλευρά, η πολιτική του επαναλαμβανόμενου Παπ τεστ εμπεριέχει τον κίνδυνο να μην εντοπιστεί μια υψηλού βαθμού αλλοίωση, ενώ αυξάνει το ψυχολογικό φορτίο των γυναικών, τα ποσοστά μη συμμόρφωσης, και το κόστος των οργανωμένων προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου.

Σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι η ανάπτυξη αλγορίθμων υπολογιστικής νοημοσύνης και ευφών συστημάτων εκτίμησης κινδύνου και υποστήριξης κλινικής απόφασης (CDSS) για την εξατομικευμένη διαχείριση γυναικών με παθολογία τραχήλου και την έγκαιρη και έγκυρη ανίχνευση αυτών που βρίσκονται σε κίνδυνο ανάπτυξης CxCa. Η διατριβή βασίστηκε σε έναν πληθυσμό παραπομπής σε κολποσκόπηση 740 γυναικών, για τις οποίες υπήρχαν διαθέσιμα τα αποτελέσματα των πέντε σημαντικότερων και πιο ευρέως χρησιμοποιούμενων δοκιμασιών για τον CxCa (ThinPrep Παπ τεστ, HPV DNA full genotyping test, HPV E6/E7 mRNA 5-type genotyping test, HR-HPV E6/E7 mRNA test και p16<sup>INK4a</sup>), καθώς και το αποτέλεσμα της ιστολογικής εξέτασης.

Για την ανάλυση και επεξεργασία των δεδομένων αναπτύχθηκε και δοκιμάστηκε πληθώρα αλγορίθμων υπολογιστικής νοημοσύνης, όπως τεχνητά νευρωνικά δίκτυα, Μπεϋζιανά δίκτυα, τυχαία δάση, γενετικοί αλγόριθμοι, καθώς και εξελιγμένες τεχνικές επιλογής χαρακτηριστικών και εξόρυξης γνώσης. Η εργασία αυτή οδήγησε στην κατασκευή διαφόρων ευφών μοντέλων, τα οποία μέσω του συνδυασμού των αποτελεσμάτων των δοκιμασιών έχουν τη δυνατότητα να παρέχουν στους κλινικούς ιατρούς προβλέψεις για τη διαγνωστική έκβαση και να προσδιορίζουν με υψηλή ακρίβεια τις γυναίκες που βρίσκονται σε πραγματικό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου. Συνδυάζοντας τις πέντε προαναφερόμενες δοκιμασίες, το CDSS Τεχνητών Νευρωνικών Δικτύων παρουσίασε σημαντικά υψηλότερη απόδοση συγκριτικά με τις υπό μελέτη δοκιμασίες στην ανίχνευση CIN2+, ενώ ταυτόχρονα κατάφερε να προσδιορίσει με μεγάλη ακρίβεια την πραγματική κατάσταση κάθε γυναίκας. Το CDSS Σταθμισμένων Τυχαίων Δασών έχει τη δυνατότητα εξαγωγής αποτελεσμάτων για οποιονδήποτε συνδυασμό των προαναφερόμενων δοκιμασιών, ενώ ταυτόχρονα εξάγει την εκτίμηση του κινδύνου παρουσίας προκαρκινικών αλλοιώσεων και ανάπτυξης CxCa. Επιπροσθέτως, αναπτύχθηκε ένα καινοτόμο πλαίσιο υβριδικών γενετικών αλγορίθμων, ονομαζόμενο Μήτρες Γενετικών Αλγορίθμων (ΜΓΑ), το οποίο στοχεύει στην εύρεση της ολικά βέλτιστης λύσης ενός προβλήματος ταξινόμησης, δηλαδή στην ταυτόχρονη εύρεση του βέλτιστου μοντέλου ταξινόμησης, των βέλτιστων παραμέτρων αυτού και του βέλτιστου διανύσματος χαρακτηριστικών. Εφαρμόζοντας ένα σύνολο οκτώ μητρών διαφορετικών ταξινομητών, εξήχθη ένα βέλτιστο μοντέλο ταξινόμησης, το οποίο παρουσιάζει ταυτόχρονα υψηλή ευαισθησία (88.9%), υψηλή ειδικότητα (93.5%), υψηλή θετική προγνωστική αξία (80%) και υψηλή αρνητική προγνωστική αξία (96.8%) στην ανίχνευση CIN2+. Η υψηλή και ισορροπημένη απόδοση του μοντέλου σε συνδυασμό με τη δυνατότητα εξαγωγής εκτιμήσεων κινδύνου για CIN2+ και επεξεργασίας περιστατικών με ελλιπή αποτελέσματα εξετάσεων, το καθιστούν ως ένα σύστημα που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη βέλτιστη εξατομικευμένη διαχείριση γυναικών με παθολογικό screening τραχήλου. Επίσης, διερευνήθηκε η χρησιμότητα δεδομένων τρόπου ζωής (lifestyle). Μέσω της εφαρμογής του πλαισίου ΜΓΑ, κατασκευάστηκε ένα ευφές μοντέλο το οποίο συνδυάζει δεδομένα κυτταρολογίας, HPV DNA και lifestyle. Το συγκεκριμένο μοντέλο επέδειξε υψηλότερη απόδοση στην ανίχνευση CIN2+ συγκριτικά με τις χρησιμοποιούμενες δοκιμασίες.

Πέρα από την ανάπτυξη των ευφυών μοντέλων, η ανάλυση των δεδομένων με χρήση τεχνικών εξόρυξης γνώσης οδήγησε σε νέα γνώση επί των συσχετίσεων και της σημαντικότητας των δοκιμασιών στην ανίχνευση CIN2+. Μέσω της εφαρμογής Μπεϋζιανής Συμπερασματολογίας αξιολογήθηκαν διάφορες συνδυαστικές προσεγγίσεις των δοκιμασιών, οδηγώντας στην εύρεση μιας βέλτιστης στρατηγικής διαχείρισης γυναικών με παθολογικό screening τραχήλου. Η εργασία αυτή οδήγησε επίσης στην εισαγωγή ενός νέου μέτρου αξιολόγησης: την ευρωστία των ιατρικών δοκιμασιών.

Τέλος, κατασκευάστηκε μια διαδικτυακή πλατφόρμα, η οποία ενσωματώνοντας τα ευφυή μοντέλα λειτουργεί ως ένα ολοκληρωμένο διαδικτυακό CDSS για τον CxCa (CxCaDSS). Μέσω της εξαγωγής εκτιμήσεων κινδύνου, τα ευφυή μοντέλα μπορούν να υποστηρίξουν τους κλινικούς ιατρούς στην έγκαιρη ανίχνευση, παρακολούθηση και εξατομικευμένη διαχείριση γυναικών που βρίσκονται σε κίνδυνο υπόκρυψης, ανάπτυξης ή υποτροπής CIN2+. Με τον τρόπο αυτό, τα παρουσιαζόμενα συστήματα αποσκοπούν στη βελτίωση της πρόληψης, στην υποστήριξη της παρακολούθησης και θεραπείας γυναικών με υπόνοια CIN2+, καθώς και στην υποστήριξη λήψης απόφασης στο στάδιο της παρακολούθησης μετά από θεραπεία.

**Λέξεις κλειδιά:** Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, Τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία, Ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV), Παπ τεστ, HPV DNA test, HPV E6/E7 mRNA test, p16<sup>INK4a</sup>, Διαλογή των ASCUS/LSIL, Εκτίμηση κινδύνου, Ευφυή συστήματα υποστήριξης κλινικής απόφασης, Εξατομικευμένη ιατρική, Μηχανική μάθηση και Αναγνώριση προτύπων, Τεχνητά νευρωνικά δίκτυα, Μπεϋζιανά δίκτυα, Τυχαία δάση, Γενετικοί αλγόριθμοι





## Abstract

Cervical cancer (CxCa) is the second most common cancer and the second leading cause of cancer death worldwide in women between 15 and 44 years old. Persistent infection by oncogenic type of Human Papilloma virus (HPV) is considered the main causative agent of CxCa. HPV infection is the commonest sexually transmitted infection worldwide, however in 90% of the cases the infection automatically regresses. Pap test has been the most valuable tool for CxCa prevention for the last 60 years. However, the interpretation of Pap smears is subjective and is prone to human error. As a result, many CxCa cases are due to underestimated abnormalities present in cytology. Today, a variety of molecular tests and biomarkers are available, that aim to improve CxCa prevention, either by replacing Pap test or by supporting the cytological diagnosis. The most important of these are based on the detection of HPV (HPV DNA testing), the detection of E6/E7 mRNA expression of high risk HPV types (HPV E6/E7 mRNA testing), as well as immunocytochemistry techniques, such as the overexpression of p16<sup>INK4a</sup>. However, each of the available methods presents its own performance, advantages and limitations, while all are either highly sensitive or highly specific, but not both at the same time. Moreover, efforts to combine them have not so far led to the desired results. Therefore, even today, there is no perfect method for efficient CxCa screening and effective management of women with abnormal screening results. A significant percentage of low-grade lesions in cytology (ASCUS or LSIL) harbours high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2/3). These women are at true risk of developing CxCa. Women with low-grade lesions are monitored strictly, as the majority of these lesions automatically regress, while women with high-grade lesions or cancer (CIN2+) require immediate treatment. Today, the widely accepted triage options of ASCUS/LSIL are either immediate colposcopy, or cytological surveillance by frequent Pap tests. The policy of immediate referral to colposcopy can result in colposcopy clinics' overload, as well as over-intervention and/or over-treatment in the case of subtle colposcopic findings. On the other hand, repeated Pap tests' policy incorporates the risk of missing high-grade lesions, increases the psychological burden of women, increases non-conformance rates as well as CxCa organised screening programs' cost.

The scope of this doctorate research is the development of artificial intelligence algorithms and intelligent risk assessment and clinical decision support systems (CDSS) for the personalised management of women with cervical pathology and the early and accurate detection of those being at true risk of developing CxCa. The presented work was based on a referral population of 740 women. For each case, the results of five of the most important and widely used CxCa tests (ThinPrep Pap test, HPV DNA full genotyping test, HPV E6/E7 mRNA 5-type genotyping test, HR-HPV E6/E7 mRNA test and p16<sup>INK4a</sup>) were available, along with the histology result.

The data has been analysed and processed utilizing a plethora of computational intelligent algorithms, such as artificial neural networks, Bayesian networks, random forests, genetic algorithms, as well as advanced feature selection and data mining techniques. This work led to the development of several intelligent models, which, by combining the results of the various tests, provide clinicians with patient-specific predictions of the diagnostic outcome and identify women at true risk of developing CxCa. By combining the results of the five aforementioned tests, the Neural Network CDSS presented significantly higher performance in comparison to the medical tests for the detection of CIN2+, while it managed to correctly identify the actual histology of most of the cases. The Weighted Random Forests CDSS may give results for cases with missing examinations' results and may provide risk estimations for the presence of cervical intraepithelial lesions or the development of CxCa. Moreover, a novel framework of hybrid genetic algorithms has been proposed, namely Genetic Algorithm Matrices (GAM), which aims at finding the global optimal solution of a classification problem by simultaneously applying model selection, feature selection and parameter optimisation. Adopting a set of eight GA matrices, an optimal classification model was extracted, presenting at the same time high sensitivity (88.9%), high specificity (93.5%), high positive predictive value (80%) and high negative predictive value (96.8%) for the detection of CIN2+. The high and balanced performance of this model, in conjunction with the fact that it is able to estimate risk assessments for CIN2+ and to deal with cases with missing data, make it a system that can be used for the optimal personalised management of women with positive tests' results in screening. Furthermore, the usefulness of utilising lifestyle data has been explored. Using the GAM framework, an intelligent model was developed which combines cytology, HPV DNA and lifestyle data. This model presented better performance for the detection of CIN2+ in comparison with cytology and HPV DNA testing.

Besides the development of the intelligent models, by analysing the available data utilising data mining techniques, we were able to produce new knowledge regarding the correlation and the efficacy of several medical tests in detecting CIN2+. By applying Bayesian inference, several combinatorial approaches of the tests were explored, resulting to the identification of an optimal strategy for the management of women with abnormal screening results. This work has also led to the introduction of a new evaluation measure: the robustness of the tests.

Finally, a web-based platform has been developed, which, by incorporating the intelligent models, serves as an integrated web-based CDSS for CxCa (CxCaDSS). By providing risk assessments, the developed intelligent models may support clinicians for the early detection, the efficient monitoring and personalised management of women who are at risk of harbouring, developing or relapsing CIN2+. In this way, the presented models aim to

improve CxCa prevention, to support monitoring and treatment of women with CIN2+, as well as to support decision making during post-treatment follow-up.

**Keywords:** Cervical cancer, Cervical intraepithelial neoplasia (CIN), Human Papillomavirus (HPV), Pap test, HPV DNA test, HPV E6/E7 mRNA test, p16<sup>INK4a</sup>, Triage of ASCUS/LSIL, Risk assessment, Intelligent clinical decision support systems, Personalised medicine, Machine learning and Pattern recognition, Artificial neural networks, Bayesian networks, Random forests, Genetic algorithms



## Ευχαριστίες

Πρωτίστως, θα ήθελα να εκφράσω θερμές ευχαριστίες στον επιβλέποντα μου, Καθηγητή Ε.Μ.Π. Δημήτρη Κουτσούρη, τόσο για τις πλούσιες συμβουλές, γνώσεις και εμπειρίες που μου προσέφερε καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διατριβής μου, όσο και για τη διαρκή ηθική συμπαράστασή του. Τον ευχαριστώ γιατί ήταν πάντα δάσκαλος και συμπαραστάτης στην προσπάθειά μου και μου έδωσε την ευκαιρία με τη διδακτορική διατριβή να κάνω ένα μεγάλο όνειρό μου πραγματικότητα.

Θέλω να ευχαριστήσω από τα βάθη της καρδιάς μου τον άνθρωπο που με εισήγαγε και με καθοδήγησε στον υπέροχο κόσμο της έρευνας, την Ερευνήτρια Α΄ Δρ. Μαρία Χαρίτου. Η υποστήριξή της, επιστημονική και ψυχολογική, ήταν ουσιαστική σε όλες τις φάσεις της διδακτορικής διατριβής και η συμβολή της υπήρξε καθοριστική στο ξεκίνημα αλλά και τη μέχρι στιγμής εξέλιξη της επιστημονικής μου ταυτότητας. Για τους λόγους αυτούς της είμαι ευγνώμων.

Εξέχοντα ρόλο στην εκπόνηση της παρούσας διατριβής διαδραμάτισε η διαρκής και ουσιαστική συνεργασία με τον Καθηγητή Κυτταρολογίας Ε.Κ.Π.Α. Πέτρο Καρακίτσο. Για τις ιατρικές γνώσεις που μου προσέφερε, την ουσιώδη καθοδήγηση αλλά και για τη διαρκή διαθεσιμότητά του, τον ευχαριστώ θερμά.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ θα ήθελα επίσης να εκφράσω προς όλα τα μέλη της Ελληνικής Ακαδημαϊκής Ομάδας Μελετών Παθολογίας Τραχήλου (Hellenic Cervical Pathology Academic Study Group - HeCPA Study Group) και κυρίως προς τον Καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Ευάγγελο Παρασκευαΐδη και πρόεδρο του HeCPA Group. Η παρούσα διατριβή δεν θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί χωρίς την ουσιαστική συμμετοχή, συνεργασία και καθοδήγηση του.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλο το προσωπικό του Εργαστηρίου Διαγνωστικής Κυτταρολογίας του Ε.Κ.Π.Α., Π.Γ.Ν. "ΑΤΤΙΚΟΝ", οι οποίοι με τη συλλογή των ιατρικών δεδομένων και τη συνεργασία τους συνέβαλαν τα μέγιστα στην επιτυχή ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής. Ιδιαίτερα ευχαριστώ τον Αναπληρωτή Καθηγητή Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α. Ιωάννη Παναγιωτίδη για τη συνεργασία και καθοδήγηση του.

Θερμές ευχαριστίες οφείλω επίσης στους Καθηγητές Ε.Μ.Π., Κωνσταντίνα Νικήτα και Παναγιώτη Τσανάκα, για τη βοήθεια που μου πρόσφεραν σε ότι χρειάστηκα καθώς και για τη συμμετοχή τους στην Τριμελή Συμβουλευτική Επιτροπή της διατριβής μου.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων Δημήτρη Φωτιάδη και τον Αναπληρωτή Καθηγητή Ε.Μ.Π. Γεώργιο Ματσόπουλο για τη συμμετοχή τους στην Επταμελή Συμβουλευτική Επιτροπή της διατριβής μου.

Ευχαριστώ επίσης όλους τους συναδέλφους και μέλη του Εργαστηρίου Βιοϊατρικής Τεχνολογίας του Ε.Μ.Π. για τη συνεργασία όλα αυτά τα χρόνια και τη συνεχή τους υποστήριξη και συμπαράσταση.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην οικογένεια μου για την απεριόριστη υποστήριξη, υπομονή και ενθάρρυνση που μου παρείχαν σε όλη τη διάρκεια της διδακτορικής διατριβής. Χωρίς τη συμπαράσταση τους τίποτα από όλα αυτά που πραγματεύεται η παρούσα διατριβή δεν θα μπορούσαν να έχουν συμβεί.

# Πίνακας Περιεχομένων

Περίληψη	5
Abstract	9
Ευχαριστίες	13
Πίνακας Περιεχομένων	15
Κατάλογος Εικόνων	23
Κατάλογος Γραφημάτων	29
Κατάλογος Σχημάτων	32
Κατάλογος Πινάκων	33
Συντομογραφίες	39
<b>1 Εισαγωγή</b>	<b>43</b>
<b>2 Ο Καρκίνος του Τραχήλου της Μήτρας</b>	<b>51</b>
2.1 Επιδημιολογικά Δεδομένα για τον Καρκίνο του Τραχήλου της Μήτρας	52
2.1.1 Στοιχεία σε Παγκόσμιο Επίπεδο	52
2.1.2 Ευρώπη	57
2.1.3 Ελλάδα	61
2.2 Ανατομία του Τραχήλου της Μήτρας	63
2.3 Τραχηλικές Ενδοεπιθηλιακές Νεοπλασίες και Καρκίνος	67
2.3.1 Μεταπλασία και Ζώνη Μετάπλασης	67
2.3.2 Ιστολογική Ταξινόμηση Προκαρκινικών Αλλοιώσεων του Τραχήλου της Μήτρας	69
2.3.3 Η Διαδικασία της Καρκινογένεσης στον Τράχηλο της Μήτρας	73
2.3.4 Τύποι και Σταδιοποίηση του Καρκίνου του Τραχήλου της Μήτρας	75
2.4 Αιτιολογία	78
2.5 Ο Ιός των Ανθρωπίνων Θηλωμάτων (Human Papillomavirus - HPV)	78
2.5.1 Δομή του Ιού	79
2.5.2 Γονιδίωμα του HPV	80
	15

2.5.3	Κύκλος Ζωής του HPV	83
2.5.4	Ογκογόνος Μηχανισμός	85
2.5.5	Στάδια Εξέλιξης της HPV Λοίμωξης σε Διηθητικό Καρκίνωμα	88
2.5.6	Τύποι του Ιού HPV	91
2.5.7	Επιδημιολογικά Στοιχεία για τον HPV	96
2.6	Συμπαράγοντες Κινδύνου	105
2.7	Συμπτώματα	109
2.8	Διάγνωση	109
2.8.1	Κολποσκόπηση	111
2.8.2	Βιοψία Τραχήλου της Μήτρας	113
2.9	Θεραπεία	115
<b>3</b>	<b>Προληπτικός Έλεγχος για τον Καρκίνο του Τραχήλου της Μήτρας – Ανασκόπηση Τεχνικών και της Απόδοσης τους</b>	<b>119</b>
3.1	Πρόληψη και Έγκαιρη Διάγνωση του Καρκίνου του Τραχήλου της Μήτρας	121
3.1.1	Πρωτογενής Πρόληψη – HPV Εμβολιασμός	121
3.1.2	Δευτερογενής Πρόληψη – Προληπτικός Πληθυσμιακός Έλεγχος	124
3.2	Κυτταρολογία – Παπ Τεστ	129
3.2.1	Συμβατική Κυτταρολογία	130
3.2.2	Κυτταρολογία Υγρής Φάσης (LBC)	130
3.2.3	Αυτοματοποιημένες Μέθοδοι	133
3.2.4	Ταξινόμηση Κυτταρολογικών Ευρημάτων κατά Bethesda 2001	134
3.3	Τεχνικές Μοριακής Βιολογίας	137
3.4	Ανίχνευση HPV DNA και Γονοτύπωση	138
3.4.1	Ενίσχυση Στόχου - Αλυσιδωτή Αντίδραση Πολυμεράσης (PCR)	139
3.4.2	Τεχνικές Υβριδισμού	143
3.4.3	Ενίσχυση Σήματος - Σύλληψη Υβριδίου (Hybrid Capture)	146
3.4.4	HPV DNA Μικροσυστοιχίες	148
3.5	Ανίχνευση HPV E6/E7 mRNA	150
3.5.1	Ενίσχυση Νουκλεϊκών Οξέων Βασισμένη στην Αλληλουχία (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification, NASBA)	151
3.5.2	Ανίχνευση HPV E6/E7 mRNA με Κυτταρομετρία Ροής	153



3.6	Άλλοι Βιοδείκτες	156
3.6.1	p16 <sup>INK4A</sup>	157
3.6.2	Καινοτόμοι – Ερευνητικοί Βιοδείκτες και Τεχνικές	159
3.7	Εμπορικά Διαθέσιμες Δοκιμασίες Ανίχνευσης και Γονοτύπωσης του HPV	160
3.8	Ανασκόπηση της Απόδοσης των Διαγνωστικών Εξετάσεων Προληπτικού Ελέγχου για τον Καρκίνο του Τραχήλου της Μήτρας	163
3.8.1	Μελέτες σχετικά με την Απόδοση της Κυτταρολογίας (Συμβατικής και Υγρής Φάσης)	163
3.8.2	Μελέτες σχετικά με την Απόδοση Μεθόδων Χαμηλού Κόστους (VIA και VILI)	166
3.8.3	Συγκριτικές - Συνδυαστικές Μελέτες μεταξύ Κυτταρολογίας και HPV DNA testing	168
3.8.4	Μελέτες σχετικά με την απόδοση του HPV E6/E7 mRNA test	189
3.8.5	Μελέτες σχετικά με την απόδοση του p16 <sup>INK4a</sup>	196
3.8.6	Συγκριτικές Μελέτες μεταξύ πολλών Διαφορετικών Δοκιμασιών	202
3.9	Πίνακες Ανασκόπησης της Απόδοσης των Διαγνωστικών Δοκιμασιών	209
3.10	Συμπεράσματα και Συζήτηση	236
<b>4</b>	<b>Ευφυή Συστήματα Υποστήριξης Κλινικής Απόφασης: Επισκόπηση και Προοπτικές στην Παθολογία και τον Καρκίνο του Τραχήλου της Μήτρας</b>	<b>241</b>
4.1	Ευφυή Συστήματα Υποστήριξης Κλινικής Απόφασης για τη Διάγνωση, την Πρόγνωση και την Κλινική Διαχείριση του Καρκίνου	243
4.2	Εφαρμογές Συστημάτων Υποστήριξης Κλινικής Απόφασης στην Παθολογία και τον Καρκίνο του Τραχήλου της Μήτρας	252
4.3	Προκλήσεις και Προοπτικές	259
<b>5</b>	<b>Ιατρικά Δεδομένα και Παρουσίαση του Ιατρικού Προβλήματος</b>	<b>263</b>
5.1	Ιατρικά Δεδομένα: Περιγραφή και Οργάνωση	264
5.2	Προεπεξεργασία των Ιατρικών Δεδομένων	269
5.3	Παρουσίαση του Ιατρικού Προβλήματος και Στατιστική Ανάλυση των Δεδομένων	273

<b>6</b>	<b>Αξιολόγηση και Κατάταξη των Δοκιμασιών με χρήση Αλγορίθμου Συλλογικής Κατάταξης Χαρακτηριστικών</b>	<b>293</b>
6.1	Επιλογή Χαρακτηριστικών	295
6.2	Τεχνικές Επιλογής Χαρακτηριστικών	297
6.3	Πλαίσιο Συλλογικής Κατάταξης Χαρακτηριστικών	299
6.3.1	Τεχνικές Κατάταξης Χαρακτηριστικών Πλαισίου	301
6.3.2	Συνδυασμός των Τεχνικών Κατάταξης Χαρακτηριστικών με χρήση της Μεθόδου Schulze	304
6.4	Αποτελέσματα	305
6.5	Συζήτηση και Συμπεράσματα	314
<b>7</b>	<b>Βελτίωση της Ανίχνευσης και του Προσδιορισμού Προκαρκινικών Αλλοιώσεων Τραχήλου της Μήτρας με χρήση Τεχνητών Νευρωνικών Δικτύων</b>	<b>319</b>
7.1	Επιλογή Χαρακτηριστικών	321
7.2	Μοντέλα Ταξινόμησης και Αρχιτεκτονική του Συστήματος Υποστήριξης Κλινικής Απόφασης	326
7.2.1	Πιθανοτικό Νευρωνικό Δίκτυο (PNN)	330
7.2.2	Πολυεπίπεδο Αντίληπτρο Πρόσθιας Τροφοδότησης (MLP)	333
7.2.3	Επιλογή των Βέλτιστων Παραμέτρων των Μοντέλων	335
7.2.4	Αξιολόγηση της Απόδοσης	337
7.3	Αποτελέσματα	338
7.3.1	Επιλογή Χαρακτηριστικών	338
7.3.2	Προσέγγιση Ενόσ Ταξινομητή	339
7.3.3	Επιλογή και Απόδοση του Βέλτιστου PNN	340
7.3.4	Επιλογή και Απόδοση του Βέλτιστου MLP	343
7.3.5	Σύγκριση του Συστήματος Υποστήριξης Απόφασης ΤΝΔ και των Ιατρικών Εξετάσεων όσον αφορά στον Εντοπισμό CIN2+ Αλλοιώσεων	346
7.4	Συζήτηση και Συμπεράσματα	348

## **8 Ευφυή Μοντέλα για την Εκτίμηση του Κινδύνου Παρουσίας Προκαρκινικών Αλλοιώσεων και Ανάπτυξης Καρκίνου Τραχήλου της Μήτρας σε Περιστατικά με Ελλιπή Δεδομένα 351**

8.1	Διαχείριση Περιστατικών με Ελλιπή Δεδομένα	354
8.2	Εκτίμηση των εκ των υστέρων Πιθανοτήτων των Κλάσεων Ταξινόμησης	359
8.3	Σχεδίαση και Κατασκευή ενός Μπεϋζιανού Δικτύου για την Εκτίμηση του Κινδύνου Παρουσίας Προκαρκινικών Αλλοιώσεων και Καρκίνου του Τραχήλου της Μήτρας	362
8.3.1	Θεωρία Γράφων και Μπεϋζιανά Δίκτυα	362
8.3.2	Μεθοδολογία Σχεδίασης και Κατασκευής του Μπεϋζιανού Δικτύου	370
8.3.3	Αποτελέσματα και Συμπεράσματα	376
8.4	Ανάπτυξη Ευφυούς Συστήματος Υποστήριξης Κλινικής Απόφασης βασισμένου σε ένα Σύνολο Τυχαίων Δασών	379
8.4.1	Τυχαία Δάση	379
8.4.2	Μεθοδολογία	381
8.4.3	Αποτελέσματα	385
8.5	Συμπεράσματα	388

## **9 Εξόρυξη Γνώσης μέσω Μπεϋζιανής Συμπερασματολογίας: Μια Μπεϋζιανή Προσέγγιση του Προβλήματος της Διαλογής 391**

9.1	Αναπαράσταση Γνώσης Μπεϋζιανού Δικτύου	392
9.2	Μελέτη Συνδυαστικών Προσεγγίσεων και Εξαγωγή Βέλτιστων Σχημάτων Διαλογής μέσω Μπεϋζιανής Συμπερασματολογίας	394
9.2.1	Μεθοδολογία	398
9.2.2	Αποτελέσματα	403
9.2.3	Διαχείριση των ASCUS και LSIL	408
9.2.4	Διαχείριση των HSIL	413
9.2.5	Διαλογή των HR-HPV DNA+ στην περίπτωση HPV-based Πληθυσμιακού Ελέγχου	415
9.3	Αξιολόγηση της Ευρωστίας των Μοριακών Εξετάσεων και Βιοδεικτών	417
9.4	Συμπεράσματα και Συζήτηση	425

<b>10 Δημιουργία Βέλτιστων Ευφυών Μοντέλων με χρήση Μήτρας Μηχανικής Μάθησης βασιζόμενη σε Γενετικούς Αλγορίθμους</b>	<b>429</b>
10.1 Γενετικοί Αλγόριθμοι	432
10.1.1 Κωδικοποίηση Χρωμοσώματος - Αναπαράσταση Πιθανών Λύσεων	436
10.1.2 Συνάρτηση Καταλληλότητας	437
10.1.3 Επιλογή	437
10.1.4 Αναπαραγωγή	439
10.2 Εφαρμογές ΓΑ σε Προβλήματα Μηχανικής Μάθησης και Ταξινόμησης	445
10.3 Μήτρα Μηχανικής Μάθησης Γενετικών Αλγορίθμων	449
10.4 Εφαρμογή του Πλαισίου Μήτρας Γενετικών Αλγορίθμων για τη Βέλτιστη Εξατομικευμένη Διαχείριση Γυναικών με Παθολογικό Screening	458
10.4.1 Μεθοδολογία	459
10.4.2 Αποτελέσματα	468
10.5 Συμπεράσματα και Συζήτηση	477
<b>11 Επικύρωση του Τελικού Ευφυούς Μοντέλου με χρήση Νέων Περιστατικών απο την Καθημερινή Κλινική Πράξη</b>	<b>481</b>
<b>12 Βελτίωση της Ανίχνευσης CIN2+ με χρήση Δεδομένων Τρόπου Ζωής</b>	<b>487</b>
<b>13 Σχεδίαση και Κατασκευή Διαδικτυακού Πληροφοριακού Συστήματος Υποστήριξης Κλινικής Απόφασης για την Εξατομικευμένη Διαχείριση Γυναικών με Παθολογικό Screening</b>	<b>495</b>
13.1 Προδιαγραφές Συστήματος	496
13.2 Αρχιτεκτονική και Ανάπτυξη του Πληροφοριακού Συστήματος	500
13.3 Η Διεπαφή του Πληροφοριακού Συστήματος με τα Ευφυή Μοντέλα	504
13.4 Το Διαδικτυακό Σύστημα Υποστήριξης Κλινικής Απόφασης στην Πράξη	507
13.5 Συμπεράσματα	511
<b>14 Συμπεράσματα και Μελλοντική Έρευνα</b>	<b>513</b>

<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ</b>	<b>521</b>
<b>Παράρτημα Α. Βασικά Διαγνωστικά Μέτρα Απόδοσης</b>	<b>523</b>
<b>Παράρτημα Β. Βασικά Μοντέλα Ταξινόμησης</b>	<b>527</b>
B.1 Ταξινομητής k Κοντινών Γειτόνων	528
B.2 Μπεϋζιανή Ταξινόμηση και ο Αφελής Μπεϋζιανός Ταξινομητής	531
B.3 Δέντρα Απόφασης	535
B.4 Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα	541
B.5 Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης	548
B.6 Αποτίμηση Απόδοσης Ταξινομητών	559
<b>Παράρτημα Γ. Κατανομές των Αποτελεσμάτων των Εξετάσεων στον υπό Μελέτη Πληθυσμό</b>	<b>563</b>
Βιβλιογραφικές Αναφορές	573
Δημοσιεύσεις σε Επιστημονικά Περιοδικά και Συνέδρια	599



## Κατάλογος Εικόνων

<b>Εικόνα 2.1</b> Πρόσφατα βασικά στατιστικά στοιχεία (Key statistics) σχετικά με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (εκτιμήσεις για το 2012) (ICO HPV Information Centre, 2016c).....	52
<b>Εικόνα 2.2</b> Παγκόσμια γεωγραφική διασπορά των εκτιμώμενων περιστατικών εμφάνισης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας το 2012 (σταθμισμένων κατά ηλικία ανά 100.000 πληθυσμό) (World Health Organization, 2015).....	56
<b>Εικόνα 2.3</b> Βασικά στατιστικά στοιχεία (Key statistics) σχετικά με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας στην Ευρώπη (εκτιμήσεις για το 2012) (ICO HPV Information Centre, 2016a).....	57
<b>Εικόνα 2.4</b> Κατάταξη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε σχέση με όλους τους υπόλοιπους καρκίνους σύμφωνα με τη συχνότητα εμφάνισης τους για το έτος 2012, μεταξύ όλων των γυναικών (πάνω εικόνα) και των γυναικών ηλικίας 15-44 ετών (κάτω εικόνα) στην Ευρώπη (ICO HPV Information Centre, 2016a).....	59
<b>Εικόνα 2.5</b> Ανατομία γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος (Μορτάκης, 2013a).....	64
<b>Εικόνα 2.6</b> Λεπτομέρειες ανατομίας γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος (Μορτάκης, 2013a).....	64
<b>Εικόνα 2.7</b> Εικόνες τραχήλου της μήτρας όπως αυτός φαίνεται μέσα από τον κόλπο (εξωτράχηλος).....	64
<b>Εικόνα 2.8</b> Ιστολογία του διαστρωμένου πλακώδους επιθηλίου του εξωτραχήλου με τις διάφορες στιβάδες (Eurocytology, 2014) .....	66
<b>Εικόνα 2.9</b> Ενδοτραχηλικό επιθήλιο (Eurocytology, 2014).....	66
<b>Εικόνα 2.10</b> Μετάπλαση στον τράχηλο της μήτρας (Eurocytology, 2014) .....	68
<b>Εικόνα 2.11</b> Απεικόνιση του τραχήλου της μήτρας (εξωτράχηλος) ανάλογα με τη σοβαρότητα της αλλοίωσης (Modis, Trus, & Harrison, 2002).....	72
<b>Εικόνα 2.12</b> Σχέση μεταξύ δυσπλασίας, τραχηλικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας (CIN) και της ορολογίας κατά Bethesda (Sellors & Sankaranarayanan, 2003) .....	72
<b>Εικόνα 2.13</b> Σχηματική αναπαράσταση ολόκληρου του φάσματος των προκαρκινικών αλλοιώσεων του τραχηλικού πλακώδους επιθηλίου και της διαδικασίας καρκινογένεσης (αλληλουχία των αλλοιώσεων από την HPV φλεγμονή έως την ανάπτυξη διηθητικού καρκίνου) .....	73
<b>Εικόνα 2.14</b> Η δομή του ιού HPV (Καρακίτσος, n.d.) .....	80
<b>Εικόνα 2.15</b> Γονιδίωμα του HPV 16 (D’Abramo & Archambault, 2011) .....	82

<b>Εικόνα 2.16</b> Εξέλιξη της HPV λοίμωξης σε διηθητικό καρκίνωμα, σε σχέση με τον βιολογικό κύκλο του ιού (Kelloff & Sigman, 2007; Woodman, Collins, & Young, 2007).....	85
<b>Εικόνα 2.17</b> Ογκογόνος μηχανισμός του ιού HPV .....	88
<b>Εικόνα 2.18</b> Από την HPV λοίμωξη σε διηθητικό καρκίνο (Nobelprize.org, 2008) .....	89
<b>Εικόνα 2.19</b> Επιπολασμός του ιού HPV στο γυναικείο πληθυσμό με φυσιολογική κυτταρολογία στις διάφορες περιοχές του κόσμου (de Sanjosé <i>et al.</i> , 2007).....	96
<b>Εικόνα 2.20</b> Κολποσκόπηση .....	112
<b>Εικόνα 2.21</b> Λήψη βιοψίας από τον τράχηλο της μήτρας.....	115
<b>Εικόνα 3.1</b> Λήψη κολποτραχηλικού επιχρίσματος με βούρτσα για κυτταρολογία υγρής φάσης.....	131
<b>Εικόνα 3.2</b> Συμβατική κυτταρολογία (πάνω) και κυτταρολογία υγρής φάσης (κάτω)....	132
<b>Εικόνα 3.3</b> Κυτταρολογικές εικόνες από LSIL, HSIL και αδενοκαρκίνωμα (“Bethesda system,” n.d.).....	136
<b>Εικόνα 3.4</b> Στάδια υλοποίησης αντίδρασης PCR (Παπαναστασοπούλου, 1997) .....	141
<b>Εικόνα 3.5</b> Στάδια υλοποίησης τεχνικής σύλληψης υβριδίου (Davies, Kornegay, & Iftner, 2001).....	148
<b>Εικόνα 3.6</b> Τυπικά αποτελέσματα HPV DNA μικροσυστοιχιών με τη δοκιμασία CLART® Human Papillomavirus 2 kit (Χρανιώτη, n.d.) .....	149
<b>Εικόνα 3.7</b> Διαδικασία ενίσχυσης RNA με την τεχνική NASBA (Lauri & Mariani, 2009) .....	152
<b>Εικόνα 3.8</b> Αποτελέσματα της δοκιμασίας HPV E6/E7 mRNA Flow-FISH για ένα δείγμα με αρνητική κυτταρολογία (πάνω) και ένα δείγμα με LSIL/CIN1 (κάτω). Οι εικόνες στα αριστερά είναι τα dot plots (FSC/SSC) διαγράμματα των δειγμάτων, ενώ απεικονίζεται σε αυτές ο διαχωρισμός (gating) των κυττάρων που πραγματοποιείται από την ανάλυση της πρόσθιας (FSC) και πλάγιας (SSC) σκέδασης. Οι εικόνες στα δεξιά απεικονίζουν, για κάθε δείγμα, το ιστόγραμμα έκφρασης E6/E7 mRNA των κυττάρων εξωτραχήλου. Το δείγμα με αρνητική κυτταρολογία (πάνω) είναι αρνητικό για υπερέκφραση mRNA E6/E7 καθώς παρουσιάζει ποσοστό φθοριζόντων κυττάρων <2%, ενώ το δείγμα LSIL/CIN1 (κάτω) είναι θετικό για υπερέκφραση mRNA E6/E7 καθώς παρουσιάζει ποσοστό φθοριζόντων κυττάρων >2% (Κοτταρίδη, n.d.) .....	156
<b>Εικόνα 3.9</b> Γραφική αναπαράσταση του εύρους της ευαισθησίας και ειδικότητας που παρουσιάζουν οι εμπορικές δοκιμασίες APTIMA HPV mRNA, PreTect HPV mRNA, p16 <sup>ink4a</sup> και TOP2A-MCM2, για την ανίχνευση CIN2+, όπως προκύπτει από την ανασκόπηση διαφόρων σχετικών μελετών (Sahasrabuddhe <i>et al.</i> , 2011).....	203



<b>Εικόνα 3.10</b> Συνοπτική γραφική αναπαράσταση της ευαισθησίας και ειδικότητας των διαφόρων δοκιμασιών για την ανίχνευση CIN2+ σε πληθυσμό παραπομπής σε κολποσκόπηση (με διάστημα εμπιστοσύνης 95%) (Szarewski <i>et al.</i> , 2008).....	205
<b>Εικόνα 3.11</b> Συνοπτική γραφική αναπαράσταση της ευαισθησίας και ειδικότητας των διαφόρων δοκιμασιών για την ανίχνευση CIN3+ σε πληθυσμό παραπομπής σε κολποσκόπηση (με διάστημα εμπιστοσύνης 95%) (Szarewski <i>et al.</i> , 2008).....	205
<b>Εικόνα 3.12</b> Συνοπτική γραφική αναπαράσταση της ευαισθησίας και ειδικότητας των διαφόρων δοκιμασιών για την ανίχνευση CIN2+ σε πληθυσμό screening (με διάστημα εμπιστοσύνης 95%) (Cuzick <i>et al.</i> , 2013).....	208
<b>Εικόνα 3.13</b> Συνοπτική γραφική αναπαράσταση της ευαισθησίας και ειδικότητας των διαφόρων δοκιμασιών για την ανίχνευση CIN3+ σε πληθυσμό screening (με διάστημα εμπιστοσύνης 95%) (Cuzick <i>et al.</i> , 2013).....	208
<b>Εικόνα 3.14</b> Ευαισθησία (CIN3+) και 1-Ειδικότητα (<CIN2) για 37 διαφορετικές στρατηγικές διαλογής περιστατικών με χαμηλόβαθμες αλλοιώσεις στην κυτταρολογία. Για λεπτομέρειες σχετικά με τη στρατηγική που αντιπροσωπεύει το κάθε σημείο, ο αναγνώστης παραπέμπεται στη σχετική μελέτη (Mesher <i>et al.</i> , 2013) .....	240
<b>Εικόνα 3.15</b> Ευθεία που αντιπροσωπεύει την αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ ευαισθησίας και ειδικότητας των διαφόρων στρατηγικών διαλογής και περιοχή βέλτιστης απόδοσης.....	240
<b>Εικόνα 4.1</b> Εκτιμήσεις κινδύνου % του μοντέλου PCCSM για ανάπτυξη CIN2+ σε ορίζοντα 2ετίας για διάφορους συνδυασμούς αποτελεσμάτων κυτταρολογίας και HPV DNA testing (Austin <i>et al.</i> , 2010).....	255
<b>Εικόνα 4.2</b> Αποτελέσματα μοντέλου PCCSM. Πάνω: κίνδυνος % ανάπτυξης CIN2+ σε ορίζοντα 2ετίας για γυναίκες με κυτταρολογία ASCUS και θετικό HPV DNA testing, για διάφορες περιπτώσεις ιστορικού εξετάσεων. Κάτω: κίνδυνος % ανάπτυξης CIN2+ σε ορίζοντα 2ετίας για γυναίκες με κυτταρολογία ASCUS και αρνητικό HPV DNA testing, για διάφορες περιπτώσεις ιστορικού εξετάσεων (Austin <i>et al.</i> , 2010).....	256
<b>Εικόνα 6.1</b> Παράδειγμα κατευθυνόμενου γράφου της μεθόδου Schulze.....	305
<b>Εικόνα 8.1</b> Μπεϋζιανό Δίκτυο το οποίο μοντελοποιεί τις υπό συνθήκη εξαρτήσεις για ένα παράδειγμα που αφορά καπνιστές (S), τάση ανάπτυξης καρκίνου (C) και καρδιοπάθειας (H), μαζί με μεταβλητές που αφορούν διαγνωστικά τεστ καρδιοπάθειας (H1, H2) και καρκίνου (C1, C2).....	367
<b>Εικόνα 8.2</b> Παραδείγματα Μπεϋζιανών Δικτύων που λειτουργούν ως ταξινομητές. (α) Δίκτυο αφελούς Μπεϋζιανού ταξινομητή. (β) Μπεϋζιανό Δίκτυο τύπου TAN. Ο κόμβος C υποδηλώνει τη μεταβλητή στόχο του προβλήματος ταξινόμησης, ενώ οι υπόλοιποι κόμβοι αντιστοιχούν στα χαρακτηριστικά.....	369
<b>Εικόνα 8.3</b> Ταξινόμηση με τον αλγόριθμο Τυχαίων Δασών .....	379

<b>Εικόνα 9.1</b> Απεικόνιση των περιθώριων κατανομών πιθανοτήτων των μεταβλητών του Μπεϋζιανού δικτύου (περιθώριες κατανομές υπό μελέτη πληθυσμού) .....	400
<b>Εικόνα 9.2</b> Απεικόνιση των κατανομών των μεταβλητών του Μπεϋζιανού δικτύου δεδομένου θετικού HR-HPV DNA (κατανομές πληθυσμού θετικού HR-HPV DNA) .....	402
<b>Εικόνα 9.3</b> Απεικόνιση των κατανομών των μεταβλητών του Μπεϋζιανού δικτύου δεδομένου αρνητικού HR-HPV DNA (κατανομές πληθυσμού αρνητικού HR-HPV DNA) .....	402
<b>Εικόνα 9.4</b> Απεικόνιση των κατανομών των μεταβλητών του Μπεϋζιανού δικτύου δεδομένων θετικού HR-HPV DNA και ταυτόχρονα αρνητικού HR-HPV mRNA (FLOW) .....	403
<b>Εικόνα 10.1</b> Παραδείγματα διασταύρωσης: (α) διασταύρωση ενός σημείου, (β) ομοιόμορφη διασταύρωση.....	441
<b>Εικόνα 10.2</b> Παραδείγματα μετάλλαξης: (α) bit-flip μετάλλαξη, (β) ομοιόμορφη μετάλλαξη .....	443
<b>Εικόνα 10.3</b> Χρωμόσωμα που αποτελείται από τρία τμήματα, με το πρώτο να εκφράζει την παράμετρο $C$ ενός RBF SVM, το δεύτερο την παράμετρο $\gamma$ του SVM και το τρίτο ένα υποσύνολο χαρακτηριστικών (Chen <i>et al.</i> , 2016) .....	448
<b>Εικόνα 10.4</b> Βασική δομή χρωμοσώματος Μήτρας Γενετικών Αλγορίθμων (Μήτρα ΓΑ) .....	451
<b>Εικόνα 10.5</b> Παράδειγμα δυαδικής κωδικοποίησης του χρωμοσώματος Μήτρας ΓΑ ....	451
<b>Εικόνα 10.6</b> Παράδειγμα υβριδικής κωδικοποίησης του χρωμοσώματος Μήτρας ΓΑ. Το γονίδιο της παραμέτρου $p1$ έχει κωδικοποίηση δεκαδικού αριθμού, το γονίδιο της παραμέτρου $p2$ έχει κωδικοποίηση ακέραιου αριθμού, ενώ τα γονίδια του τμήματος χαρακτηριστικών έχουν κωδικοποίηση τιμής.....	451
<b>Εικόνα 10.7</b> Τμηματική διασταύρωση ενός σημείου. Ο τελεστής της διασταύρωσης εφαρμόζεται την ίδια στιγμή ξεχωριστά σε κάθε ένα τμήμα του χρωμοσώματος, σαν αυτό να ήταν ένα ξεχωριστό χρωμόσωμα .....	453
<b>Εικόνα 10.8</b> Παράδειγμα τμηματικής διασταύρωσης. Περίπτωση διαφορετικών τεχνικών διασταύρωσης ανά τμήμα. Στο πρώτο τμήμα εφαρμόζεται αριθμητική διασταύρωση, στο δεύτερο PCX και στο τρίτο διασταύρωση ενός σημείου.....	453
<b>Εικόνα 10.9</b> Ομοιόμορφη τμηματική μετάλλαξη. Ο τελεστής της μετάλλαξης εφαρμόζεται την ίδια στιγμή ξεχωριστά σε κάθε ένα τμήμα του χρωμοσώματος, σαν αυτό να ήταν ένα ξεχωριστό χρωμόσωμα.....	454
<b>Εικόνα 10.10</b> Μήτρα ΓΑ για ορισμένους ταξινομητές .....	454
<b>Εικόνα 13.1</b> Αρχιτεκτονική πληροφοριακού συστήματος CxCaDSS.....	500

<b>Εικόνα 13.2</b> Αρχική σελίδα (homepage) πληροφοριακού συστήματος CxCaDSS.....	507
<b>Εικόνα 13.3</b> Είσοδος χρήστη στο σύστημα .....	507
<b>Εικόνα 13.4</b> Καταχώρηση στοιχείων ασθενούς και ιατρικού ιστορικού της .....	508
<b>Εικόνα 13.5</b> Ευρετήριο ασθενών .....	508
<b>Εικόνα 13.6</b> Καταχώρηση των αποτελεσμάτων των διαγνωστικών εξετάσεων για ένα περιστατικό και εξαγωγή αποτελεσμάτων από τα ευφυή μοντέλα.....	509
<b>Εικόνα 13.7</b> Προβολή ιστορικού σειρών εξετάσεων για μια ασθενή.....	510



## Κατάλογος Γραφημάτων

<b>Γράφημα 2.1</b> Σύγκριση των δέκα συχνότερων καρκίνων στο γυναικείο πληθυσμό σε παγκόσμιο επίπεδο, στις αναπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες (εκτιμήσεις για το 2012) (ICO HPV Information Centre, 2016c) .....	53
<b>Γράφημα 2.2</b> Σύγκριση των δέκα συχνότερων καρκίνων στο γυναικείο πληθυσμό ηλικίας 15-44 ετών σε παγκόσμιο επίπεδο, στις αναπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες (εκτιμήσεις για το 2012) (ICO HPV Information Centre, 2016c) .....	54
<b>Γράφημα 2.3</b> Σταθμισμένη κατά ηλικία συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε παγκόσμιο επίπεδο και στις πέντε ηπείρους (εκτιμήσεις για το 2012) (ICO HPV Information Centre, 2016c).....	54
<b>Γράφημα 2.4</b> Σύγκριση της θνησιμότητας των δέκα συχνότερων καρκίνων στο γυναικείο πληθυσμό σε παγκόσμιο επίπεδο, στις αναπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες (εκτιμήσεις για το 2012) (ICO HPV Information Centre, 2016c) .....	55
<b>Γράφημα 2.5</b> Σύγκριση της θνησιμότητας των δέκα συχνότερων καρκίνων στο γυναικείο πληθυσμό ηλικίας 15-44 ετών σε παγκόσμιο επίπεδο, στις αναπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες (εκτιμήσεις για το 2012) (ICO HPV Information Centre, 2016c).....	55
<b>Γράφημα 2.6</b> Σχέση μεταξύ της ηλικίας των γυναικών και της συχνότητας εμφάνισης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στην Ευρώπη και στις περιοχές της (για το έτος 2012) (ICO HPV Information Centre, 2016a) .....	60
<b>Γράφημα 2.7</b> Ετήσια συχνότητα εμφάνισης (ανά 100,000 γυναίκες) του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και άλλων καρκίνων στον Ελληνικό γυναικείο πληθυσμό (εκτιμήσεις για το 2012) (ICO HPV Information Centre, 2016b) .....	62
<b>Γράφημα 2.8</b> Ετήσια συχνότητα εμφάνισης (ανά 100,000 γυναίκες) του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και άλλων καρκίνων σε γυναίκες ηλικίας 15-44 ετών στην Ελλάδα (εκτιμήσεις για το 2012) (ICO HPV Information Centre, 2016b).....	62
<b>Γράφημα 2.9</b> Ετήσιες συχνότητες εμφάνισης και ετήσιο πλήθος νέων περιστατικών καρκίνου του τραχήλου της μήτρας ανά ηλικία στην Ελλάδα (εκτιμήσεις για το 2012) (ICO HPV Information Centre, 2016b) .....	63
<b>Γράφημα 2.10</b> Ταξινόμηση τραχηλικών ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών και καρκινωμάτων .....	76
<b>Γράφημα 2.11</b> Επιπολασμός του ιού HPV ανά ηλικιακές ομάδες, στο γυναικείο πληθυσμό με φυσιολογική κυτταρολογία, στον κόσμο και σε διάφορες περιοχές του (ICO HPV Information Centre, 2016c).....	98

<b>Γράφημα 2.12</b> Επιπολασμός των δέκα συχνότερων HPV τύπων υψηλού κινδύνου σε γυναίκες με φυσιολογική κυτταρολογία (Normal cytology), χαμηλού βαθμού αλλοιώσεων (Low-grade lesions), υψηλού βαθμού αλλοιώσεων (High-grade lesions) και καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (Cervical Cancer), σε παγκόσμιο επίπεδο, στις αναπτυγμένες και στις αναπτυσσόμενες περιοχές (ICO HPV Information Centre, 2016c) .....	102
<b>Γράφημα 2.13</b> Επιπολασμός των δέκα συχνότερων HPV τύπων υψηλού κινδύνου σε γυναίκες στην Ελλάδα, με φυσιολογική κυτταρολογία (Normal cytology), χαμηλού βαθμού αλλοιώσεων (Low-grade lesions), υψηλού βαθμού αλλοιώσεων (High-grade lesions) και καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (Cervical Cancer) (ICO HPV Information Centre, 2016b) .....	104
<b>Γράφημα 5.1</b> Ιστολογικά αποτελέσματα των περιστατικών με κυτταρολογία ASCUS..	275
<b>Γράφημα 5.2</b> Ιστολογικά αποτελέσματα των περιστατικών με κυτταρολογία LSIL .....	275
<b>Γράφημα 5.3</b> Ιστολογικά αποτελέσματα των περιστατικών με κυτταρολογία HSIL.....	276
<b>Γράφημα 5.4</b> Ποσοστό θετικών αποτελεσμάτων των υπό μελέτη μοριακών δοκιμασιών και βιοδεικτών ανά ιστολογική κατηγορία .....	278
<b>Γράφημα 5.5</b> Ποσοστό αρνητικών αποτελεσμάτων των υπό μελέτη μοριακών δοκιμασιών και βιοδεικτών ανά ιστολογική κατηγορία .....	279
<b>Γράφημα 5.6</b> Ποσοστό των CIN1- και CIN2+ στα θετικά αποτελέσματα των υπό μελέτη μοριακών δοκιμασιών και βιοδεικτών (όλος ο πληθυσμός).....	281
<b>Γράφημα 5.7</b> Ποσοστό των CIN1- και CIN2+ στα θετικά αποτελέσματα των υπό μελέτη μοριακών δοκιμασιών και βιοδεικτών (στον πληθυσμό με κυτταρολογία ASCUS+) .....	282
<b>Γράφημα 5.8</b> Ευαισθησία, Ειδικότητα και Θετική Προγνωστική Αξία (PPV) των διαφόρων δοκιμασιών και δεικτών για την ανίχνευση CIN2+ στον υπό μελέτη πληθυσμό (πληθυσμός παραπομπής σε κολποσκόπηση, 740 περιστατικά, Πίνακας 5.1) .....	286
<b>Γράφημα 9.1</b> Διακύμανση της PPV κάθε δοκιμασίας στην ανίχνευση CIN2+ .....	421
<b>Γράφημα 9.2</b> Διακύμανση της cNPV κάθε δοκιμασίας στην ανίχνευση CIN2+ .....	422
<b>Γράφημα 10.1</b> Απόδοση MCC των βέλτιστων ταξινομητών για κάθε διαφορετικό μήκος υποσυνόλου χαρακτηριστικών. ....	469
<b>Γράφημα 10.2</b> Ακρίβεια % των βέλτιστων ταξινομητών για κάθε διαφορετικό μήκος υποσυνόλου χαρακτηριστικών. ....	470
<b>Γράφημα 10.3</b> Ευαισθησία % των βέλτιστων ταξινομητών για κάθε διαφορετικό μήκος υποσυνόλου χαρακτηριστικών. ....	471
<b>Γράφημα 10.4</b> Ειδικότητα % των βέλτιστων ταξινομητών για κάθε διαφορετικό μήκος υποσυνόλου χαρακτηριστικών. ....	472

<b>Γράφημα 10.5</b> Θετική Προγνωστική Αξία (PPV) % των βέλτιστων ταξινομητών για κάθε διαφορετικό μήκος υποσυνόλου χαρακτηριστικών. ....	473
<b>Γράφημα 10.6</b> Αρνητική Προγνωστική Αξία (NPV) % των βέλτιστων ταξινομητών για κάθε διαφορετικό μήκος υποσυνόλου χαρακτηριστικών. ....	474

## Κατάλογος Σχημάτων

<b>Σχήμα 5.1</b> Η χρήση του HPV DNA testing στη διαλογή περιστατικών με κυτταρολογία ASCUS+ έχει την ίδια αποτελεσματικότητα με τη ρίψη ενός νομίσματος.....	280
<b>Σχήμα 7.1</b> Ένα-προς-ένα στρατηγική επιλογής χαρακτηριστικών .....	326
<b>Σχήμα 7.2</b> Αρχιτεκτονική του ευφυούς συστήματος υποστήριξης κλινικής απόφασης με βάση Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα PNN και MLP (CDSS.ANNs).....	330
<b>Σχήμα 7.3</b> Αρχιτεκτονική Πιθανοτικού Νευρωνικού Δικτύου (PNN).....	331
<b>Σχήμα 7.4</b> Αρχιτεκτονική Πολυεπίπεδου Αντίληπτρου Πρόσθιας Τροφοδότησης (MLP) .....	334
<b>Σχήμα 8.1</b> Παράδειγμα ενός Μπεϋζιανού γράφου.....	363
<b>Σχήμα 8.2</b> Μπεϋζιανό Δίκτυο για την εκτίμηση του κινδύνου παρουσίας προκαρκινικών αλλοιώσεων και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας .....	376
<b>Σχήμα 8.3</b> Αρχιτεκτονική Ευφυούς Συστήματος Συνόλου Σταθμισμένων Τυχαίων Δασών .....	382
<b>Σχήμα 8.4</b> Αρχιτεκτονική Τροποποιημένου Ευφυούς Συστήματος Συνόλου Σταθμισμένων Τυχαίων Δασών για την εξαγωγή συμπερασμάτων σε περίπτωση μη διαθέσιμου Παπ τεστ .....	384
<b>Σχήμα 9.1</b> Μπεϋζιανό Δίκτυο για την εκτίμηση του κινδύνου ύπαρξης προκαρκινικών αλλοιώσεων και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (βλ. ενότητα 8.3).....	393
<b>Σχήμα 10.1</b> Διάγραμμα ροής πλαισίου ΜΓΑ.....	467



## Κατάλογος Πινάκων

<b>Πίνακας 2.1</b> Εκτιμήσεις περιστατικών, θνησιμότητας και επιπολασμού για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας για το έτος 2012 σε παγκόσμιο επίπεδο (World Health Organization, 2015) .....	56
<b>Πίνακας 2.2</b> Εκτιμήσεις περιστατικών, θνησιμότητας και επιπολασμού στην 5ετία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στην Ευρώπη (εκτιμήσεις για το 2012) (International Agency for Research on Cancer, 2012) .....	58
<b>Πίνακας 2.3</b> Σταδιοποίηση καρκίνου του τραχήλου της μήτρας κατά FIGO (Sellors & Sankaranarayanan, 2003) .....	77
<b>Πίνακας 2.4</b> Γονίδια του ιού HPV και αντίστοιχες λειτουργίες τους.....	81
<b>Πίνακας 2.5</b> Αντιστοιχία ορισμένων τύπων ιού HPV και εκδηλώσεών τους στον ανθρώπινο οργανισμό (Καρακίτσος, n.d.) .....	92
<b>Πίνακας 2.6</b> Ταξινόμηση των τύπων του HPV κατά zur Hausen (2002).....	93
<b>Πίνακας 2.7</b> Ταξινόμηση των τύπων του HPV κατά Muñoz <i>et al.</i> (2003) .....	94
<b>Πίνακας 2.8</b> Ταξινόμηση των τύπων του HPV με βάση την επιδημιολογική τους συσχέτιση με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα (Schmitt <i>et al.</i> , 2013) .....	94
<b>Πίνακας 2.9</b> Κατάταξη HPV τύπων υψηλού κινδύνου με βάση τη συχνότητα εμφάνισης τους σε δείγματα διηθητικών καρκινωμάτων (de Sanjose <i>et al.</i> , 2010; Li <i>et al.</i> , 2011; Muñoz <i>et al.</i> , 2004).....	95
<b>Πίνακας 3.1</b> Οι πιο διαδεδομένες και ευρέως χρησιμοποιούμενες εμπορικές δοκιμασίες για την ανίχνευση και γονοτύπωση του HPV .....	162
<b>Πίνακας 3.2</b> Πίνακας μελετών σχετικά με την απόδοση των διαγνωστικών δοκιμασιών στον πληθυσμιακό έλεγχο (screening) .....	209
<b>Πίνακας 3.3</b> Πίνακας μετα-αναλύσεων σχετικά με την απόδοση των διαγνωστικών δοκιμασιών στον πληθυσμιακό έλεγχο (screening).....	216
<b>Πίνακας 3.4</b> Πίνακας μελετών σχετικά με την απόδοση των διαγνωστικών δοκιμασιών για τη διαλογή των ASCUS+ ή των HPV DNA+ (triage) .....	217
<b>Πίνακας 3.5</b> Πίνακας μετα-αναλύσεων σχετικά με την απόδοση των διαγνωστικών δοκιμασιών για τη διαλογή των ASCUS+ ή των HPV DNA+ (triage) .....	222
<b>Πίνακας 3.6</b> Πίνακας μελετών σχετικά με την απόδοση των διαγνωστικών δοκιμασιών στην παρακολούθηση μετά τη θεραπεία .....	225
<b>Πίνακας 3.7</b> Πίνακας μετα-αναλύσεων σχετικά με την απόδοση των διαγνωστικών δοκιμασιών στην παρακολούθηση μετά τη θεραπεία.....	226

<b>Πίνακας 3.8</b> Πίνακας μελετών σχετικά με την απόδοση των διαγνωστικών δοκιμασιών στον προληπτικό έλεγχο γενικά (μελέτες που δεν ανήκουν αποκλειστικά στο screening, στο triage ή στην παρακολούθηση μετά τη θεραπεία).....	228
<b>Πίνακας 5.1</b> Υπό μελέτη πληθυσμός. Σχέση μεταξύ κυτταρολογίας και ιστολογίας των περιστατικών της βάσης δεδομένων.....	268
<b>Πίνακας 5.2</b> Σύντομη ονομασία των μοριακών εξετάσεων και βιοδεικτών.....	270
<b>Πίνακας 5.3</b> Μεταβλητές που προκύπτουν από τις διαγνωστικές εξετάσεις και χαρακτηρίζουν κάθε ασθενή (Μεταβλητές Διανύσματος Χαρακτηριστικών).....	271
<b>Πίνακας 5.4</b> Ορισμός θετικότητας των διαφόρων δοκιμασιών και δεικτών.....	284
<b>Πίνακας 5.5</b> Διαγνωστική απόδοση ιατρικών εξετάσεων και βιοδεικτών για την ανίχνευση CIN2+ στον υπό μελέτη πληθυσμό.....	285
<b>Πίνακας 5.6</b> Απόδοση συνδυασμού “OR” δύο δοκιμασιών για τον εντοπισμό CIN2+ ..	288
<b>Πίνακας 5.7</b> Απόδοση συνδυασμού “OR” τριών ή παραπάνω δοκιμασιών για τον εντοπισμό CIN2+ ..	289
<b>Πίνακας 5.8</b> Απόδοση συνδυασμού “AND” δύο δοκιμασιών για τον εντοπισμό CIN2+ ..	290
<b>Πίνακας 5.9</b> Απόδοση συνδυασμού “AND” τριών ή παραπάνω δοκιμασιών για τον εντοπισμό CIN2+.....	291
<b>Πίνακας 6.1</b> Επιμέρους λίστες κατάταξης των ιατρικών εξετάσεων και βιοδεικτών ως προς την αποτελεσματικότητα/σημαντικότητα τους στην ανίχνευση και συσχέτιση CIN2+ βλαβών (ξεχωριστά για κάθε μια από τις τεχνικές κατάταξης).....	306
<b>Πίνακας 6.2</b> Κατάταξη των ιατρικών εξετάσεων και βιοδεικτών σύμφωνα με την αποτελεσματικότητα/σημαντικότητα τους στην ανίχνευση και συσχέτιση CIN2+ βλαβών, με βάση την παρουσιαζόμενη μεθοδολογία Συλλογικής Κατάταξης Χαρακτηριστικών.....	310
<b>Πίνακας 6.3</b> Κατάταξη των HPV τύπων σύμφωνα με τη συσχέτιση τους με CIN2+ βλάβες.....	312
<b>Πίνακας 6.4</b> Σειρά επιλογής δοκιμασιών για τη βέλτιστη διαλογή περιστατικών με παθολογική κυτταρολογία (για ανίχνευση CIN2+).....	313
<b>Πίνακας 6.5</b> Σειρά επιλογής δοκιμασιών για τη βέλτιστη διαλογή θετικών HR-HPV DNA περιστατικών (για ανίχνευση CIN2+).....	314
<b>Πίνακας 7.1</b> Κατανομή περιστατικών του συνόλου δεδομένων.....	327
<b>Πίνακας 7.2</b> Προσέγγιση ενός ταξινομητή. Ακρίβεια ταξινόμησης στις τέσσερις κλάσεις.....	340
<b>Πίνακας 7.3</b> Σύνολο εκπαίδευσης του PNN.....	341
<b>Πίνακας 7.4</b> Σύνολο επικύρωσης του PNN.....	341
<b>Πίνακας 7.5</b> Σύνολο ελέγχου του PNN.....	341

<b>Πίνακας 7.6</b> Πίνακας Σύγκρισης που προκύπτει από τη δοκιμή του PNN στο σύνολο εκπαίδευσης .....	342
<b>Πίνακας 7.7</b> Πίνακας Σύγκρισης που προκύπτει από τη δοκιμή του PNN στο σύνολο επικύρωσης .....	342
<b>Πίνακας 7.8</b> Πίνακας Σύγκρισης που προκύπτει από τη δοκιμή του PNN στο σύνολο ελέγχου .....	343
<b>Πίνακας 7.9</b> Διαγνωστική ακρίβεια του Παπ τεστ και του δικτύου PNN, για όλα τα περιστατικά εξαιρουμένου αυτών με κυτταρολογία ASCUS.....	343
<b>Πίνακας 7.10</b> Σύνολα εκπαίδευσης, επικύρωσης και ελέγχου που χρησιμοποιήθηκαν για τα δίκτυα MLPs (περιστατικά με ASCUS κυτταρολογία) .....	344
<b>Πίνακας 7.11</b> Πίνακας Σύγκρισης που προκύπτει από τη δοκιμή του MLP στο σύνολο εκπαίδευσης (περιστατικά με ASCUS κυτταρολογία) .....	345
<b>Πίνακας 7.12</b> Πίνακας Σύγκρισης που προκύπτει από τη δοκιμή του MLP στο σύνολο επικύρωσης (περιστατικά με ASCUS κυτταρολογία) .....	345
<b>Πίνακας 7.13</b> Πίνακας Σύγκρισης που προκύπτει από τη δοκιμή του MLP στο σύνολο ελέγχου (περιστατικά με ASCUS κυτταρολογία).....	345
<b>Πίνακας 7.14</b> Σύγκριση της απόδοσης του συστήματος υποστήριξης απόφασης TNΔ και των ιατρικών εξετάσεων και βιοδεικτών στην ανίχνευση CIN2+ .....	347
<b>Πίνακας 8.1</b> Σύνολο εκπαίδευσης του Μπεϋζιανού Δικτύου.....	371
<b>Πίνακας 8.2</b> Σύνολο ελέγχου του Μπεϋζιανού Δικτύου .....	371
<b>Πίνακας 8.3</b> Πίνακας Σύγκρισης που προκύπτει από τη δοκιμή του Μπεϋζιανού Δικτύου στο σύνολο ελέγχου .....	377
<b>Πίνακας 8.4</b> Ταξινόμηση περιστατικών του συνόλου ελέγχου με κυτταρολογία ASCUS .....	377
<b>Πίνακας 8.5</b> Εκτιμήσεις Κινδύνου του Μπεϋζιανού Δικτύου για 7 περιστατικά .....	378
<b>Πίνακας 8.6</b> Σύνολο εκπαίδευσης των WRFs .....	383
<b>Πίνακας 8.7</b> Σύνολο ελέγχου των WRFs .....	384
<b>Πίνακας 8.8</b> Πίνακας Σύγκρισης που προκύπτει από τη δοκιμή του Συστήματος Συνόλου Τυχαίων Δασών στο σύνολο ελέγχου .....	385
<b>Πίνακας 8.9</b> Σύγκριση της απόδοσης του συστήματος υποστήριξης απόφασης Τυχαίων Δασών και των ιατρικών εξετάσεων και βιοδεικτών στην ανίχνευση CIN2+ .....	386
<b>Πίνακας 8.10</b> Εκτιμήσεις Κινδύνου του Ευφυούς Συστήματος CDSS.WRFs για 8 περιστατικά .....	387
<b>Πίνακας 9.1</b> Σύμφωνα και ασύμφωνα αποτελέσματα και συντελεστές συμφωνίας Κάππα του Cohen των μοριακών εξετάσεων και βιοδεικτών, για τα περιστατικά με κυτταρολογία ASCUS+ .....	397

<b>Πίνακας 9.2</b> Εκ των υστέρων πιθανότητες των ιστολογικών κατηγοριών εξαγόμενες από το Μπεϋζιανό δίκτυο για διάφορα σενάρια διαλογής των ASCUS .....	404
<b>Πίνακας 9.3</b> Εκ των υστέρων πιθανότητες των ιστολογικών κατηγοριών εξαγόμενες από το Μπεϋζιανό δίκτυο για διάφορα σενάρια διαλογής των LSIL.....	405
<b>Πίνακας 9.4</b> Εκ των υστέρων πιθανότητες των ιστολογικών κατηγοριών εξαγόμενες από το Μπεϋζιανό δίκτυο για διάφορα σενάρια με HSIL κυτταρολογία.....	406
<b>Πίνακας 9.5</b> Εκ των υστέρων πιθανότητες για CIN1- και CIN2+ εξαγόμενες από το Μπεϋζιανό δίκτυο για διάφορα σενάρια διαλογής των HR-HPV DNA+ (στην περίπτωση που δεν υπάρχει διαθέσιμη η κυτταρολογία) .....	407
<b>Πίνακας 9.6</b> Εκ των υστέρων πιθανότητες των κλάσεων (CIN1- / CIN2+) για διάφορους συνδυασμούς των δοκιμασιών (μοριακών εξετάσεων και βιοδεικτών) .....	419
<b>Πίνακας 9.7</b> Μέση τιμή και μέτρα απόκλισης (%) της PPV κάθε δοκιμασίας στην ανίχνευση CIN2+ .....	421
<b>Πίνακας 9.8</b> Μέση τιμή και μέτρα απόκλισης (%) της cNPV κάθε δοκιμασίας στην ανίχνευση CIN2+.....	422
<b>Πίνακας 10.1</b> Εννοιολογική σημασία όρων Γενετικών Αλγορίθμων σε αντιστοιχία με τη βιολογική τους σημασία .....	434
<b>Πίνακας 10.2</b> Παραδείγματα κωδικοποίησης χρωμοσώματος.....	436
<b>Πίνακας 10.3</b> Χαρακτηριστικά μητρών ΜΓΑ που κατασκευάστηκαν .....	456
<b>Πίνακας 10.4</b> Παράμετροι Γενετικού Αλγορίθμου .....	462
<b>Πίνακας 10.5</b> Βέλτιστα μοντέλα για κάθε μήτρα ΜΓΑ και η απόδοση τους .....	475
<b>Πίνακας 10.6</b> Βέλτιστο υποσύνολο χαρακτηριστικών για τον ταξινομητή WRF .....	476
<b>Πίνακας 11.1</b> Σχέση μεταξύ κυτταρολογίας και ιστολογίας των περιστατικών της βάσης επικύρωσης (πληθυσμός επικύρωσης) .....	482
<b>Πίνακας 11.2</b> Πλήθος περιστατικών από το σύνολο των 3572 για τα οποία υπήρχε έγκυρο αποτέλεσμα για τις μοριακές εξετάσεις και τους βιοδείκτες.....	482
<b>Πίνακας 11.3</b> Απόδοση των διαγνωστικών εξετάσεων και του τελικού ευφυούς υπολογιστικού μοντέλου για την ανίχνευση CIN2+ στον πληθυσμό επικύρωσης. Χρήση των 1997 περιστατικών της βάσης επικύρωσης με πλήρες σετ εξετάσεων .	484
<b>Πίνακας 11.4</b> Απόδοση των διαγνωστικών εξετάσεων και του τελικού ευφυούς υπολογιστικού μοντέλου για την ανίχνευση CIN2+ στον πληθυσμό επικύρωσης. Χρήση του συνόλου των περιστατικών της βάσης επικύρωσης, ήτοι 3572 περιστατικά .....	484
<b>Πίνακας 12.1</b> Σχέση μεταξύ κυτταρολογίας και ιστολογίας των περιστατικών της βάσης δεδομένων (πληθυσμός lifestyle) .....	488

<b>Πίνακας 12.2</b> Απόδοση ιατρικών εξετάσεων, βιοδεικτών και μοντέλων NB στην ανίχνευση CIN2+ (πληθυσμός lifestyle) .....	490
<b>Πίνακας 12.3</b> Απόδοση διαφόρων συνδυαστικών σχημάτων “or” κυτταρολογίας και HPV DNA όσον αφορά στον εντοπισμό περιστατικών CIN2+ (πληθυσμός lifestyle) .....	491
<b>Πίνακας 12.4</b> Απόδοση διαφόρων συνδυαστικών σχημάτων “and” κυτταρολογίας και HPV DNA όσον αφορά στον εντοπισμό περιστατικών CIN2+ (πληθυσμός lifestyle) .....	492
<b>Πίνακας 13.1</b> Δομή πίνακα MWArray για την αποστολή των δεδομένων στα ευφυή μοντέλα .....	505
<b>Πίνακας 13.2</b> Δομή πίνακα εξόδου των ευφυσών μοντέλων (περίπτωση ευφυσού μοντέλου για το πολυκατηγορικό πρόβλημα ταξινόμησης) .....	505
<b>Πίνακας 13.3</b> Κωδικοποίηση του αποτελέσματος του Παπ τεστ στους πίνακες MWArrays .....	505
<b>Πίνακας 13.4</b> Κωδικοποίηση των αποτελεσμάτων των μοριακών εξετάσεων στους πίνακες MWArrays .....	506
<b>Πίνακας 13.5</b> Κωδικοποίηση του αποτελέσματος ταξινόμησης των ευφυσών μοντέλων στους πίνακες MWArrays στην περίπτωση πολυκατηγορικού προβλήματος .....	506
<b>Πίνακας 13.6</b> Κωδικοποίηση του αποτελέσματος ταξινόμησης των ευφυσών μοντέλων στους πίνακες MWArrays στην περίπτωση δυαδικού προβλήματος.....	506



## Συντομογραφίες

Adeno-Ca ή ADC	Adenocarcinoma
AGC	Atypical Glandular Cells
AIS	Adenocarcinoma in situ
ANN	Artificial Neural Network
ASC	Atypical Squamous Cells
ASC-H	Atypical Squamous Cells which cannot exclude High-grade SIL
ASCUS	Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance
ASCUS+	ASCUS or worse
AUC	Area Under Curve
CAD	Computer Aided Diagnosis
CART	Classification and Regression Trees
CDSS	Clinical Decision Support System
CDSS.ANNs	Clinical Decision Support System based on Artificial Neural Networks
CDSS.WRFs	Clinical Decision Support System based on Weighted Random Forests
CIN	Cervical Intraepithelial Neoplasia
CIN1	Cervical Intraepithelial Neoplasia grade I
CIN1-	CIN1 or negative
CIN2/3	Cervical Intraepithelial Neoplasia grade II or III
CIN2+	CIN2 or worse
CIS	Carcinoma in situ
cNPV	complement of NPV
CP	Conventional Pap test

CxCa	Cervical Cancer
CxCaDSS	Cervical Cancer Decision Support System
FISH	Fluorescent in situ Hybridization
FLOW (test)	HR-HPV E6/E7 mRNA test with Flow-FISH (HPV OncoTect™ E6/E7 mRNA kit, IncellDx, CA, U.S.A.)
FR	Feature Ranking
FS	Feature Selection
HC2	Hybrid Capture II
HPV	Human Papillomavirus
HR	High Risk
HSIL	High-grade Squamous Intraepithelial Lesion
IARC	International Agency for Research on Cancer
k-NN	k-Nearest Neighbors classifier
LBC	Liquid Based Cytology
LEEP	Loop Electrosurgical Excision Procedure
LLETZ	Large Loop Excision of the Transformation Zone
LR	Low Risk
LSIL	Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion
MCC	Matthews Correlation Coefficient
MLP	MultiLayer Perceptron Network
mRMR	Minimum Redundancy Maximum Relevance
NASBA (technique)	Nucleic Acid Sequence-based Amplification
NASBA (test)	HPV E6/E7 mRNA 5-type Genotyping test with NASBA (NucliSENS EasyQ® HPV v1.1, BioMerieux, France)
NB	Naïve Bayes
NPV	Negative Predictive Value



oob	out-of-bag
PCR	Polymerase Chain Reaction
PNN	Probabilistic Neural Network
PPV	Positive Predictive Value
RBF	Radial Basis Function Network
RF	Random Forest
ROC	Receiver Operating Characteristic curve
SCC	Squamous Cell Carcinoma
SIL	Squamous Intraepithelial Lesion
SSD	Schwartz Sequential Dropping
SVM	Support Vector Machines
TBS	The Bethesda System
VHR	Very High Risk
VIA	Visual Inspection with acetic Acid
VILI	Visual Inspection with Lugol's Iodine
WHO	World Health Organization
WNL	Within Normal Limits
WRF	Weighted Random Forest
ΓΑ	Γενετικός Αλγόριθμος
ΜΓΑ	Μήτρα Γενετικών Αλγορίθμων
ΤΝΔ	Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα



# 1

## Εισαγωγή

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ο δεύτερος συχνότερος καρκίνος παγκοσμίως στις γυναίκες μεταξύ 15 και 44 ετών και η τρίτη συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο μετά τον καρκίνο του μαστού και του πνεύμονα. Η συγκεκριμένη μορφή καρκίνου προκαλείται από τη λοίμωξη με τύπους υψηλού κινδύνου του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (Human Papillomavirus, HPV), που θεωρείται σήμερα η συχνότερη σεξουαλικά μεταδιδόμενη λοίμωξη σε παγκόσμιο επίπεδο. Ωστόσο, στο 90% των περιπτώσεων, η HPV λοίμωξη υποστρέφει αυτόματα.

Αν και το τεστ Παπανικολάου (Παπ τεστ) θεωρείται εδώ και 60 χρόνια ως το πλέον αξιόλογο μέσο στην πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, η αξιολόγηση των κολποτραχηλικών επιχρισμάτων είναι μία εργασία που απαιτεί κόπο, επηρεάζεται από τον υποκειμενικό παράγοντα και είναι αντικείμενο διαγνωστικού λάθους. Ως αποτέλεσμα, πολλές περιπτώσεις καρκίνου του τραχήλου της μήτρας οφείλονται σε υποεκτίμηση των αλλοιώσεων που παρατηρούνται στην κυτταρολογική εξέταση. Επιπλέον, οι γυναίκες που έχουν ένα μη φυσιολογικό αποτέλεσμα του τεστ Παπανικολάου συχνά απογοητεύονται και δεν συμμορφώνονται με τις ακόλουθες προσκλήσεις για συμπληρωματικές εξετάσεις.

Σήμερα διαθέτουμε ποικίλες καινοτόμες μοριακές τεχνικές και βιοδείκτες για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, όπως τεχνικές σχετικά με τον αιτιολογικό παράγοντα της νόσου (HPV DNA testing), τεχνικές σχετικά με την πιθανή βιολογική συμπεριφορά (έκφραση mRNA E6/E7 περιοχών HPV ιών υψηλού κινδύνου), καθώς και

ανοσοκυτταροχημικές τεχνικές (όπως η υπερέκφραση της p16). Οι νέες αυτές τεχνικές στοχεύουν στη βελτίωση της δευτερογενούς πρόληψης, είτε αντικαθιστώντας το Παπ τεστ, είτε λειτουργώντας επιβοηθητικά για την υποστήριξη της διάγνωσης. Ωστόσο, κάθε μια από τις μεθόδους παρουσιάζει τη δική της απόδοση, τα δικά της πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Όπως προκύπτει από την ανάλυση πολλών δημοσιευμένων εργασιών, η απόδοση των υπό μελέτη τεχνικών διαφέρει σε σημαντικό βαθμό, επηρεαζόμενη από την επίπτωση της νόσου και τον επιπολασμό της HPV λοίμωξης στο υπό ανάλυση πληθυσμιακό δείγμα. Οι διαθέσιμες εξετάσεις πάσχουν από το φαινόμενο της χαμηλής ειδικότητας όταν παρουσιάζουν υψηλή ευαισθησία ή της χαμηλής ευαισθησίας όταν παρουσιάζουν υψηλή ειδικότητα. Επιπλέον, οι προσπάθειες που έχουν γίνει για τον συνδυασμό των αποτελεσμάτων των διαφόρων δοκιμασιών δεν έχουν οδηγήσει μέχρι στιγμής σε επιθυμητά αποτελέσματα, καθώς όπως προκύπτει από διάφορες μελέτες, η αύξηση της ευαισθησίας οδηγεί σε μείωση της ειδικότητας ή το αντίθετο. Σήμερα, αποτελεί κοινή πεποίθηση ότι η μεμονωμένη εφαρμογή των διαθέσιμων δοκιμασιών, ενώ προσφέρει άλλοτε άλλου βαθμού προστασία αγέλης, δεν επιτρέπει τον αξιόπιστο προσδιορισμό κινδύνου σε ατομικό επίπεδο των γυναικών που συμμετέχουν σε πρόγραμμα πληθυσμιακού ελέγχου.

Ως αποτέλεσμα, ακόμα και σήμερα, δεν υπάρχει κοινή συναίνεση για τη βέλτιστη διαχείριση των γυναικών με μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις διαγνωστικές εξετάσεις πληθυσμιακού ελέγχου. Ένα σημαντικό ποσοστό γυναικών που εμφανίζουν χαμηλού βαθμού αλλοιώσεις στην κυτταρολογία (ASCUS ή LSIL), υποθάλπει υψηλόβαθμες τραχηλικές ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες (CIN2 ή CIN3). Αυτές οι γυναίκες βρίσκονται σε πραγματικό κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Η επικρατούσα πρακτική ορίζει ότι τα περιστατικά με χαμηλόβαθμες αλλοιώσεις τίθενται υπό συστηματική παρακολούθηση, καθώς το μεγαλύτερο ποσοστό αυτών υποστρέφει, ενώ μόνο τα περιστατικά με υψηλόβαθμες αλλοιώσεις ή καρκίνο (CIN2+) απαιτούν άμεση θεραπεία. Από την άλλη πλευρά, δεν είναι σπάνιο το φαινόμενο γυναίκες με υψηλόβαθμες αλλοιώσεις στην κυτταρολογία (HSIL) να έχουν στην πραγματικότητα χαμηλόβαθμη τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (CIN1) ή ακόμα και αρνητική ιστολογία. Οι γυναίκες αυτές εκτίθενται στα σωματικά και ψυχολογικά επακόλουθα που προκύπτουν από περιττές κολποσκοπήσεις και θεραπείες.

Σήμερα, οι ευρέως αποδεκτές επιλογές στη διαχείριση των ASCUS και LSIL είναι είτε η άμεση παραπομπή σε κολποσκόπηση, είτε η συστηματική παρακολούθηση με επαναλαμβανόμενα Παπ τεστ. Η πολιτική της άμεσης παραπομπής για κολποσκόπηση μπορεί να οδηγήσει σε υπερφόρτωση των κλινικών κολποσκόπησης, καθώς και σε περιττές θεραπείες λόγω ανεπαίσθητων κολποσκοπικών ευρημάτων. Οι περιττές θεραπείες δεν είναι ελεύθερες κινδύνου, καθώς έχουν συνδεθεί με πλήθος μαιευτικών και αναπαραγωγικών προβλημάτων. Από την άλλη πλευρά, η πολιτική του επαναλαμβανόμενου Παπ τεστ εμπεριέχει τον κίνδυνο να μην εντοπιστεί μια υψηλού βαθμού αλλοίωση (η οποία μπορεί να

οδηγήσει ακόμα και σε καρκίνο), αυξάνει τα ποσοστά μη συμμόρφωσης, αυξάνει το κόστος των οργανωμένων προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου, αυξάνει το ψυχολογικό και κοινωνικό φορτίο των γυναικών και τελικά κλονίζει την αξιοπιστία των οργανωμένων προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου. Σημειώνεται δε, πως το πλήθος των αλλοιώσεων CIN1 κατά μεγάλο ποσοστό υποστρέφει, με αποτέλεσμα, αφενός τα περιστατικά τα οποία δεν κινδυνεύουν με CIN2+ να πρέπει να ακολουθήσουν μια λιγότερο επιθετική πολιτική παρακολούθησης, αφετέρου να κρίνεται ιδιαίτερα αναγκαία η εύρεση και αντιμετώπιση των περιστατικών με κυτταρολογία ASCUS ή LSIL που βρίσκονται σε κίνδυνο παρουσίας CIN2+.

Από τα ανωτέρω γίνεται σαφές πως υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον και ανάγκη για την εύρεση νέων ιατρικών εξετάσεων, βιοδεικτών ή τεχνολογικών συστημάτων για τη βελτίωση της ανίχνευσης τραχηλικών ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών και την υποστήριξη της εξατομικευμένης διαχείρισης γυναικών με παθολογικό screening τραχήλου.

Τα υπολογιστικά συστήματα που έχουν παρουσιαστεί μέχρι σήμερα για τη βελτίωση της ανίχνευσης του καρκίνου τραχήλου της μήτρας, αφορούν αποκλειστικά συστήματα επεξεργασίας ιατρικής εικόνας για την υποβοήθηση της κυτταρολογικής και κολποσκοπικής εξέτασης. Πολύ λίγα συστήματα έχουν παρουσιαστεί που να αντιμετωπίζουν το πρόβλημα με διαφορετικό τρόπο.

Στα πλαίσια των ανωτέρω δεδομένων, η παρούσα διατριβή στοχεύει στην ανάπτυξη ευφών αλγορίθμων και συστημάτων υποστήριξης κλινικής απόφασης για τον συνδυασμό των αποτελεσμάτων των διαφόρων δοκιμασιών που είναι διαθέσιμες για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, προκειμένου στη βελτίωση της εξατομικευμένης διαχείρισης γυναικών με τραχηλικές ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις και στην εκτίμηση του κινδύνου ανάπτυξης υψηλόβαθμων βλαβών και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Σκοπός είναι η παροχή στους κλινικούς ιατρούς προβλέψεων για τη διαγνωστική έκβαση, προκειμένου αφενός να ανιχνευθούν έγκαιρα οι γυναίκες που βρίσκονται σε πραγματικό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου, αφετέρου να αντιμετωπιστούν με τον βέλτιστο τρόπο οι ασθενείς που έχουν μεν αλλοιώσεις αλλά δεν κινδυνεύουν άμεσα.

Το θέμα που διαπραγματεύεται η παρούσα διατριβή είναι απλό στη σύλληψη αλλά δύσκολο στην υλοποίηση. Το ερώτημα που καλούμαστε να απαντήσουμε είναι το εξής: μπορούμε να αυξήσουμε την ευαισθησία και την ειδικότητα των μεθόδων που υπάρχουν σήμερα διαθέσιμες για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας; Βάσει των αποτελεσμάτων της παρούσας διατριβής, η απάντηση είναι πως αυτό είναι εφικτό μέσω του συνδυασμού των αποτελεσμάτων των διαφόρων ιατρικών εξετάσεων με χρήση τεχνικών υπολογιστικής νοημοσύνης και μηχανικής μάθησης.

Στη συνέχεια παρουσιάζεται η διάρθρωση της διατριβής. Η διατριβή χωρίζεται νοητά σε πέντε μέρη. Στο πρώτο μέρος (Κεφάλαια 2, 3, 4 και 5) παρουσιάζεται το ιατρικό πρόβλημα και πραγματοποιείται μια εκτενής βιβλιογραφική ανασκόπηση σχετικά με αυτό.

Το δεύτερο μέρος (Κεφάλαια 6 και 9) αφορά στην εξόρυξη νέας γνώσης επί των συσχετίσεων και της σημαντικότητας των διαθέσιμων εξετάσεων και βιοδεικτών για την ανίχνευση υψηλόβαθμων τραχηλικών βλαβών. Το τρίτο μέρος (Κεφάλαια 7 και 8) αφορά στην ανάπτυξη ευφυών μοντέλων και συστημάτων για τη βελτίωση της ανίχνευσης και του προσδιορισμού ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων τραχήλου της μήτρας. Η διαφορά των κεφαλαίων αυτών με τα επόμενα είναι ότι σε αυτά αντιμετωπίζεται ένα πολυκατηγορικό πρόβλημα ταξινόμησης: η ταξινόμηση των γυναικών σε μια από τις επιμέρους ιστολογικές κατηγορίες. Στόχος είναι η κατασκευή ευφυών μοντέλων τα οποία έχουν τη δυνατότητα να προσδιορίσουν με μεγαλύτερη ακρίβεια την υφιστάμενη κατάσταση κάθε γυναίκας. Επομένως, στα κεφάλαια αυτά δεν εστιάζουμε στην ευαισθησία και ειδικότητα στην ανίχνευση CIN2+, αλλά στον ακριβή προσδιορισμό της κατάστασης του τραχήλου κάθε γυναίκας. Το πρόβλημα της ισορροπίας μεταξύ ευαισθησίας και ειδικότητας αντιμετωπίζεται στο τέταρτο μέρος (Κεφάλαια 10 και 11). Στα κεφάλαια αυτά το πρόβλημα μετατρέπεται σε δυαδικό (CIN1- vs CIN2+) και στόχος είναι η εύρεση του βέλτιστου ευφυούς μοντέλου για την εξισορρόπηση της ευαισθησίας και ειδικότητας στην ανίχνευση CIN2+. Τέλος, το πέμπτο μέρος (Κεφάλαιο 13) αφορά στην κατασκευή ενός διαδικτυακού πληροφοριακού συστήματος, το οποίο ενσωματώνοντας διάφορα ευφυή μοντέλα που αναπτύχθηκαν στα πλαίσια της παρούσας διατριβής, λειτουργεί ως ένα διαδικτυακό ευφύες σύστημα υποστήριξης κλινικής απόφασης για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

Στο Κεφάλαιο 2 γίνεται μια εισαγωγή στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και του κύριου αιτιολογικού παράγοντα του: του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV). Το γεγονός πως ο συγκεκριμένος καρκίνος είναι ιογενής είναι ιδιαίτερα σημαντικό, καθώς αυτό επιτρέπει την πρόληψη του μέσω της ανίχνευσης και παρακολούθησης του ιού HPV. Για τον λόγο αυτό γίνεται μια αναλυτική παρουσίαση του ιού και του ογκογόνου μηχανισμού. Εξαιτίας δε του γεγονότος αυτού, την τελευταία δεκαετία έχουν παρουσιαστεί πληθώρα διαγνωστικών εξετάσεων, οι οποίες μέσω της ανίχνευσης του ιού στοχεύουν στη βελτίωση της πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

Στο Κεφάλαιο 3 παρουσιάζονται αρχικά οι διαγνωστικές εξετάσεις που είναι σήμερα διαθέσιμες για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Στη συνέχεια γίνεται μια εκτενής ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας σχετικά με την απόδοση των εξετάσεων αυτών. Τα αποτελέσματα της ανασκόπησης αυτής είναι πολύ σημαντικά διότι αναδεικνύουν τη σοβαρότητα του προβλήματος: ακόμα και σήμερα, δεν υπάρχει μια ιδανική μέθοδος για τον αποδοτικό πληθυσμιακό έλεγχο και την αποτελεσματική διαχείριση των γυναικών με παθολογικό screening τραχήλου. Κάθε μια από τις διαθέσιμες δοκιμασίες παρουσιάζει τη δική της απόδοση και τα δικά της πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα, ωστόσο καμία δεν μπορεί να θεωρηθεί καλύτερη από τις άλλες. Επομένως, αν και σήμερα διαθέτουμε πλήθος διαφορετικών δοκιμασιών, το πρόβλημα της διαχείρισης των γυναικών με παθολογία τραχήλου παραμένει ιδιαίτερα σοβαρό.

Στο Κεφάλαιο 4 πραγματοποιείται ανασκόπηση των συστημάτων υποστήριξης απόφασης που έχουν παρουσιαστεί μέχρι σήμερα σχετικά με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Όπως παρουσιάζεται εκεί, μέχρι σήμερα πολύ λίγες εργασίες έχουν δημοσιευθεί σχετικά με το θέμα αυτό.

Στο Κεφάλαιο 5 πραγματοποιείται παρουσίαση και ανάλυση των ιατρικών δεδομένων τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για την πραγματοποίηση της παρούσας διατριβής. Τα δεδομένα προήλθαν από τη συμμετοχή και τη συνεργασία ιατρών διαφόρων ειδικοτήτων (γυναικολόγων, κυτταρολόγων, παθολογοανατόμων και μοριακών βιολόγων) και διαφόρων φορέων της ελληνικής ιατρικής κοινότητας. Η συνεισφορά τους υπήρξε καθοριστική για την επιτυχή ολοκλήρωση της έρευνας και της διατριβής, καθώς μέσω αυτών συγκεντρώθηκε και χρησιμοποιήθηκε ένας πολύ μεγάλος πληθυσμός γυναικών. Το βασικό μέρος της διατριβής βασίζεται σε έναν πληθυσμό παραπομπής σε κολποσκόπηση 740 γυναικών, για τις οποίες υπήρχαν διαθέσιμα τα αποτελέσματα των πέντε σημαντικότερων και πιο ευρέως χρησιμοποιούμενων δοκιμασιών για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (ThinPrep Παπ τεστ, HPV DNA full genotyping test, HPV E6/E7 mRNA 5-type genotyping test, HR-HPV E6/E7 mRNA test και p16<sup>INK4a</sup>), καθώς και το αποτέλεσμα της ιστολογικής εξέτασης.

Στο Κεφάλαιο 6 παρουσιάζεται ένας αλγόριθμος συλλογικής κατάταξης χαρακτηριστικών για την αξιολόγηση και κατάταξη των διαγνωστικών εξετάσεων και βιοδεικτών. Στόχος του προτεινόμενου αλγορίθμου είναι η συγκριτική κατάταξη των διαγνωστικών εξετάσεων με βάση την πληροφορία που φέρουν ως προς το πρόβλημα. Το θέμα αυτό δεν είναι απλό και με βάση τις γνώσεις μας δεν έχει παρουσιαστεί στη βιβλιογραφία μέχρι σήμερα αντίστοιχη μελέτη. Οι διαγνωστικές εξετάσεις φέρουν διαφορετική πληροφορία και παρουσιάζουν διαφορετική απόδοση ως προς την ευαισθησία και ειδικότητα τους. Η μεταβλητότητα των επιμέρους μέτρων απόδοσης των υπό μελέτη δοκιμασιών έχει ως αποτέλεσμα τη δυσκολία της άμεσης σύγκρισης των τελευταίων.

Στο Κεφάλαιο 7 παρουσιάζεται η πρώτη προσπάθεια για τον ευφυή συνδυασμό των αποτελεσμάτων των επιμέρους ιατρικών εξετάσεων. Κύριος στόχος της μελέτης που παρουσιάζεται στο κεφάλαιο αυτό είναι η βελτίωση της ανίχνευσης και του προσδιορισμού των ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών τραχήλου. Στο πλαίσιο αυτό υλοποιήθηκαν και δοκιμάστηκαν διάφορα ευφυή μοντέλα για την ταξινόμηση κάθε γυναίκας σε μια από τις 4 ιστολογικές κατηγορίες: Αρνητικό για κακοήθεια, CIN1, CIN2/3 και καρκίνος. Τελικώς, κατασκευάστηκε ένα ευφές υπολογιστικό σύστημα το οποίο βασίζεται σε δύο τεχνητά νευρωνικά δίκτυα: ένα Πιθανοτικό Τεχνητό Νευρωνικό Δίκτυο και ένα Πολυεπίπεδο Αντίληπτρο Πρόσθιας Τροφοδότησης. Το παρουσιαζόμενο σύστημα παρουσίασε υψηλότερη απόδοση συγκριτικά με το Παπ τεστ στον ακριβή προσδιορισμό των υφιστάμενων τραχηλικών αλλοιώσεων. Επιπλέον, παρουσίασε ταυτοχρόνως υψηλή ευαισθησία, υψηλή ειδικότητα και υψηλή θετική και αρνητική προγνωστική αξία στην ανίχνευση CIN2+ βλαβών, ενώ συγκριτικά με τις επιμέρους εξετάσεις και τους απλούς

συνδυασμούς τους, παρουσίασε τα πιο ισορροπημένα αποτελέσματα με βάση τα εξεταζόμενα μέτρα απόδοσης. Το σύστημα αυτό, αν και εμφάνισε εξαιρετική απόδοση, παρουσιάζει ένα ιδιαίτερος σημαντικό πρόβλημα: δεν έχει τη δυνατότητα να διαχειριστεί περιστατικά με ελλιπή δεδομένα, δηλαδή περιστατικά που δεν έχουν πλήρεις σειρές εξετάσεων. Το πρόβλημα αυτό αντιμετωπίστηκε στο επόμενο κεφάλαιο.

Στο Κεφάλαιο 8 παρουσιάζονται δύο ευφυή συστήματα για την εκτίμηση του κινδύνου παρουσίας προκαρκινικών αλλοιώσεων και ανάπτυξης καρκίνου τραχήλου της μήτρας σε περιστατικά με ελλιπή δεδομένα. Ο στόχος της εργασίας που παρουσιάζεται στο κεφάλαιο αυτό είναι διττός: αφενός η διαχείριση περιστατικών με ελλειπείς τιμές, αφετέρου η εξαγωγή εκτιμήσεων κινδύνου υπό τη μορφή πιθανοτήτων. Οι δύο αυτές απαιτήσεις είναι ιδιαίτερα σημαντικές. Στην καθημερινή κλινική πράξη είναι δύσκολο να συγκεντρωθούν περιστατικά για τα οποία υπάρχουν αποτελέσματα και από τις πέντε ιατρικές εξετάσεις. Επομένως, ένα χρήσιμο και πρακτικό σύστημα υποστήριξης απόφασης πρέπει να έχει τη δυνατότητα εξαγωγής αποτελεσμάτων στην περίπτωση που δεν υπάρχουν διαθέσιμα αποτελέσματα από όλες τις υπό μελέτη δοκιμασίες. Από την άλλη πλευρά, προκειμένου το σύστημα να υποστηρίζει τον κλινικό στη λήψη απόφασης, δεν αρκεί μόνο η ταξινόμηση ενός περιστατικού σε κάποια ιστολογική κατηγορία. Πρέπει το σύστημα να εξάγει και επιπλέον πληροφορία, η οποία θα βοηθήσει τον γιατρό να σχηματίσει μια ολοκληρωμένη άποψη. Τέτοιου είδους πληροφορία είναι οι εκτιμήσεις κινδύνου υπό τη μορφή πιθανοτήτων. Για να αντιμετωπίσουμε τα δύο αυτά ζητήματα επιστρατεύτηκαν ευφυή μοντέλα που από τη σχεδίαση τους έχουν τη δυνατότητα να διαχειριστούν και τα δύο αυτά προβλήματα: τα Μπεϋζιανά Δίκτυα και τα Τυχαία Δάση. Από τα συστήματα που σχεδιάστηκαν και αναπτύχθηκαν, τα καλύτερα αποτελέσματα προέκυψαν από ένα σύνολο Σταθμισμένων Τυχαίων Δασών. Αν και το Μπεϋζιανό δίκτυο που αναπτύχθηκε δεν επέδειξε την επιθυμητή απόδοση, εντούτοις αποτελεί ένα πολύ σημαντικό μοντέλο, η αξία του οποίου φαίνεται από την εργασία που παρουσιάζεται στο Κεφάλαιο 9.

Το Κεφάλαιο 9 αποτελεί μια εντελώς διαφορετική προσέγγιση. Σκοπός της εργασίας που παρουσιάζεται στο κεφάλαιο αυτό είναι η εξόρυξη γνώσης μέσω Μπεϋζιανής συμπερασματολογίας. Πιο συγκεκριμένα, επιστρατεύτηκε το Μπεϋζιανό δίκτυο που παρουσιάστηκε στο Κεφάλαιο 8 προκειμένου να αξιολογηθούν διάφορα σύνθετα σενάρια διαλογής, με στόχο την εξαγωγή συμπερασμάτων για τη βέλτιστη διαλογή γυναικών με παθολογική κυτταρολογία ή θετικό HR-HPV DNA testing. Στο κεφάλαιο αυτό μελετάται ένα πρόβλημα με το οποίο πολύ λίγοι ερευνητές έχουν ασχοληθεί: το πρόβλημα της ασυμφωνίας μεταξύ των διαγνωστικών εξετάσεων. Παρατηρώντας την απόδοση κάθε υπό μελέτη δοκιμασίας όταν οι υπόλοιπες παρουσιάζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα, εξάγονται συμπεράσματα για την αξία της στη διαλογή, καθώς και για την αξία συνδυαστικών προσεγγίσεων. Η εργασία αυτή γίνεται με έναν έμμεσο τρόπο, επιστρατεύοντας το εκπαιδευμένο Μπεϋζιανό δίκτυο και εφαρμόζοντας Μπεϋζιανή



συμπερασματολογία για διάφορα σενάρια συνδυασμού των εξετάσεων. Τα συμπεράσματα που προέκυψαν από την εργασία αυτή οδήγησαν στη σχεδίαση προτεινόμενων βέλτιστων σχημάτων διαλογής. Επιπλέον, η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε οδήγησε στην εισαγωγή ενός νέου μέτρου αξιολόγησης των δοκιμασιών: του μέτρου της ευρωστίας ιατρικών δοκιμασιών. Με βάση τις γνώσεις μας, είναι η πρώτη φορά που παρουσιάζεται στη διεθνή βιβλιογραφία η μελέτη της ευρωστίας διαγνωστικών εξετάσεων. Βάσει των αποτελεσμάτων, η ευρωστία αποτελεί ένα περισσότερο αξιόπιστο μέτρο συγκριτικά με τις PPV και NPV για να περιγράψει τον βαθμό εμπιστοσύνης που μπορούμε να έχουμε στο αποτέλεσμα μιας εξέτασης.

Στο Κεφάλαιο 10 επιστρέφουμε στο βασικό θέμα της διατριβής, δηλαδή στη σχεδίαση και ανάπτυξη ευφυών μοντέλων. Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζεται ένας αλγόριθμος για την εύρεση της ολικά βέλτιστης λύσης ενός προβλήματος ταξινόμησης. Ο αλγόριθμος βασίζεται σε γενετικούς αλγορίθμους (ΓΑ) και ονομάζεται Μήτρες ΓΑ (ΜΓΑ). Στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν παρουσιαστεί πολλές εργασίες σχετικά με τη χρήση γενετικών αλγορίθμων για την εύρεση του βέλτιστου υποσυνόλου χαρακτηριστικών και των βέλτιστων παραμέτρων ενός ταξινομητή. Τα τελευταία έτη έχουν παρουσιαστεί αλγόριθμοι οι οποίοι αντιμετωπίζουν τα δύο αυτά προβλήματα ταυτόχρονα. Ωστόσο, στο σύνολο τους, οι προτεινόμενες τεχνικές για τη βελτιστοποίηση ενός προβλήματος ταξινόμησης εφαρμόζουν βελτιστοποίηση υπό περιορισμούς: υπό τον περιορισμό του τύπου του ταξινομητή που χρησιμοποιείται κάθε φορά. Ως εκ τούτου, δεν μπορούν να παράγουν ολικά βέλτιστες λύσεις όταν ο στόχος είναι η ελαχιστοποίηση του σφάλματος ταξινόμησης. Προκειμένου να βρεθεί μια ολικά βέλτιστη λύση, πρέπει στο πρόβλημα της βελτιστοποίησης να ενταχθεί και μια άλλη παράμετρος: ο τύπος του ταξινομητή. Η βασική καινοτομία που παρουσιάζει η προτεινόμενη μεθοδολογία σε σχέση με τις υπάρχουσες είναι ότι αξιολογούνται ταυτόχρονα διαφορετικά μοντέλα ταξινόμησης (τύποι ταξινομητών). Με τον τρόπο αυτό επιδιώκεται η ταυτόχρονη εύρεση του βέλτιστου υποσυνόλου χαρακτηριστικών, του βέλτιστου μοντέλου ταξινόμησης και των βέλτιστων παραμέτρων αυτού. Επομένως, ο στόχος στην προκειμένη περίπτωση είναι τριπλός, σε αντίθεση με τις μέχρι σήμερα δημοσιευμένες τεχνικές όπου ο στόχος είναι διπλός (επιλογή χαρακτηριστικών και βελτιστοποίηση παραμέτρων ενός ταξινομητή). Υιοθετώντας το τριπλό πρόβλημα βελτιστοποίησης και επιστρατεύοντας τον προτεινόμενο αλγόριθμο ΜΓΑ, στοχεύουμε στην εύρεση της ολικά βέλτιστης λύσης (μοντέλου) του προβλήματος της ισορροπίας μεταξύ ευαισθησίας και ειδικότητας για την ανίχνευση CIN2+.

Στο Κεφάλαιο 11 πραγματοποιείται η επικύρωση του βέλτιστου ευφυούς μοντέλου που προέκυψε από την εργασία που παρουσιάζεται στο Κεφάλαιο 10, μέσω της δοκιμής του σε ένα νέο σύνολο δεδομένων. Το σύνολο αυτό αποτελείται από 3572 περιστατικά, τα οποία συγκεντρώθηκαν στα πλαίσια της καθημερινής κλινικής πράξης. Ως εκ τούτου, για τα

περισσότερα από αυτά δεν υπήρχαν διαθέσιμα όλα τα αποτελέσματα των διαγνωστικών εξετάσεων.

Στο Κεφάλαιο 12 πραγματοποιείται διερεύνηση της αξίας δεδομένων σχετιζόμενων με τον τρόπο ζωής των γυναικών για τη βελτίωση της ανίχνευσης CIN2+. Η εργασία αυτή πραγματοποιείται με χρήση 382 νέων περιστατικών για τα οποία καταγράφηκαν πληροφορίες σχετικές με τον τρόπο ζωής των ασθενών (κάπνισμα, πλήθος σεξουαλικών συντρόφων, κ.λπ.). Η εργασία που παρουσιάζεται στο κεφάλαιο αυτό έχει περισσότερο προκαταρκτικό χαρακτήρα καθώς χρησιμοποιείται ένας μικρός πληθυσμός (ο οποίος συγκεντρώθηκε προς το τέλος της παρούσας διατριβής), στον οποίο υπήρχαν διαθέσιμα μόνο τα αποτελέσματα της κυτταρολογίας και του HPV DNA testing.

Στο Κεφάλαιο 13 παρουσιάζεται η σχεδίαση και κατασκευή ενός διαδικτυακού πληροφοριακού συστήματος, το οποίο ενσωματώνοντας τα ευφυή μοντέλα λειτουργεί ως ένα ολοκληρωμένο διαδικτυακό σύστημα υποστήριξης κλινικής απόφασης για την εξατομικευμένη διαχείριση γυναικών με παθολογία τραχήλου και την εκτίμηση του κινδύνου παρουσίας και ανάπτυξης υψηλόβαθμων βλαβών και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

Η διατριβή ολοκληρώνεται με το Κεφάλαιο 14, όπου παρατίθενται γενικά συμπεράσματα και κατευθύνσεις μελλοντικής έρευνας.

Τα ευφυή μοντέλα τα οποία αναπτύχθηκαν στα πλαίσια της παρούσας διατριβής μπορούν, μέσω της εξαγωγής εκτιμήσεων κινδύνου, να υποστηρίξουν τους κλινικούς ιατρούς στην έγκαιρη ανίχνευση, παρακολούθηση και εξατομικευμένη διαχείριση γυναικών που βρίσκονται σε κίνδυνο υπόκρυψης, ανάπτυξης ή υποτροπής CIN2+. Με τον τρόπο αυτό, το παρουσιαζόμενο πληροφοριακό σύστημα αποσκοπεί στη βελτίωση της πρόληψης, στην υποστήριξη της παρακολούθησης και θεραπείας γυναικών με υπόνοια CIN2+, καθώς και στην υποστήριξη λήψης απόφασης στο στάδιο της παρακολούθησης μετά από θεραπεία. Σύμφωνα με τις γνώσεις μας, δεν έχουν παρουσιαστεί μέχρι σήμερα στη σχετική βιβλιογραφία, στην παγκόσμια αγορά και σε σχετικά ερευνητικά προγράμματα παρόμοια ευφυή μοντέλα και παρόμοιο ολοκληρωμένο ευφυές πληροφοριακό σύστημα για την εξατομικευμένη διαχείριση γυναικών με παθολογία τραχήλου και την έγκαιρη και έγκυρη ανίχνευση αυτών που βρίσκονται σε κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου, όπως αυτά που παρουσιάζονται στην παρούσα διατριβή.

Για την ανάλυση των δεδομένων και την κατασκευή των ευφυών μοντέλων που παρουσιάζονται στην παρούσα διατριβή χρησιμοποιήθηκαν οι πλατφόρμες MATLAB (® The MathWorks Inc.) και WEKA.

# 2

## Ο Καρκίνος του Τράχηλου της Μήτρας

Ο όρος καρκίνος του τραχήλου της μήτρας (Cancer of the Cervix, CxCa) χρησιμοποιείται για να περιγράψει τον παθολογικό και ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων στους ιστούς που επενδύουν τον τράχηλο της μήτρας. Τα κακοήθη καρκινικά κύτταρα αναπτύσσονται, συνήθως έπειτα από μεγάλο χρονικό διάστημα εξέλιξης ιστολογικών μεταβολών, στα κύτταρα του τραχήλου της μήτρας. Κατά κανόνα απαιτείται πολυετής περίοδος προκειμένου να μετατραπούν τα αλλοιωμένα κύτταρα των προκαρκινικών καταστάσεων σε καρκίνο. Προοδευτικά, τα καρκινικά κύτταρα αρχίζουν να αυξάνονται ταχύτατα και να εξαπλώνονται σε μεγαλύτερο βάθος διήθησης μέσα στον τράχηλο και στις περιβάλλουσες ανατομικές δομές. Δεν παρουσιάζουν το συνηθισμένο χρόνο απόπτωσης των φυσιολογικών κυττάρων και ως αποτέλεσμα συσσωρεύονται σε ένα σημείο, δημιουργούν ένα όγκο και τέλος εξαπλώνονται στα γειτονικά όργανα (π.χ. στη μήτρα) ή σε απομακρυσμένα σημεία του σώματος (μετάσταση). Στο σημείο αυτό πρέπει να διευκρινιστεί πως με τον όρο καρκίνος γίνεται αναφορά στο διηθητικό καρκίνωμα που διαδίδεται και στους γειτονικούς ιστούς και όχι στις μη διηθητικές προκαρκινικές καταστάσεις.

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα υγείας που μαστίζει το γυναικείο πληθυσμό. Εκτιμάται ότι σε παγκόσμιο επίπεδο προσβάλλει περίπου μισό εκατομμύριο γυναίκες ετησίως, εκ των οποίων το 80% είναι κάτοικοι αναπτυσσόμενων χωρών. Το ποσοστό θνησιμότητας από τη νόσο προσεγγίζει το 50% (ICO HPV Information Centre, 2016c). Τα πλέον πρόσφατα βασικά στατιστικά στοιχεία του ICO HPV Information Centre (2016c) που παρουσιάζονται στην Εικόνα 2.1

απεικονίζουν παραστατικά την υφιστάμενη κατάσταση σε παγκόσμια κλίμακα (με αναλυτικά επιδημιολογικά στοιχεία να παρουσιάζονται στην αμέσως επόμενη ενότητα).

	World	Less developed regions	More developed regions
<b>Population</b>			
Women at risk for cervical cancer (Female population aged >=15 yrs) in millions	2,716.8	2,174.6	542.2
<b>Burden of cervical cancer</b>			
Annual number of new cervical cancer cases	527,624	444,546	83,078
Standardized incidence rates per 100,000 population	14.0	15.7	9.9
Annual number of cervical cancer deaths	265,672	230,158	35,514
Standardized mortality rates per 100,000 population	6.8	8.3	3.3
<b>Burden of cervical HPV infection</b>			
Prevalence (%) of HPV 16 and/or HPV 18 among women with:			
Normal cytology	4.1	4.4	3.9
Low-grade cervical lesions (LSIL/CIN-1)	25.7	25.0	25.9
High-grade cervical lesions (HSIL/ CIN-2 / CIN-3 / CIS)	51.8	46.6	54.1
Cervical cancer	69.4	69.5	71.8

**Εικόνα 2.1** Πρόσφατα βασικά στατιστικά στοιχεία (Key statistics) σχετικά με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (εκτιμήσεις για το 2012) (ICO HPV Information Centre, 2016c)

## 2.1 Επιδημιολογικά Δεδομένα για τον Καρκίνο του Τραχήλου της Μήτρας

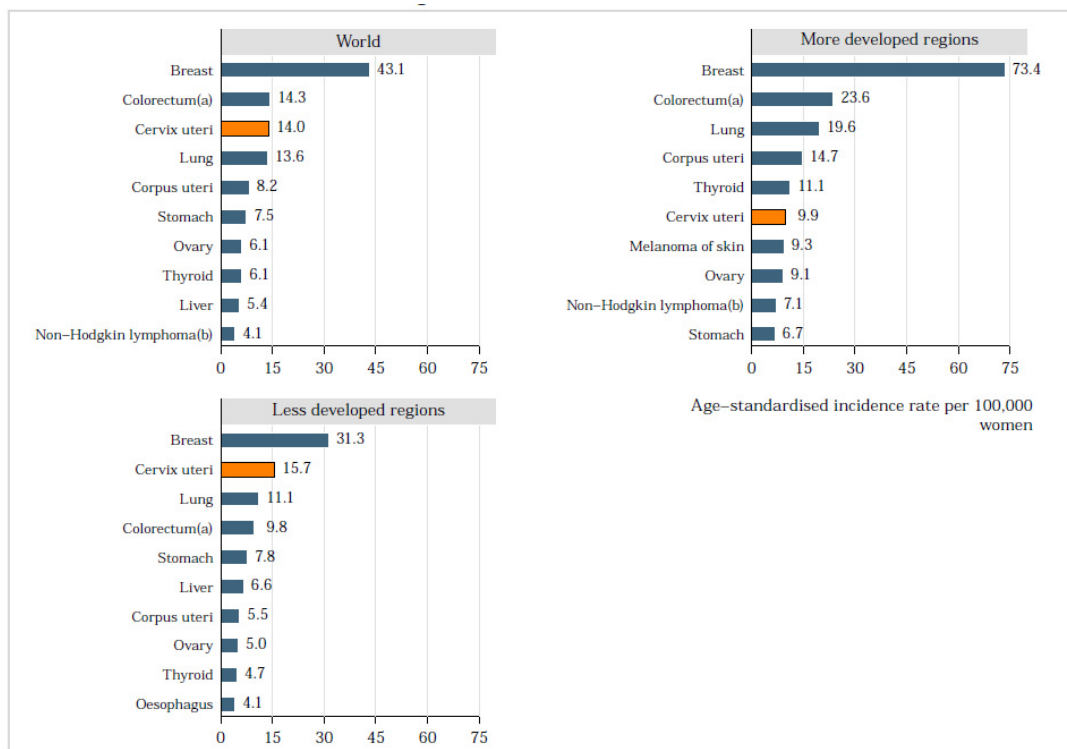
Η αναγκαιότητα ενασχόλησης με το ζήτημα του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας συνδέεται με τη σοβαρότητα της συγκεκριμένης νόσου, η οποία με τη σειρά της προκύπτει αυταπόδεικτα από την επιδημιολογία της νόσου σε παγκόσμια κλίμακα, καταδεικνύοντας το μέγεθος που έχει προσλάβει το συγκεκριμένο φαινόμενο για την ανθρώπινη ζωή γενικότερα.

### 2.1.1 Στοιχεία σε Παγκόσμιο Επίπεδο

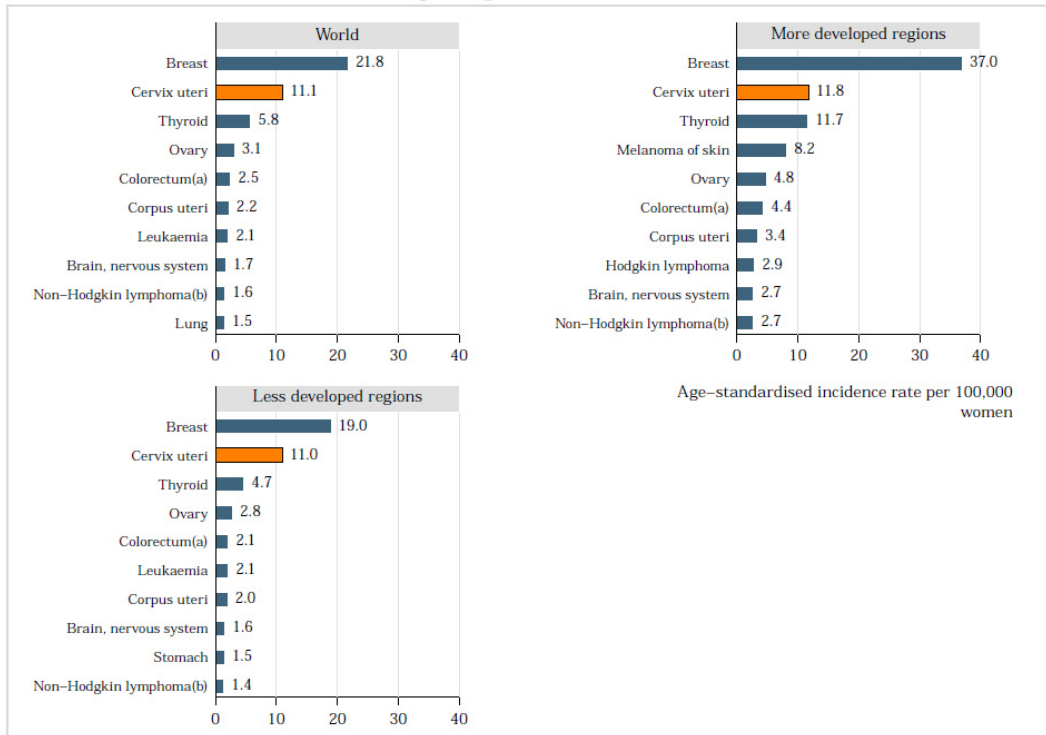
Σύμφωνα με τα πλέον πρόσφατα επιδημιολογικά στοιχεία, όπως αυτά προέρχονται από την ετήσια έκθεση 2016 του ICO HPV Information Centre του ινστιτούτου Català d'Oncologia (ICO HPV Information Centre, 2016c), περίπου 527,624 νέα περιστατικά καρκίνου του τραχήλου της μήτρας διαγιγνώσκονται ετησίως σε παγκόσμια κλίμακα, από τα οποία 444,546 εντοπίζονται στις αναπτυσσόμενες χώρες και 83,078 στις αναπτυγμένες χώρες, με τους θανάτους να εκτιμάται ότι φτάνουν τους 265,672, από τους οποίους 230,158 έλαβαν χώρα στις αναπτυσσόμενες και 35,514 στις αναπτυγμένες χώρες (εκτιμήσεις για το έτος

2012). Ενδεικτικά του μεγέθους του φαινομένου είναι τα γραφήματα που παρουσιάζονται στη συνέχεια τα οποία προέρχονται από την ίδια έκθεση. Σε παγκόσμια κλίμακα, η συγκεκριμένη μορφή καρκίνου αποτελεί τη δεύτερη πιο συχνή μορφή καρκίνου σε γυναίκες ηλικίας 15-44 ετών (Γράφημα 2.2) και την τρίτη σε όλο το ηλικιακό φάσμα (Γράφημα 2.1). Η εμφάνιση της νόσου διαφέρει ανάμεσα στις αναπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες, με τα περισσότερα περιστατικά να λαμβάνουν χώρα στη δεύτερη περίπτωση, όπως απεικονίζεται στο Γράφημα 2.1. Ωστόσο, αξίζει να τονισθεί πως στις γυναίκες ηλικίας 15-44 ετών, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας αποτελεί τη δεύτερη πιο συχνή μορφή καρκίνου τόσο στις αναπτυσσόμενες όσο και στις αναπτυγμένες χώρες (Γράφημα 2.2), γεγονός που αναδεικνύει τη σοβαρότητα της νόσου. Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας αποτελεί την τέταρτη συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες σε παγκόσμιο επίπεδο (Γράφημα 2.4). Ωστόσο, εάν εστιάσουμε στις γυναίκες ηλικίας 15-44 ετών, ο συγκεκριμένος καρκίνος αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο, τόσο στις αναπτυσσόμενες όσο και στις αναπτυγμένες χώρες (Γράφημα 2.5).

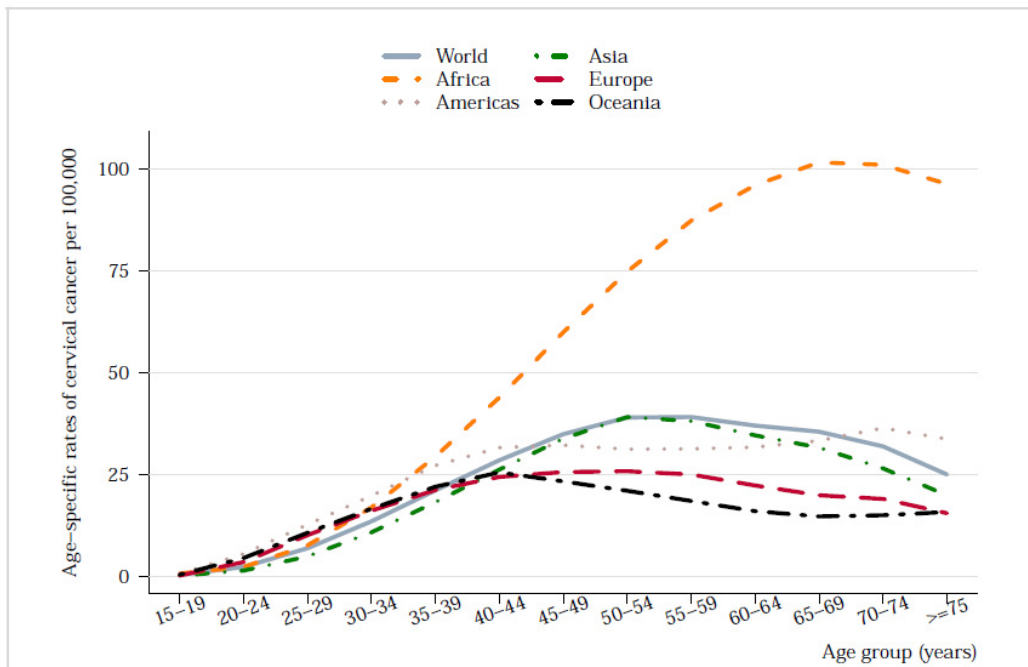
Τα συγκεκριμένα στατιστικά στοιχεία αναδεικνύουν τη σοβαρότητα της νόσου κυρίως για τον γυναικείο πληθυσμό ηλικίας 15-44 ετών.



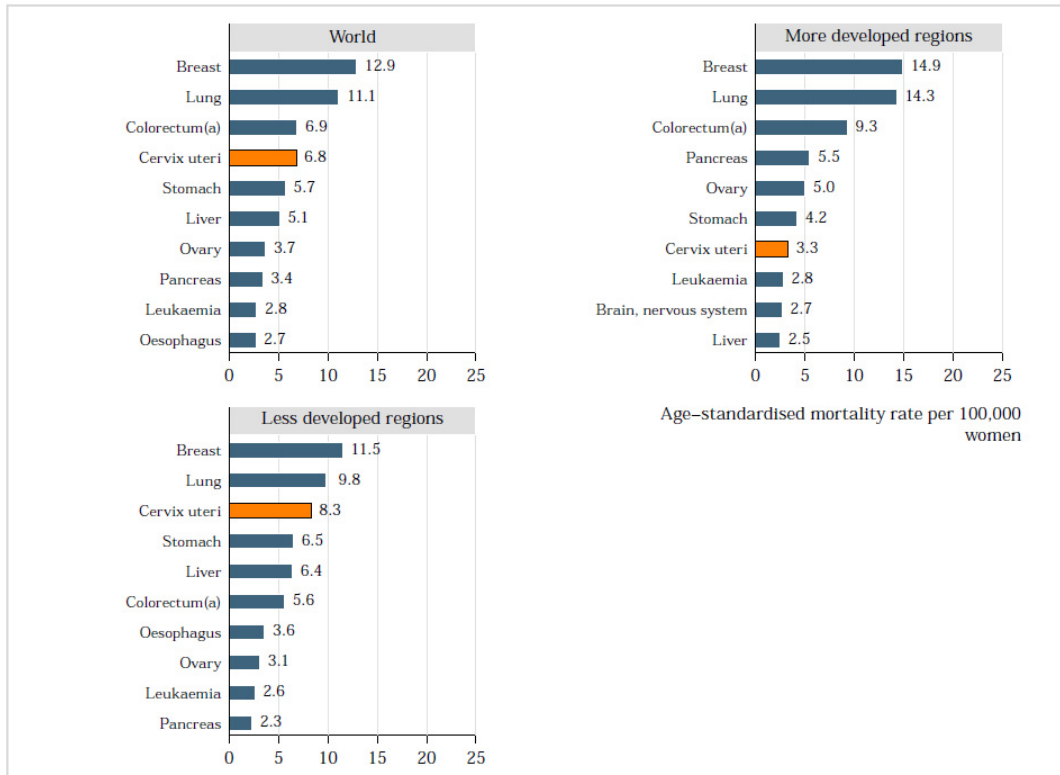
**Γράφημα 2.1** Σύγκριση των δέκα συχνότερων καρκίνων στο γυναικείο πληθυσμό σε παγκόσμιο επίπεδο, στις αναπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες (εκτιμήσεις για το 2012) (ICO HPV Information Centre, 2016c)



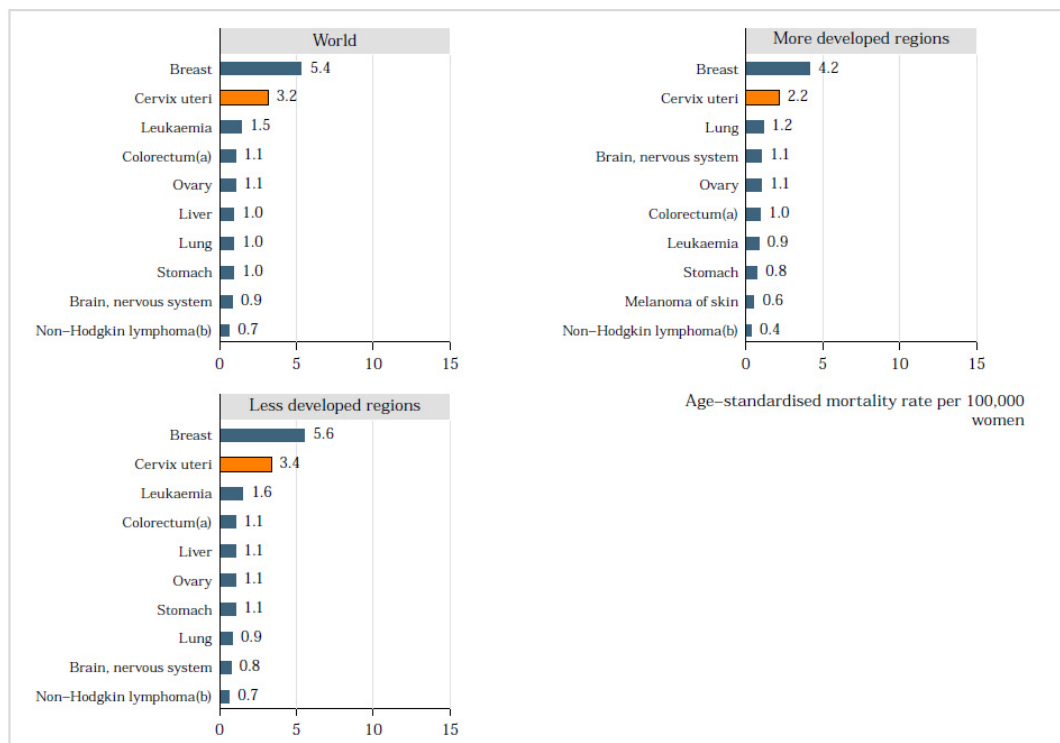
**Γράφημα 2.2** Σύγκριση των δέκα συχνότερων καρκίνων στο γυναικείο πληθυσμό ηλικίας 15-44 ετών σε παγκόσμιο επίπεδο, στις αναπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες (εκτιμήσεις για το 2012) (ICO HPV Information Centre, 2016c)



**Γράφημα 2.3** Σταθμισμένη κατά ηλικία συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε παγκόσμιο επίπεδο και στις πέντε ηπείρους (εκτιμήσεις για το 2012) (ICO HPV Information Centre, 2016c)



**Γράφημα 2.4** Σύγκριση της θνησιμότητας των δέκα συχνότερων καρκίνων στο γυναικείο πληθυσμό σε παγκόσμιο επίπεδο, στις αναπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες (εκτιμήσεις για το 2012) (ICO HPV Information Centre, 2016c)



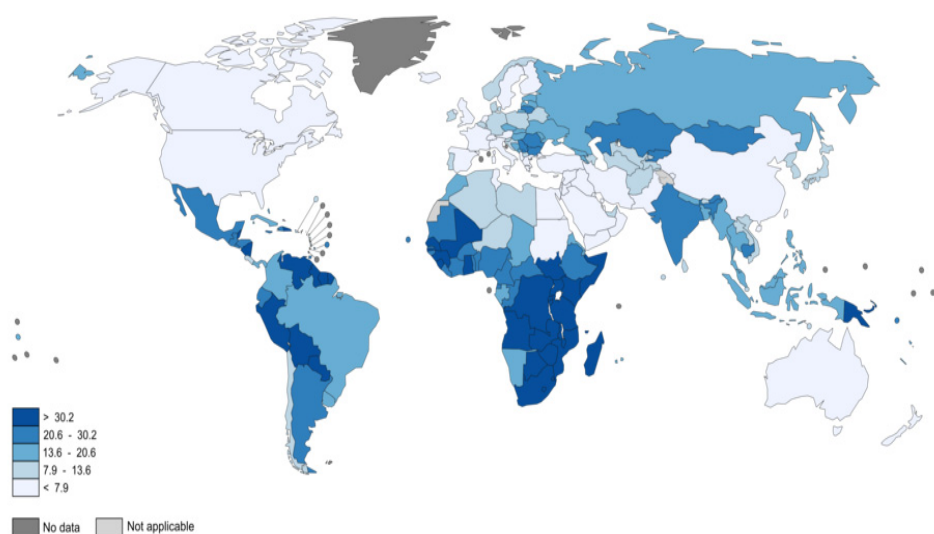
**Γράφημα 2.5** Σύγκριση της θνησιμότητας των δέκα συχνότερων καρκίνων στο γυναικείο πληθυσμό ηλικίας 15-44 ετών σε παγκόσμιο επίπεδο, στις αναπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες (εκτιμήσεις για το 2012) (ICO HPV Information Centre, 2016c)

Αντίστοιχα με τα ανωτέρω είναι τα στοιχεία που παρατίθενται στη διαδικτυακή ερευνητική πύλη για τα στατιστικά στοιχεία του καρκίνου GLOBOCAN, όπως καταγράφονται στον Πίνακα 2.1 (με τις εκτιμήσεις να αφορούν επίσης στο έτος 2012, σύμφωνα με στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας). Ιδιαίτερα ενδιαφέρονσα είναι η δυναμική της νόσου η οποία εκφράζεται με το μέγεθος του επιπολασμού σε ορίζοντα πενταετίας, όπως καταγράφεται στον πίνακα που ακολουθεί. (World Health Organization, 2015).

**Πίνακας 2.1** Εκτιμήσεις περιστατικών, θνησιμότητας και επιπολασμού για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας για το έτος 2012 σε παγκόσμιο επίπεδο (World Health Organization, 2015)

Estimated numbers (thousands)	Cases	Deaths	5-year prev.
World	528	266	1547
More developed regions	83	36	289
Less developed regions	445	230	1258
WHO Africa region (AFRO)	92	57	236
WHO Americas region (PAHO)	83	36	279
WHO East Mediterranean region (EMRO)	15	8	42
WHO Europe region (EURO)	67	28	225
WHO South-East Asia region (SEARO)	175	94	465
WHO Western Pacific region (WPRO)	94	43	299
IARC membership (24 countries)	206	103	595
United States of America	13	7	47
China	62	30	190
India	123	67	309
European Union (EU-28)	34	13	115

Από την ίδια πηγή, ως ενδεικτική της έκτασης του φαινομένου, παρουσιάζεται στην Εικόνα 2.2 η παγκόσμια γεωγραφική διασπορά των εκτιμώμενων περιστατικών εμφάνισης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας το 2012 (σταθμισμένων κατά ηλικία).



**Εικόνα 2.2** Παγκόσμια γεωγραφική διασπορά των εκτιμώμενων περιστατικών εμφάνισης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας το 2012 (σταθμισμένων κατά ηλικία ανά 100.000 πληθυσμό) (World Health Organization, 2015)



Αν και όπως αναφέρθηκε ανωτέρω τα περισσότερα περιστατικά και οι περισσότεροι θάνατοι εμφανίζονται στις αναπτυσσόμενες χώρες, εντούτοις το φαινόμενο είναι αρκετά σοβαρό και στις αναπτυγμένες χώρες, ακόμα και σε χώρες με καλά οργανωμένα προγράμματα πληθυσμιακού ελέγχου. Χαρακτηριστικό είναι το γεγονός ότι στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, για το 2015, τα εκτιμώμενα νέα περιστατικά ήταν 12900 ενώ οι εκτιμώμενοι θάνατοι εξαιτίας της συγκεκριμένης νόσου ήταν 4100 (American Cancer Society, 2015).

## 2.1.2 Ευρώπη

Στην Ευρώπη καταγράφονται χειρότερα μεγέθη συγκριτικά με τις ΗΠΑ, κυρίως λόγω του γεγονότος ότι κάθε χώρα της Ευρώπης ακολουθεί τη δική της πολιτική όσον αφορά στον προληπτικό πληθυσμιακό έλεγχο. Σύμφωνα με τον Διεθνή Οργανισμό για την Έρευνα του Καρκίνου του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (International Agency for Research on Cancer, World Health Organization), εκτιμάται ότι στην Ευρώπη το έτος 2012 περίπου 60 χιλιάδες γυναίκες διαγνώστηκαν με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και περίπου 25 χιλιάδες πέθαναν από τη νόσο αυτή (International Agency for Research on Cancer, 2012). Στον Πίνακα 2.2 απεικονίζονται αναλυτικά στατιστικά στοιχεία για όλες τις χώρες της Ευρώπης ξεχωριστά, για το έτος 2012. Παρόμοια μεγέθη αναφέρει το ICO HPV Information Centre στην ετήσια έκθεση 2016 για την Ευρώπη, όπως φαίνεται στην παρακάτω εικόνα (ICO HPV Information Centre, 2016a).

	Europe	Eastern Europe	Northern Europe	Southern Europe	Western Europe
<b>Population</b>					
Women at risk for cervical cancer (Female population aged >=15 yrs) in millions	325.670	132.420	43.120	67.330	82.800
<b>Burden of cervical cancer</b>					
Annual number of new cervical cancer cases	58,373	33,882	5,382	9,285	9,824
Standardized incidence rates per 100,000 population in cervical cancer	11.4	16.3	8.7	8.5	7.3
Annual number of cervical cancer deaths	24,404	15,436	1,963	3,526	3,479
Standardized mortality rates per 100,000 population in cervical cancer	3.8	6.2	2.2	2.4	1.8
<b>Burden of cervical HPV infection</b>					
Prevalence (%) of HPV 16 and/or HPV 18 among women with:					
Normal cytology	3.8	9.7	4.2	3.8	2.6
Low-grade cervical lesions (LSIL/CIN-1)	26.9	31.6	30.6	25.5	25.1
High-grade cervical lesions (HSIL/ CIN-2 / CIN-3 / CIS)	54.1	59.3	55.4	51.1	58.3
Cervical cancer	73.4	84.8	76.6	67.8	78.3

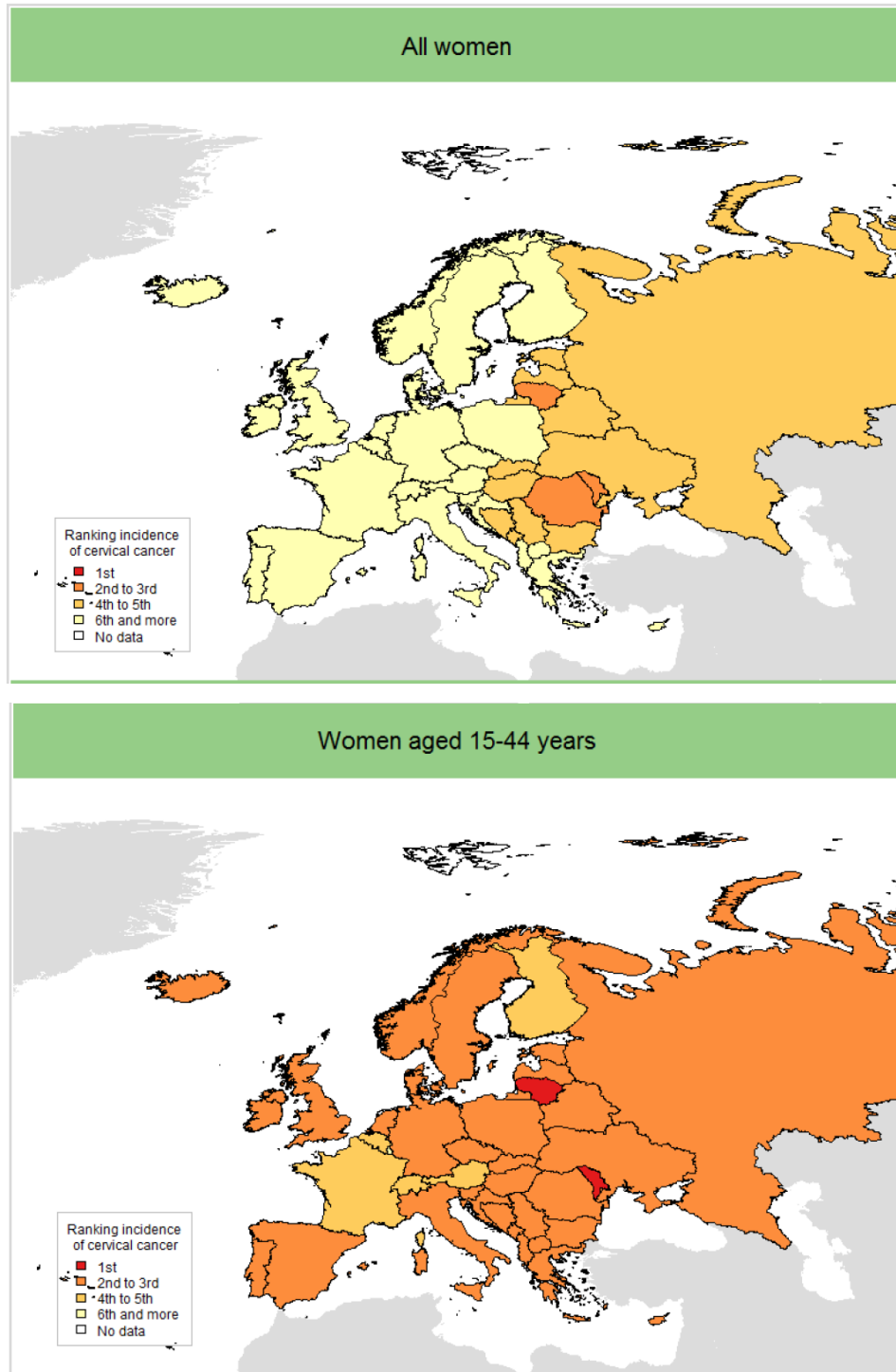
LSIL, low-grade intraepithelial lesions; HSIL, high-grade intraepithelial lesions; CIN, cervical intraepithelial neoplasia; CIS, carcinoma in-situ.

**Εικόνα 2.3** Βασικά στατιστικά στοιχεία (Key statistics) σχετικά με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας στην Ευρώπη (εκτιμήσεις για το 2012) (ICO HPV Information Centre, 2016a)

**Πίνακας 2.2** Εκτιμήσεις περιστατικών, θνησιμότητας και επιπολασμού στην 5ετία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στην Ευρώπη (εκτιμήσεις για το 2012) (International Agency for Research on Cancer, 2012)

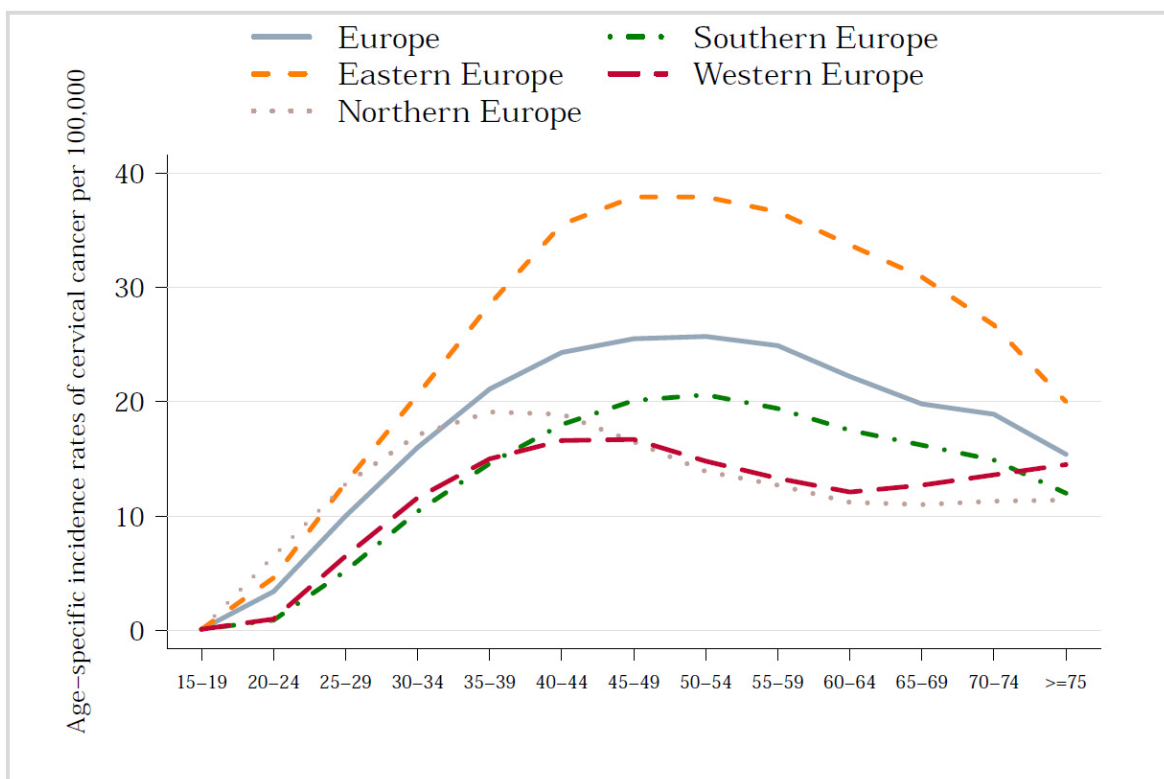
<i>Country</i>	<b>Incidence</b>		<b>Mortality</b>		<b>Prevalence</b>
	<i>Number</i>	<i>Rate</i>	<i>Number</i>	<i>Rate</i>	<i>5-year</i>
Europe	58348	13.4	24397	4.9	199817
European Union (27)	33354	11.3	12996	3.7	114136
Albania	93	6.2	35	2.4	357
Austria	363	7.0	178	2.8	1217
Belarus	924	15.8	372	6.0	3215
Belgium	639	10.2	219	2.7	2297
Bosnia and Herzegovina	359	16.3	89	3.6	1321
Bulgaria	1254	28.5	437	8.8	4257
Croatia	325	12.1	140	4.3	1147
Cyprus	31	5.2	17	2.5	108
Czech Republic	1016	16.3	315	4.3	3549
Denmark	363	12.1	97	2.6	1228
Estonia	186	23.3	80	8.1	622
Finland	143	4.9	53	1.4	486
France	2862	8.0	1167	2.6	10606
FYROM	171	15.6	81	7.0	623
Germany	4995	9.8	1566	2.4	16588
Greece	421	6.2	208	2.5	1470
Hungary	1178	20.5	461	6.9	4166
Iceland	14	8.8	2	0.7	53
Ireland	357	15.1	101	4.3	1250
Italy	2918	7.7	1016	2.0	10558
Latvia	284	20.7	135	8.2	922
Lithuania	615	31.6	221	9.8	2060
Luxembourg	24	7.1	13	3.7	89
Malta	12	4.6	3	1.1	48
Moldova	475	24.1	210	10.3	1666
Montenegro	76	23.0	26	7.4	281
Netherlands	750	8.0	242	2.1	2735
Norway	294	11.3	101	3.1	1085
Poland	3513	15.3	1858	7.4	10846
Portugal	720	10.8	390	4.9	2350
Romania	4343	34.9	1909	14.2	14834
Russia	15342	17.7	7371	7.8	51767
Serbia	1501	28.3	609	10.3	5514
Slovakia	607	19.4	232	6.9	2123
Slovenia	139	11.8	64	4.1	506
Spain	2511	9.1	848	2.7	8867
Sweden	451	8.6	18?	2.6	1655
Switzerland	190	4.2	94	1.6	667
UK	2659	7.9	979	2.3	8699
Ukraine	5230	19.2	2271	7.8	17985

Στο σύνολο του γυναικείου πληθυσμού της Ευρώπης ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ο πέμπτος κατά σειρά συχνότερος καρκίνος, ωστόσο στο ηλικιακό φάσμα 15-44 ετών είναι ο δεύτερος συχνότερος στις γυναίκες καρκίνος μετά τον καρκίνο του μαστού, ενώ σε ορισμένες χώρες βρίσκεται στην 1<sup>η</sup> θέση, όπως φαίνεται και στην παρακάτω εικόνα (ICO HPV Information Centre, 2016a).



**Εικόνα 2.4** Κατάταξη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε σχέση με όλους τους υπόλοιπους καρκίνους σύμφωνα με τη συχνότητα εμφάνισης τους για το έτος 2012, μεταξύ όλων των γυναικών (πάνω εικόνα) και των γυναικών ηλικίας 15-44 ετών (κάτω εικόνα) στην Ευρώπη (ICO HPV Information Centre, 2016a)

Στο Γράφημα 2.6 απεικονίζεται η σχέση μεταξύ της ηλικίας των γυναικών και της συχνότητας εμφάνισης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, στην Ευρώπη και στις διάφορες περιοχές αυτής. Στο σύνολο της Ευρώπης η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας εμφανίζει μέγιστο στις ηλικίες μεταξύ 40 και 59 ετών. Ωστόσο υπάρχουν περιοχές, όπως η Βόρεια Ευρώπη, όπου το μέγιστο της συχνότητας εμφάνισης παρουσιάζεται σε μικρότερες ηλικίες (35-44 ετών). Γενικότερα, όπως μπορεί να παρατηρηθεί και από το παρακάτω γράφημα, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, σε αντίθεση με άλλους καρκίνους, παρουσιάζει μεγάλη συχνότητα εμφάνισης σε γυναίκες νεαρής (παραγωγικής και αναπαραγωγικής) ηλικίας, γεγονός που αναδεικνύει τη σοβαρότητα της νόσου.



**Γράφημα 2.6** Σχέση μεταξύ της ηλικίας των γυναικών και της συχνότητας εμφάνισης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στην Ευρώπη και στις περιοχές της (για το έτος 2012) (ICO HPV Information Centre, 2016a)

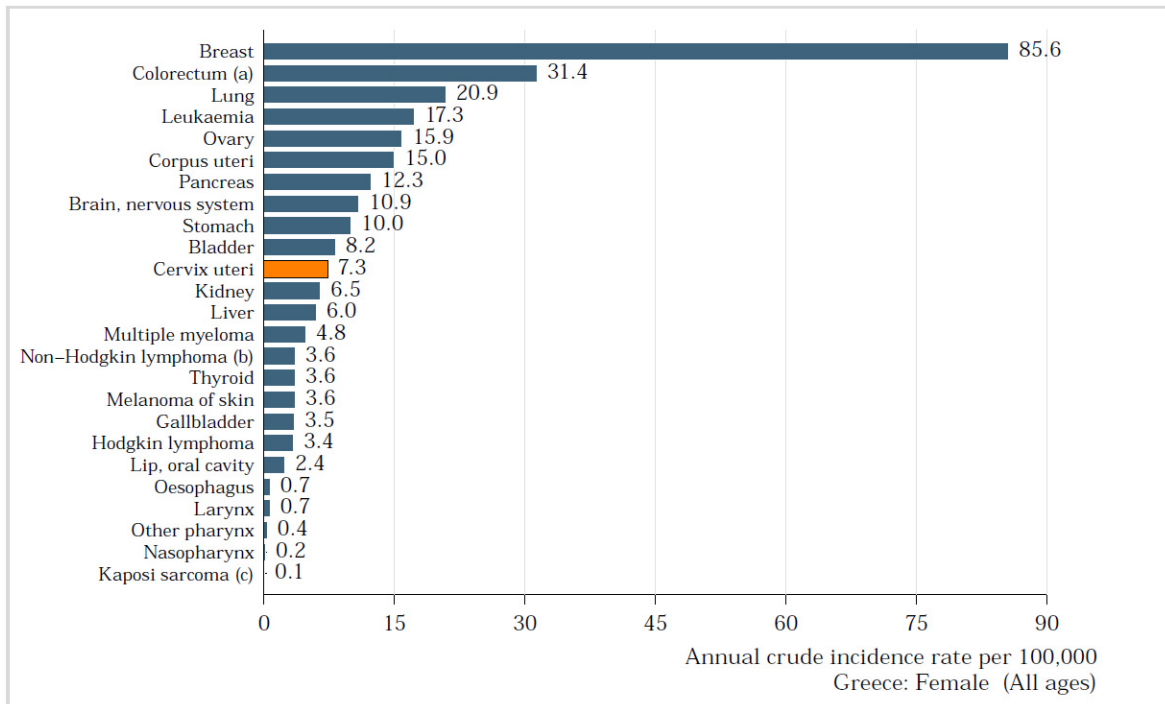
Τέλος, όσον αφορά στη θνησιμότητα της νόσου, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας αποτελεί την 7<sup>η</sup> αιτία θανάτου από καρκίνο στον γυναικείο πληθυσμό της Ευρώπης, ενώ στην ηλικιακή ομάδα 15 έως 44 ετών είναι η 2<sup>η</sup> συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο μετά τον καρκίνο του μαστού. Αξίζει να σημειωθεί πως σε ορισμένες χώρες της ανατολικής Ευρώπης, όπως η Ρουμανία, η Βουλγαρία, η Ρωσία κ.α., αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου από καρκίνο (ICO HPV Information Centre, 2016a).

### 2.1.3 Ελλάδα

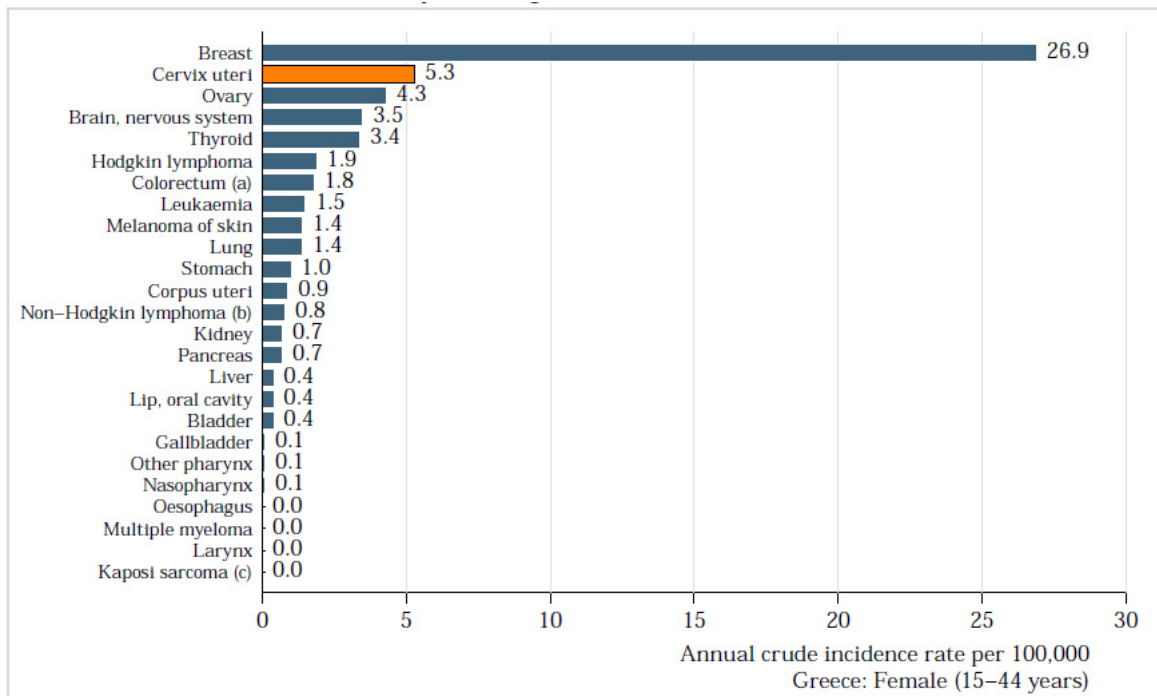
Όσον αφορά στην Ελλάδα, στοιχεία από το Αρεταίειο Νοσοκομείο έρχονται σε συμφωνία με τις εκτιμήσεις που παρατίθενται στον Πίνακα 2.2. Αναλυτικότερα, σύμφωνα με αυτά τα στοιχεία, σε ετήσια βάση διαγιγνώσκονται περίπου 600 γυναίκες με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και 250 πεθαίνουν εξαιτίας της συγκεκριμένης νόσου (Αρεταίειο Νοσοκομείο Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, 2015).

Σύμφωνα με την ετήσια έκθεση 2016 του ICO HPV Information Centre, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας στην Ελλάδα παρουσιάζει μικρότερη ετήσια συχνότητα εμφάνισης συγκριτικά με άλλους καρκίνους (Γράφημα 2.7). Ωστόσο, εάν προσανατολιστούμε στις Ελληνίδες γυναίκες ηλικίας 15-44 ετών, ο συγκεκριμένος καρκίνος είναι ο δεύτερος συχνότερος μετά τον καρκίνο του μαστού (Γράφημα 2.8) και η τέταρτη αιτία θανάτου από καρκίνο για τη συγκεκριμένη ομάδα γυναικών (ICO HPV Information Centre, 2016b). Περισσότερα στοιχεία σχετικά με τη σχέση της νόσου και της ηλικίας των Ελληνίδων γυναικών που νοσούν απεικονίζονται στο Γράφημα 2.9. Σε συμφωνία με το μέσο όρο της Ευρώπης (Γράφημα 2.6), ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας στην Ελλάδα εμφανίζει μεγαλύτερη συχνότητα σε γυναίκες ηλικίας από 35 έως 64 ετών, με το μέγιστο της συχνότητας εμφάνισης να αφορά γυναίκες που βρίσκονται στο ηλικιακό φάσμα 45-54 ετών. Τέλος, σε εγχώριο επίπεδο ανησυχητικό είναι το γεγονός της παραμονής της θνησιμότητας σε υψηλά επίπεδα (2.5) (αν αναλογιστεί κανείς πως η αντίστοιχη τιμή για το 1961 ήταν 0.52 και για το 2006 ήταν 1, με αυξομειώσεις στην ενδιάμεση περίοδο) (Κωνσταντινίδης, 2006), καταδεικνύοντας μια ανησυχητική αυξητική τάση.

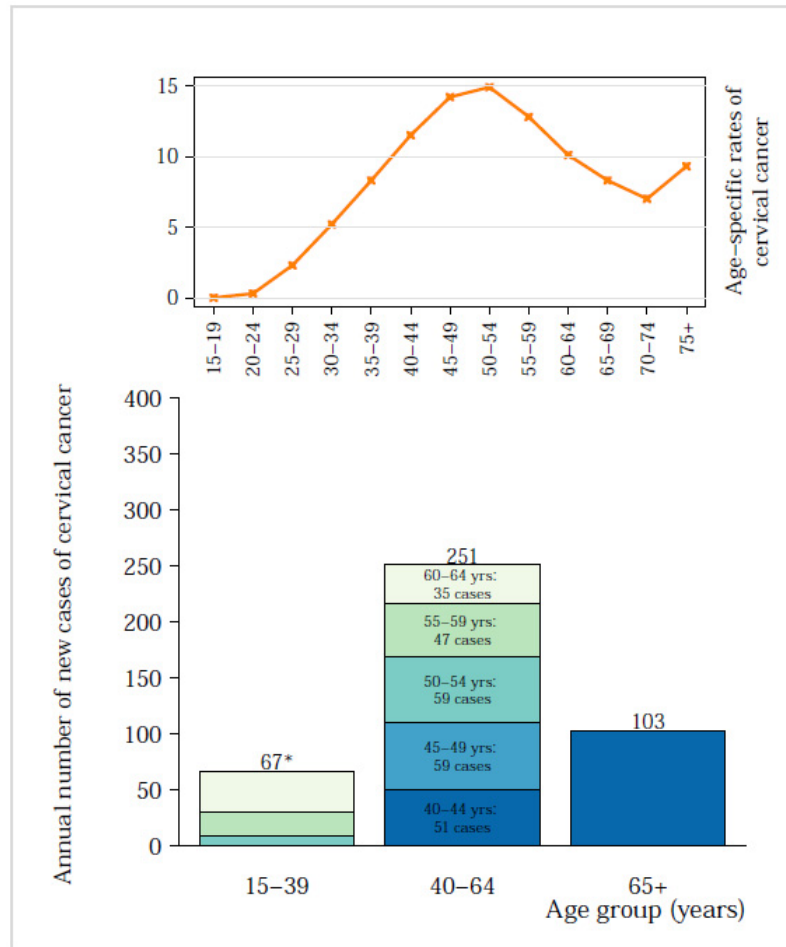
Τα ανωτέρω στοιχεία συνολικά, σε παγκόσμιο, ευρωπαϊκό και εθνικό επίπεδο, αναδεικνύουν τη σοβαρότητα της νόσου και την ανάγκη για την αποτελεσματική πρόληψη και αντιμετώπιση της. Ο συγκεκριμένος καρκίνος «χτυπά» νεαρές γυναίκες που βρίσκονται σε παραγωγική ή/και αναπαραγωγική ηλικία, ενώ ταυτόχρονα είναι ο 2<sup>ος</sup> συχνότερος καρκίνος στο ηλικιακό φάσμα 15-44 ετών, αποτελώντας με τον τρόπο αυτό ένα σοβαρό πρόβλημα υγείας σε παγκόσμιο επίπεδο. Το υψηλό ποσοστό δε εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε γυναίκες ηλικίας 15-44 ετών αναδεικνύει τη μη αποτελεσματικότητα των ιατρικών υπηρεσιών και τις ελλείψεις στις εφαρμογές προγραμμάτων προληπτικού ελέγχου.



**Γράφημα 2.7** Ετήσια συχνότητα εμφάνισης (ανά 100,000 γυναίκες) του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και άλλων καρκίνων στον Ελληνικό γυναικείο πληθυσμό (εκτιμήσεις για το 2012) (ICO HPV Information Centre, 2016b)



**Γράφημα 2.8** Ετήσια συχνότητα εμφάνισης (ανά 100,000 γυναίκες) του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και άλλων καρκίνων σε γυναίκες ηλικίας 15-44 ετών στην Ελλάδα (εκτιμήσεις για το 2012) (ICO HPV Information Centre, 2016b)



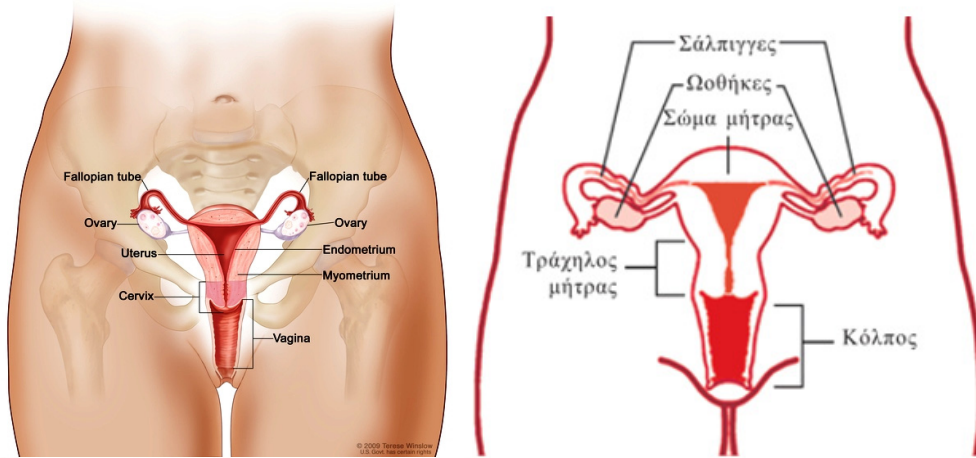
**Γράφημα 2.9** Ετήσιες συχνότητες εμφάνισης και ετήσιο πλήθος νέων περιστατικών καρκίνου του τραχήλου της μήτρας ανά ηλικία στην Ελλάδα (εκτιμήσεις για το 2012) (ICO HPV Information Centre, 2016b)

## 2.2 Ανατομία του Τραχήλου της Μήτρας

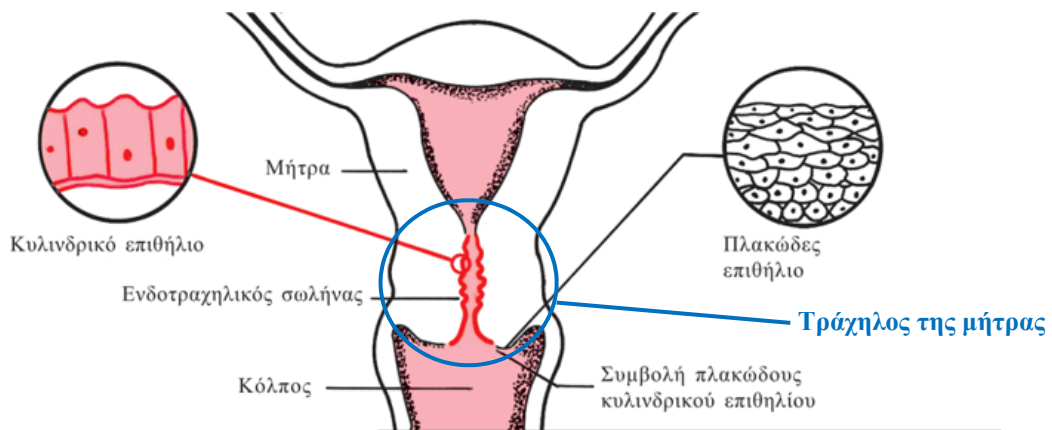
Ο τράχηλος της μήτρας εντάσσεται ανατομικά στην ευρύτερη περιοχή της μήτρας, η οποία με τη σειρά της αποτελεί το βασικό τμήμα του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος. Το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα το οποίο εδρεύει στην πύελο (την οστέινη δομή σε σχήμα λεκάνης στη βάση της σπονδυλικής στήλης) συμπεριλαμβάνει τις σάλπιγγες, τις ωθήκες, το σώμα της μήτρας, τον τράχηλο της μήτρας και τον κόλπο (Εικόνα 2.5).

Η μήτρα βρίσκεται στο κάτω μέρος της κοιλιακής χώρας της γυναίκας και είναι ένα κοίλο, μυώδες όργανο, αποειδούς σχήματος. Το ανώτερο τμήμα της μήτρας λέγεται σώμα της μήτρας και φιλοξενεί το έμβρυο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ενώ το χαμηλότερο στενό τμήμα της μήτρας το οποίο προβάλλει στον κόλπο και συνδέει τη μήτρα με τον κόλπο ονομάζεται τράχηλος της μήτρας (Εικόνα 2.6). Ο τράχηλος της μήτρας οδηγεί από την έξοδο της μήτρας στην είσοδο του κόλπου μέσω του ενδοτραχηλικού σωλήνα, τη λεγόμενη γεννητική οδός (Εικόνα 2.6). Στην πράξη, ο τράχηλος της μήτρας είναι ένας ινομυώδης σωλήνας, μέσω του οποίου κατά τη γονιμοποίηση εισέρχονται τα σπερματοζωάρια από τον

κόλπο στη κοιλότητα της μήτρας και ακολούθως στις σάλπιγγες, ενώ κατά τον τοκετό διαστέλλεται για να επιτραπεί η έξοδος του εμβρύου από τη μήτρα προς τον κόλπο.



**Εικόνα 2.5** Ανατομία γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος (Μορτάκης, 2013α)



*Σηλοπούλου*

**Εικόνα 2.6** Λεπτομέρειες ανατομίας γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος (Μορτάκης, 2013α)



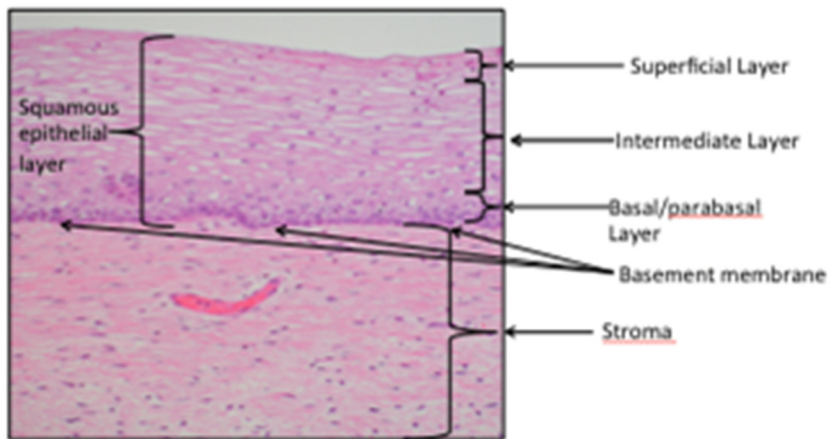
**Εικόνα 2.7** Εικόνες τραχήλου της μήτρας όπως αυτός φαίνεται μέσα από τον κόλπο (εξωτράχηλος)



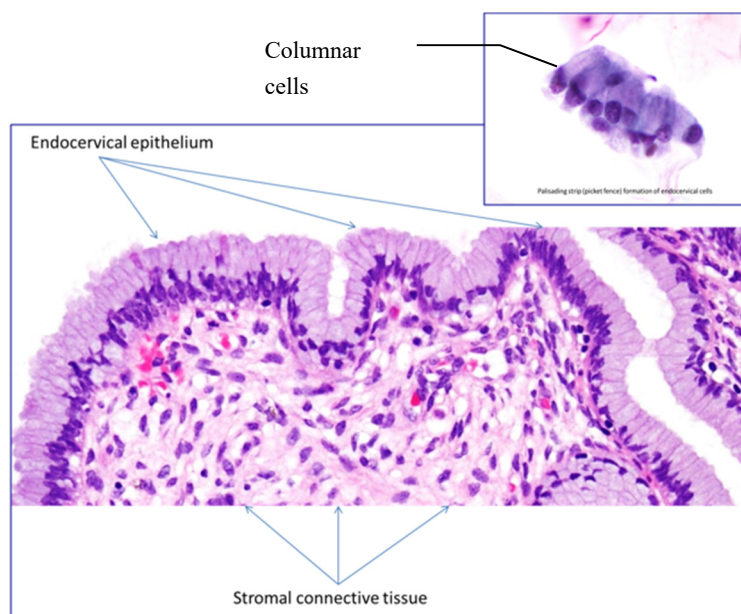
Πρόκειται λοιπόν για έναν ινομυώδη σωλήνα με μήκος 3-4 cm και διάμετρο 2.5 cm, ο οποίος περιλαμβάνει: α) τον εξωτράχηλο (Εικόνα 2.7), που είναι το τμήμα που προβάλλει στον κόλπο, με κυρτή, στρογγυλή επιφάνεια και που οδηγεί μέσω μιας οπής (τραχηλικό στόμιο) στον ενδοτραχηλικό σωλήνα, και β) τον ενδοτραχηλικό σωλήνα (Εικόνα 2.6), ο οποίος έχει σχήμα ατρακτοειδές, αποπλατυσμένο από εμπρός προς τα πίσω και συνδέεται με την ενδομητρική κοιλότητα. Συνολικά, ο τράχηλος αποτελείται από συνδετικό-ελαστικό ιστό και μυϊκές ίνες (σε αναλογία 28% του συνολικού σώματος του σωλήνα), με το μυϊκό ιστό να μειώνεται σταδιακά από το ύψος της ένωσης με τη μήτρα (ισθμός) και το συνδετικό ιστό να αυξάνεται αντίστοιχα (με το συνδετικό ιστό να ευθύνεται για τη «σκληρή» αίσθηση αφής του τραχήλου, παρέχοντας παράλληλα την αναγκαία ελαστικότητα στον τράχηλο προκειμένου να λειτουργεί ως βαλβίδα που ελέγχει το στόμιο). Ο τράχηλος καλύπτεται από μία μεμβράνη βλέννης (βλεννογόνο) η οποία προέρχεται από τους τραχηλικούς αδένες και έχει ιδιαίτερη λειτουργική σημασία, αφού αφενός εμποδίζει την είσοδο μικροβίων από τον κόλπο στη μήτρα και αφετέρου επιτρέπει την επιθυμητή είσοδο και κυκλοφορία των σπερματοζωαρίων (όχι μαζικά αλλά υπό μορφή συνεχούς ροής), μέσω παράλληλων φοινικοειδών πτυχών που δημιουργούνται από την κατά τόπους αναίρεση του βλεννογόνου. Ο τράχηλος της μήτρας είναι όργανο προσιτό (μέσω του κόλπου) σε κολποσκοπική, κυτταρολογική και ιστολογική μελέτη. Έτσι οι πιθανές αλλοιώσεις γίνονται εύκολα αντιληπτές και επιτρέπουν τη θεραπευτική αντιμετώπιση σε πρώιμα στάδια.

Όσον αφορά στην κυτταρική δομή του τραχήλου της μήτρας, αυτός αποτελείται από δύο τύπους επιθηλίων: το πλακώδες επιθήλιο του εξωτραχήλου και το κυλινδρικό (αδενικό) επιθήλιο του ενδοτραχήλου (Εικόνα 2.6). Το πρώτο επιθήλιο (πλακώδες μη κερατινοποιημένο) εντοπίζεται στην επιφάνεια του εξωτραχήλου, αντικαθίσταται κάθε 4-5 ημέρες μέσω των μηχανισμών του πολλαπλασιασμού των κυττάρων, της ωριμάνσεως και της αποφολιδώσεως και έχει προστατευτικό ρόλο. Το δεύτερο (κυλινδρικό επιθήλιο του ενδοτραχήλου) εντοπίζεται στην εσωτερική επιφάνεια του τραχηλικού σωλήνα και επιτελεί αδενική λειτουργία (παραγωγή εκκρίσεων-βλέννης μέσα στην οποία κολυμπούν τα σπερματοζωάρια, ανεβαίνοντας προς τα πάνω για να βρουν το ωάριο). Αναλυτικότερα, όπως παρουσιάζεται στην Εικόνα 2.8, το πλακώδες επιθήλιο (squamous epithelial layer) αποτελείται από πολλαπλές διαφορετικές στοιβάδες κυττάρων και συγκεκριμένα: τη βασική (basement membrane) (ένα μοναδικό στρώμα κυττάρων μικρού μεγέθους και κυβοειδούς σχήματος), την παραβασική ή ακανθωτή (parabasal layer) (3-4 στρώματα κυττάρων με ίδια εμφάνιση αλλά λίγο μεγαλύτερο μέγεθος σε σχέση με αυτό της βασικής), την ενδιάμεση ή σκαφοειδή (intermediate layer) (5-6 στρώματα κυττάρων υψηλής περιεκτικότητας σε γλυκογόνο, με ολόενα και περισσότερο επίπεδο σχήμα καθώς πλησιάζουν στην επιφάνεια), την επιφανειακή, υπερβασική ή κερατινοποιημένη (superficial layer) (6-8 στρώματα κυττάρων με την ίδια ιδιότητα όσον αφορά στο σχήμα με αυτά της ενδιάμεσης) και την αποφολιδούμενη (με τα κύτταρά της να βρίσκονται στα επιχρίσματα και να αποφολιδώνονται μόνα τους διατηρώντας τους πυρήνες τους). Αντίθετα με το πολύστοιβο

πλακώδες, το ενδοτραχηλικό κυλινδρικό επιθήλιο (Εικόνα 2.9) καλύπτεται από μία μόνο στοιβάδα υψηλών κυλινδρικών/αδενικών κυττάρων τα οποία διαχωρίζονται σε δύο τύπους: τα βλενώδη (columnar) (τα οποία αποτελούν το βασικό υποσύνολο, είναι τοποθετημένα ως «πάσσαλοι σε φράκτη» και λειτουργούν ως εκκριτικά κύτταρα) και τα κροσσωτά (τα οποία έχουν χαμηλό κυβοειδές σχήμα). Υφίστανται επίσης και τα εφεδρικά κύτταρα τα οποία είναι μικρά αδιαφοροποίητα πολυδύναμα κύτταρα, τα οποία χρησιμοποιούνται για την αντικατάσταση κυλινδρικών κυττάρων κατά τη διαδικασία της μετάπλασης. Το αδενικό (κυλινδρικό) επιθήλιο περιλαμβάνει κρύπτες και πτυχές (σε φοινικοειδές σχήμα), με τις κρύπτες του ενδοτραχήλου να εκτείνονται σε μέσο βάθος 0.5-1.0 cm κάτω από την επιφάνεια του επιθηλίου. (Διακομανώλης, 2010; Μορτάκης, 2013α; Μπάμπας, 2009; Eurocytology, 2014).



**Εικόνα 2.8** Ιστολογία του διαστρωμένου πλακώδους επιθηλίου του εξωτραχήλου με τις διάφορες στιβάδες (Eurocytology, 2014)



**Εικόνα 2.9** Ενδοτραχηλικό επιθήλιο (Eurocytology, 2014)

## 2.3 Τραχηλικές Ενδοεπιθηλιακές Νεοπλασίες και Καρκίνος

### 2.3.1 Μεταπλασία και Ζώνη Μετάπλασης

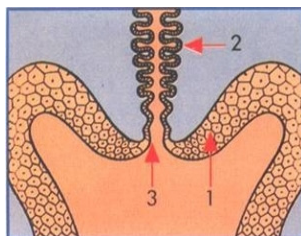
Η διαδικασία της μετάπλασης, η μετατροπή δηλαδή ενός τύπου επιθηλίου σε ένα άλλο, έχει ιδιαίτερη σημασία αφού η καρκινογένεση σχετίζεται με την περιοχή του τραχήλου στην οποία λαμβάνει χώρα η συγκεκριμένη διαδικασία.

Μεταπλασία καλείται η διαδικασία σύμφωνα με την οποία ένας τύπος του επιθηλίου εμφανίζεται να μεταπίπτει σε άλλον τύπο. Είναι συνήθως μία αλλοίωση προσαρμογής που συμβαίνει ως αντίδραση χρόνιας φλεγμονής, ή ως απάντηση ορμονικής διέγερσης. Κατά τη διάρκεια της εφηβείας και ωρίμανσης της γυναίκας, οι ορμονικές αλλοιώσεις προκαλούν αναστροφή του τραχήλου, που με τη σειρά του προκαλεί το εύθραυστο ενδοτραχηλικό κυλινδρικό επιθήλιο να εκτεθεί σε ένα πιο όξινο περιβάλλον στον κόλπο. Παρόμοια διαδικασία συμβαίνει κατά την κύηση. Αυτή η αναστροφή ονομάζεται εκτοπία και μερικές φορές αναφέρεται ως «τραχηλική διάβρωση» λόγω της εμφάνισης της ως μία ερυθρά παρυφή που περιβάλλει το στόμιο του τραχήλου.

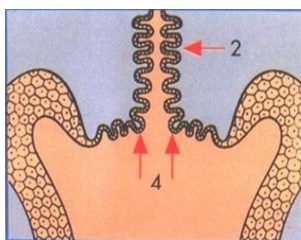
Το σημείο στο οποίο συναντώνται το κυλινδρικό (αδενικό) επιθήλιο του ενδοτραχήλου με το πλακώδες επιθήλιο του εξωτραχήλου ονομάζεται αδενοπλακώδης συμβολή (ΑΠΣ - squamocolumnar junction) (Εικόνες 2.6 και 2.10Α). Ο ακριβής προσδιορισμός της θέσης της συγκεκριμένης συμβολής είναι δύσκολος εξαιτίας της μη σταθερότητας που παρουσιάζει αυτό το ανατομικό όριο. Από τη γέννηση έως την εφηβεία, το ενδοτραχηλικό επιθήλιο αποτελείται από κυλινδρικά κύτταρα και το επιθήλιο του εξωτραχήλου από πλακώδη κύτταρα. Κατά τη διάρκεια της εφηβείας, λόγω της επιδράσεως των οιστρογόνων στις κολλαγόνες ίνες του τραχήλου, ένα μέρος του κατώτερου ενδοτραχηλικού σωλήνα εκστρέφεται προς τον εξωτράχηλο (αναστροφή τραχήλου - εκτοπία). Ως συνέπεια αυτής της μεταβολής, η αδενοπλακώδης συμβολή ευρίσκεται πλέον περιφερικά του έξω τραχηλικού στομίου και το κυλινδρικό επιθήλιο (το οποίο βρίσκεται τώρα στο κολπικό περιβάλλον με χαμηλότερο pH) αναγκάζεται να μεταπλασθεί προς πλακώδες (Εικόνα 2.10B). Αυτό προσδίδει ένα ερέθισμα για μεταπλαστικές αλλοιώσεις του κυλινδρικού επιθηλίου.

Η παρουσία της εκτοπίας αποτελεί φυσιολογικό φαινόμενο. Με την πάροδο του χρόνου το κυλινδρικό επιθήλιο της εκτοπίας υφίσταται πλακώδη μεταπλασία: φυσιολογική αντικατάσταση του αναστραμμένου κυλινδρικού επιθηλίου από ένα νέο πλακώδες επιθήλιο. Τελικά, ολόκληρο το αναστραμμένο ενδοτραχηλικό επιθήλιο αντικαθίσταται από πλακώδες επιθήλιο, επιστρέφοντας έτσι τη φυσιολογία του τραχήλου σε κανονική κατάσταση. Κατά την αναπαραγωγική ηλικία της γυναίκας έχουμε μια συνεχή μετατροπή του αδενικού επιθηλίου προς πλακώδες. Η διαδικασία της μεταπλασίας ολοκληρώνεται μετά από χρόνια. Συνήθως μεσολαβούν εγκυμοσύνες (με επίταση του εκτροπίου) και τοκετοί (τραυματισμοί στον τράχηλο και επουλωτικές εξεργασίες).

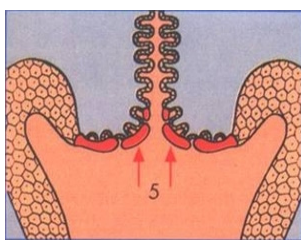
Η ζώνη όπου το κυλινδρικό επιθήλιο μεταπίπτει σε πλακώδες κατά τη διαδικασία της μεταπλασίας ονομάζεται ζώνη μετασχηματισμού (transformation zone) ή ζώνη μετάπτωσης ή ζώνη μετάπλασης. Η περιοχή αυτή έχει ιδιαίτερη σημασία διότι από αυτήν κατά κανόνα ξεκινούν το σύνολο σχεδόν των προκαρκινικών και καρκινικών (από πλακώδες επιθήλιο) αλλοιώσεων του τραχήλου της μήτρας. Είναι γνωστό ότι οι ιοί HPV υψηλού κινδύνου προσβάλλουν κατά προτίμηση το μεταπλαστικό επιθήλιο και δημιουργούν φλεγμονές, μερικές από τις οποίες θα εξελιχθούν σε προκαρκινικές αλλοιώσεις και ενδεχομένως σε καρκίνο. Λόγω της επίδρασης κάποιου ογκογόνου παράγοντα στη ζώνη μετάπλασης, ο μηχανισμός της φυσιολογικής ανάπλασης του κυλινδρικού επιθηλίου σε πλακώδες διαταράσσεται οδηγώντας σε άτυπη μεταπλασία (Εικόνα 2.10Γ). Τα φυσιολογικά κύτταρα του μεταπλαστικού επιθηλίου μεταλλάσσονται σε άτυπα μεταπλαστικά κύτταρα και έτσι αρχίζει η διαδικασία της μετατροπής της φυσιολογικής ζώνης μετάπλασης σε παθολογική. Τα άτυπα μεταπλαστικά κύτταρα αναπτύσσονται και σχηματίζουν ομάδες κυττάρων, τα οποία εμφανίζουν πλειομορφισμό, κυτταρική ατυπία και αποδιοργάνωση της φυσιολογικής διάταξης του πλακώδες επιθηλίου. Τα παθολογικά κύτταρα αναπτύσσονται συνεχώς, εκτοπίζουν και τελικά αντικαθιστούν τα κύτταρα του φυσιολογικού πλακώδους ή κυλινδρικού επιθηλίου. Στις περισσότερες των περιπτώσεων, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι αποτέλεσμα μιας βραδείας ενδοεπιθηλιακής εξελικτικής διαδικασίας, από την παθολογική μεταπλασία σε ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία και τελικά σε διηθητικό καρκίνο (Διακομανώλης, 2010; Μπάμπας, 2009; Eurocytology, 2014).



A: Φυσιολογική κατάσταση των δύο τραχηλικών επιθηλίων (πλακώδους (1) και κυλινδρικού (2)) και αρχική θέση της αδενοπλάκωδους συμβολής (ΑΠΣ) (3)



B: Αναστροφή του ενδοτραχηλικού κυλινδρικού επιθηλίου (εκτοπία). Το κυλινδρικό επιθήλιο (2) εισέρχεται στο κολπικό περιβάλλον (4)



Γ: Μεταπλαστική αλλοίωση του επιθηλίου στη ζώνη μετασχηματισμού (5)

**Εικόνα 2.10** Μετάπλαση στον τράχηλο της μήτρας (Eurocytology, 2014)

### 2.3.2 Ιστολογική Ταξινόμηση Προκαρκινικών Αλλοιώσεων του Τραχήλου της Μήτρας

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, στις περισσότερες των περιπτώσεων, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι αποτέλεσμα μιας βραδείας ενδοεπιθηλιακής εξελικτικής διαδικασίας, από την παθολογική μεταπλασία σε ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία και τελικά σε διηθητικό καρκίνο. Οι τραχηλικές ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες αναπτύσσονται στην περιοχή της ζώνης μετάπλασης όταν η φυσιολογική διαδικασία της πλακώδους μεταπλασίας διαταραχθεί. Η διαδικασία απαιτεί σημαντικό χρονικό διάστημα εντός του οποίου λαμβάνουν χώρα διάφορες μεταβολές στα κύτταρα του τραχήλου, με τις μεταβολές αυτές να περιγράφονται με τον όρο δυσπλασία. Αποτέλεσμα της εμφάνισης της δυσπλασίας είναι η ανεξέλεγκτη αύξηση των καρκινικών κυττάρων και η εξάπλωσή τους σε μεγαλύτερο βάθος διήθησης μέσα στον τράχηλο και στις περιβάλλουσες ανατομικές δομές. Ζητούμενο λοιπόν αποτελεί ο προσδιορισμός αυτών των αλλοιώσεων (προκαρκινικών) που μπορεί να οδηγήσουν στην προαναφερόμενη διαδικασία, με τον προσδιορισμό αυτό να βοηθά στην τυποποίηση της θεραπείας και επομένως στην αντιμετώπιση της νόσου στα διάφορα στάδια εξέλιξής της.

Σε αυτά τα πλαίσια έχει γίνει πλήθος ερευνών και κλινικών μελετών με την ταξινόμηση των προκαρκινικών αλλοιώσεων να έχει αλλάξει αρκετές φορές κατά τον 20<sup>ο</sup> αιώνα (Sellors & Sankaranarayanan, 2003). Με την εισαγωγή της έννοιας της δυσπλασίας στις αρχές της δεκαετίας του 1950, η ιστολογική ταξινόμηση των προκαρκινικών αλλοιώσεων ήταν αρχικά περιγραφική του βαθμού της αλλοίωσης. Η συγκεκριμένη περιγραφή βασίστηκε στην αντίληψη της δυσπλασίας και την αναγνώρισή της με το μικροσκόπιο, εξαρτάται δε από το πάχος του τραχηλικού επιθηλίου που καταλαμβάνεται από νεοπλασματικά κύτταρα και το βαθμό της αλλοίωσης. Έτσι, γίνεται διάκριση ανάμεσα σε ήπια (mild), μέτρια (moderate), σοβαρή (severe) δυσπλασία και καρκίνωμα *in situ* (Carcinoma *in situ*, CIS), με το τελευταίο να αντιστοιχεί στις περιπτώσεις όπου όλο το πάχος του επιθηλίου έχει καταληφθεί από αλλοιωμένα κύτταρα χωρίς όμως να έχει διασπαστεί η βασική μεμβράνη και να έχει πραγματοποιηθεί διήθηση σε βαθύτερους ιστούς (για αυτό και αποτελεί προδιηθητικό καρκίνωμα). Αντίθετα, στην περίπτωση που υπάρχει διήθηση σε βαθύτερους ιστούς με αλλοιωμένα κύτταρα να έχουν διασπάσει τη βασική μεμβράνη του τραχηλικού επιθηλίου ή να έχουν μεταφερθεί με τη λεμφική ή αιματική οδό σε άλλους ιστούς και όργανα, υφίσταται καρκίνωμα του τραχήλου ή αλλιώς διηθητικό καρκίνωμα (βλ. ενότητα 2.3.4).

Στα μέσα της δεκαετίας του 1960 παρατηρήθηκε μια άμεση σύνδεση μεταξύ της εξέλιξης της νόσου και του βαθμού της δυσπλασίας, καθώς βρέθηκε πως ορισμένες περιπτώσεις δυσπλασίας υποστρέφουν, άλλες παραμένουν και άλλες εξελίσσονται σε CIS. Οι παρατηρήσεις αυτές οδήγησαν στην ιδέα της εφαρμογής ενός συστήματος ταξινόμησης το οποίο θα περιγράφει την εξέλιξη της νόσου, σύμφωνα με το οποίο το φυσιολογικό

επιθήλιο εξελίσσεται σταδιακά σε προκαρκινικές αλλοιώσεις και σε διηθητικό καρκίνο. Βάσει των ανωτέρω, το 1968 εισάχθηκε ο όρος της τραχηλικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας (Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN) προκειμένου να εκφραστεί το σύνολο των αλλοιώσεων που εμφανίζονται στο τραχηλικό επιθήλιο. Με βάση το αρχικό σύστημα Richart (1968), το οποίο χρησιμοποιείται ακόμα και σήμερα, οι τραχηλικές ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες χωρίστηκαν, ανάλογα με την έκταση και τη βαρύτητά τους, σε τρεις κατηγορίες: CIN1, CIN2 και CIN3, με την κατηγορία CIN1 να αντιστοιχεί στην ήπια δυσπλασία, την κατηγορία CIN2 στη μέτρια δυσπλασία και την κατηγορία CIN3 να περιλαμβάνει τη σοβαρή δυσπλασία και το καρκίνωμα *in situ* (Sellors & Sankaranarayanan, 2003).

Όσον αφορά στην τοπολογία των συγκεκριμένων κατηγοριών, οι αλλοιώσεις εντοπίζονται συνολικά στην περιοχή της ζώνης μετάπλασης. Αναλυτικότερα, όσον αφορά στην CIN1, ωρίμανση παρατηρείται στα ανώτερα 2/3 του πάχους του επιθηλίου και τα επιφανειακά κύτταρα παρουσιάζουν ποικίλη, αλλά συνήθως ήπια ατυπία, ή κολλοκυττάρωση. Ήπιες ατυπίες του πυρήνα και μικρή μιτωτική δραστηριότητα εντοπίζονται στο κατώτερο επίπεδο του επιθηλίου. Για την περίπτωση της CIN2, ωρίμανση παρατηρείται στο άνω μισό του πάχους του επιθηλίου με καταφανή πυρηνική ατυπία τόσο στις ανώτερες όσο και στις κατώτερες στιβάδες, ενώ η μιτωτική δραστηριότητα περιορίζεται στα κατώτερα 2/3 του επιθηλίου. Τέλος στην περίπτωση της CIN3, η ωρίμανση περιορίζεται στο επιπολής 1/3 του επιθηλίου, ενώ πυρηνική ατυπία παρατηρείται σχεδόν σε όλο το πάχος του επιθηλίου, με αντίστοιχη μιτωτική δραστηριότητα. Η υποστροφή μεταξύ των κατηγοριών είναι δύσκολο να προσδιοριστεί, μπορεί όμως να σημειωθεί ότι είναι αντιστρόφως ανάλογη της βαρύτητας των αλλοιώσεων (Διακομανώλης, 2010; Μπάμπας, 2009).

Στις αρχές της δεκαετίας του 1990, η παρατήρηση ότι το CIN2 και το CIN3 είναι οι πραγματικοί πρόδρομοι του διηθητικού καρκίνου οδήγησε στην αναθεώρηση της ταξινόμησης κατά Richart σε ένα πιο απλό, δύο βαθμών, ιστολογικό σύστημα. Έτσι, από το 1990 και έπειτα, η ιστολογική ταξινόμηση βασίζεται σε δύο βαθμούς: στη χαμηλού βαθμού CIN (ή CIN1), η οποία αποτελείται από χαμηλού βαθμού ιστολογικές ατυπίες και CIN1 αλλοιώσεις, και στην υψηλού βαθμού CIN (ή CIN2/3), η οποία αποτελείται από τις βλάβες CIN2 και CIN3. Ωστόσο, πρέπει να αναφερθεί πως ακόμα και σήμερα είναι σε χρήση το αρχικό σύστημα των τριών βαθμών (Διακομανώλης, 2010; Sellors & Sankaranarayanan, 2003).

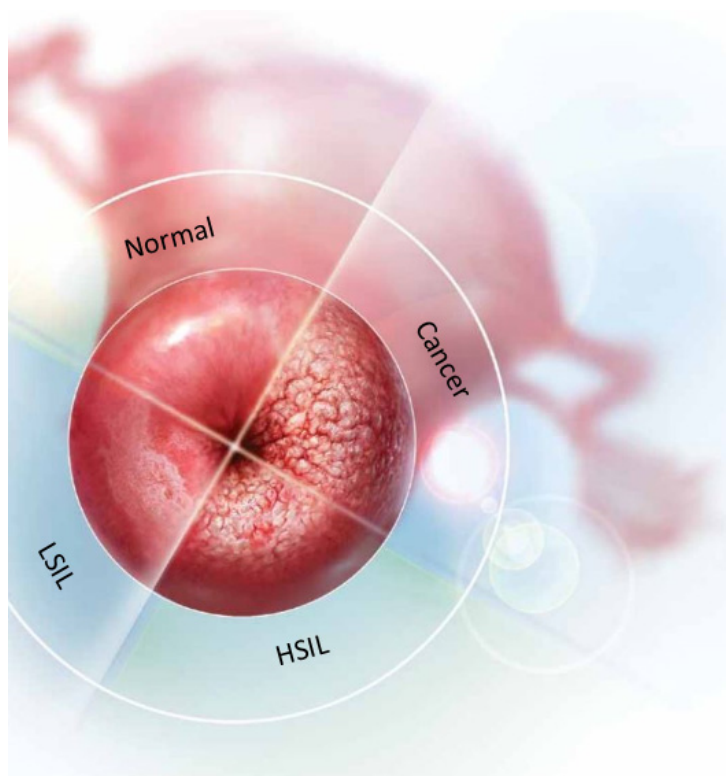
Ταυτόχρονα με τα παραπάνω, το 1988 παρουσιάστηκε το σύστημα ταξινόμησης Bethesda (TBS, The Bethesda System) για την ταξινόμηση των κυτταρολογικών ευρημάτων που προέρχονται από το τεστ Παπανικολάου (με την αρχική του μορφή να υφίσταται από το 1988 και σχετικές αναθεωρήσεις να έχουν γίνει το 1991 και το 2001). Το σύστημα TBS, το οποίο χρησιμοποιείται και σήμερα, εισήγαγε τον όρο της πλακώδους ενδοεπιθηλιακής αλλοίωσης (Squamous Intraepithelial Lesion, SIL) για να περιγράψει αλλοιώσεις που

εντοπίζονται στο κυτταρολογικό δείγμα. Το σύστημα TBS ακολουθεί ένα σχήμα δύο βαθμών για να περιγράψει τη σοβαρότητα των προκαρκινικών αλλοιώσεων, χωρίζοντας τις αλλοιώσεις σε χαμηλού βαθμού πλακώδης ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση ή LSIL (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion) και σε υψηλού βαθμού πλακώδης ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση ή HSIL (High-grade Squamous Intraepithelial Lesion). Αντιστοιχίζοντας τις κατηγορίες με αυτές του ιστολογικού συστήματος CIN, το Bethesda εκφράζει με τον όρο LSIL τις βλάβες τύπου CIN1 και με τον όρο HSIL τις πιο σοβαρές βλάβες όπως το CIN2 και το CIN3. Το TBS, ως σύστημα ταξινόμησης κυτταρολογικών ευρημάτων, εισήγαγε και διάφορες άλλες υποκατηγορίες προκειμένου να εκφράζει κυτταρολογικά ευρήματα απροσδιορίστου σημασίας (βλ. ενότητα 3.2.4). Εντούτοις, η ορολογία LSIL και HSIL χρησιμοποιείται σήμερα για την περιγραφή ιστοπαθολογικών ευρημάτων (κυρίως στην Αμερική), καθώς ο όρος CIN (ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία) κρίθηκε υπερβολικός αφού η μεγάλη πλειοψηφία των αλλοιώσεων CIN1 υποχωρούν αυτόματα (Διακομανώλης, 2010; Sellors & Sankaranarayanan, 2003).

Προκειμένου να μειωθεί η σύγχυση μεταξύ των διαφορετικών ταξινομήσεων, η σύγχρονη υφιστάμενη τάση θέλει τις προκαρκινικές ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις να αναφέρονται γενικά ως χαμηλού βαθμού (LSIL - CIN1) και υψηλού βαθμού (HSIL - CIN2 και 3). Εντούτοις, πρέπει να σημειωθεί πως δεν υφίσταται ένα γραμμικό/διακριτό φάσμα των ιστολογικών αλλοιώσεων, γεγονός που συνεπάγεται δυσκολία στην ταξινόμηση μιας βλάβης που κινείται οριακά μεταξύ διαφορετικών κατηγοριών.

Στο σημείο αυτό σημειώνεται πως προκειμένου να εναρμονισθεί η κυτταρολογική και η ιστολογική διάγνωση, προσφάτως προτάθηκε η πλήρη υιοθεσία του συστήματος Bethesda και στην ιστολογική διάγνωση. Η πρόταση αυτή κατοχυρώθηκε στα δύο μεγαλύτερα διεθνή εγχειρίδια παθολογοανατομικής διάγνωσης και τυποποίησης νεοπλασμάτων: του Ινστιτούτου Παθολογικής Ανατομικής των Ενόπλων Δυνάμεων των Η.Π.Α. (Armed Forces Institute of Pathology [AFIP]) το 2010 (Robert J Kurman *et al.*, 2010) και του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) το 2014 (Stoler *et al.*, 2014).

Στην Εικόνα 2.11 παρουσιάζεται η όψη του τραχήλου της μήτρας (εξωτράχηλος) ανάλογα με τη σοβαρότητα της αλλοίωσης, ενώ στην Εικόνα 2.12 απεικονίζεται η συσχέτιση μεταξύ των όρων που χρησιμοποιούν τα διάφορα συστήματα ταξινόμησης για την απόδοση της δυσπλασίας και της τραχηλικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας (CIN) και της ορολογίας που χρησιμοποιεί η ταξινόμηση κατά Bethesda, όπως αυτά παρουσιάστηκαν ανωτέρω. Συγκεντρωτικά, το σύνολο των τραχηλικών ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών και των καρκινωμάτων παρουσιάζεται παρακάτω στο Γράφημα 2.10 της ενότητας 2.3.4.



**Εικόνα 2.11** Απεικόνιση του τραχήλου της μήτρας (εξωτράχηλος) ανάλογα με τη σοβαρότητα της αλλοίωσης (Modis, Trus, & Harrison, 2002)

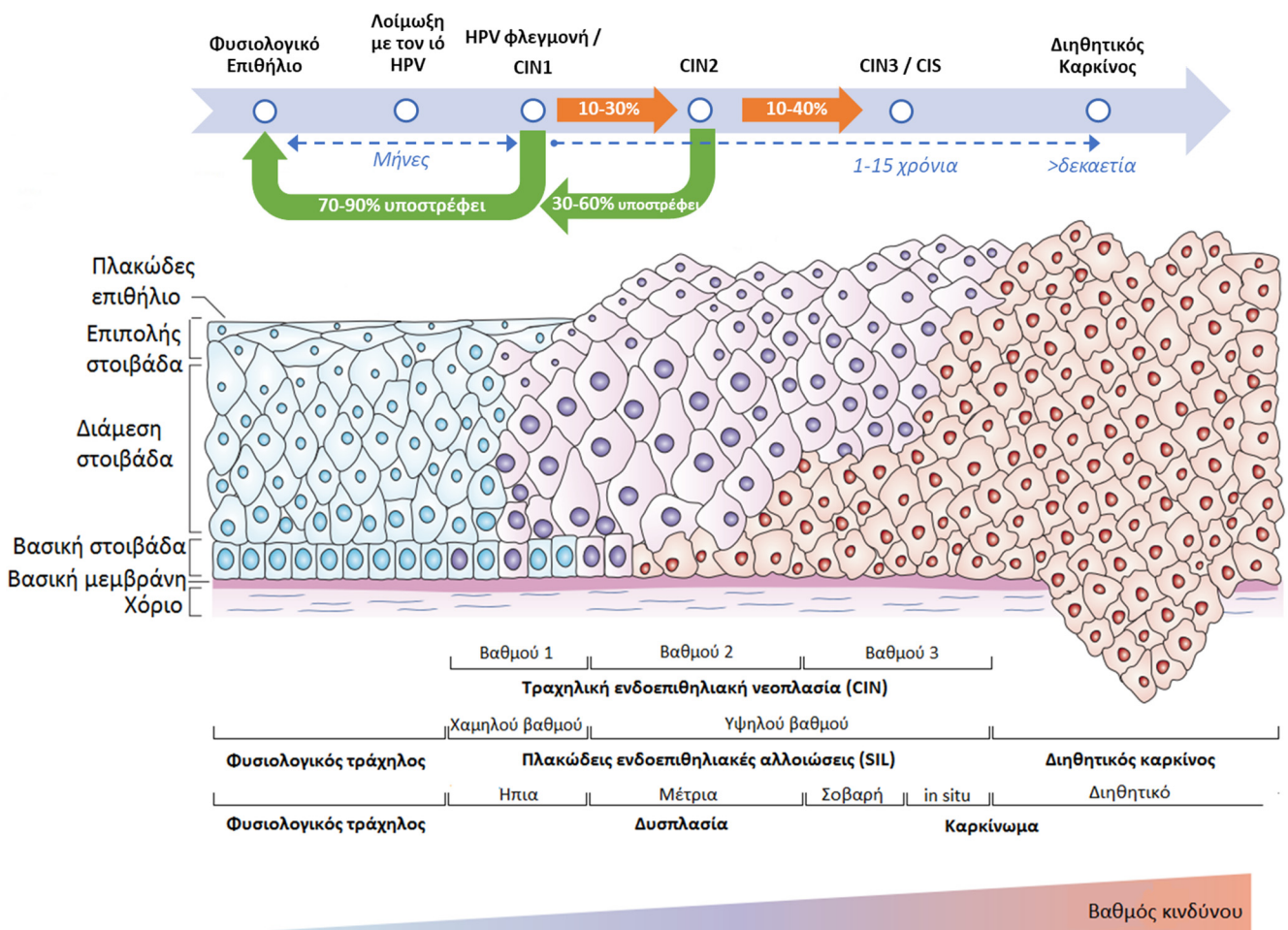
Dysplasia terminology	Original CIN terminology	Modified CIN terminology	The Bethesda system (SIL) terminology (1991)
Normal	Normal	Normal	Within normal limits
Atypia	Koilocytic atypia, flat condyloma, without epithelial changes	Low-grade CIN	Benign cellular changes (infection or repair) ASCUS/AGUS LSIL
Mild dysplasia or mild dyskaryosis	CIN 1	Low-grade CIN	LSIL
Moderate dysplasia or moderate dyskaryosis	CIN 2	High-grade CIN	HSIL
Severe dysplasia or severe dyskaryosis	CIN 3	High-grade CIN	HSIL
Carcinoma <i>in-situ</i>	CIN 3	High-grade CIN	HSIL
Invasive carcinoma	Invasive carcinoma	Invasive carcinoma	Invasive carcinoma

**Εικόνα 2.12** Σχέση μεταξύ δυσπλασίας, τραχηλικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας (CIN) και της ορολογίας κατά Bethesda (Sellors & Sankaranarayanan, 2003)



### 2.3.3 Η Διαδικασία της Καρκινογένεσης στον Τράχηλο της Μήτρας

Το διηθητικό καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο, το οποίο είναι ο πιο συνηθής ιστολογικός τύπος καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, εμφανίζεται μετά από ένα προδιηθητικό στάδιο της νόσου, όπου αλλοιώσεις εμφανίζονται (και περιορίζονται) στο τραχηλικό επιθήλιο. Αυτό το στάδιο της μη διηθητικής νόσου είναι γνωστό ως τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (CIN), όπως αναλύθηκε στην προηγούμενη ενότητα. Η ανάπτυξη της CIN εμπλέκει μία εξέλιξη από ήπιες αλλοιώσεις (CIN1) που αφορά τις βαθύτερες στιβάδες του επιθηλίου μέχρι την ολότητα του πάχους του επιθηλίου στην πλέον σοβαρή αλλοίωση (CIN3) και το καρκίνωμα *in situ* (CIS). Η αλληλουχία των αλλοιώσεων αυτών στο πλακώδες επιθήλιο, από μια φλεγμονή έως την ανάπτυξη διηθητικού καρκινώματος, απεικονίζεται στο παρακάτω σχήμα.



**Εικόνα 2.13** Σχηματική αναπαράσταση ολόκληρου του φάσματος των προκαρκινικών αλλοιώσεων του τραχηλικού πλακώδους επιθηλίου και της διαδικασίας καρκινογένεσης (αλληλουχία των αλλοιώσεων από την HPV φλεγμονή έως την ανάπτυξη διηθητικού καρκίνου)

Όπως αναλύεται στην επόμενη ενότητα, οι τραχηλικές ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις προκαλούνται από τη λοίμωξη με τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (Human Papillomavirus, HPV) και είναι πλέον αποδεκτό ότι σε περισσότερες από το 99% των περιπτώσεων ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας ξεκινά από μια HPV λοίμωξη. Οι κυτταρικές αλλοιώσεις αρχίζουν πάντοτε από τη βασική στοιβάδα του επιθηλίου. Μια ήπια φλεγμονή (HPV λοίμωξη) καταλαμβάνει το κατώτερο τρίτο του επιθηλίου και μετά από κάποιο χρονικό διάστημα υποχωρεί μόνη της. Περίπου στο 90% των περιπτώσεων, η φλεγμονή από HPV λοίμωξη καταστέλλεται από το ανοσοποιητικό σύστημα της γυναίκας. Ωστόσο, υπάρχει ένα ποσοστό όπου η λοίμωξη από ογκογόνους τύπους του ιού HPV (υψηλού κινδύνου) επιμένει ή υποτροπιάζει για χρόνια. Στις περιπτώσεις αυτές το ανοσοποιητικό σύστημα δεν μπορεί να αντιρροπήσει τη δράση του ιού και με τον χρόνο τα άτυπα κύτταρα καταλαμβάνουν σταδιακά τα 2/3 και κατόπιν ολόκληρο το πάχος του επιθηλίου, οδηγώντας έτσι σε σοβαρότερες προκαρκινικές αλλοιώσεις (Σχήμα 2.1). Όταν τα άτυπα κύτταρα καταλαμβάνουν το κατώτερο 1/3 του επιθηλίου έχουμε μια ήπια δυσπλασία ή αλλιώς CIN1, όταν καταλαμβάνουν τα 2/3 του επιθηλίου έχουμε μια μέτρια δυσπλασία ή αλλιώς CIN2, ενώ όταν καταλαμβάνουν όλο το επιθήλιο έχουμε σοβαρή δυσπλασία (CIN3) ή καρκίνωμα *in situ* (CIS) (Μορτάκης, 2007).

Η CIN1 επικαλύπτεται με την HPV λοίμωξη και συνήθως υποχωρεί αυτόματα εντός 9-12 μηνών. Αντιθέτως, οι αλλοιώσεις CIN2 και CIN3 επιμένουν και ένα σημαντικό ποσοστό από αυτές εξελίσσεται αργότερα σε διηθητικό καρκίνο (Σχήμα 2.1). Υπάρχουν πολυάριθμες μελέτες οι οποίες καταδεικνύουν έναν ποικίλου βαθμού κίνδυνο εξέλιξης του CIN1 σε CIN2/3 και επακόλουθο κίνδυνο διηθητικού καρκίνου. Σύμφωνα με μια από τις μεγαλύτερες αναδρομικές επαναληπτικές (follow-up) μελέτες για τις τραχηλικές ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες (Holowaty *et al.*, 1999), το 62.2% των CIN1 και το 53.7% των CIN2 που μελετήθηκαν υποστράφηκε πλήρως (δύο αρνητικά επιχρίσματα εντός 2 ετών) μέσα σε διάστημα 10 ετών. Το 11.1% των CIN1 εξελίχθηκε σε CIN2 ή χειρότερα (CIN2+) μέσα σε διάστημα 2 ετών, ενώ το ποσοστό αυτό αυξάνεται για εμμένουσες αλλοιώσεις CIN1 σε 20.4% και 28.8% για διάστημα 5 και 10 ετών αντίστοιχα. Όσον αφορά στην εξέλιξη του CIN1 σε CIN3 ή χειρότερα (CIN3+), τα αντίστοιχα ποσοστά εξέλιξης είναι 2.1%, 5.5% και 9.9% για 2, 5 και 10 έτη αντίστοιχα. Σημειώνεται στο σημείο αυτό πως η εξέλιξη του CIN1 σε CIN2+ προκαλείται μόνο όταν υφίσταται λοίμωξη από υψηλού κινδύνου τύπο του ιού HPV. Όσον αφορά στα περιστατικά με CIN2, το 16.3% εξελίχθηκε σε CIN3+ μέσα στα πρώτα 2 έτη, ενώ το ποσοστό αυτό αυξάνεται σε 25.1% και 32.0% για διάστημα 5 και 10 ετών αντίστοιχα. Εν κατακλείδι, το σημαντικό συμπέρασμα της αναδρομικής μελέτης των Holowaty *et al.* (1999) είναι πως ενώ το 62% των CIN1 θα υποστρέψει τελικά, ένα ποσοστό της τάξης του 25% θα προχωρήσει σε CIN2 ή CIN3+ σε βάθος 5 ετών, γεγονός που συμφωνεί και με άλλες μελέτες (Eurocytology, 2014). Τέλος, πρέπει να σημειωθεί ότι η πιθανότητα εξέλιξης εξαρτάται από την επιμονή του HPV, την ενσωμάτωση του στο γένωμα του ξενιστή και από τον τύπο του (Jaisamrarn *et al.*, 2013). Έχει βρεθεί πως οι HPV 16 και

HPV 33 έχουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο εξέλιξης σε CIN3, ενώ οι HPV 16 και HPV 31 έχουν την ελάχιστη πιθανότητα υποστροφής (Jaisamrarn *et al.*, 2013).

Λόγω των ανωτέρω, η συνήθης πρακτική σήμερα είναι μια αλλοίωση τύπου CIN1 να τίθεται υπό συστηματική παρακολούθηση, ενώ τα CIN2/3 αντιμετωπίζονται ως υψηλού βαθμού CIN και (συνήθως) θεραπεύονται άμεσα με αφαίρεση ή καταστροφή.

Η διαδικασία καρκινογένεσης στον τραχήλο της μήτρας απαιτεί μεγάλο χρονικό διάστημα (συνήθως 10 έως και 30 χρόνια από την αρχική μόλυνση με τον HPV υψηλού κινδύνου). Οι τραχηλικές ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες υψηλού κινδύνου (CIN2 και CIN3), ακόμη και το καρκίνωμα *in situ*, αποτελούν θεραπεύσιμες αλλοιώσεις εφόσον αφαιρεθούν. Όταν όμως τα καρκινικά κύτταρα διηθήσουν τη μεμβράνη στη βασική στιβάδα του επιθηλίου (στην αρχή μικροδιήθηση και κατόπιν μαζική διήθηση), εισέρχονται στο χώρο κάτω από το επιθήλιο, όπου υπάρχουν λεμφαγγεία και αιμοφόρα αγγεία. Το επόμενο βήμα είναι να διηθήσουν το τοίχωμα αυτών των αγγείων, να ταξιδέψουν μέσω της λέμφου και του αίματος και να εγκατασταθούν στους λεμφαδένες και σε απομακρυσμένα όργανα (μεταστάσεις). Όταν αναφέρεται ο όρος καρκίνος, εννοούμε πάντοτε το διηθητικό καρκίνωμα. Ο διηθητικός καρκίνος ξεφεύγει από τα όρια της τοπικής νόσου και απειλεί τη ζωή της γυναίκας με μεταστάσεις σε γειτονικά αλλά και απομακρυσμένα όργανα (Μορτάκης, 2007).

### 2.3.4 Τύποι και Σταδιοποίηση του Καρκίνου του Τραχήλου της Μήτρας

Οι τύποι του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σχετίζονται με το επιθήλιο στο οποίο εμφανίζεται το διηθητικό καρκίνωμα.

Ο συχνότερος τύπος καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι το διηθητικό καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο (Squamous Cell Cancer, SCC), το οποίο αναπτύσσεται στο πλακώδες επιθήλιο του εξωτραχήλου. Ο τύπος αυτός αφορά στο 80-90% των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (“Cervical Cancer Facts. MD Anderson Cancer Center,” n.d.). Το καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων υφίσταται ιστολογική διάκριση ανάμεσα στα μεγάλα κερατινοποιημένα κύτταρα, στα μεγάλα μη κερατινοποιημένα κύτταρα και στα μικρά κύτταρα. Στην ομάδα των επιθηλιακών νεοπλασιών που αφορούν στο πλακώδες επιθήλιο 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. Συνοδεύεται συνήθως από ύπαρξη εκτεταμένου CIN3, επέκταση στις κρύπτες του ενδοτραχήλου, ενδοαυλική παρουσία νεκρωτικού υλικού και ενδοεπιθηλιακή πλακώδη ωρίμανση. Η οριστική του διάγνωση μπορεί να γίνει μόνο σε παρασκευάσμα κωνοειδούς εκτομής του τραχήλου, ή μετά από τον έλεγχο ολόκληρου του τραχήλου κατόπιν τραχηλεκτομής ή ολικής υστερεκτομής (Μπάμπας, 2009; Eurocytology, 2014).

Ο δεύτερος βασικός τύπος καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι το αδενοκαρκίνωμα του τραχήλου (Adenocarcinoma, ADC ή Adeno-Ca) το οποίο εμφανίζεται στο αδενικό επιθήλιο του τραχήλου. Ο τύπος αυτός αφορά στο 10-20% των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (“Cervical Cancer Facts. MD Anderson Cancer Center,” n.d.). Υπάρχουν αρκετοί τύποι αδενοκαρκινώματος (κακοήθες αδένωμα, αδενικό θηλωματώδες αδενοκαρκίνωμα, υαλοειδές κυτταρικό καρκίνωμα, αδενοειδικό κυστικό καρκίνωμα, σάρκωμα, κακοήθες μελάνωμα κ.α.), οι περισσότεροι εκ των οποίων έχουν παρόμοια αιτιολογία και παράγοντες κινδύνου με το καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο. Το ενδοτραχηλικό τύπου αδενοκαρκίνωμα αποτελεί το 70% των αδενοκαρκινωμάτων του τραχήλου της μήτρας. Στην κατηγορία των αδενοκαρκινωμάτων εντάσσεται και το μη διηθητικό αδενοκαρκίνωμα (Adenocarcinoma in situ, AIS), το οποίο πιστεύεται ότι είναι ο πρόδρομος του διηθητικού αδενοκαρκινώματος. Στο AIS τα αδενικά κύτταρα βρίσκονται μεν στη φυσιολογική τους θέση αλλά έχει αντικατασταθεί το επιθήλιο τους, μερικώς ή πλήρως, από κύτταρα με κακοήθεις χαρακτήρες (με τη συνύπαρξή του με τη CIN να φτάνει ποσοστό της τάξης του 40-50%). Το αδενοκαρκίνωμα είναι περισσότερο δύσκολο να προληφθεί σε σχέση με το καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο, καθώς στην περίπτωση αυτή δεν υφίσταται η σταδιακή αλληλουχία των αλλοιώσεων που υπάρχουν στο πλακώδες επιθήλιο (CIN 1-2-3). Ως εκ τούτου είναι περισσότερο συχνό σε καλά ελεγχόμενους πληθυσμούς. Ένα άλλο πρόβλημα με το αδενοκαρκίνωμα είναι ότι το αδενικό επιθήλιο του ενδοτραχήλου δεν ελέγχεται σε όλη του την έκταση με το κολποσκόπιο και επομένως οι αλλοιώσεις δεν γίνονται εύκολα αντιληπτές στην κολποσκόπηση (Μπάμπας, 2009; Eurocytology, 2014).

Συγκεντρωτικά, το σύνολο των τραχηλικών ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών και καρκινωμάτων μπορεί να ταξινομηθεί όπως παρουσιάζεται στο παρακάτω γράφημα.



**Γράφημα 2.10** Ταξινόμηση τραχηλικών ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών και καρκινωμάτων

Τέλος, όσον αφορά στη σταδιοποίηση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, η Παγκόσμια Ομοσπονδία Μαιευτικής και Γυναικολογίας (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) έχει ορίσει πέντε κλινικά στάδια. Η κατάταξη κατά FIGO χρησιμοποιείται από ογκολόγους για το σχεδιασμό της θεραπείας. Το στάδιο 0 και το στάδιο I αποτελούν τα προκλινικά στάδια του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, όπου ο κυτταρολογικός έλεγχος και η κολποσκόπηση παίζουν σημαντικό ρόλο στη διάγνωση καθώς οι γυναίκες είναι συνήθως ασυμπτωματικές. Τα στάδια II, III, και IV αποτελούν στάδια στα οποία ο καρκίνος έχει επεκταθεί πέρα από τον τράχηλο της μήτρας. Το σύνολο των πέντε σταδίων και των ενδιάμεσων τους καταγράφεται στον Πίνακα 2.3.

**Πίνακας 2.3** Σταδιοποίηση καρκίνου του τραχήλου της μήτρας κατά FIGO (Sellors & Sankaranarayanan, 2003)

Στάδιο	Περιγραφή
0	Καρκίνωμα <i>in situ</i> – Καταλαμβάνεται μόνο το επιφανειακό στρώμα των κυττάρων που επενδύουν τον τράχηλο χωρίς να εισβάλει στους ιστούς του τραχήλου
I	Διήθητικό καρκίνωμα το οποίο περιορίζεται μόνο στον τράχηλο της μήτρας
IA	Η διάγνωση μπορεί να γίνει μόνο μικροσκοπικά, δεν υπάρχουν ορατές αλλοιώσεις
IA1	Η διήθηση επισημαίνεται σε βάθος μικρότερο των 3 mm (βάθος διήθησης), ενώ η οριζόντια διασπορά της είναι μέχρι 7 mm
IA2	Η διήθηση επισημαίνεται σε βάθος μεγαλύτερο των 3 mm και μικρότερο των 5 mm, ενώ η οριζόντια διασπορά της είναι μέχρι 7 mm
IB	Μακροσκοπικά ορατές αλλοιώσεις ή προκλινικές αλλοιώσεις με διαστάσεις μεγαλύτερες αυτών που ορίζονται στο IA
IB1	Αλλοιώσεις όχι μεγαλύτερες από 4 cm στη μεγαλύτερη διάστασή τους
IB2	Αλλοιώσεις μεγαλύτερες από 4 cm στη μεγαλύτερη διάστασή τους
II	Καρκίνωμα το οποίο έχει επεκταθεί πέρα από τον τράχηλο, αλλά δεν φτάνει στο πλάγιο πυελικό τοίχωμα
IIA	Η αλλοίωση έχει προχωρήσει στα ανώτερα δύο τρίτα του κόλπου χωρίς περαιτέρω παραμήτρια αλλοίωση
IIB	Εμφανής διήθηση παραμητρίων
III	Καρκίνωμα το οποίο έχει επεκταθεί έως το πλάγιο πυελικό τοίχωμα
IIIA	Ο όγκος δε φθάνει στο πλάγιο πυελικό τοίχωμα αλλά εκτείνεται έως το κατώτερο τριτημόριο του κόλπου
IIIB	Ο όγκος εκτείνεται έως το πλάγιο πυελικό τοίχωμα, ή περιπτώσεις υδρονέφρωσης ή μη λειτουργικού νεφρού
IV	Καρκίνωμα το οποίο εκτείνεται έξω από την αληθή πύελο ή διηθεί το βλεννογόνο του ορθού ή της ουροδόχου κύστης
IVA	Ο όγκος έχει επεκταθεί σε γειτονικά όργανα
IVB	Προκαλείται μετάσταση σε περιοχές με σχετική απόσταση όπως στην κοιλία, στο ήπαρ, στο γαστρεντερικό σωλήνα, ή στους πνεύμονες

## 2.4 Αιτιολογία

Η αιτιολογία της νόσου του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως, ούτε μπορεί να συνδεθεί με ένα μόνο παράγοντα κατ' αποκλειστικότητα. Αντίθετα, αποδίδεται σε ένα συνδυασμό παραγόντων, με το βαθμό συμβολής του καθενός να αποτελεί ακόμα ένα αντικείμενο που χρήζει περαιτέρω διερεύνησης. Εντούτοις, από το σύνολο αυτών των παραγόντων, ο ρόλος του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (Human PapillomaVirus - HPV) είναι καθοριστικός για την εμφάνιση και την εξέλιξη της νόσου. Ο ιός HPV αποτελεί τον βασικό αιτιολογικό παράγοντα εμφάνισης και εξέλιξης της νόσου, για τον λόγο αυτό η επόμενη ενότητα είναι αφιερωμένη στην αναλυτική παρουσίαση του ιού, του μηχανισμού δράσης του και στη σύνδεση του με την καρκινογένεση. Στην ενότητα 2.6 παρουσιάζονται συμπαράγοντες οι οποίοι παίζουν ρόλο τόσο στην εμφάνιση όσο και στην εξέλιξη της νόσου.

## 2.5 Ο Ιός των Ανθρωπίνων Θηλωμάτων (Human Papillomavirus - HPV)

Ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων (Human PapillomaVirus, HPV) αποτελεί την πιο κοινή σεξουαλικά μεταδιδόμενη λοίμωξη σε παγκόσμιο επίπεδο. Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας θεωρείται ότι προκαλείται από μια λοίμωξη διαφόρων ογκογόνων τύπων του ιού HPV και είναι πλέον αποδεκτό ότι σε περισσότερες από το 99% των περιπτώσεων, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας ξεκινά από μια HPV λοίμωξη (Monsonego *et al.*, 2004).

Υποψίες για συσχέτιση ανάμεσα στον HPV και τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας είχαν αρχίσει τη δεκαετία του 1970. Το 1976 ο Dr. Harald zur Hausen εισηγήθηκε για πρώτη φορά ότι ο ιός HPV είναι το αρχικό αίτιο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Έκτοτε έγιναν πολλές επιδημιολογικές μελέτες για την επιβεβαίωση αυτής της υπόθεσης και έχουν προβληθεί ισχυρά αποδεικτικά στοιχεία για τον αιτιολογικό ρόλο του HPV στη νόσο με τη συσχέτιση να δείχνει ισχυρή, συνεπής και συγκεκριμένη σε περιορισμένο αριθμό τύπων του ιού (Borruto & De Ridder, 2012). Σε σχεδόν όλες τις βιοψίες καρκίνου του τραχήλου της μήτρας έχει βρεθεί DNA από συγκεκριμένους τύπους HPV, γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι οι ογκογόνοι τύποι του ιού HPV που εκφράζονται σε αυτά τα κύτταρα εμπλέκονται στην αλλοίωσή τους και είναι απαραίτητοι για την εξέλιξή τους προς κακοήθεια. Έτσι, οι διάφορες επιδημιολογικές μελέτες αναδεικνύουν τον HPV ως τον βασικό αιτιολογικό παράγοντα του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, με επίμονες HPV λοιμώξεις να αποτελούν τον πιο σημαντικό παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση της νόσου (zur Hausen, 2002). Το 2008 απονεμήθηκε το βραβείο Νόμπελ Φυσιολογίας/Ιατρικής στον Dr. Harald zur Hausen «για την ανακάλυψή του ότι ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων προκαλεί καρκίνο του τραχήλου της μήτρας».

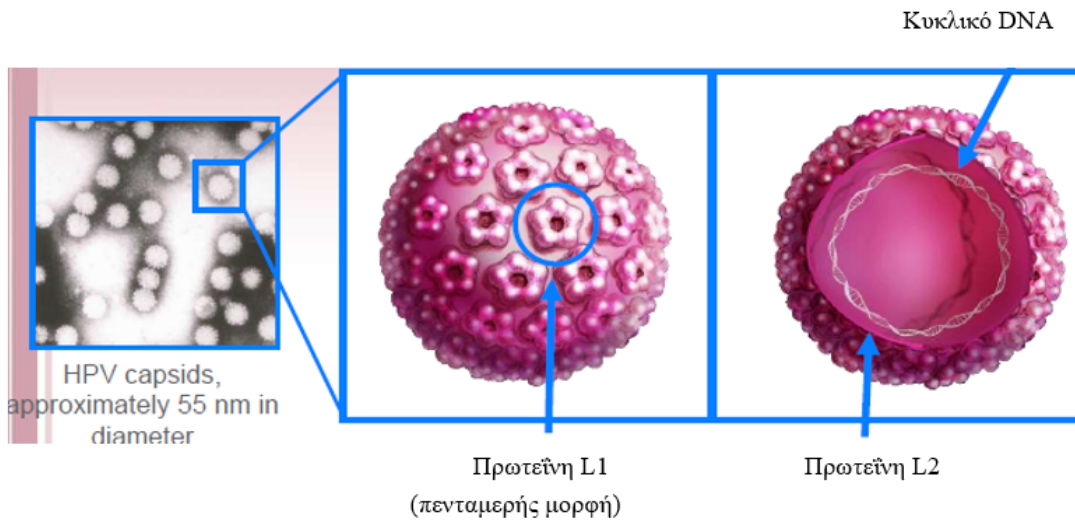
Στα ίδια πλαίσια αναγνώρισης αυτής της άμεσης σχέσης, σύμφωνα με τον καθηγητή Albert Singer: «ο τραχηλικός καρκίνος αποτελεί μια πολύ σπάνια συνέπεια μιας ιδιαίτερα συχνής λοίμωξης», ενώ σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία Καρκίνου: «η ασθενής πρέπει να έχει μολυνθεί από τον ιό HPV για να αναπτύξει καρκίνο του τραχήλου της μήτρας» (Saslow *et al.*, 2012). Εντούτοις, η ύπαρξη του ιού HPV δεν σημαίνει κατ' ανάγκη την εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου. Με δύο λόγια, η ύπαρξη του ιού HPV αποτελεί αναγκαία αλλά όχι ικανή συνθήκη για την ανάπτυξη ενδοεπιθηλιακών προκαρκινικών αλλοιώσεων και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

### 2.5.1 Δομή του Ιού

Αρχικά πρέπει να γίνει μια συνοπτική αναφορά στη δομή των ιών έτσι ώστε το γενικό πλαίσιο να αναχθεί ειδικά στην περίπτωση του HPV. Πρόκειται λοιπόν για οντότητες οι οποίες «εκμεταλλεζόμενες» το συνθετικό μηχανισμό των κυττάρων ξενιστών αναπαράγουν το γενετικό τους υλικό. Στην περίπτωση των απλών ιών (όπως ο HPV) το γενετικό υλικό αποτελείται από ένα μόριο πυρηνικού (νουκλεϊκού) οξέος, (DNA ή RNA) εντός ενός πρωτεϊνικού περιβλήματος (καψίδιο), ενώ στην περίπτωση των σύνθετων ιών το περίβλημα αυτό αποτελείται από πλασματική μεμβράνη του κυττάρου-ξενιστή τροποποιημένη με πρωτεΐνες του ιού (φάκελος) (Luria *et al.*, 1978).

Ο ιός HPV ανήκει στην οικογένεια PΑΡΟVΑ (με την ονομασία να προέρχεται από τα αρχικά των Papilloma, polyoma and vacuolating) και στο γένος Papillomavirus. Βασικά χαρακτηριστικά της συγκεκριμένης οικογένειας είναι το γεγονός ότι τα μέλη της παρουσιάζουν μεγάλη ειδικότητα ως προς τον ξενιστή, καθώς και η ιδιότητά τους να προσβάλλουν τα επιθηλιακά κύτταρα του δέρματος και των βλεννογόνων προκαλώντας πολλαπλασιασμό των κυττάρων, επεξηγώντας ουσιαστικά την άμεση σχέση της με τη νόσο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (Nemose, 2008). Σε αντίθεση με τους άλλους PV (Papillomavirus) ιούς, ο HPV προσβάλλει μόνο τον άνθρωπο. Συγκεκριμένα, προσβάλλει τα επιθηλιακά κύτταρα του ανθρώπινου σώματος (π.χ. δέρμα, πρωκτογεννητική περιοχή, στοματοφαρυγγική κοιλότητα).

Πρόκειται για ένα μικρό σε μέγεθος DNA ιό (διαμέτρου 52-55 nm). Τα βασικά δομικά του στοιχεία είναι η πρωτεϊνική θήκη (καψίδιο) και το γενετικό υλικό (γονιδίωμα). Το καψίδιο είναι εικοσαεδρικό και αποτελείται από 72 καψομερίδια, καθένα από τα οποία με τη σειρά του περιλαμβάνει τη βασική πρωτεΐνη L1 (στην πενταμερή της μορφή) και αντίγραφο της μικρότερης πρωτεΐνης L2 (12 αντίγραφα/ισσωμάτιο). Το γενετικό υλικό αποτελείται από δίκλωνο δεσοξυριβοζονουκλεϊκό οξύ DNA (dsDNA) σε κυκλική διάταξη, μήκους 8 kbp (περιλαμβάνει αλλιώς 8.000 ζεύγη νουκλεοτιδίων - base pairs) και μοριακού βάρους περίπου  $5.2 \times 10^6$  daltons (Χρυσάφη, 2007; Borruto & De Ridder, 2012; Nemose, 2008). Η δομή του ιού απεικονίζεται στην Εικόνα 2.14.



Εικόνα 2.14 Η δομή του ιού HPV (Καρακίτσος, n.d.)

## 2.5.2 Γονιδίωμα του HPV

Το γονιδίωμα του ιού HPV είναι κυκλικό, συγκροτείται από διπλή έλικα DNA και έχει μέγεθος 8000 ζευγών βάσεων. Μόνο ο ένας από τους δύο κλώνους του DNA έχει τη δυνατότητα μεταγραφής και μετάφρασης. Κάθε έλικα του HPV DNA απαρτίζεται από 8000 νουκλεοτίδια. Ο συνδυασμός τριών νουκλεοτιδίων ονομάζεται κωδικόνιο. Κάθε σειρά κωδικονίων στο HPV DNA που κωδικοποιούν την παραγωγή μιας πρωτεΐνης ορίζεται ως πλαίσιο ανοιχτής ανάγνωσης (Open Reading Frame, ORF) (με τον όρο «ανοιχτό» να σχετίζεται με τα συγκεκριμένα τμήματα αλληλουχίας υπό την έννοια του ότι δεν περιλαμβάνουν κωδικόνια τερματισμού UAA, UAG και UGA). Το ιϊκό γονιδίωμα του HPV περιλαμβάνει 6 πλαίσια ανοιχτής ανάγνωσης που κωδικοποιούν πρώιμες πρωτεΐνες (E1, E2, E4, E5, E6, και E7), οι οποίες με τη σειρά τους εμπλέκονται στην αντιγραφή του ιϊκού DNA (E1 και E2), στη ρύθμιση της έκφρασης ιϊκών γονιδίων (E2), στη συγκρότηση του ιού (E4) και στην αθανатоποίηση και μεταλλαγή των προσβεβλημένων από τον ιό επιθηλιακών κυττάρων (E5, E6, και E7), καθώς και 2 πλαίσια ανοιχτής ανάγνωσης όψιμων πρωτεϊνών (όψιμα L1 και L2) που κωδικοποιούν τις δύο πρωτεΐνες καψιδίου (Bornto & De Ridder, 2012). Το γονιδίωμα του HPV εξαρτάται από τις πρωτεΐνες του κυττάρου-ξενιστή για να ολοκληρώσει έναν βιολογικό ιϊκό κύκλο επειδή δεν έχει κάποιο μηχανισμό σύνθεσης πρωτεϊνών. Το ιϊκό γονιδίωμα του HPV διαιρείται σε 3 περιοχές:

- Πρώιμη περιοχή (Early) E: καλύπτει το 45% του συνολικού γονιδιώματος και περιλαμβάνει 8 γονίδια, τα E1 έως E8. Κωδικοποιούν πρωτεΐνες απαραίτητες για την αντιγραφή του ιϊκού DNA και εκφράζονται αμέσως μετά την αρχική λοίμωξη των κυττάρων από HPV (όπως καταγράφονται στον ακόλουθο πίνακα). Οι E1-E6 είναι υπεύθυνες για την αντιγραφή του ιού ενώ οι E7 και E8 είναι ογκοπρωτεΐνες εξαλλαγής του ιού.

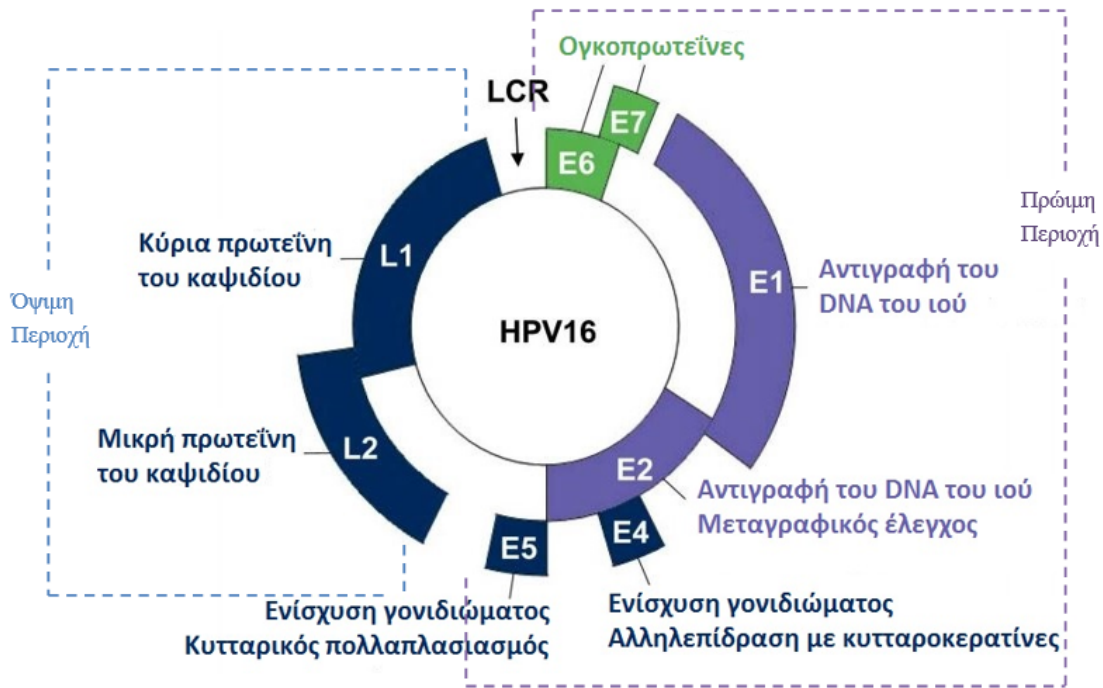


- Όψιμη περιοχή (Late) L: καλύπτει το 40% του ιϊκού γονιδιώματος και περιλαμβάνει 2 γονίδια, τα L1 και L2 που κωδικοποιούν δομικές πρωτεΐνες για την κατασκευή του καψιδίου και εκφράζονται στα τελικά στάδια του κύκλου του ιού.
- Μη κωδική ρυθμιστική περιοχή LCR ή URR ή NCR (Long Control Region ή Upstream Regulatory Region ή Non Coding Region): μεγέθους 1000 bp περίπου, περιλαμβάνει ειδικούς ενισχυτές (αλληλουχίες), ρυθμίζει τη μεταγραφή και την έναρξη αντιγραφής του DNA και βρίσκεται ανάμεσα στην E και L περιοχή.

Ο διαχωρισμός των προαναφερόμενων περιοχών γίνεται μέσω δύο τμημάτων πολυαδενυλίωσης, (early and late polyadenylation - PA). Τα γονίδια διαχωρίζονται σε πρόιμα (Early-E) και όψιμα (Late-L) βάσει του χρόνου εμφάνισής τους κατά τη φυσική εξέλιξη της HPV λοίμωξης. Τα πρόιμα γονίδια εκφράζονται στα βασικά μολυσμένα κύτταρα, ενώ τα όψιμα στα επιφανειακά κύτταρα, όπου συσσωρεύονται τα ιοσωμάτια. Ο ιός προσβάλλει αρχικά τα βασικά κύτταρα, αλλά εκφράζει υψηλά επίπεδα ιϊκών πρωτεϊνών στις ανώτερες στοιβάδες του επιθηλίου. Στον Πίνακα 2.4 καταγράφονται συνοπτικά τα γονίδια του ιού σε αντιστοιχία με τις λειτουργίες που επιτελούν, ενώ στην Εικόνα 2.15 οι περιοχές του γονιδιώματος για τον τύπο HPV 16.

**Πίνακας 2.4** Γονίδια του ιού HPV και αντίστοιχες λειτουργίες τους

<b>Γονίδιο</b>	<b>Λειτουργία</b>
<i>Πρόιμη Περιοχή (E)</i>	
E1	Αντιγραφή DNA (πολλαπλασιασμός ιϊκού γονιδιώματος), διατήρηση σταθερότητας του επισώματος, μεταγραφική καταστολή των πρωτεϊνών E6 και E7
E2	Αντιγραφή DNA (με το E1), έλεγχος μεταγραφής, διατήρηση σταθερότητας του επισώματος, μεταγραφική ρύθμιση των πρωτεϊνών E6 και E7
E3	Άγνωστη
E4	Απελευθέρωση ιοσωματίων και καθορισμός τροπισμού των διαφόρων HPV τύπων ως προς κύτταρα/ιστούς, ωρίμανση ιών, αλληλεπίδραση με κυτταροκερατίνες
E5	Διαμεμβρανική πρωτεΐνη, μετασχηματιστική ικανότητα: ενισχύει τις ικανότητες μετασχηματισμού των E6 και E7 πρωτεϊνών
E6	Πρωτεΐνη με ογκογόνο δράση: μετασχηματιστική ικανότητα/κακοήθη εξαλλαγή κυττάρων, διατήρηση κακοήθους φαινότυπου, έλεγχος μεταγραφής, αλληλοεπίδρα με πρωτεΐνη p53
E7	Ομοίως με E6, με πρωτεΐνη αλληλεπίδρασης την pRb
E8	Άγνωστη
<i>Όψιμη Περιοχή (L)</i>	
L1	Κύρια πρωτεΐνη του καψιδίου των ώριμων ιϊκών σωματιδίων
L2	Μικρή πρωτεΐνη του καψιδίου, σταθεροποίηση της δομής του καψιδίου



Εικόνα 2.15 Γονιδίωμα του HPV 16 (D'Abramo & Archambault, 2011)

Τα γονίδια που διεγείρουν δραστηριότητα πολλαπλασιασμού των κυττάρων είναι τα E5, E6 και E7. Το E5 φαίνεται να έχει σημαντικό ρόλο στα αρχικά στάδια της λοίμωξης διεγείροντας την ανάπτυξη των κυττάρων και εμποδίζοντας την απόπτωσή τους έπειτα από βλάβη στο DNA, με το ρόλο αυτό να υποβαθμίζεται στα τελευταία στάδια καρκινογένεσης που προκλήθηκε από HPV, με την παρουσία του να μην είναι υποχρεωτική σε αυτά τα στάδια. Τον πιο σημαντικό ρόλο για την κακοήθη μεταπλασία κατέχουν τα γονίδια E6 και E7, καθώς και οι αντίστοιχες τους πρωτεΐνες. Για τον λόγο αυτό, τα γονίδια E6 και E7 και οι πρωτεΐνες τους ονομάζονται ογκογονίδια και ογκοπρωτεΐνες, αντίστοιχα. Εκφράζονται επανειλημμένα σε κακοήθη ιστό και αναστέλλοντας την έκφρασή τους αποτρέπεται ο κακοήθης φαινότυπος των καρκινικών κυττάρων. Οι πρωτεΐνες E6 και E7 είναι ικανές ανεξάρτητα ή μια από την άλλη να προκαλέσουν κυτταρική αθανатоποίηση, αλλά με μειωμένη αποτελεσματικότητα. Όταν όμως εκφράζονται και οι δύο ταυτόχρονα, αυξάνεται η κυτταρική αθανатоποίηση και ο βαθμός της βλάβης που προκαλούν. Σημειώνεται πως τα γονίδια E6 και E7 μόνο των υψηλού κινδύνου τύπων του ιού οδηγούν σε κυτταρική αθανатоποίηση. Όσον αφορά στο ρόλο άλλων πρωτεϊνών του HPV (E1, E2, E4) αυτός είναι δύσκολο να καθοριστεί στη διαδικασία της κακοήθους μετατροπής. Οι πρωτεΐνες L1 και L2 δεν εκφράζονται σε προκαρκινικά και κακοήθη κύτταρα, είναι όμως σημαντικές για την ανάπτυξη εμβολίων (zur Hausen, 2002).

### 2.5.3 Κύκλος Ζωής του HPV

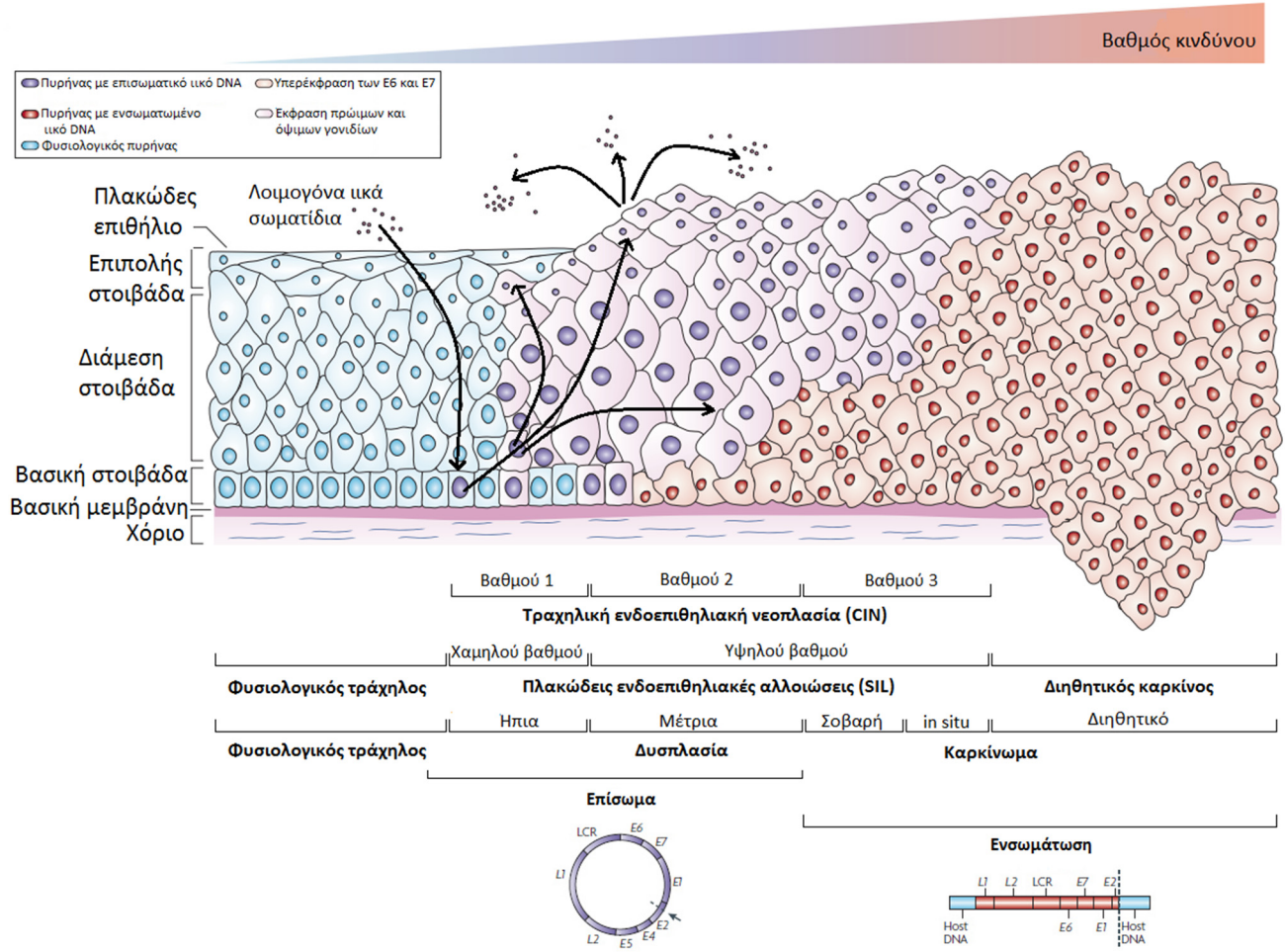
Ο κύκλος ζωής του HPV ξεκινά με την είσοδο του ιού στα κύτταρα της βασικής μεμβράνης του επιθηλίου, ενώ για τη διατήρηση της λοίμωξης ο ιός στοχεύει τα βλαστοκύτταρα του πλακώδους επιθηλίου. Για να το πετύχει αυτό, ο HPV προσαρμόζεται στο κύτταρο-ξενιστή και εκμεταλλεύεται τον κυτταρικό μηχανισμό για τους δικούς του σκοπούς.

Η λοίμωξη ξεκινά όταν λοιμογόνα HPV σωματίδια εισέλθουν μέσω μικροτραυματισμών στη βασική μεμβράνη του επιθηλίου, όπου προσδένονται και εισέρχονται στα κύτταρα της (Εικόνα 2.16). Αφού ο ιός εισέλθει στα κύτταρα, απελευθερώνει νουκλειικό οξύ στον κυτταρικό πυρήνα. Στη βασική μεμβράνη η αναπαραγωγή του ιού θεωρείται μη παραγωγική και ο ιός διατηρείται ως χαμηλός αριθμός επισωματικών αντιγράφων, χρησιμοποιώντας το μηχανισμό αναδιπλασιασμού του DNA του κυττάρου-ξενιστή για τη σύνθεση του ιϊκού DNA (κατά μέσο όρο μια φορά σε κάθε κυτταρικό κύκλο). Αν και ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός είναι απαραίτητος για τη διατήρηση των ιϊκών επισωμάτων, ο ιός τελικά πρέπει να ενισχυθεί και να «συσκευάσει» τα γονιδιώματά του έτσι ώστε να μπορούν να παραχθούν ιοσωμάτια, με αυτή τη διαδικασία ενίσχυσης να συνδέεται με τη μακρά κωδικοποιούσα περιοχή LCR η οποία περιέχει αλληλουχίες ενισχυτών, που εμφανίζουν εξειδίκευση ανάλογα με τον ιστό και το είδος των κυττάρων. Όταν ο ιός εισέλθει στην υπερβασική μεμβράνη του επιθηλίου, μεταβαίνει στο μηχανισμό κυλιόμενου κύκλου αντιγραφής του ιϊκού DNA, αυξάνει τον αριθμό των ιϊκών αντιγράφων του γονιδιώματος, συνθέτει πρωτεΐνες καψιδίου (L1 και L2) και τέλος δημιουργεί τα ιοσωμάτια. Η σύνθεση των πρωτεϊνών L1 και L2 για το σχηματισμό του πρωτεϊνικού καψιδίου γίνεται αφού έχει προηγηθεί η ενίσχυση του γονιδιώματος. Όταν ολοκληρωθεί η σύνθεση των L1 και L2, το τελικό στάδιο του κύκλου του HPV απαιτεί τα διάφορα αντίγραφα του ιϊκού γονιδιώματος να «συσκευαστούν» μέσα στο πρωτεϊνικό καψίδιο ώστε να σχηματιστούν τα ιογενή σωματίδια. Έτσι, μια γενιά ιών σχηματίζεται πάνω στην επιφάνεια του επιθηλίου, οι οποίοι διασκορπίζονται σε πολλές περιοχές στον ίδιο ξενιστή ή μεταφέρονται σε άλλους ξενιστές (Εικόνα 2.16) (Doorbar, 2006; Gómez & Santos, 2007).

Κατά τη διάρκεια του κανονικού κύκλου ζωής του ιού, ο ιός παραμένει εντός του ξενιστή ως επίσωμα, ως ανεξάρτητο δηλαδή γενετικό στοιχείο. Το ιϊκό γονιδίωμα βρίσκεται σε μια επισωματική μορφή, διατηρείται δηλαδή ως ένα πλήρες κυκλικό αντίγραφο το οποίο βρίσκεται στα κύτταρα του ξενιστή ως ένα επιπλέον στοιχείο. Ο ιός μπορεί να παραμένει στα κύτταρα της βασικής στοιβάδας σε λανθάνουσα κατάσταση για μεγάλες χρονικές περιόδους ή μπορεί να ενεργοποιηθεί και να ξεκινήσει μια παραγωγική λοίμωξη σε όλα τα επιθηλιακά στρώματα. Στην επισωματική κατάσταση, το γονιδίωμα του ιού βρίσκεται εκτός του κυτταρικού γονιδιώματος, η αντιγραφή του ιού γίνεται σαν ένα εξωχρωμοσωμικό επίσωμα και ο ιός είναι ικανός να συμπληρώσει το βιολογικό του κύκλο απλά παράγοντας καινούρια αντίγραφα του.

Η λειτουργία των ιϊκών E6 και E7 πρωτεϊνών στον κανονικό κύκλο ζωής του ιού είναι να ανατραπεί η κανονική ανάπτυξη των κυττάρων και να τροποποιηθεί το κυτταρικό περιβάλλον ώστε να διευκολυνθεί η ιϊκή αντιγραφή. Σε αυτή τη φάση, τα ιϊκά ογκογονίδια προκαλούν απρογραμματίστη επανεισδοχή στην S-φάση του κυτταρικού κύκλου και ενεργοποιούν τον μηχανισμό αντιγραφής του ξενιστή που απαιτείται για την ενίσχυση του ιϊκού γονιδιώματος. Η επισωματική έκφραση των ογκογονιδίων E6 και E7 ρυθμίζεται στενά από τη λειτουργία της πρωτεΐνης E2, η οποία μειώνει τη μεταγραφή των γονιδίων E6 και E7 και κατά συνέπεια την έκφραση των πρωτεϊνών E6 και E7 (η E2 λειτουργεί ως καταστολέας της έκφρασης των E6 και E6 γονιδίων). Ως αποτέλεσμα, η έκφραση των ογκοπρωτεϊνών E6 και E7 στην επισωματική φάση δεν οδηγεί σε καρκίνο (στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων). Όσο ο ιός βρίσκεται στα κύτταρα του επιθηλίου σε επισωματική κατάσταση (κύτταρα με επισωματικό ιϊκό DNA) μπορεί να αναπτυχθούν ήπιες και μέτριες τραχηλικές ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις (λόγω διαταραχής του κανονικού κυτταρικού κύκλου), αλλά πολύ σπάνια οι αλλοιώσεις αυτές θα εξελιχθούν σε καρκίνωμα καθώς τα κύτταρα με επισωματικό ιϊκό DNA προορίζονται να απελευθερωθούν από το επιθήλιο (Εικόνα 2.16). Προκειμένου να συμβεί καρκινική εξέλιξη πρέπει η έκφραση των ιϊκών ογκογονιδίων στο επιθήλιο να παραμείνει σε υψηλά επίπεδα. Στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων, αυτή η έκφραση υψηλού επιπέδου (υπερέκφραση E6 και E7) συμβαίνει όταν ιϊκό γονιδίωμα το οποίο έχει χάσει την ικανότητα της ρύθμισης της έκφρασης των ογκογονιδίων E6 και E7 ενσωματώνεται στο γονιδίωμα του ξενιστή. Αυτό το γεγονός δεν είναι ένα φυσιολογικό μέρος του κύκλου ζωής του ιού, καθώς συνοδεύεται από την απώλεια ενός ή περισσότερων γονιδίων του που απαιτούνται για τη σύνθεση του (Doorbar, 2006; Gómez & Santos, 2007).

Προκειμένου να ενσωματωθεί το ιϊκό γονιδίωμα στο κυτταρικό γίνεται διάσπαση του κυκλικού ιϊκού γονιδιώματος στις θέσεις E1 και E2 και το ιϊκό γονιδίωμα ενσωματώνεται στο κυτταρικό με γραμμική μορφή (Εικόνα 2.16). Η διάσπαση αυτή έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια των γονιδίων E1 και E2 και επομένως της έκφρασης των πρωτεϊνών που κωδικοποιούν, οι οποίες είναι αναγκαίες για τη ρύθμιση της αντιγραφής και μεταγραφής του ιού (ουσιαστικά, με την ενσωμάτωση διαταράσσεται ή και διακόπτεται η περιοχή των γονιδίων E1 και E2 με αποτέλεσμα την απώλεια της έκφρασης των πρωτεϊνών E1 και E2). Η ενσωμάτωση του ιϊκού DNA στο κυτταρικό DNA του ξενιστή καταλήγει στη διατάραξη των επιπέδων των E1 και E2 πρωτεϊνών και τελικά οδηγεί σε υπερέκφραση των δύο ιϊκών πρωτεϊνών E6 και E7. Αυτές οι πρωτεΐνες σε συνδυασμό με την E5 προωθούν την αθανатоποίηση και το μετασχηματισμό των προσβεβλημένων κυττάρων, ιδιαίτερα για τους τύπους HPV 16 και HPV 18 (η E7 αυξάνει την αθανатоποίηση και η συνεργασία των E6 και E7 προκαλεί το μετασχηματισμό) (Borruto & De Ridder, 2012; Doorbar, 2006; Gómez & Santos, 2007).



**Εικόνα 2.16** Εξέλιξη της HPV λοίμωξης σε διηθητικό καρκίνωμα, σε σχέση με τον βιολογικό κύκλο του ιού (Kelloff & Sigman, 2007; Woodman, Collins, & Young, 2007)

### 2.5.4 Ογκογόνος Μηχανισμός

Όπως παρουσιάστηκε ανωτέρω, στην περίπτωση που το γονιδίωμα του ιού ενσωματωθεί στο γονιδίωμα των κυττάρων του επιθηλίου, τότε παρουσιάζεται υπερέκφραση των ογκοπρωτεϊνών E6 και E7 του ιού, με αποτέλεσμα τη μετατροπή των κυττάρων αυτών σε νεοπλαστικά. Από διάφορες πειραματικές μελέτες φαίνεται ότι οι αλληλεπιδράσεις των ιικών πρωτεϊνών E6 και E7 με ένα αριθμό κυτταρικών πρωτεϊνών είναι αυτές που επάγουν τον πολλαπλασιασμό και τελικά την αθανатоποίηση και τον κακοήγη μετασχηματισμό των κυττάρων του ξενιστή. Οι πιο χαρακτηριστικές αλληλεπιδράσεις είναι με τις ογκοκατασταλτικές πρωτεΐνες pRB (πρωτεΐνη ρετινοβλαστώματος, retinoblastoma protein) και p53 (tumor suppressor protein) οι οποίες έχουν κεντρικό ρόλο στον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου (με τις πρωτεΐνες αυτές να εντοπίζονται μεταλλαγμένες σε πολλών ειδών καρκίνους). Τα παράγωγα των γονιδίων E6 και E7 απορρυθμίζουν τον κυτταρικό κύκλο του ξενιστή δεσμεύοντας και αδρανοποιώντας αυτές τις ογκοκατασταλτικές πρωτεΐνες. Η αδρανοποίηση των πρωτεϊνών p53 και pRb αυξάνει το ρυθμό του κυτταρικού

πολλαπλασιασμού και οδηγεί σε γονιδιωματική αστάθεια, με συνέπεια τα κύτταρα του ξενιστή να συσσωρεύουν όλο και περισσότερες βλάβες στο DNA (τις οποίες δεν μπορούν να διορθώσουν) και τελικά να μετασχηματίζονται σε καρκινικά κύτταρα. Ο τρόπος (μηχανισμός) με τον οποίο οι E6 και E7 του ιού αλληλοεπιδρούν με τις pRB και p53, οδηγώντας έτσι σε καρκινογένεση (ογκογόνος μηχανισμός), παρουσιάζεται στη συνέχεια (Alba, Cararach, & Rodríguez-Cerdeira, 2009; Gómez & Santos, 2007; Muñoz *et al.*, 2006).

Όταν τα επιθηλιακά κύτταρα προσβληθούν από τον ιό, τότε ενεργοποιείται ο κυτταρικός μηχανισμός άμυνας επανεξετάζοντας την αλληλουχία του DNA των κυττάρων πριν από τη διαίρεση. Αυτή η διαδικασία αναθεώρησης του DNA πραγματοποιείται σε ένα σημείο ελέγχου κατά τη διάρκεια της φάσης G1 του κυτταρικού κύκλου με στόχο την παρεμπόδιση της αντιγραφής μεταλλαγμένου DNA, με την ευθύνη αυτής της παρεμπόδισης να την έχουν ορισμένες κυτταρικές ογκοκατασταλτικές πρωτεΐνες, όπως η pRB και η p53. Ο τυπικός κυτταρικός κύκλος αποτελείται από τις φάσεις G1, S (σύνθεση), G2 και M (μίτωση) και είναι μια κυκλική διαδικασία. Η κυτταρική διαίρεση συμβαίνει στη φάση M και η σύνθεση/αντιγραφή του DNA γίνεται στη φάση S. Η φάση G1 είναι η περίοδος ανάμεσα στη φάση M και S, ενώ η G2 ανάμεσα στη φάση S και M. Στις φάσεις G1 και G2 υπάρχουν 2 σημεία ελέγχου του DNA. Με την παρουσία βλάβης στο DNA το γονίδιο p53 ενεργοποιείται και ρυθμίζει τη μετάβαση του κυττάρου από τη φάση G1 στη φάση S του κυτταρικού κύκλου. Προκαλεί, δηλαδή, παροδική παύση του κυτταρικού κύκλου, δίνοντας χρόνο στο κύτταρο είτε να επιδιορθώσει τη βλάβη του DNA με τους μηχανισμούς επιδιόρθωσής του, είτε αυτό να οδηγηθεί σε απόπτωση (κυτταρικός θάνατος).

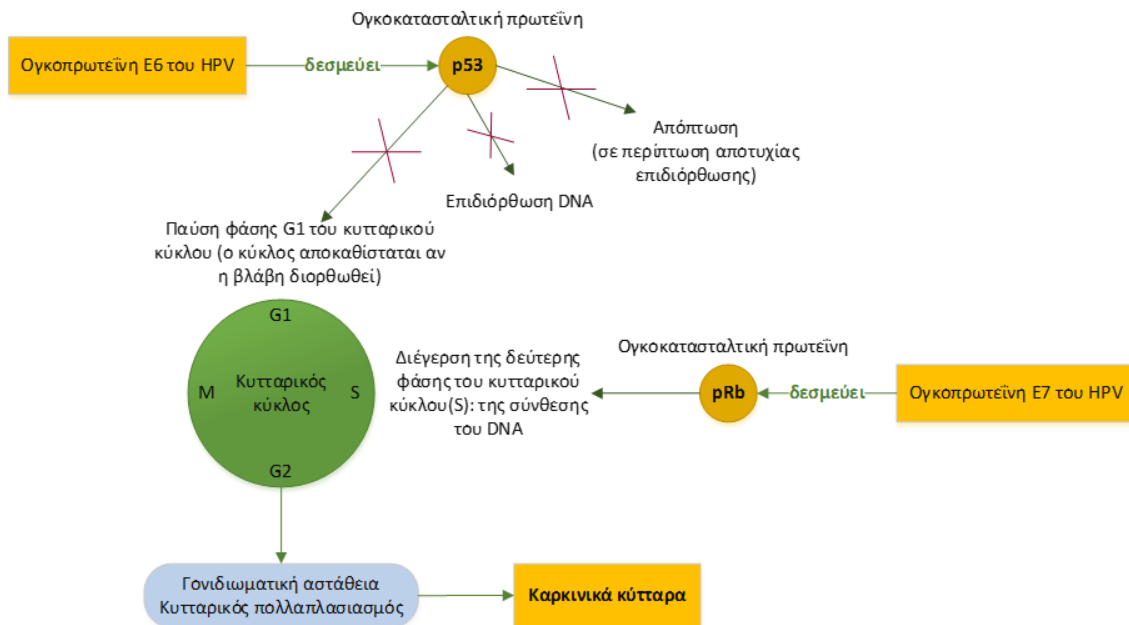
Στην περίπτωση του HPV, όταν το προσβεβλημένο κύτταρο εντοπίσει το ιικό γονιδίωμα επιχειρεί να διορθώσει το πρόβλημα. Επειδή, όμως, το ιικό γονιδίωμα είναι πολύ μεγάλο σε μέγεθος για να εξαλειφθεί, οι πρωτεΐνες pRB και p53 αναγκάζουν το προσβεβλημένο κύτταρο να οδηγηθεί σε «προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο» με απόπτωση, έτσι ώστε να μην μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εξάπλωση της λοίμωξης. Η ενεργοποίηση του συγκεκριμένου μηχανισμού θα μπορούσε να οδηγήσει στη λύση του προβλήματος αφού θα περιόριζε τη λοίμωξη, με τα προσβεβλημένα κύτταρα να οδηγούνται σε κυτταρικό θάνατο. Εντούτοις, οι υψηλού κινδύνου τύποι HPV προστατεύονται από αυτό τον κυτταρικό μηχανισμό άμυνας μέσω των ιικών πρωτεϊνών E6 και E7 οι οποίες τον εμποδίζουν. Οι διαφορές ανάμεσα στις πρωτεΐνες E6 και E7 των χαμηλού και των υψηλού κινδύνου τύπων του ιού HPV είναι μάλλον ποσοτικές παρά ποιοτικές. Η πρόσδεση της E7 στην pRB ενεργοποιεί την έκφραση των πρωτεϊνών που είναι απαραίτητες για τον αναδιπλασιασμό του DNA (διέγερση φάσης S του κυτταρικού κύκλου), με ταυτόχρονη απελευθέρωση του E2F μεταγραφικού παράγοντα. Αυτό φυσιολογικά θα οδηγούσε στην απόπτωση των κυττάρων από την πρωτεΐνη p53, αλλά στα προσβεβλημένα κύτταρα η διαδικασία αυτή αντισταθμίζεται από την ιική πρωτεΐνη E6, η οποία στοχεύει την p53 για πρωτεολυτική αποικοδόμηση. Συνέπεια των ανωτέρω είναι η επαγωγή του ογκοκατασταλτικού γονιδίου

p16<sup>INK4A</sup> και της τελομεράσης, η απενεργοποίηση αναστολέων των κυκλινών, η ενεργοποίηση των κυκλινών, η χρωμοσωμική αστάθεια και η ανευπλοειδία, η αποφυγή της απόπτωσης. Έτσι, τα προσβεβλημένα κύτταρα από υψηλού κινδύνου τύπους HPV προστατεύονται από τον κυτταρικό θάνατο με απόπτωση και μπορούν να εξακολουθήσουν να χρησιμοποιούνται για την παραγωγή ιϊκών ογκογονιδίων. Η δράση αυτών των ογκογονιδίων επιτρέπει στον μικρό αριθμό των προσβεβλημένων κυττάρων να επεκταθούν, αυξάνοντας τον αριθμό των κυττάρων που εν συνεχεία θα παράγουν ιϊκά σωματίδια. Τα φυσιολογικά κύτταρα της υπερβασικής μεμβράνης υπό κανονικές συνθήκες τερματίζουν τον κυτταρικό κύκλο και ξεκινούν τη διαδικασία της τελικής κυτταρικής διαφοροποίησης προκειμένου να παραχθεί το προστατευτικό φράγμα που κανονικά παρέχεται από το δέρμα. Στα προσβεβλημένα από HPV κύτταρα όμως, η φυσιολογική τελική διαφοροποίηση δεν πραγματοποιείται επειδή το σύστημα τερματισμού της εξέλιξης του κυτταρικού κύκλου χάνεται από την αδρανοποίηση των ογκοκατασταλτικών πρωτεϊνών (Doorbar, 2006; Muñoz *et al.*, 2006; zur Hausen, 2002).

Η προαναφερόμενη διαδικασία αποκλεισμού των p53 και pRb πρωτεϊνών από τις E6 και E7 προκαλεί επιπρόσθετα προβλήματα. Ως συνέπεια της παρεμπόδισης του μηχανισμού διόρθωσης σφάλματος, το κύτταρο όχι μόνο δεν μπορεί να εξαλείψει το ιϊκό DNA αλλά επιπλέον δεν μπορεί να διορθώσει ούτε τα εγγενή σφάλματα στο κυτταρικό DNA, με αποτέλεσμα να συσσωρεύει γενετικές μεταβολές. Στη δυσκολία αντιμετώπισης του σφάλματος πρέπει να συνυπολογιστεί το γεγονός ότι η διαδικασία υφίσταται στην περιοχή των επιθηλιακών κυττάρων, μακριά από τα λεμφοκυτταρικά βλαστικά κέντρα που θα ενίσχυαν μια ανοσολογική αντίδραση (Eurocytology, 2014). Το κύτταρο το οποίο δεν μπορεί να οδηγηθεί σε «κυτταρικό θάνατο» λόγω παρεμπόδισης της διαδικασίας απόπτωσης, θα μετατραπεί σε ένα αθανατοποιημένο κύτταρο με DNA που θα συνεχίζει να αλλοιώνεται από το DNA του ιού, ή σε ένα κύτταρο με νεοπλασματικό φαινότυπο.

Φαίνεται λοιπόν ότι ο μηχανισμός καρκινογένεσης από HPV ξεκινά με την υπερέκφραση των E6 και E7 οι οποίες εμποδίζουν τις p53 και pRb και τελικά αθανατοποιούν το προσβεβλημένο κύτταρο. Με βάση τη συγκεκριμένη παρατήρηση, μόνο μια λοίμωξη με υψηλή ποσότητα ιών (υψηλό ιϊκό φορτίο), το οποίο φέρουν οι υψηλού κινδύνου τύποι του ιού, θα είναι ικανή να παράξει αρκετές E6 και E7 για να ξεκινήσει την παραπάνω διαδικασία. Όντως, οι λοιμώξεις με υψηλό ιϊκό φορτίο (οι οποίες προκαλούνται από τους υψηλού κινδύνου τύπους του ιού) έχουν υψηλότερο κίνδυνο για κακοήγη μετασχηματισμό, καθώς το ανοσολογικό σύστημα του οργανισμού δεν μπορεί να ανταπεξέλθει και να εξαλείψει τη λοίμωξη. Σημειώνεται ωστόσο πως έχουν βρεθεί περιστατικά επίμονων λοιμώξεων με χαμηλό ιϊκό φορτίο που έχουν παράξει ένα φαινότυπο του όγκου (Alba *et al.*, 2009).

Η προαναφερόμενη διαδικασία αποκλεισμού των p53 και pRb πρωτεϊνών από τις E6 και E7, δηλαδή ο ογκογόνος μηχανισμός του ιού HPV, παρουσιάζεται στην Εικόνα 2.17.



Εικόνα 2.17 Ογκογόνος μηχανισμός του ιού HPV

## 2.5.5 Στάδια Εξέλιξης της HPV Λοίμωξης σε Διηθητικό Καρκίνωμα

Ο ιός HPV μεταδίδεται (και εισέρχεται στα κύτταρα της βασικής μεμβράνης του επιθηλίου) μέσω μικροεκδορών. Γενικά, η μετάδοση μπορεί να λάβει χώρα μέσω λύσεως της συνέχειας του δέρματος (δερματικές μυρμηκίες), με σεξουαλική επαφή (θηλώματα των γεννητικών οργάνων), καθώς και με στοματική επαφή (μυρμηκίες στοματικής κοιλότητας). Ειδικά για τον τράχηλο της μήτρας, η λοίμωξη μεταδίδεται συνήθως μέσω σεξουαλικής επαφής και μπορεί να έχει ως αρχικό αποτέλεσμα ήπιες αλλοιώσεις. Οι περισσότερες από αυτές, μετά από διάστημα 6-12 μηνών από την εμφάνισή τους, εξαφανίζονται αυτόματα εξαιτίας ανοσολογικής παρέμβασης. Ωστόσο, ένα μικρό ποσοστό εξακολουθεί να υφίσταται και εξελίσσεται σε υψηλού βαθμού αλλοιώσεις, καρκίνωμα *in situ* και τέλος, αν δεν πραγματοποιηθεί χειρουργική επέμβαση, σε διηθητικό καρκίνο (βλ. επίσης ενότητα 2.3.3).

Μια HPV λοίμωξη ξεκινά με την πρωτομόλυνση με τον ιό, την οποία ακολουθεί μια φάση επώασης. Μετά την είσοδο του ιού στα κύτταρα του επιθηλίου, το γονιδίωμα του ιού μεταφέρεται στον πυρήνα τους, χωρίς όμως να ενσωματώνεται στα χρωμοσώματά τους (επίσωμα). Η φάση της επώασης διαρκεί από 6 εβδομάδες έως 8 μήνες και χαρακτηρίζεται από εξάπλωση της λοίμωξης σε μεγάλες επιφάνειες του επιθηλίου του κατώτερου γεννητικού συστήματος που έχει ως συνέπεια μια σταθερή φλεγμονή του επιθηλίου.

Αν το επιτρέψει το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού, σε περίπτωση δηλαδή κάμψης του αμυντικού συστήματος του ανθρωπίνου οργανισμού από τον ιό σε τοπικό επίπεδο, γίνεται μετάβαση στην επόμενη φάση: τη φάση ενεργούς έκφρασης. Σε αυτή τη φάση, η οποία διαρκεί από 3 έως 6 μήνες, ο ιός εισέρχεται στα κύτταρα της βασικής στοιβάδας προκαλώντας υπερπλασία της. Τα διαφοροποιημένα κύτταρα της βασικής

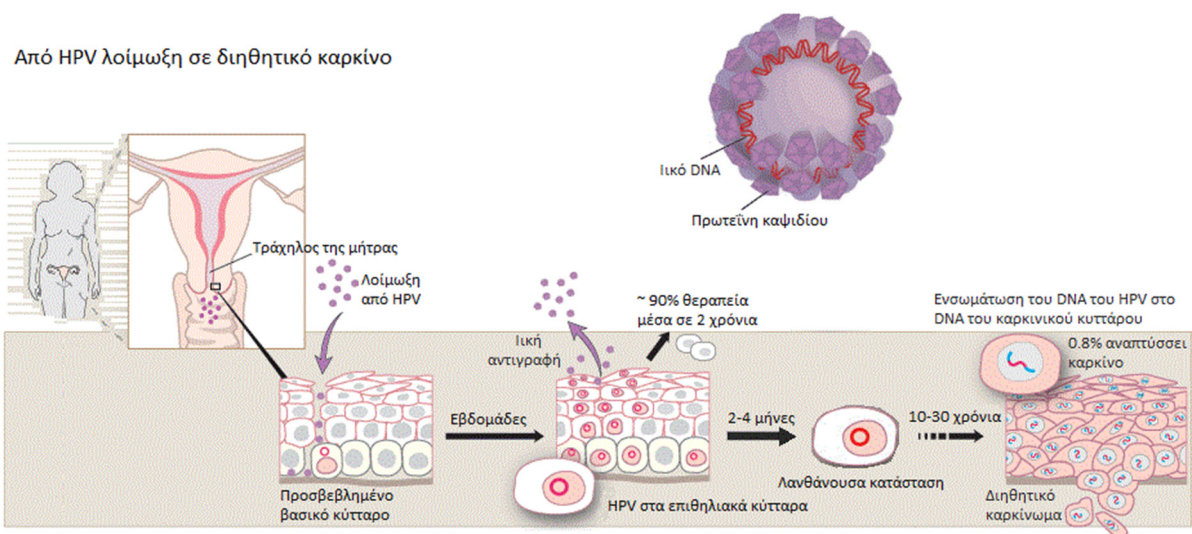


στοιβάδας ανέρχονται προς τις επιφανειακές στοιβάδες εξαπλώνοντας τη λοίμωξη και στις υπόλοιπες στοιβάδες του επιθηλίου, όπου παρουσιάζεται κοίλοκυτταρική ατυπία. Παράλληλα παρουσιάζεται υπερπλασία του επιθηλίου και των αγγείων του στρώματος, με αποτέλεσμα την εμφάνιση υποκλινικών ή κλινικών αλλοιώσεων.

Ακολουθεί η φάση εξισορρόπησης, η οποία αφορά στην ανοσολογική αντίδραση του ανθρώπινου οργανισμού. Στη φάση αυτή γίνεται προσπάθεια του ανοσοποιητικού συστήματος να επιβραδύνει ή να σταματήσει εντελώς τη δράση του ιού με συνέπεια είτε τη μηδενική εμφάνιση νέων αλλοιώσεων είτε την επιβράδυνση του ρυθμού εμφάνισής τους.

Συνήθως 9-12 μήνες μετά την εμφάνιση της πρώτης αλλοίωσης επέρχεται η απώτερη φάση. Στη φάση αυτή, η λοίμωξη είτε υποχωρεί μόνιμα, είτε παραμένει ή υποτροπιάζει. Στην πρώτη περίπτωση, οι αλλοιώσεις παραμένουν σε διαρκή ύφεση και θεωρείται ότι έχει επέλθει κάθαρση του ιού. Το DNA του ιού μπορεί να ανιχνεύεται στους ιστούς επί πολλά χρόνια, ωστόσο, οι περισσότερες γυναίκες (80%) που έχουν προσβληθεί με ένα συγκεκριμένο τύπο HPV μετά από περίοδο 18 μηνών δεν επιδεικνύουν καμία ένδειξη αυτού του τύπου και γενικά θεωρείται ότι επαναλοίμωξη με τον ίδιο τύπο ιού δε συνηθίζεται.

Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, είτε δεν εκδηλώνεται καθόλου ενεργός λοίμωξη (έχουμε μόνο λανθάνουσα λοίμωξη), είτε μετά τη φάση εξισορρόπησης έχουμε μόνιμη υποχώρηση των αρχικών αλλοιώσεων. Συνήθως, εντός δύο ετών από την αρχική μόλυνση επέρχεται καταστολή του ιού και εξαφάνιση των αλλοιώσεων. Αυτός είναι ο κανόνας για το σύνολο των HPV χαμηλού κινδύνου. Επίσης, αυτό συμβαίνει σχεδόν στο 90% των περιπτώσεων μόλυνσης από HPV υψηλού κινδύνου. Στην περίπτωση ωστόσο που οι αλλοιώσεις υποτροπιάζουν ή συνεχίζουν να βρίσκονται στη φάση της ενεργού έκφρασης, τότε υπάρχει υψηλός κίνδυνος για εμφάνιση κακοήθειας. Η ανάπτυξη τραχηλικών ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών υψηλού βαθμού ή και καρκίνου προκαλείται σε γυναίκες οι οποίες δεν μπορούν να επιτύχουν κάθαρση του ιού και διατηρούν επίμονη ενεργός λοίμωξη για χρόνια ή δεκαετίες μετά την αρχική μόλυνση (Doorbar, 2006; Moscicki *et al.*, 1998).



**Εικόνα 2.18** Από την HPV λοίμωξη σε διηθητικό καρκίνο (Nobelprize.org, 2008)

Όπως παρουσιάστηκε στην προηγούμενη ενότητα, η μη ελεγχόμενη έκφραση των E6 και E7 ιικών ογκογονιδίων προκαλεί χρωμοσωμική αστάθεια και αποτελεί ουσιαστικά τη σφραγίδα της καρκινογένεσης. Η ενσωμάτωση του ιικού γονιδιώματος στο γονιδίωμα του ξενιστή έχει παρατηρηθεί σε μεγάλες σειρές καρκινικών κυττάρων και σε υψηλόβαθμες ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις, ενώ αποτελεί σπανιότερο φαινόμενο σε πρώιμες βλάβες προκαλούμενες από HPV. Με βάση αυτή την παρατήρηση, διατυπώθηκε η υπόθεση ότι η ενσωμάτωση του ιικού γονιδιώματος (των HPV τύπων υψηλού κινδύνου) αποτελεί το γεγονός-κλειδί στη διαδικασία της καρκινογένεσης και μπορεί να πυροδοτήσει τη χρωμοσωμική αστάθεια. Ως εκ τούτου, η εξέλιξη μιας HPV λοίμωξης σε τραχηλικές ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες υψηλού βαθμού και διηθητικό καρκίνο (Εικόνα 2.18) εξαρτάται από το αν θα ενσωματωθεί ή όχι ο ιός στα χρωμοσώματα των κυττάρων-ξενιστών. Αν δεν ενσωματωθεί, δηλαδή παραμένει επισωματικός, ο ιός αναπαράγεται παράλληλα με τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων σε περιοχές του επιθηλίου, όπου και εμφανίζεται κοίλοκυτταρική ατυπία. Ως αποτέλεσμα, παρουσιάζονται υποκλινικά κονδυλώματα, ατυπίες και δυσπλασίες χαμηλού βαθμού (Εικόνα 2.16), οι οποίες είτε μένουν ως έχουν είτε υποχωρούν αυτομάτως μετά τη φάση της εξισορρόπησης. Εάν όμως ο ιός ενσωματωθεί στο χρωμόσωμα των κυττάρων, τότε οι κατασταλτικοί παράγοντες που ελέγχουν το μηχανισμό πολλαπλασιασμού των κυττάρων παύουν να είναι σε ισχύ (όπως παρουσιάστηκε ανωτέρω), με αποτέλεσμα τον κίνδυνο εμφάνισης από σοβαρών δυσπλασιών μέχρι διηθητικού καρκινώματος (Εικόνα 2.16). Θεωρείται ότι η ενσωμάτωση είναι ένα πρώιμο στάδιο της καρκινικής εξέλιξης και έχει βρεθεί πως σε κάποιες αλλοιώσεις CIN1 και CIN2/3 που δείχνουν στοιχεία ενσωμάτωσης παρατηρείται έκφραση της p16 που θεωρείται δείκτης αυξημένης έκφρασης E7. Σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις διηθητικού καρκίνου, το DNA του ιού είναι ενσωματωμένο. Πρέπει να σημειωθεί ωστόσο πως σπανίως παρουσιάζονται περιπτώσεις καρκίνου του τραχήλου της μήτρας όπου το ιικό γονιδίωμα δεν είναι ενσωματωμένο, γεγονός που σημαίνει ότι ένα μικρό ποσοστό των κακοηθειών δημιουργείται μέσω διαφορετικών μονοπατιών (με διάφορες θεωρίες να έχουν προταθεί ανά καιρούς για τα εναλλακτικά αυτά μονοπάτια). (Doorbar, 2006; Hudelist *et al.*, 2004).

Στο σημείο αυτό πρέπει να σημειωθεί πως ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας δεν οφείλεται μόνο στην επίδραση της λοίμωξης από HPV υψηλού κινδύνου. Η έλλειψη αποτελεσματικών προγραμμάτων πληθυσμιακού ελέγχου και γενικότερα ο ανεπαρκής έλεγχος των γυναικών επηρεάζουν σημαντικά την εξέλιξη της νόσου, καθώς η νόσος μπορεί να θεραπευτεί εάν ανιχνευθεί σε αρχικά στάδια (προκαρκινικές αλλοιώσεις). Υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την εξέλιξη της νόσου, αν και όλοι τους θεωρούνται ελάσσονος σημασίας συγκριτικά με την παρουσία ενός ή περισσότερων υψηλού κινδύνου τύπων του ιού (βλ. ενότητα 2.6).

### 2.5.6 Τύποι του Ιού HPV

Ο ιός HPV ταξινομείται σε τύπους ανάλογα με μικροδιαφορές που υπάρχουν στο γενετικό τους υλικό. Για την περιγραφή τους, απομονώνονται τα γονιδιώματα του ιού και ακολούθως γίνεται σύγκριση της νουκλεοτιδικής ακολουθίας αυτών των γονιδιωμάτων. Η σύνθεση και η αλληλουχία των νουκλεοτιδίων του νουκλεϊκού οξέος είναι χαρακτηριστική για κάθε γονιδίωμα. Διαφορετικά γονιδιώματα του ίδιου ιού (δηλαδή παραλλαγές του βασικού γονιδιώματος του ιού) ονομάζονται στελέχη (isolates) και αναφέρονται και ως γονότυποι ή τύποι (H.-U. Bernard, 2005).

Σύμφωνα με οδηγίες του International Papillomavirus Workshop (1995) ο ορισμός ενός νέου τύπου απαιτεί την ύπαρξη διαφοράς της τάξης του 10% και άνω στην αλληλουχία του γονιδίου L1 σε σχέση με τους ήδη καθορισμένους τύπους. Αναλυτικότερα, στην περίπτωση που η διαφορά είναι μεταξύ 2% και 10% ορίζεται ένας υπότυπος (subtype), ενώ για διαφορές μικρότερες του 2% ορίζεται μια παραλλαγή (variant). Συνεπώς, ως τύπος ορίζεται ένα κλωνοποιημένο πλήρους μήκους γονιδίωμα PV του οποίου η L1 αλληλουχία νουκλεοτιδίων του είναι τουλάχιστον 10% ανόμοια από αυτή οποιουδήποτε άλλου τύπου PV. Ο κάθε τύπος ονομάζεται με έναν αριθμό που αντιπροσωπεύει τη σειρά με την οποία ανακαλύφθηκε (H.-U. Bernard, 2005; Nemes, 2008).

Βάσει των έως τώρα δεδομένων, εκτιμάται ότι υπάρχουν περισσότερα από 200 στελέχη του ιού HPV. Μέχρι σήμερα έχει αναλυθεί και προσδιοριστεί πλήρως η γονιδιακή αλληλουχία περίπου 120 τύπων HPV, ενώ υπάρχουν μόνο έμμεσα στοιχεία για την ύπαρξη άλλων τύπων. Ο τύπος του ιού καθορίζει το είδος και τη θέση της αλλοίωσης: κάθε τύπος HPV προσβάλλει συγκεκριμένο επιθήλιο και έχει το δικό του ογκογόνο δυναμικό. Για τον λόγο αυτό, η ανάλυση του ιού HPV σε συγκεκριμένους τύπους έχει μεγάλη ιατρική σημασία. Σύμφωνα με τα τελευταία δεδομένα, από τους 120 γνωστούς τύπους του ιού HPV, οι 51 προσβάλλουν τη γεννητική και περιπρωκτική περιοχή (οπότε και τον τράχηλο της μήτρας) (Schmitt *et al.*, 2013). Οι τύποι αυτοί είναι σεξουαλικά μεταδιδόμενοι. Οι υπόλοιποι προσβάλλουν τη στοματική κοιλότητα, το λάρυγγα, το δέρμα κ.λπ. Στον Πίνακα 2.5 παρουσιάζεται η επίπτωση στον ανθρώπινο οργανισμό ορισμένων τύπων του ιού.

Όπως αναφέρθηκε, ο κάθε τύπος παρουσιάζει διαφορετικό ογκογόνο δυναμικό. Για παράδειγμα, ο τύπος HPV 11 εντοπίζεται σε κονδυλώματα και χαμηλού βαθμού δυσπλασίες, ενώ οι τύποι HPV 16 και 18 εντοπίζονται σε μέτριες και σοβαρές δυσπλασίες καθώς και σε διηθητικά ή μη καρκινώματα του τραχήλου της μήτρας. Το γεγονός αυτό έχει οδηγήσει στον διαχωρισμό των τύπων του ιού με βάση το ογκογονικό τους δυναμικό: σε τύπους «υψηλού κινδύνου» (high risk) (ογκογόνοι τύποι) και «χαμηλού κινδύνου» (low risk) (μη ογκογόνοι τύποι). Η πρώτη κατηγορία έχει συσχετιστεί με καρκίνους του τραχήλου της μήτρας, του ανώτερου γεννητικού συστήματος, του πρωκτού, καθώς και ορισμένους καρκίνους κεφαλής-τραχήλου (στόματος, φάρυγγα και λάρυγγα), ενώ η δεύτερη με κονδυλώματα και με μη κακοήθεις ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις (zur Hausen, 2002).

**Πίνακας 2.5** Αντιστοιχία ορισμένων τύπων ιού HPV και εκδηλώσεών τους στον ανθρώπινο οργανισμό (Καρακίτσος, n.d.)

<i>Τύπος Ιού HPV</i>	<i>Επίπτωση στον ανθρώπινο οργανισμό</i>
HPV 1, 2, 3, 4, 7, 10, 26, 27, 28, 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, 41, 42, 44, 45, 54, 55, 61	Θηλώματα πρωκτογεννητικής χώρας
HPV 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82	Καρκινώματα πρωκτογεννητικής χώρας
HPV 2, 6, 11, 13, 16, 32	Θηλώματα ανώτερου αναπνευστικού και οφθαλμού

Η κατηγοριοποίηση σε υψηλού και χαμηλού κινδύνου των τύπων του ιού HPV που προσβάλλουν τον τράχηλο της μήτρας έχει αποτελέσει (και συνεχίζει να αποτελεί) αντικείμενο ευρείας μελέτης. Αν και έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι σήμερα πολλές επιδημιολογικές μελέτες για την κατηγοριοποίηση των τύπων στις δύο ομάδες (υψηλού και χαμηλού κινδύνου), πολλές φορές τα αποτελέσματα τους παρουσιάζουν διαφορές ως προς τους τύπους που συνθέτουν κάθε ομάδα. Αυτό συμβαίνει κυρίως λόγω του διαφορετικού επιπολασμού των τύπων του ιού σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές και διαφορετικές ομάδες γυναικών (βλ. επόμενη ενότητα). Είναι χαρακτηριστικό πως ακόμα και σήμερα δεν υπάρχει συναίνεση στην κατηγοριοποίηση ορισμένων τύπων HPV με χαμηλό επιπολασμό. Πρέπει ωστόσο να σημειωθεί πως υπάρχει σύγκλιση όσον αφορά στην ταξινόμηση των περισσότερων βασικών τύπων, αυτών δηλαδή που εμφανίζονται συχνότερα στο γυναικείο πληθυσμό. Η δυσκολία αυτή έχει οδηγήσει ορισμένους ερευνητές να προτείνουν την προσθήκη μιας νέα ομάδας, αυτής του ενδιάμεσου κινδύνου (intermediate risk), καταλογίζοντας στους τύπους που ανήκουν στη συγκεκριμένη ομάδα μεγαλύτερο συσχετισμό με μέτριες και σοβαρές προκαρκινικές δυσπλαστικές αλλοιώσεις από ότι σε καρκινώματα (όπως οι 31, 33, 35, 51 και 52) (Milde-Langosch, Riethdorf, & Loning, 2000). Σήμερα ωστόσο αποφεύγεται από τους περισσότερους η χρήση αυτής της κατηγορίας.

Όσον αφορά στους υψηλού κινδύνου τύπους του ιού HPV που μπορεί να προκαλέσουν καρκινογένεση, εκτιμάται ότι αυτοί είναι 13-20, εκ των οποίων 11 τύποι (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, και 58) ταξινομούνται επανειλημμένα από τις διάφορες επιδημιολογικές μελέτες ως υψηλού κινδύνου (Muñoz *et al.*, 2003). Οι κυριότεροι τύποι υψηλού κινδύνου

που σχετίζονται με καρκινώματα του τραχήλου της μήτρας είναι ο HPV 16 και ο HPV 18. Στο 70% των περιπτώσεων εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας εντοπίζονται αυτοί οι δύο τύποι (Muñoz *et al.*, 2006). Ο HPV 16 εντοπίζεται σε περισσότερες από 50% των βιοψιών με διηθητικό καρκίνο, ενώ ο HPV 18 στο 20% (Borruto & De Ridder, 2012). Επιπρόσθετα, οι δύο παραπάνω τύποι σε συνδυασμό με τους HPV 31 και HPV 45 καλύπτουν περισσότερο από το 80% των διαγνώσεων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (Bosch *et al.*, 2002). Ο HPV 16 είναι ο πιο συχνός τύπος στα πλακώδη επιθηλιακά καρκινώματα (εντοπίζεται σε άνω του 50% των SCCs), ενώ ο HPV 18 συσχετίζεται περισσότερο με αδenoκαρκινώματα (εντοπίζεται σε άνω του 50% των αδenoκαρκινωμάτων) (Milde-Langosch *et al.*, 2000). Οι τύποι HPV 16 και 18 φαίνεται να είναι τύποι των οποίων το DNA τους υπάρχει ενσωματωμένο με το DNA του ξενιστή (Borruto & De Ridder, 2012). Το 1995, το International Agency for Research on Cancer (IARC) συμπέρανε ότι υπάρχουν επαρκή αποδεικτικά στοιχεία από μελέτες, έτσι ώστε οι τύποι 16 και 18 να ταξινομηθούν ως καρκινογόνοι για τον άνθρωπο (Muñoz *et al.*, 2003).

Σύμφωνα με τη μελέτη των Muñoz *et al.* (2003), η οποία αποτελεί μια από τις σημαντικότερες επιδημιολογικές μελέτες σχετικά με την ταξινόμηση των τύπων του HPV που συσχετίζονται με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, οι HPV τύποι 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 και 82 πρέπει να θεωρούνται καρκινογόνοι/υψηλού κινδύνου, και οι τύποι 26, 53 και 66 πρέπει να θεωρούνται πιθανώς καρκινογόνοι.

Στους Πίνακες 2.6 και 2.7 καταγράφονται οι ταξινομήσεις των τύπων του ιού HPV κατά zur Hausen (2002) και κατά Muñoz *et al.* (2003), αντίστοιχα. Η συμφωνία μεταξύ των δύο ταξινομήσεων όσον αφορά στους υψηλού κινδύνου τύπους έγκειται στους εξής 13 τύπους: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, και 68.

**Πίνακας 2.6** Ταξινόμηση των τύπων του HPV κατά zur Hausen (2002)

Είδος αλλοίωσης	Τύποι HPV	
	Λιγότερο επικρατείς	Επικρατέστεροι
Κονδυλώματα	42, 44, 51, 53, 83	6, 11
Ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες	6, 11, 18, 26, 30, 31, 33, 34, 35, 39, 40, 42, 43, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 73, 74, 79, 81, 82, 83, 84	16
Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας και του ανώτερου γεννητικού συστήματος	18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 54, 56, 58, 59, 66, 68, 69	16

**Πίνακας 2.7** Ταξινόμηση των τύπων του HPV κατά Muñoz *et al.* (2003)

<b>Επιδημιολογική Ταξινόμηση</b>	<b>HPV τύποι</b>
Υψηλού κινδύνου	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82
Πιθανώς υψηλού κινδύνου	26, 53, 66
Χαμηλού κινδύνου	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81

Οι ανωτέρω ταξινομήσεις αποτελούν δύο από τις πιο βασικές ταξινομήσεις των τύπων του ιού. Ωστόσο, από το 2003 που παρουσιάστηκαν μέχρι σήμερα, αποτελέσματα από νέες επιδημιολογικές μελέτες και νέα έρευνα σχετικά με τον HPV έχουν παρουσιαστεί στη διεθνή βιβλιογραφία, ως εκ τούτου νέα δεδομένα έχουν προκύψει σχετικά με την ταξινόμηση των τύπων του ιού. Σύμφωνα με τα πλέον πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα, οι 51 HPV τύποι που μπορούν να προσβάλλουν τον τράχηλο της μήτρας κατηγοριοποιούνται (με βάση την επιδημιολογική τους συσχέτιση με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας) όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 2.8. Η κατηγορία «πιθανώς υψηλού κινδύνου» οφείλεται στο γεγονός πως αν και υπάρχουν ενδείξεις ότι οι τύποι της κατηγορίας αυτής είναι υψηλού κινδύνου, ο επιπολασμός τους είναι εξαιρετικά χαμηλός και επομένως δεν υπάρχουν αρκετά επιδημιολογικά δεδομένα προκειμένου να θεωρηθούν ως υψηλού κινδύνου.

**Πίνακας 2.8** Ταξινόμηση των τύπων του HPV με βάση την επιδημιολογική τους συσχέτιση με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα (Schmitt *et al.*, 2013)

<b>Επιδημιολογική Ταξινόμηση</b>	<b>HPV τύποι</b>
Υψηλού κινδύνου (14 τύποι)	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 και 68
Πιθανώς υψηλού κινδύνου (6 τύποι)	26, 53, 67, 70, 73 και 82
Χαμηλού κινδύνου (31 τύποι)	6, 7, 11, 13, 30, 32, 34, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 62, 69, 71, 72, 74, 81, 83, 84, 85, 86, 87, 89, 90, 91, 97, 102, 106 και 114

Πέρα από την ταυτοποίηση των τύπων υψηλού κινδύνου, ίσως περισσότερο σημαντικό είναι ο προσδιορισμός του βαθμού επικινδυνότητας του κάθε τύπου. Στο πλαίσιο αυτό έχουν πραγματοποιηθεί διάφορες μελέτες, σκοπός των οποίων είναι η κατάταξη των τύπων υψηλού κινδύνου με βάση τη συχνότητα εμφάνισης τους σε δείγματα διηθητικών καρκινωμάτων του τραχήλου της μήτρας. Η συχνότητα αυτή, αν και εξαρτάται άμεσα από

τον επιπολασμό του κάθε τύπου, αποτελεί ένα μέτρο του βαθμού επικινδυνότητας του κάθε τύπου να προκαλέσει καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Στον Πίνακα 2.9 παρουσιάζονται οι πιο κοινοί τύποι HPV, κατά φθίνουσα σειρά συχνότητας, που εντοπίστηκαν σε δείγματα διηθητικού καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, σύμφωνα με τρεις διαφορετικές μελέτες (de Sanjosé *et al.*, 2010; Li *et al.*, 2011; Muñoz *et al.*, 2004). Μπορεί να παρατηρηθεί ότι και οι 3 μελέτες συμφωνούν στους 8 πιο κοινούς HPV τύπους (16, 18, 45, 31, 33, 52, 58 και 35), με ορισμένες μόνο διαφορές στη σειρά κατάταξης. Αυτοί οι 8 τύποι φαίνεται να είναι υπεύθυνοι για περίπου το 90% όλων των περιπτώσεων εμφάνισης διηθητικού καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε παγκόσμια κλίμακα (Borruto & De Ridder, 2012). Από τα αποτελέσματα των μελετών αυτών, διαπιστώνεται πως οι 5 πιο επικίνδυνοι τύποι σε παγκόσμιο επίπεδο (με σειρά κατάταξης επικινδυνότητας) είναι οι: 16, 18, 45, 33 και 31. Στην επόμενη ενότητα παρουσιάζονται περισσότερες μελέτες σχετικά με το ογκογόνο δυναμικό των διαφόρων τύπων του HPV.

Τονίζεται στο σημείο αυτό ότι δεν εξελίσσονται όλες οι λοιμώξεις από τους HPV τύπους υψηλού κινδύνου σε καρκίνο. Οι υψηλού κινδύνου τύποι, και ιδιαίτερα ο HPV 16, είναι ευρέως διαδεδομένοι σε όλο τον ανθρώπινο πληθυσμό, καθιστώντας την HPV λοίμωξη μια πολύ συχνή λοίμωξη που όμως μόνο σε κάποιες περιπτώσεις έχει ως συνεπακόλουθο την εμφάνιση καρκίνου (όπως παρουσιάστηκε και προηγουμένως) (zur Hausen, 2002).

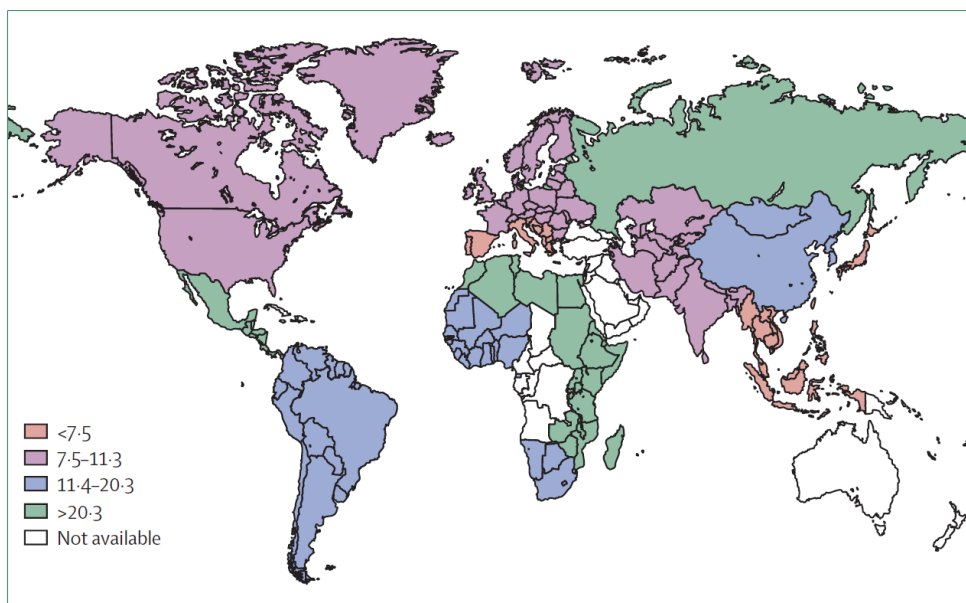
**Πίνακας 2.9** Κατάταξη HPV τύπων υψηλού κινδύνου με βάση τη συχνότητα εμφάνισης τους σε δείγματα διηθητικών καρκινωμάτων (de Sanjosé *et al.*, 2010; Li *et al.*, 2011; Muñoz *et al.*, 2004)

Κατάταξη	Μελέτη Muñoz <i>et al.</i> (2004)	Μελέτη Li <i>et al.</i> (2011)	Μελέτη de Sanjosé <i>et al.</i> (2010)
	Δεδομένα από IARC N= 3085	Μετα-ανάλυση N=30357	Έρευνα από ICO N=8977
1	HPV 16	HPV 16	HPV 16
2	HPV 18	HPV 18	HPV 18
3	HPV 45	HPV 58	HPV 45
4	HPV 31	HPV 33	HPV 33
5	HPV 33	HPV 45	HPV 31
6	HPV 52	HPV 31	HPV 52
7	HPV 58	HPV 52	HPV 58
8	HPV 35	HPV 35	HPV 35
9	HPV 59	HPV 59	
10	HPV 56	HPV 39	
11	HPV 39	HPV 51	
12	HPV 51	HPV 56	
13	HPV 73		
14	HPV 68		
15	HPV 66		

## 2.5.7 Επιδημιολογικά Στοιχεία για τον HPV

Σε παγκόσμιο επίπεδο και όσον αφορά στο γενικό πληθυσμό, η λοίμωξη από τον ιό HPV αποτελεί τη συχνότερη σεξουαλικά μεταδιδόμενη νόσο μεταξύ των νέων και σεξουαλικά ενεργών ατόμων. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO), οι περισσότερες σεξουαλικά ενεργές γυναίκες και άντρες (της τάξης του 75%) θα μολυνθούν από τον ιό HPV κάποια στιγμή στη ζωή τους και ορισμένοι θα μολυνθούν επανειλημμένως. Στο 90% των περιπτώσεων επέρχεται κάθαρση του ιού (από το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού) μέσα σε δύο χρόνια από την αρχική μόλυνση. Μόνο ένα μικρό ποσοστό HPV λοιμώξεων με συγκεκριμένους τύπους του ιού μπορεί να επιμείνει και να εξελιχθεί σε καρκίνο.

Μεταξύ γυναικών με φυσιολογικό κυτταρολογικό επίχρισμα τραχήλου της μήτρας, το συνολικό ποσοστό επιπολασμού του ιού σε παγκόσμιο επίπεδο κυμαίνεται περίπου στο 10% (de Sanjosé *et al.*, 2007). Ωστόσο, υφίστανται ευρείες διακυμάνσεις ανά γεωγραφικές περιοχές. Έτσι, το ποσοστό επιπολασμού του ιού εκτιμάται στην Αφρική στο 22%, στην Κεντρική Αμερική και στο Μεξικό στο 20%, στη Βόρεια Αμερική στο 11%, στην Ευρώπη στο 8% και στην Ασία στο 8% (de Sanjosé *et al.*, 2007). Στην Εικόνα 2.19 παρουσιάζεται το εκτιμώμενο ποσοστό επιπολασμού του ιού στις διάφορες περιοχές του κόσμου, σύμφωνα με τη μετα-ανάλυση των de Sanjosé *et al.* (2007). Ο επιπολασμός του ιού παρουσιάζει έντονες διακυμάνσεις ακόμα και μεταξύ χωρών που βρίσκονται στην ίδια ήπειρο. Για παράδειγμα, ενώ στην Ισπανία ο επιπολασμός του HPV βρέθηκε στο 3% (με το 79% ωστόσο του δείγματος να δηλώνει χρόνια μονογαμική σχέση) (de Sanjosé *et al.*, 2003), στη Ρουμανία βρέθηκε στο 37.4% (Ursu *et al.*, 2011) και στη Σλοβενία στο 12.9% (Učakar, Poljak, & Klavs, 2012). Γεωγραφικές διακυμάνσεις παρουσιάζονται επίσης και στον επιπολασμό των διαφορετικών τύπων του ιού, όπως παρουσιάζεται παρακάτω.



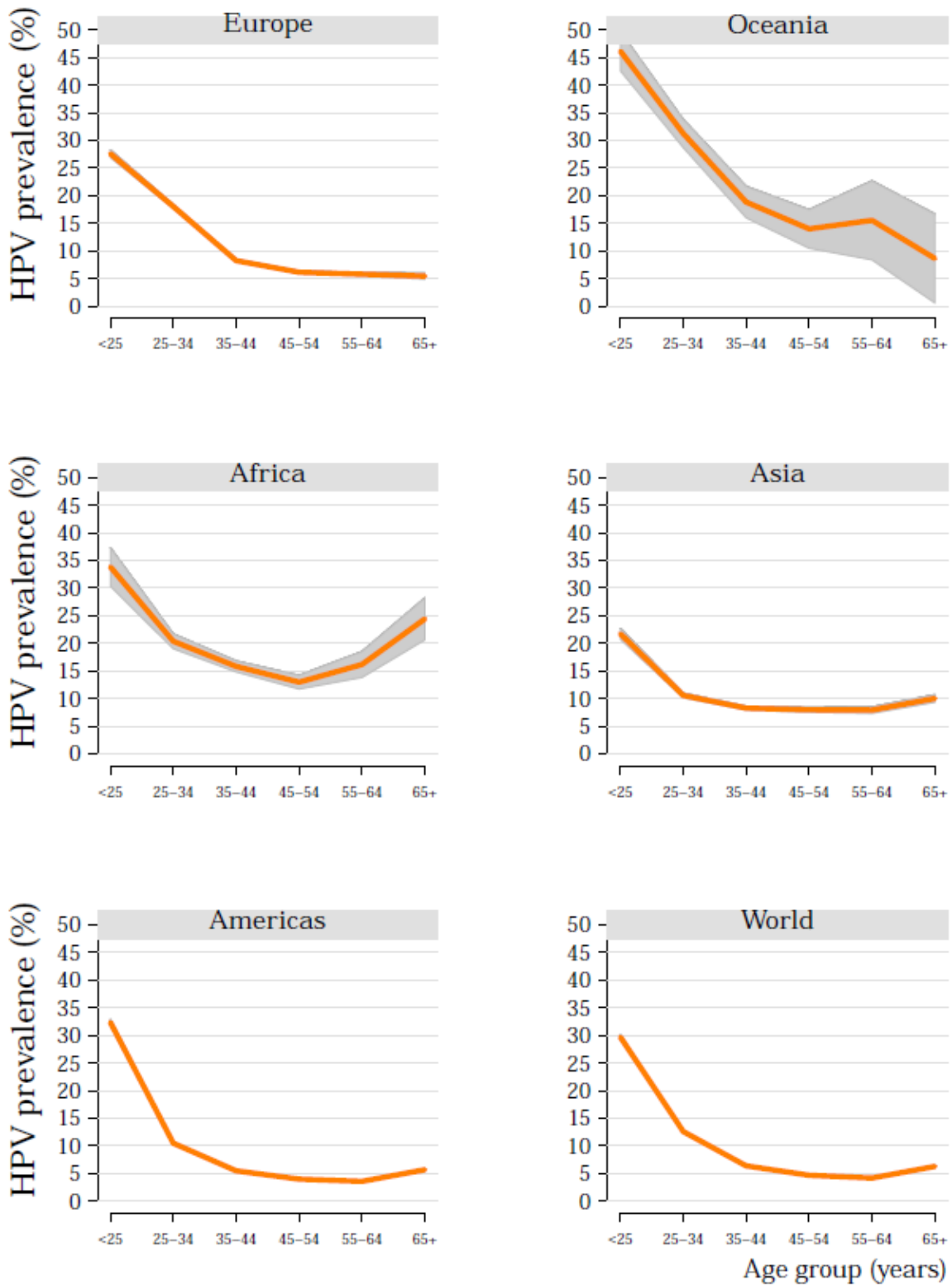
**Εικόνα 2.19** Επιπολασμός του ιού HPV στο γυναικείο πληθυσμό με φυσιολογική κυτταρολογία στις διάφορες περιοχές του κόσμου (de Sanjosé *et al.*, 2007)



Πέρα από τη γεωγραφική διακύμανση, ο επιπολασμός του ιού HPV παρουσιάζει σημαντικές διαφορές σε σχέση με την ηλικία των γυναικών (ηλικιακή διακύμανση) (de Sanjosé *et al.*, 2007; ICO HPV Information Centre, 2016c). Σε γυναίκες με φυσιολογική κυτταρολογία, το μεγαλύτερο ποσοστό παρατηρείται σε ηλικίες κάτω των 25 ετών (περίπου στο 30% σε παγκόσμιο επίπεδο). Το ποσοστό παρουσιάζει μια συνεχή μείωση με την αύξηση της ηλικίας, έως την ηλικιακή ομάδα 45-54 (περίπου στο 5% σε παγκόσμιο επίπεδο). Μετά την ηλικία των 45 ετών, και με την αύξηση της ηλικίας, σε ορισμένες περιοχές του κόσμου ο επιπολασμός παραμένει σταθερός, σε άλλες παρουσιάζει αύξηση και σε άλλες μείωση. Έτσι, ανάλογα με τις διάφορες γεωγραφικές περιοχές του κόσμου, ο επιπολασμός του ιού HPV σε (σεξουαλικά ενεργές) γυναίκες κάτω των 25 ετών κυμαίνεται από 20% (Ασία) έως 45% (Ωκεανία), σε γυναίκες μεταξύ 45 και 54 ετών κυμαίνεται από 4% (Αμερική) έως 15% (Ωκεανία) και σε γυναίκες άνω των 54 ετών κυμαίνεται από 5% (Ευρώπη) έως 25% (Αφρική) (ICO HPV Information Centre, 2016c). Στο Γράφημα 2.11 απεικονίζεται ο επιπολασμός του ιού HPV σε γυναίκες με φυσιολογική κυτταρολογία, για διάφορες ηλικιακές ομάδες και σε διάφορες περιοχές του κόσμου, σύμφωνα με τα πλέον πρόσφατα επιδημιολογικά στοιχεία, όπως αυτά προέρχονται από την ετήσια έκθεση 2016 του ICO HPV Information Centre (ICO HPV Information Centre, 2016c)

Οι περισσότερες γυναίκες εκτίθενται στον ιό HPV μέσα στα 4 πρώτα χρόνια από την έναρξη της σεξουαλικής τους ζωής. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με τη συχνότερη εναλλαγή συντρόφων που παρατηρείται στις νεαρές ηλικίες εξηγεί την υψηλή συχνότητα της λοίμωξης σε γυναίκες κάτω 25 ετών. Ο αριθμός των σεξουαλικών συντρόφων, τόσο των πρόσφατων όσο και των συνολικών σε όλη τη διάρκεια της ζωής, σχετίζεται άμεσα με τον επιπολασμό της λοίμωξης από HPV. Σύμφωνα με τους (Dunne *et al.*, 2007), ο επιπολασμός της λοίμωξης αυξήθηκε από 19% σε γυναίκες με έναν ερωτικό σύντροφο το τελευταίο έτος, σε 58% σε γυναίκες με 3-5 συντρόφους (το τελευταίο έτος). Επίσης, οι ανύπαντρες και οι χωρισμένες γυναίκες εμφάνισαν 2-3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο λοίμωξης σε σύγκριση με τις παντρεμένες.

Όσον αφορά στον επιπολασμό των επιμέρους τύπων του ιού, οι συχνότεροι τύποι, σε παγκόσμιο επίπεδο, σε γυναίκες με φυσιολογική κυτταρολογία, είναι σύμφωνα με τη μετα-ανάλυση των de Sanjosé *et al.* (2007): ο HPV 16 (2.5%), ο HPV 18 (0.9%), ο HPV 31 (0.7%), ο HPV 58 (0.6%) και ο HPV 52 (0.6%). Ο HPV 16 αποτελεί τον συχνότερο τύπο στις περισσότερες περιοχές του κόσμου, εκτός στην Ανατολική Αφρική, στην Ιαπωνία και στην Ταϊβάν, όπου συχνότερος τύπος είναι ο HPV 52. Μετά τον HPV 16, ο HPV 18 είναι ο συχνότερος τύπος σε περιοχές της Ανατολικής Ασίας (εκτός Ιαπωνίας), στη Βόρεια Αφρική και στη Δυτική Ευρώπη, ο HPV 58 στη Δυτική Αφρική και στη Νότια Αμερική, ο HPV 31 στην Κεντρική Αμερική και στην Ανατολική Ευρώπη, ο HPV 66 στη Νότια Ευρώπη, και τέλος ο HPV 53 στη Βόρεια Αμερική (de Sanjosé *et al.*, 2007).



**Γράφημα 2.11** Επιπολασμός του ιού HPV ανά ηλικιακές ομάδες, στο γυναικείο πληθυσμό με φυσιολογική κυτταρολογία, στον κόσμο και σε διάφορες περιοχές του (ICO HPV Information Centre, 2016c)

### Ογκογόνο Δυναμικό Τύπων Υψηλού Κινδύνου

Όσον αφορά στις γυναίκες με παθολογικά ευρήματα (είτε κυτταρολογικά, είτε ιστολογικά), ο επιπολασμός του HPV διαφέρει σημαντικά και για ορισμένους τύπους βρίσκεται σε πολύ υψηλά επίπεδα. Άλλωστε, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, η παρουσία τύπου υψηλού κινδύνου είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την ανάπτυξη αλλοιώσεων.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της κλινικής δοκιμής ALTS (ASCUS/LSIL Triage Study for Cervical Cancer), σκοπός της οποίας ήταν η μελέτη διαφόρων στρατηγικών διαχείρισης των ASCUS/LSIL, το 53% των περιστατικών με ASCUS και το 84% με LSIL κυτταρολογία βρέθηκαν θετικά σε HPV υψηλού κινδύνου (θετικό HPV DNA test (HC2)) (Castle *et al.*, 2005). Ο HPV 16 ήταν ο πιο συχνός τύπος, βρέθηκε στο 15% των γυναικών με ASCUS και στο 21% των γυναικών με LSIL, ενώ δεύτερος ήταν ο HPV 18. Το πιο σημαντικό συμπέρασμα της μελέτης ήταν πως οι γυναίκες με ASCUS και LSIL κυτταρολογία που ήταν θετικές στον HPV 16 είχαν ρίσκο ανάπτυξης CIN3+ εντός 2 ετών της τάξης του 32.5% και 39.1%, αντίστοιχα, ενώ στην περίπτωση που δεν υπήρχε ο 16 αλλά τουλάχιστον ένας από τους υπόλοιπους HPV υψηλού κινδύνου, το ρίσκο έπεφτε στο 8.4% και 9.9%, αντίστοιχα.

Στη μετα-ανάλυση των Clifford *et al.* (2005) εξετάστηκε ο επιπολασμός του HPV και των επιμέρους τύπων του σε γυναίκες (σε παγκόσμιο επίπεδο) οι οποίες διαγνώστηκαν με χαμηλόβαθμη αλλοίωση LSIL (βάση κυτταρολογικών ή ιστολογικών ευρημάτων). Στο 71% των περιστατικών LSIL, το HPV DNA test βρέθηκε θετικό. Πρώτος σε σειρά ανίχνευσης ήταν ο HPV 16 με ποσοστό 26% (σε παγκόσμια κλίμακα). Ακολουθούν ο HPV 31 (12%), ο HPV 51 (11%) και ο HPV 53 (10%), με τους υπόλοιπους τύπους να παρουσιάζουν επιπολασμό μικρότερο του 10%. Σημειώνεται πως στη μελέτη παρατηρούνται ευρείες διακυμάνσεις μεταξύ διαφορετικών γεωγραφικών περιοχών. Ο επιπολασμός του HPV στα περιστατικά LSIL κυμάνθηκε από 67% έως 68% για την Ευρώπη, την Κεντρική και Νότια Αμερική και την Ασία, ενώ βρέθηκε ιδιαίτερα αυξημένος στη Βόρεια Αμερική (80%) και χαμηλός στην Αφρική (59%). Ο HPV 16 ήταν ο συχνότερος τύπος σε όλες τις περιοχές.

Στη μετά-ανάλυση των Smith *et al.* (2007) εξετάστηκε η κατανομή των HPV τύπων υψηλού κινδύνου σε υψηλόβαθμες αλλοιώσεις (HSIL) και διηθητικό καρκίνο. Συνολικά, ο επιπολασμός του HPV σε γυναίκες με HSIL βρέθηκε στο 85% (από 78% στην Ασία έως 88% στην Ευρώπη), ενώ σε γυναίκες με διηθητικά καρκινώματα ήταν στο 87% (από 86% στην Ευρώπη έως 94% στην Αφρική). Ο HPV 16 αποτελεί τον συχνότερο τύπο παγκοσμίως σε γυναίκες με HSIL (45%), ενώ ακολουθούν κατά σειρά ο 31 (8.6%), ο 33 (7.3%) και ο 58 (7.0%). Στις περιπτώσεις διηθητικού καρκινώματος από πλακώδη κύτταρα, ο HPV 16 είναι και πάλι πρώτος (με ποσοστό 55.2%), και ακολουθούν ο 18 (12.8%), ο 45 (4.6%) και ο 31 (3.8%). Στο αδενοκαρκίνωμα προηγείται ο HPV 18 (37%) και ακολουθεί ο HPV 16 (33%) και ο HPV 45 (5%). Προκύπτει και από αυτήν τη μελέτη ότι οι HPV 16 και 18 ευθύνονται σχεδόν για το 70% των περιπτώσεων διηθητικού καρκίνου τραχήλου μήτρας.

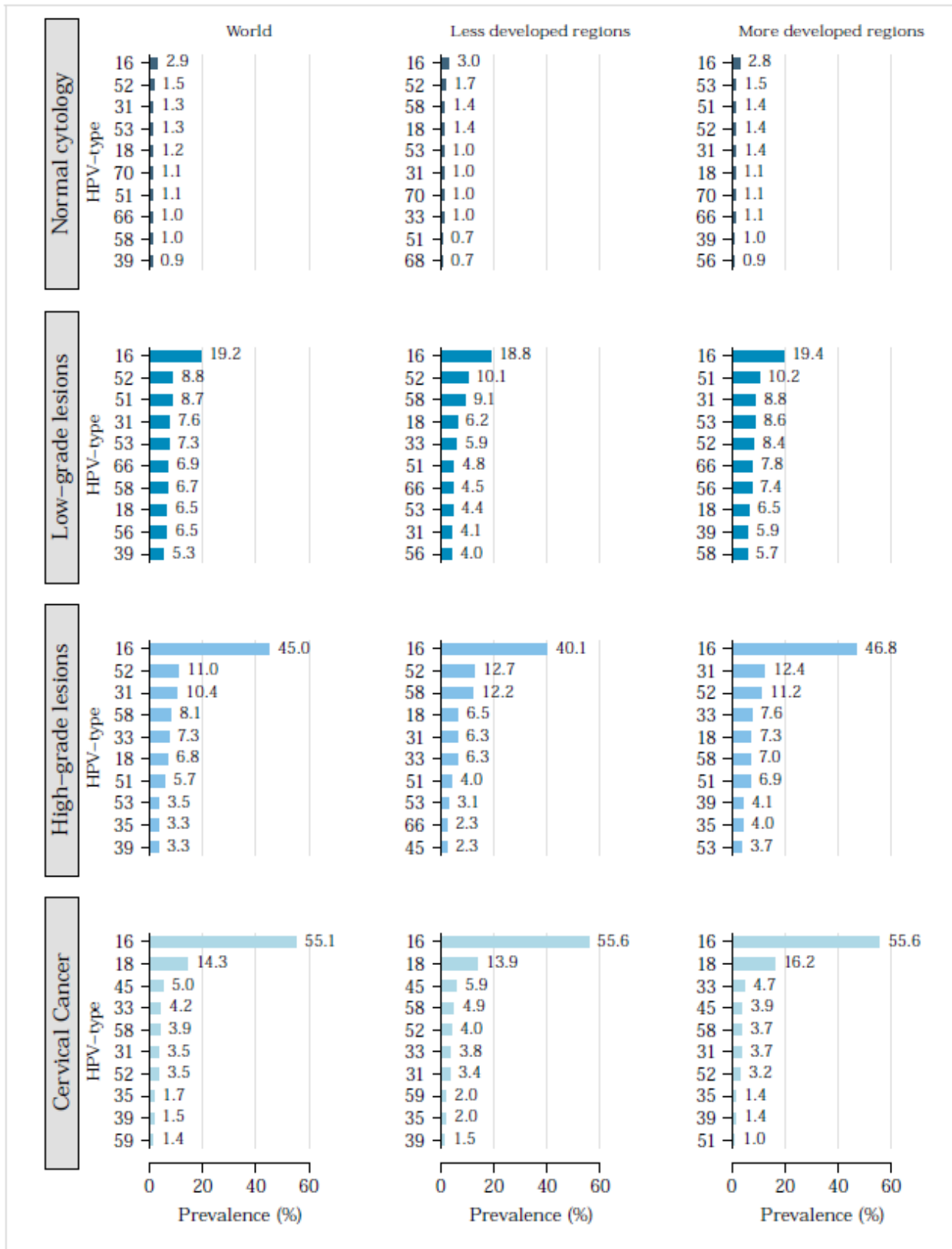
Στη μελέτη των Gomez-Roman *et al.* (2009) αναλύθηκαν δεδομένα που προήλθαν από 2362 περιστατικά θετικά σε HPV, στα πλαίσια πληθυσμιακού ελέγχου στην Ισπανία. Οι υψηλού κινδύνου τύποι προσδιορίστηκαν στις 1863 από τις 2362 περιπτώσεις, με τον HPV 16 να εντοπίζεται στο 24.3% και τον HPV 18 στο 5.1% του συγκεκριμένου συνόλου. Ενδιαφέρον παρουσίασε το γεγονός ότι μη συνηθισμένοι γενότυποι προσδιορίστηκαν σε ποσοστό 17.3% στο συγκεκριμένο σύνολο (334/1863 περιπτώσεις). Οι συχνότερα εμφανιζόμενοι τύποι στο σύνολο των περιπτώσεων (2362) ήταν οι HPV 16 (19.18%), HPV 53 (11.26%), HPV 58 (7.66%) και HPV 18 (4.02%). Τέλος, HPV λοίμωξη από πολλαπλούς τύπους εντοπίστηκε στο 22% των περιπτώσεων.

Στη μελέτη των Song *et al.* (2013) επισημάνθηκε ο ρόλος του τύπου HPV 58 σε γυναίκες με αρνητική κυτταρολογία και θετικό HPV DNA testing, σε χώρες με υψηλό επιπολασμό του συγκεκριμένου τύπου. Ο HPV 58 είναι ιδιαίτερα κοινός σε πληθυσμούς της Ανατολικής Ασίας, ενώ ανιχνεύεται σπανιότερα σε παγκόσμια κλίμακα. Ειδικότερα στην Κορέα, ο συγκεκριμένος τύπος είναι ο δεύτερος συχνότερος γενότυπος στην περίπτωση κυτταρολογικών αλλοιώσεων (σε ποσοστό 10.8%). Το δείγμα της μελέτης περιλάμβανε 265 γυναίκες (ηλικίας μεγαλύτερης των 30 ετών) οι οποίες στην αρχική τους εξέταση είχαν αρνητική κυτταρολογία και ταυτόχρονα θετικό HPV DNA test (Κορέα 2005-2010). Οι γυναίκες αυτές παρακολούθηθηκαν για μέση περίοδο 3.2 ετών, είτε μόνο με κυτταρολογία (72) είτε και με τα δύο τεστ (193). Κατά την περίοδο της παρακολούθησης βρέθηκαν 20 HSIL και 62 LSIL. Ιστολογική επιβεβαίωση έγινε για το σύνολο των γυναικών με κυτταρολογία HSIL, τις 30 από τις 62 με LSIL και 8 από τις 187 με φυσιολογική κυτταρολογία. Ο επιπολασμός των HPV τύπων στο σύνολο του πληθυσμού ήταν ο εξής: HPV16 19.6%, HPV70 16.6%, HPV53 13.6%, HPV52 11.7%, HPV58 11.3%, HPV66 9.1%, HPV18 7.5%, HPV54 7.5%, με τους υπόλοιπους τύπους να παρουσιάζουν ποσοστό <5%. Το σημαντικό στοιχείο της μελέτης είναι πως η αθροιστική συχνότητα εμφάνισης υψηλόβαθμων αλλοιώσεων σε ορίζοντα 5ετίας ήταν η μεγαλύτερη στην περίπτωση της παρουσίας του τύπου HPV 58 (34%), με το αντίστοιχο ποσοστό για τον HPV 16 να είναι 28% και για τους υπολοίπους HR-HRV να είναι αθροιστικά 5.5%. Αν και ο HPV 58 παρουσίασε χαμηλότερο επιπολασμό σε σχέση με τον HPV 16, εντούτοις οι γυναίκες με λοίμωξη από τον HPV 58 είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο (αναλογία κινδύνου=5.26) για την ανάπτυξη υψηλόβαθμων αλλοιώσεων συγκριτικά με αυτές που είχαν τον HPV 16 (αναλογία κινδύνου=3.82). Το βασικό συμπέρασμα που προκύπτει από τη συγκεκριμένη μελέτη είναι πως το ογκογόνο δυναμικό διαφέρει σημαντικά για ορισμένους τύπους ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή και τον πληθυσμό. Σε ορισμένες περιπτώσεις μάλιστα, όπως στην προκειμένη, το ογκογόνο δυναμικό ορισμένων τύπων μπορεί να είναι ακόμα υψηλότερο από αυτό των τύπων 16 και 18. Είναι χαρακτηριστικό πως σύμφωνα με τη συγκεκριμένη μελέτη, στην Κορέα, η παρουσία του HPV 16 ή 18 δεν είναι από μόνη της ικανή για την ανάπτυξη υψηλόβαθμων αλλοιώσεων σε γυναίκες με φυσιολογική κυτταρολογία' σύμφωνα με τους συγγραφείς, ο δείκτης για ανάπτυξη HSIL ήταν η συνύπαρξη HPV 58 με τους HPV 16 ή 18.

Στη μετα-ανάλυση των Bernard *et al.* (2013) συγκρίνεται ο επιπολασμός διάφορων τύπων του HPV μεταξύ γυναικών με φυσιολογική κυτταρολογία και γυναικών με διηθητικό καρκίνο, προκειμένου να καταταχθούν οι διάφοροι γενότυποι ως προς το ογκογονικό τους δυναμικό. Η συγκεκριμένη μελέτη αποτελεί την πλέον πρόσφατη και μια από τις μεγαλύτερες μετα-αναλύσεις σχετικά με το ογκογόνο δυναμικό των τύπων του HPV. Η μετα-ανάλυση συμπεριέλαβε μελέτες που είχαν δημοσιευθεί από το 1995 έως το 2011 στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed, Medline και Embase, με κριτήρια συνυπολογισμού τους την παρουσία ενός τουλάχιστον τύπου πλέον των HPV 16 ή 18. Τελικά συμπεριλήφθηκαν 27 μελέτες (με γεωγραφική κατανομή: 12 Ασία, 6 Ευρώπη, 5 Νότια και Κεντρική Αμερική και 4 Αφρική), με το σύνολο των δειγμάτων να περιλαμβάνει 3191 γυναίκες με διηθητικό καρκίνο και 29263 γυναίκες με φυσιολογική κυτταρολογία. Από το σύνολο των γυναικών, οι 9252 ήταν θετικές στον ιό, εκ των οποίων οι 2902 διαγνώστηκαν με καρκίνο, ενώ οι 6350 είχαν φυσιολογική κυτταρολογία. Μελετήθηκαν συνολικά 32 τύποι του ιού. Με βάση τον επιπολασμό των τύπων στις γυναίκες με καρκίνο και σε αυτές με φυσιολογική κυτταρολογία, πραγματοποιήθηκε κατάταξη των τύπων ως προς το ογκογονικό τους δυναμικό. Οι τύποι με το υψηλότερο ογκογόνο δυναμικό, σε φθίνουσα σειρά με βάση το δυναμικό αυτό, ήταν οι εξής: 16, 18, 45, 69, 58, 31, 33, 34, 67, 39, 59, 73 και 52. Τα αποτελέσματα της μελέτης υποστηρίζουν το υψηλό ογκογόνο δυναμικό των HPV 16, 18, 45, 31, 33, 39, 52 και 59, σε συμφωνία με πλήθος άλλων μελετών και με την κατάταξη της IARC (η οποία κατατάσσει ως ογκογόνους τους τύπους HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, και 59). Ωστόσο, σε αντίθεση με άλλες μελέτες και με την κατάταξη της IARC, οι τύποι 35, 51, 56 και 68 επέδειξαν χαμηλό ογκογόνο δυναμικό. Από την άλλη πλευρά, οι τύποι 34, 67, 69 και 73 παρουσίασαν υψηλότερο ογκογόνο δυναμικό από το αναμενόμενο (βάση άλλων μελετών και της ταξινόμησης IARC), γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα πως απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση για τους συγκεκριμένους τύπους.

Σύμφωνα με τα ανωτέρω, ο επιπολασμός των HPV τύπων υψηλού κινδύνου και το ογκογονικό τους δυναμικό παρουσιάζουν διαφορές μεταξύ διαφορετικών ομάδων κινδύνου, διαφορετικών γεωγραφικών περιοχών και διαφορετικών πληθυσμών. Πέρα από την τεκμηριωμένη συσχέτιση των HPV 16, 18 και 45 με υψηλόβαθμες αλλοιώσεις και διηθητικό καρκίνο, άλλοι τύποι υψηλού κινδύνου τείνουν να έχουν εξίσου υψηλό ογκογόνο δυναμικό. Το γεγονός αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό και πρέπει αφενός να διερευνηθεί περαιτέρω, αφετέρου να ληφθεί υπόψη για τον αποτελεσματικό προληπτικό έλεγχο (είτε αυτός αφορά στον εμβολιασμό, είτε αφορά στην πρόληψη μέσω της ανίχνευσης του ιού HPV).

Στο Γράφημα 2.12 παρουσιάζεται ο επιπολασμός των δέκα συχνότερων HPV τύπων υψηλού κινδύνου σε γυναίκες με και χωρίς αλλοιώσεις, σε παγκόσμιο επίπεδο, στις αναπτυσσόμενες και στις αναπτυσσόμενες περιοχές, σύμφωνα με τα πλέον πρόσφατα επιδημιολογικά στοιχεία της έκθεσης 2016 του ICO HPV Information Centre.



**Γράφημα 2.12** Επιπολασμός των δέκα συχνότερων HPV τύπων υψηλού κινδύνου σε γυναίκες με φυσιολογική κυτταρολογία (Normal cytology), χαμηλού βαθμού αλλοιώσεων (Low-grade lesions), υψηλού βαθμού αλλοιώσεων (High-grade lesions) και καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (Cervical Cancer), σε παγκόσμιο επίπεδο, στις αναπτυγμένες και στις αναπτυσσόμενες περιοχές (ICO HPV Information Centre, 2016c)

### **Επιπολασμός του HPV στην Ελλάδα**

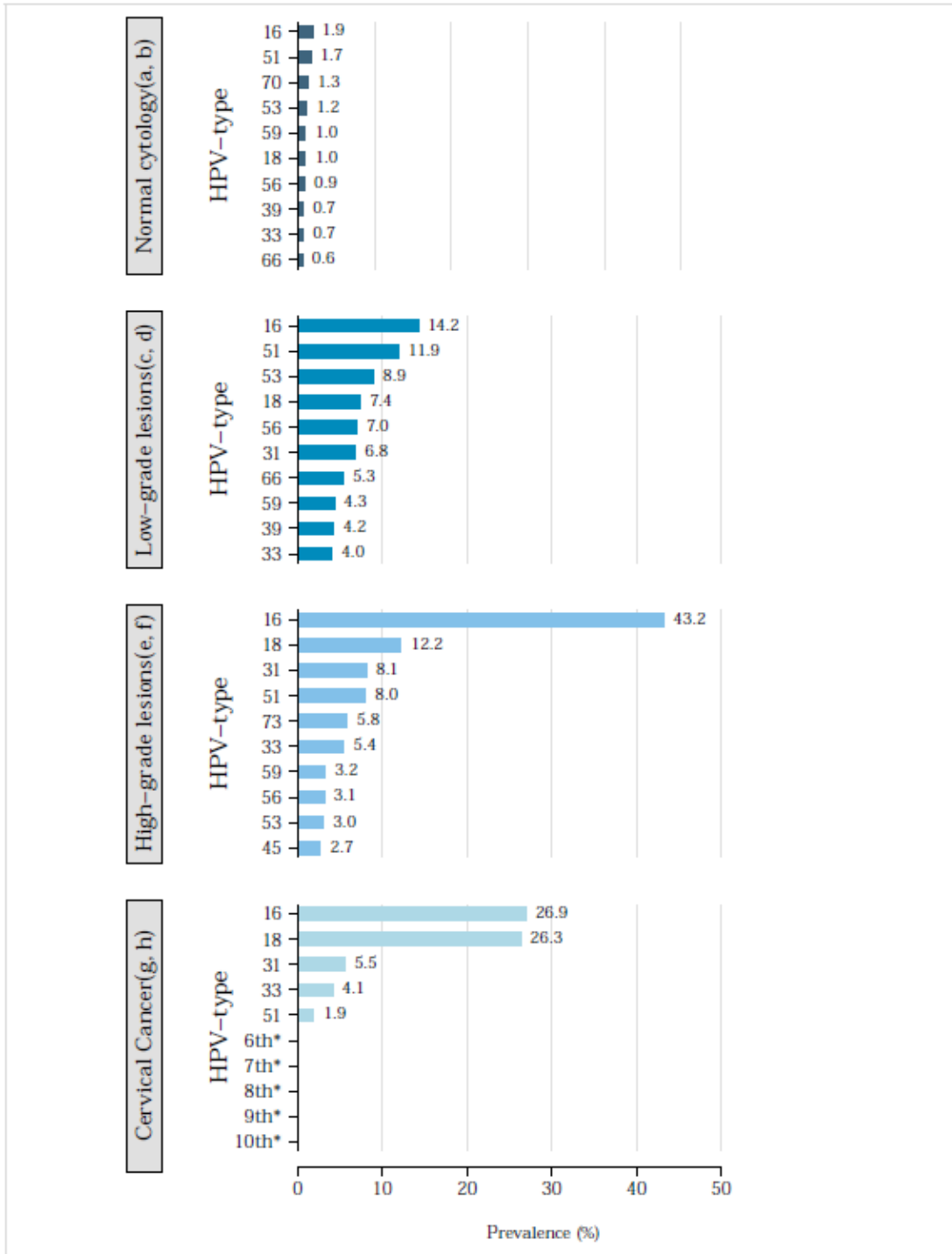
Ειδικότερα όσον αφορά στον επιπολασμό του HPV σε εγχώριο επίπεδο, αντικείμενο της μελέτης των Agorastos *et al.* (2009) ήταν ο εγχώριος επιπολασμός και η κατανομή των τύπων υψηλού κινδύνου. Σε δείγμα 4139 Ελληνίδων γυναικών που συμμετείχαν σε πρόγραμμα προληπτικού ελέγχου, ο συνολικός επιπολασμός ανήλθε σε ποσοστό 5.78%. Ο συχνότερος τύπος ήταν ο HPV 16, ακολουθούμενος από τους HPV 53, HPV 31, HPV 35, HPV 51, HPV 18 και 22 ακόμα τύπους. Παρατηρήθηκε μια δικόρυφη κατανομή κατά ηλικία, με την υψηλότερη κορυφή στις ηλικίες 20-29 έτη και τη χαμηλότερη στις ηλικίες 50-59 έτη. Στο 15% των περιπτώσεων συνυπήρχε λοίμωξη από δύο τύπους του ιού και στο 2.1% συνυπήρχε λοίμωξη από τρεις τύπους.

Στη μελέτη των Stamataki *et al.* (2010) διερευνήθηκε ο επιπολασμός σε εξωτερικούς ασθενείς γυναικολογικής κλινικής. Σε δείγμα 225 γυναικών, εκ των οποίων το 66.2% με φυσιολογική κυτταρολογία, ο HPV εντοπίστηκε στο 22.7%, με το ποσοστό των γυναικών με νέα διάγνωση HPV λοίμωξης να φτάνει το 17.3%. Ο HPV 16 ήταν ο συχνότερος τύπος (5.3%), ακολουθούμενος από τον HPV 53 (4.9%). Το 16.4% είχε λοίμωξη από έναν τύπο του ιού και το 6.2% είχε λοίμωξη τουλάχιστον από δύο HPV τύπους. Ως παράγοντες κινδύνου αναδείχθηκαν ο αριθμός των σεξουαλικών συντρόφων, η κατανάλωση αλκοόλ, το νεαρό της ηλικίας και το χαμηλό εισόδημα. Σε άλλη μελέτη (Kroupis *et al.*, 2007), βρέθηκε ότι ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης γυναικών με φυσιολογική κυτταρολογία είναι στο 23.6%. Στη μελέτη των Tsiodras *et al.* (2011), σε δείγμα 2952 Ελληνίδων γυναικών, ο επιπολασμός του ιού HPV βρέθηκε στο 50.7%, με τους συχνότερους τύπους να είναι οι HPV 53, 51 και 66 (10.2%, 9.4% και 9.3%, αντίστοιχα), και με την παρουσία του ιού να συσχετίζεται με την ηλικία, την έναρξη της σεξουαλικής ζωής, τον αριθμό των σεξουαλικών συντρόφων και τη διάρκεια της σεξουαλικής σχέσης.

Αντικείμενο της μελέτης των Panotopoulou *et al.*, (2007) ήταν ο επιπολασμός των HPV τύπων 6, 11, 16, 18, 31 και 33 σε δείγμα 1636 Ελληνίδων, οι οποίες υποβλήθηκαν σε κυτταρολογική εξέταση και HPV DNA testing (PCR). Από τον πληθυσμό με παθολογική κυτταρολογία (997 γυναίκες) το 75.4% παρουσίασε θετικό HPV DNA test, ενώ από τον πληθυσμό με φυσιολογική κυτταρολογία (639 γυναίκες) το 24.6% παρουσίασε θετικό HPV DNA test. Ο ιός HPV ανιχνεύθηκε στο 62.9% των 256 ASCUS, στο 89.3% των 516 LSIL, στο 86.7% των 60 HSIL και στο 47.3% των 165 διηθητικών καρκινωμάτων. Στο σύνολο, ο συχνότερος τύπος ήταν ο HPV 11 (13.4%), ακολουθούμενος από τους HPV 18 (10.3%), HPV 6 (7.2%), HPV 16 (6.4%), HPV 31 (3.4%) και HPV 33 (3.4%). Ανιχνεύθηκαν επίσης πολλαπλές λοιμώξεις με δύο (11.3%) ή περισσότερους τύπους, κυρίως τους 11 και 18 (4.8%). Οι τύποι χαμηλού κινδύνου 11 και 6 ήταν συχνοί στα περιστατικά ASCUS (36.6% και 26.4% αντίστοιχα), ενώ οι τύποι υψηλού κινδύνου 16 και 18 ήταν συχνοί στα HSIL (42.3% και 30.8% αντίστοιχα) και στα καρκινώματα (51.3% και 41% αντίστοιχα). Πολλαπλές λοιμώξεις ανιχνεύθηκαν στο 2.2% των φυσιολογικών κυτταρολογικών δειγμάτων και στο 31.7% των

HSIL. Ο συνολικός επιπολασμός του HPV ήταν 75.4% στα παθολογικά και 24.6% στα φυσιολογικά τραχηλικά επιχρίσματα.

Στο γράφημα 2.13 παρουσιάζεται ο επιπολασμός των δέκα συχνότερων HPV τύπων υψηλού κινδύνου σε γυναίκες στην Ελλάδα με και χωρίς αλλοιώσεις, σύμφωνα με την έκθεση 2016 του ICO HPV Information Centre (ICO HPV Information Centre, 2016b).



**Γράφημα 2.13** Επιπολασμός των δέκα συχνότερων HPV τύπων υψηλού κινδύνου σε γυναίκες στην Ελλάδα, με φυσιολογική κυτταρολογία (Normal cytology), χαμηλού βαθμού αλλοιώσεων (Low-grade lesions), υψηλού βαθμού αλλοιώσεων (High-grade lesions) και καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (Cervical Cancer) (ICO HPV Information Centre, 2016b)



## 2.6 Συμπαράγοντες Κινδύνου

Όπως προαναφέρθηκε, ο βασικός αιτιολογικός παράγοντας για την ανάπτυξη καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι η λοίμωξη με HPV υψηλού κινδύνου, χωρίς όμως το συγκεκριμένο αίτιο να αποτελεί και το μοναδικό παράγοντα επιρροής στην ανάπτυξη της νόσου (Muñoz & Bosch, 1996). Η λοίμωξη από HPV υψηλού κινδύνου μπορεί να μην είναι από μόνη της επαρκής για να προκαλέσει υψηλόβαθμες αλλοιώσεις και καρκίνο. Άλλοι εξωγενείς ή ενδογενείς παράγοντες πρέπει να υπάρχουν (συμπαράγοντες), οι οποίοι σε συνδυασμό με την HPV λοίμωξη επηρεάζουν τον κίνδυνο εξέλιξης της σε υψηλόβαθμη αλλοίωση ή καρκίνο. Επομένως, για την πρόκληση και την ανάπτυξη της νόσου είναι απαραίτητη η συνύπαρξη πολλών διαφορετικών παραγόντων, με τη «συνεισφορά» του καθενός να αποτελεί αντικείμενο περαιτέρω μελέτης.

Οι παράγοντες κινδύνου μπορούν να χωριστούν σε δύο πλαίσια: στους παράγοντες που σχετίζονται με τον κίνδυνο της μόλυνσης από HPV και στους παράγοντες που επηρεάζουν την εξέλιξη της HPV λοίμωξης σε υψηλόβαθμες αλλοιώσεις και καρκίνο.

Οι παράγοντες της πρώτης κατηγορίας δε σχετίζονται άμεσα με τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου· σχετίζονται έμμεσα υπό το πρίσμα ότι πρέπει να έχει προηγηθεί μόλυνση με κάποιον από τους τύπους υψηλού κινδύνου προκειμένου να υφίσταται κίνδυνος καρκινογένεσης. Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου μόλυνσης με HPV είναι (Dempsey, 2008; Schiffman & Kjaer, 2003):

- Ο αριθμός των σεξουαλικών συντρόφων, τόσο των πρόσφατων όσο και των συνολικών σε όλη τη διάρκεια της ζωής. Όσο περισσότεροι οι σεξουαλικοί σύντροφοι, τόσο πιθανότερη είναι η μόλυνση με HPV, καθώς αυξάνεται η πιθανότητα κάποιος από αυτούς να είναι φορέας του ιού. Σύμφωνα με τη μελέτη των Dunne *et al.* (2007), ο επιπολασμός του HPV αυξήθηκε από 19% σε γυναίκες με έναν ερωτικό σύντροφο το τελευταίο έτος, σε 58% σε γυναίκες με 3-5 συντρόφους το τελευταίο έτος.
- Η σεξουαλική συμπεριφορά και το ιστορικό των σεξουαλικών συντρόφων (για παράδειγμα, όσους περισσότερους σεξουαλικούς συντρόφους είχε ένα άτομο, τόσο το πιθανότερο να είναι φορέας του ιού).
- Η ηλικία: όπως παρουσιάστηκε στην προηγούμενη ενότητα, ο υψηλότερος επιπολασμός της HPV λοίμωξης εμφανίζεται σε σεξουαλικά ενεργές γυναίκες κάτω των 25 ετών. Το γεγονός αυτό συνδέεται κυρίως με τη συχνότερη εναλλαγή συντρόφων που παρατηρείται στις νεαρές ηλικίες.
- Η πραγματοποίηση της πρώτης σεξουαλικής επαφής σε μικρή ηλικία. Οι γυναίκες που ξεκινούν σεξουαλικές επαφές πριν από την ηλικία των 16 ετών είναι πιο ευάλωτες στη μόλυνση από τον ιό HPV λόγω των μεταπλαστικών αλλαγών που υφίσταται ο τράχηλος κατά την εφηβεία.

- Το κοινωνικό προφίλ και η οικογενειακή κατάσταση συνδέονται επίσης με διάφορους τρόπους με τον κίνδυνο της HPV λοίμωξης. Στη μελέτη των Dunne *et al.* (2007) βρέθηκε πως οι ανύπαντρες και οι χωρισμένες γυναίκες έχουν 2-3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο λοίμωξης σε σύγκριση με τις παντρεμένες. Αυτό βέβαια συμβαίνει διότι οι γυναίκες που δεν βρίσκονται σε μονογαμική σχέση εμφανίζουν συχνότερη εναλλαγή συντρόφων.

Οι παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι αρκετοί. Χαρακτηριστικός είναι ο σχετικός κατάλογος της Αμερικάνικης Αντικαρκινικής Εταιρείας στον οποίο συμπεριλαμβάνονται: η λοίμωξη από τον ιό HPV, το κάπνισμα, η μόλυνση από χλαμύδια, η κακή διατροφή, η παχυσαρκία, η ορμονική αντισύλληψη, οι πολλαπλοί τοκετοί, ο τοκετός σε νεαρή ηλικία, η έκθεση στο ορμονικό φάρμακο diethylstilbestrol (DES), η οικονομική κατάσταση, το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, καθώς και διάφοροι άλλοι (American Cancer Society, n.d.). Σύμφωνα με τους Castellsagué & Muñoz (2003), οι συμπαράγοντες κινδύνου που επηρεάζουν την εξέλιξη μιας HPV λοίμωξης σε υψηλόβαθμες αλλοιώσεις και καρκίνο του τραχήλου της μήτρας μπορούν να χωριστούν σε 3 κατηγορίες: στους γενετικούς, τους ιογενείς, και τους εξωγενείς παράγοντες.

Αρχικά, σημειώνεται ο σημαντικός ρόλος των γενετικών παραγόντων. Τέτοιοι παράγοντες είναι: α) οι παράγοντες που σχετίζονται με τον κύτταρο-ξενιστή (ανοσοκαταστολή, οι ενδογενείς ορμόνες, γενετικοί παράγοντες όπως το αντιγόνο ανθρωπίνων λευκοκυττάρων, κ.λπ.), β) η γενετική κληρονομικότητα που σχετίζεται με την επιδεκτικότητα σε μια HPV λοίμωξη, την ικανότητα κάθαρσης της HPV λοίμωξης και το χρόνο ανάπτυξης της νόσου, γ) ορμονικοί παράγοντες (τα οιστρογόνα και τα παράγωγά τους) που σχετίζονται με την αποτροπή του φυσιολογικού μηχανισμού απόπτωσης των προσβεβλημένων από HPV κυττάρων, και δ) μεταλλαξιογόνες ουσίες που συμβάλλουν στη γονιδιακή αστάθεια και επομένως στην εξέλιξη της λοίμωξης (Castellsagué & Muñoz, 2003; Gómez & Santos, 2007; zur Hausen, 2002).

Οι ιογενείς είναι παράγοντες όπως: ο τύπος του HPV, η συνλοίμωξη με άλλους τύπους, οι παραλλαγές του τύπου του ιού, το ιϊκό φορτίο, καθώς και η ενσωμάτωση του ιού (Castellsagué & Muñoz, 2003). Όπως παρουσιάστηκε στην προηγούμενη ενότητα, ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης διηθητικού καρκινώματος είναι ο τύπος του ιού, με τους τύπους HPV 16 και 18 να συνδέονται με το 70% των διηθητικών καρκινωμάτων. Ακόμα και οι παραλλαγές ενός τύπου παίζουν διαφορετικό ρόλο στην παθογένεια. Η ογκογένεση μιας συγκεκριμένης παραλλαγής HPV φαίνεται να ποικίλει γεωγραφικά και ανάλογα με τη εθνική καταγωγή του υπό μελέτη πληθυσμού. Η διαφορετικότητα των τύπων του ιού και η ποικιλία της επιρροής τους καταδεικνύεται από το γεγονός της αντιστοιχίας ογκογονικού δυναμικού και γεωγραφικής παραλλαγής του ιού (για παράδειγμα για τον τύπο HPV16 έχουν καθοριστεί 5 διαφορετικές παραλλαγές: Ευρωπαϊκή (E, European), Ασιατική (As, Asian), Ασιατική-Αμερικανική (AA, Asian-

American), Αφρικανική-1 (Af1, African-1) και Αφρικανική-2 (Af2, African-2), με την ΑΑ να θεωρείται εκείνη με το υψηλότερο ογκογονικό δυναμικό εξαιτίας αυξημένης μεταγραφικής δραστηριότητας. Ενίσχυση του συγκεκριμένου δυναμικού πραγματοποιείται επίσης στην περίπτωση λοίμωξης από πολλαπλούς HPV υψηλού κινδύνου (Gómez & Santos, 2007).

Στο εξωγενές-περιβαλλοντικό πλαίσιο παραγόντων που επηρεάζουν την ανάπτυξη καρκίνου του τραχήλου της μήτρας εντάσσονται το κάπνισμα, η λήψη αντισυλληπτικών χαπιών, η συνλοίμωξη με άλλα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, η κακή διατροφή, η παχυσαρκία και το αλκοόλ, ο τραυματισμός του τραχήλου της μήτρας, η οικονομική κατάσταση, καθώς και ορισμένοι άλλοι (American Cancer Society, n.d.; Castellsagué & Muñoz, 2003; Dempsey, 2008). Οι πιο σημαντικοί από αυτούς παρουσιάζονται παρακάτω.

Το κάπνισμα αποτελεί παράγοντα κινδύνου στο ευρύτερο πλαίσιο συσχέτισης καπνίσματος και καρκινικής νόσου, ενώ η ιδιαίτερη σχέση του με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας αναδεικνύεται από: α) την ανίχνευση νικοτίνης, κοτινίνης και καρκινογόνων ουσιών που σχετίζονται με τη χρήση καπνού (όπως το βενζοαπυρένιο) εντός της τραχηλικής βλέννης (Winkelstein, 1990), β) αυξημένη συχνότητα μεταλλάξεων στην περίπτωση των καπνιστριών, και γ) μελέτες που υπολόγισαν την πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου τραχήλου της μήτρας σε γυναίκες θετικές για HPV 16/18 που καπνίζουν να είναι μεγαλύτερη συγκριτικά με μη καπνίστριες (Herrero *et al.*, 1989). Η αυξημένη αυτή συχνότητα σχετίζεται πιθανώς με την ανεύρεση ελαττωμένου αριθμού κυττάρων Langerhans στο τραχηλικό επιθήλιο των καπνιστριών, η οποία έχει ως συνέπεια τη μείωση της τοπικής ανοσολογικής απόκρισης σε αντιγόνα του καψιδίου των HPV (Barton *et al.*, 1989).

Η μακροχρόνια χρήση αντισυλληπτικών χαπιών έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (Castellsagué & Muñoz, 2003; Dempsey, 2008). Οι έρευνες υποδεικνύουν ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας αυξάνεται όσο μεγαλύτερο είναι το διάστημα που μια γυναίκα λαμβάνει αντισυλληπτικά χάπια, αλλά ο κίνδυνος μειώνεται μετά τη διακοπή και επιστρέφει σε φυσιολογικά όρια περίπου 10 χρόνια μετά τη διακοπή. Η χρήση δια του στόματος αντισυλληπτικών συνδέεται με επαναληπτική έκθεση του κολποτραχηλικού σωλήνα σε πληθώρα παθογόνων, η επίδραση των οποίων διευκολύνεται από την τοπικά ανοσοκατασταλτική δραστηριότητα των προσταγλανδινών του ανδρικού σπέρματος.

Η παράλληλη συνλοίμωξη με άλλα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, όπως ο ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (Human Immunodeficiency Virus, HIV), τα χλαμύδια (Chlamydia Trachomatis, CT), ο απλός έρπης τύπου 2 (Herpes Simplex Virus, HSV-2), κ.λπ., αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (Castellsagué & Muñoz, 2003; Muñoz & Bosch, 1996; zur Hausen, 2002). Η παρουσία άλλων νόσων που επιβαρύνουν τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και γενικότερα η εξασθένηση του ανοσοποιητικού συστήματος (που μπορεί να οφείλεται και σε άλλους λόγους πέρα των ανωτέρω) έχουν ως αποτέλεσμα την αδυναμία του οργανισμού να αντιδράσει και να προβεί

σε καταστολή του ιού και των ενδεχόμενων αλλοιώσεων. Ως εκ τούτου, η HPV λοίμωξη επιμένει και με την πάροδο του χρόνου μπορεί να οδηγήσει σε καρκινογένεση (όσο περισσότερο διάστημα επιμένει μια λοίμωξη από HPV υψηλού κινδύνου, τόσο περισσότερο αυξάνεται ο κίνδυνος ανάπτυξης υψηλόβαθμων αλλοιώσεων και καρκίνου).

Οι πολλαπλοί τοκετοί καθώς και η πρώτη εγκυμοσύνη σε πολύ νεαρή ηλικία έχουν επίσης συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης υψηλόβαθμων αλλοιώσεων και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε HPV θετικές γυναίκες (Castellsagué & Muñoz, 2003; Dempsey, 2008). Πολλές μελέτες έχουν δείξει πως γυναίκες που είχαν 3 ή περισσότερους τοκετούς και ήταν HPV θετικές (σε τύπο υψηλού κινδύνου) βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο καρκινογένεσης συγκριτικά με τις άτοκες, ενώ ο βαθμός κινδύνου αυξάνεται γραμμικά με την αύξηση των τοκετών. Η αιτία αυτής της σχέσης δεν είναι ξεκάθαρη, ωστόσο διάφορες εξηγήσεις έχουν προταθεί, όπως ο τραυματισμός του τραχήλου της μήτρας κατά τον τοκετό, διάφορες ορμονικές διαταραχές που προκαλούνται από την εγκυμοσύνη (όπως αυξημένα επίπεδα οιστρογόνου και προγεστερόνης) οι οποίες καθιστούν τις γυναίκες αυτές πιο ευαίσθητες στη μόλυνση και επιμονή HPV και στην ανάπτυξη του καρκίνου, καθώς και η εξασθένηση του ανοσοποιητικού συστήματος που συμβαίνει κατά την εγκυμοσύνη. Οι πολλαπλοί τοκετοί ενδέχεται να αυξάνουν τον κίνδυνο επειδή λόγω αυτών διατηρείται η ζώνη μετασχηματισμού στον εξωτράχηλο για πολλά χρόνια, διευκολύνοντας την άμεση έκθεση στον HPV και ενδεχομένως σε άλλους συμπαράγοντες. Η πρώτη εγκυμοσύνη σε πολύ νεαρή ηλικία έχει επίσης θεωρηθεί ως παράγοντας κινδύνου και αποδίδεται στο τραύμα του τραχήλου της μήτρας που συμβαίνει στις περιπτώσεις αυτές ή ως επακόλουθο πολλαπλών τοκετών που έχουν ξεκινήσει από μικρή ηλικία

Εκτός από τον κίνδυνο μόλυνσης από HPV, η ηλικία σχετίζεται επίσης με κίνδυνο ιϊκής επιμονής. Καθώς αυξάνεται η ηλικία, αυξάνεται και η πιθανότητα να επιμείνει μια HPV λοίμωξη. Αυτή η σχέση θεωρείται ότι οφείλεται στην πτώση των ανοσολογικών επιδράσεων ή στα χαρακτηριστικά του ίδιου του ιού, αν και εξακολουθεί να διερευνάται η ακριβής σχέση μεταξύ ηλικίας, μόλυνσης και ιϊκής ανθεκτικότητας (Dempsey, 2008).

Μεταξύ των ήδη προσβεβλημένων γυναικών από HPV, το χαμηλό κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο θεωρείται παράγοντας κινδύνου (ακόμα και αν ληφθεί υπόψη επαρκής παροχή υπηρεσιών υγείας). Πολλές γυναίκες χαμηλού εισοδήματος δεν έχουν εύκολη πρόσβαση σε επαρκείς υπηρεσίες υγειονομικής περίθαλψης, συμπεριλαμβανομένου του Παπ τεστ. Αυτό σημαίνει ότι δεν μπορούν να εξεταστούν ή να υποβληθούν σε θεραπεία για προκαρκινικές αλλοιώσεις του τραχήλου της μήτρας.

Τέλος, ιδιαίτερα σημαντικός παράγοντας κινδύνου αποτελεί η έλλειψη αποτελεσματικών προγραμμάτων πληθυσμιακού ελέγχου σε πολλές χώρες του κόσμου.

Μπορεί λοιπόν να παρατηρηθεί πως υφίσταται ένα σημαντικό πλήθος παραγόντων σχετικά με την ανάπτυξη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, οι οποίοι σε συνδυασμό με τον ιό HPV συνθέτουν κάθε φορά τη βάση στήριξης και εξέλιξης αυτής της διαδικασίας.

## 2.7 Συμπτώματα

Βασικό χαρακτηριστικό της συμπτωματολογίας της νόσου είναι η απουσία συμπτωμάτων στα πρώτα στάδια εξέλιξής της, όταν δηλαδή αυτή βρίσκεται σε προκαρκινικό επίπεδο, γεγονός που ενισχύει την ιδιαίτερη σημασία του προσυμπτωματικού (προληπτικού) ελέγχου (βλ. Κεφάλαιο 3). Συνήθως, τα συμπτώματα εμφανίζονται σε προχωρημένα στάδια, όταν η νόσος εξελιχθεί σε διηθητικό καρκίνωμα. Η εμφάνιση συμπτωμάτων συμπίπτει συνήθως με την έναρξη της διήθησης του καρκίνου στους παρακείμενους ιστούς, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε: ανεξήγητη κοιλιακή αιμορραγία, αυξημένη συγκέντρωση κοιλιακών υγρών και κοιλιακές εκκρίσεις, πόνους στην περιοχή της λεκάνης και της μήτρας, οποιαδήποτε αιμορραγία μετά την εμμηνόπαυση, αιμορραγία μεταξύ περιόδων ή επώδυνες περίοδοι, δυσχερής και συχνή διούρηση, πόνος κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής, οιδήματα στα κάτω άκρα και οσφυαλγία. Σε προχωρημένα στάδια διηθητικού καρκίνου, τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν: απώλεια όρεξης και βάρους, κόπωση, πυελικό άλγος, οσφυαλγία, πόνος και πρήξιμο στα κάτω άκρα, βαριά αιμορραγία από τον κόλπο και απώλεια ούρων. Τέλος, σε ενδεχόμενο μετάστασης, τα συμπτώματα σχετίζονται με την περιοχή στην οποία έχει λάβει χώρα η μετάσταση (American Cancer Society, n.d.; Kumar, Abbas, & Aster, 2012; MedlinePlus, 2015).

## 2.8 Διάγνωση

Το διαγνωστικό πλαίσιο της νόσου αναφέρεται στη διαδικασία με την οποία επιβεβαιώνεται κλινικά η ύπαρξη τραχηλικών ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων (καθώς και ο βαθμός αυτών) ή και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

Αρχικά πρέπει να επισημανθεί η διαφοροποίησή της διάγνωσης από τον προληπτικό έλεγχο. Η κυτταρολογική εξέταση (Παπ τεστ), το HPV DNA test, καθώς και διάφορες άλλες σχετικές μοριακές εξετάσεις που υπάρχουν σήμερα διαθέσιμες για τον έλεγχο των γυναικών, αποτελούν εξετάσεις ελέγχου και όχι διαγνωστικές εξετάσεις υπό την αυστηρή έννοια του όρου. Σημειώνεται ωστόσο πως συνηθίζεται να χρησιμοποιείται ο όρος “διαγνωστικές εξετάσεις” για να περιγράψει το σύνολο των διαθέσιμων εξετάσεων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ανίχνευση προκαρκινικών βλαβών και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (στην παρούσα διατριβή ακολουθείται αυτή η προσέγγιση). Οι εξετάσεις ελέγχου παρέχουν ενδείξεις για την ύπαρξη προκαρκινικών βλαβών ή και καρκίνου, αποσκοπώντας στην έγκαιρη ανίχνευση του καρκίνου σε πρώιμα στάδια, ενώ η τελική διάγνωση προκύπτει από την κολποσκόπηση και τη βιοψία του τραχήλου της μήτρας. Εφόσον τα αποτελέσματα των εξετάσεων που θα πραγματοποιηθούν κατά τον έλεγχο της γυναίκας (είτε κατά τον οργανωμένο προληπτικό έλεγχο, είτε σε επίσκεψη λόγω εκδήλωσης συμπτωμάτων της νόσου, είτε σε τυχαία επίσκεψη) προκύψουν θετικά, τότε ακολουθεί το στάδιο της διαλογής

(triage), κατά το οποίο λαμβάνει χώρα εξατομίκευση της κατάστασης, με το συνδυασμό αποτελεσμάτων ιατρικών εξετάσεων και προσωπικών στοιχείων (ηλικία, οικογενειακή κατάσταση, ιατρικό ιστορικό, τρόπος ζωής κτλ.) να αποσκοπεί στη βέλτιστη κατά περίπτωση διαχείριση. Αυτή ακριβώς η πολυπλοκότητα της διαδικασίας εξατομίκευσης, εξαιτίας του πλήθους των παραμέτρων που πρέπει να ληφθούν υπόψη, ενισχύει την ανάγκη χρήσης αυτοματοποιημένων συστημάτων που θα διευκολύνουν και θα υποστηρίξουν την κλινική απόφαση (όπως το προτεινόμενο στην παρούσα διατριβή). Κατά τη διαλογή, είτε θα προκύψει ανάγκη ελέγχου με επιπλέον εξετάσεις, είτε ανάγκη επανελέγχου σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, είτε θα γίνει άμεση διάγνωση με την πραγματοποίηση κολποσκόπησης και λήψης βιοψίας. Μόνο το αποτέλεσμα της ιστολογικής εξέτασης σε βιοψίες του τραχήλου της μήτρας αποδίδει αυτό που αποκαλείται διάγνωση υπό τη στενή έννοια του όρου. Για τον λόγο αυτό, η ιστολογική διάγνωση αποτελεί τον “χρυσό κανόνα” (gold standard) στη διάγνωση των τραχηλικών ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Στην ιστολογική διάγνωση στηρίζεται η θεραπεία· ανάλογα με το αποτέλεσμα της ιστολογικής εξέτασης, επιλέγεται το βέλτιστο θεραπευτικό σχήμα για την εκάστοτε περίπτωση. Επιπλέον, η ιστολογική διάγνωση αποτελεί το σημείο αναφοράς που καθορίζει τον ποιοτικό έλεγχο της κυτταρολογίας και της κολποσκόπησης.

Πρέπει βέβαια στο σημείο αυτό να τονιστεί πως το ζητούμενο δεν είναι η διάγνωση της νόσου όταν αυτή έχει εξελιχθεί και έχουμε την εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων, αλλά ο εντοπισμός της νόσου όσο το δυνατό νωρίτερα (σε προκαρκινικά στάδια) όπου είναι ευκολότερη και αποτελεσματικότερη η θεραπεία. Εάν βρεθεί εγκαίρως, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας αποτελεί έναν από τους πλέον θεραπεύσιμους καρκίνους, γεγονός που ενισχύει τη σημασία του προσυμπτωματικού-προληπτικού ελέγχου (βλ. Κεφάλαιο 3).

Στα πλαίσια των διαθέσιμων εξετάσεων ελέγχου (οι οποίες αναλύονται στο επόμενο κεφάλαιο τόσο ως προς την υλοποίηση τους όσο και ως προς την απόδοσή τους) μπορούν να καταγραφούν οι συνήθειες που εντάσσονται στα πλαίσια του πληθυσμιακού ελέγχου, όπως το τεστ Παπανικολάου (κυτταρολογική εξέταση τραχηλικού επιχρίσματος) και το HPV DNA test (που βασίζεται στην ανίχνευση DNA του ιού HPV σε δείγματα κυττάρων από την περιοχή του τραχήλου), αλλά και περισσότερο ειδικές μέθοδοι (που αφορούν συνήθως στο πλαίσιο της διαλογής), όπως το HPV mRNA test, καθώς και διάφοροι βιοδείκτες (όπως οι p16<sup>INK4a</sup>, CK13, CK14, MCM5, CDC6, Survivin, κ.α.). Σε αυτές πρέπει να προστεθούν και οι εξετάσεις χαμηλού κόστους, όπως η οπτική επισκόπηση (χωρίς κολποσκόπιο) με χρήση οξικού οξέος (Visual Inspection with Acetic acid, VIA) ή με χρήση διαλύματος Lugol (Visual Inspection with Lugol’s Iodine, VILI). Το ζητούμενο είναι να επιλεγεί κάθε φορά εκείνη η εξεταστική διαδρομή που θα εξασφαλίσει τη μέγιστη δυνατή απόδοση στον εντοπισμό επιθηλιακών αλλοιώσεων, με ταυτόχρονη ισορροπία στις παραμέτρους κόστους και κατανάλωσης πόρων αλλά και ταλαιπωρίας της ασθενούς.

### 2.8.1 Κολποσκόπηση

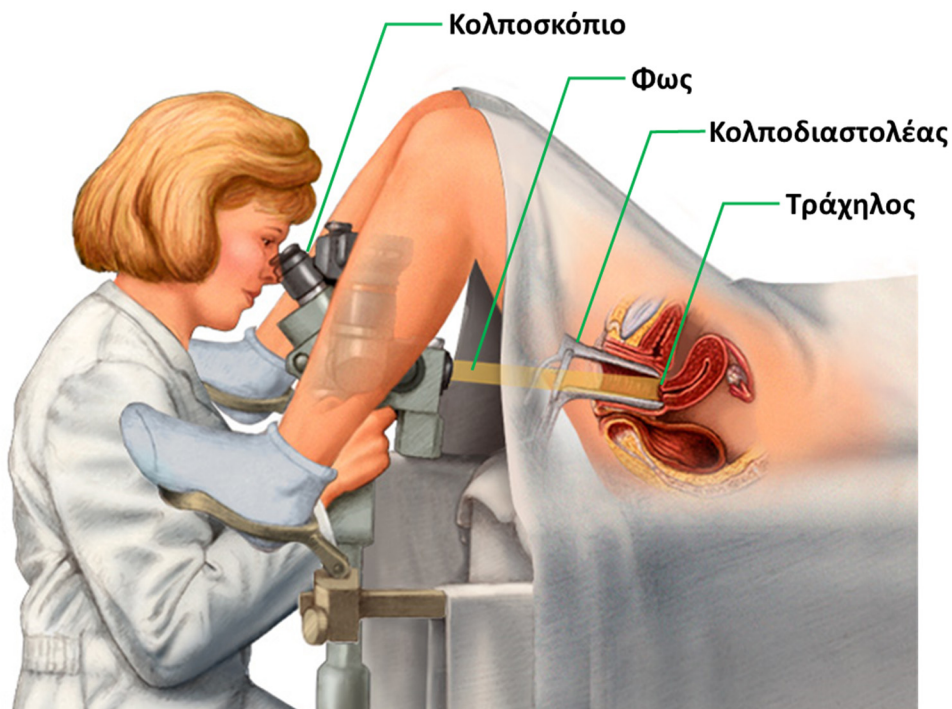
Από όλες τις διαγνωστικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται σήμερα για την πρόωμη ανίχνευση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, η κολποσκόπηση αποτελεί τη μοναδική μέθοδο που επιτρέπει τον άμεσο (οπτικό) έλεγχο του τραχηλικού επιθηλίου και την εκτίμηση των αλλοιώσεων που υποδηλώνουν προ-διηθητική ή διηθητική νόσο. Η κολποσκοπική εξέταση περιλαμβάνει τον έλεγχο ολόκληρου του κατώτερου γεννητικού συστήματος, με ιδιαίτερη έμφαση στον έλεγχο του επιπολής τραχηλικού επιθηλίου και των αγγείων του στρώματος. Ο ρόλος της κολποσκόπησης είναι ο ανατομικός καθορισμός της επιθηλιακής αλλοίωσης και η αρχική εκτίμηση της σοβαρότητας αυτής.

Η συγκεκριμένη εξέταση εφαρμόστηκε αρχικά το 1925 από τον Γερμανό Hans Hinselmann, ο οποίος είναι και ο εφευρέτης του κολποσκοπίου. Ο βασικός σκοπός της κολποσκόπησης είναι η εκτίμηση της κατάστασης σε γυναίκες με παθολογικό Παπ τεστ ή με ύποπτο για παθολογία τράχηλο. Η κολποσκόπηση χρησιμοποιείται επίσης και στα πλαίσια πληθυσμιακού ελέγχου για τον εντοπισμό προκαρκινικών αλλοιώσεων. Μέσω της κολποσκόπησης καθορίζεται γεωγραφικά/ανατομικά η ζώνη μετάπτωσης, επιβεβαιώνεται ή αναιρείται η υποψία ενδοεπιθηλιακής αλλοίωσης, αναγνωρίζεται ή αποκλείεται διηθητικός καρκίνος ή αδενική βλάβη, κατευθύνεται η θέση λήψης βιοψίας όταν κρίνεται απαραίτητο (κατευθυνόμενη βιοψία), καθώς επίσης παρακολουθείται και η εξέλιξη τυχόν θεραπείας. Πρωταρχικός ρόλος της κολποσκοπικής εξέτασης είναι ο αποκλεισμός διηθητικού καρκίνου και ο καθορισμός της περιοχής της μέγιστης βλάβης για τη λήψη βιοψίας. Το τελευταίο είναι ιδιαίτερα σημαντικό διότι η ιστολογική διάγνωση είναι αυτή που καθορίζει τελικά τη σοβαρότητα της βλάβης, και η ακρίβεια της διάγνωσης εξαρτάται από την ικανότητα της ορθής αξιολόγησης των κολποσκοπικών ευρημάτων και της εκτέλεσης μιας κολποσκοπικά κατευθυνόμενης βιοψίας. Ως εκ τούτου, η κολποσκοπική αξιολόγηση και η κολποσκοπικά κατευθυνόμενη βιοψία προϋποθέτουν δεξιοτέτα, εμπειρία και συνεχή πρακτική άσκηση (Διακομανώλης, 2010). Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Οδηγία για την αντιμετώπιση της Παθολογικής Κυτταρολογίας του Τραχήλου της Μήτρας του 2008, εκτός από την επισήμανση των προαναφερόμενων χρήσεων, αναφέρεται πως η κολποσκόπηση οφείλει να προηγείται κάθε αντιμετώπισης CIN αλλοίωσης, πρέπει να διενεργείται μόνο από εκπαιδευμένους και έμπειρους κολποσκόπους, καθώς και τα ευρήματά της πρέπει να συμφωνούν με τα διεθνώς αποδεκτά πρότυπα και να καταγράφονται στο προσωπικό αρχείο της ασθενούς (Διακομανώλης, 2010). Το σύστημα του Reid (Reid Colposcopic Index, RCI) (Reid & Scalzi, 1985) αποτελεί το πιο διαδεδομένο και ευρύτερα αποδεκτό σύστημα αξιολόγησης των κολποσκοπικών ευρημάτων.

Για την υλοποίησή της εξέτασης χρησιμοποιείται το κολποσκόπιο (Εικόνα 2.20), το οποίο μέσω ενός ειδικού τηλεσκοπικού μικροσκοπίου παρέχει δυνατό φωτισμό και διευρύνει από 6 έως και 40 φορές το οπτικό πεδίο. Το σύγχρονο κολποσκόπιο είναι ένα διοπτρικό μικροσκόπιο με μια ενσωματωμένη πηγή φωτός, έναν αντικειμενικό φακό, ένα

σύστημα μεταβολής της μεγέθυνσης, εάν διοπτρικό σωλήνα με δύο προσοφθάλμιους φακούς και ένα φίλτρο (συνήθως πράσινο) για τη μελέτη των αιμοφόρων αγγείων (Διακομανώλης, 2010). Το κολποσκόπιο παρέχει τη δυνατότητα μεγέθυνσης και φωτισμού της υπό εξέταση περιοχής. Για να επιτευχθεί η επιθυμητή ορατότητα του τραχήλου της μήτρας χρησιμοποιείται κολποδιαστολέας, με το κολποσκόπιο να τοποθετείται στο άνοιγμα του κόλπου, έξω από αυτόν και σε κατάλληλη θέση ώστε να είναι ορατός ο τράχηλος (Εικόνα 2.20). Εκτός από το κλασικό οπτικό κολποσκόπιο μπορούν να χρησιμοποιηθούν και υψηλής ανάλυσης ψηφιακά κολποσκόπια τα οποία χρησιμοποιούν λογισμικό για την ψηφιακή χαρτογράφηση του τραχήλου της μήτρας με χρωματικό κώδικα, διευκολύνοντας έτσι τη διαδικασία ανίχνευσης και αρχειοθέτησης.

Βασικό στοιχείο της κολποσκόπησης είναι η κολποσκοπική επισκόπηση με χρώση των περιοχών με τυχόν αλλοιώσεις μέσω ειδικών χρωστικών διαλυμάτων (αραιό διάλυμα οξικού οξέος 3-5% ή/και ιωδιούχο διάλυμα Lugol). Στην πρώτη περίπτωση (οξικό οξύ), το αλλοιωμένο επιθήλιο αποκτά λευκάζουσα απόχρωση (acetowhite) εξαιτίας υψηλής πρωτεϊνικής πυκνότητας στις περιοχές των αλλοιώσεων και της τήξης των αντίστοιχων κυτταρικών πυρήνων, ενώ το φυσιολογικό επιθήλιο διατηρεί την ερυθρά ομαλή εμφάνισή του και μετά τη δράση του οξικού οξέος. Στη δεύτερη περίπτωση (Lugol), το φυσιολογικό επιθήλιο παρουσιάζει μια έντονη σκούρα καφέ χρώση εξαιτίας της ύπαρξης γλυκογόνου στα κύτταρα, ενώ το αλλοιωμένο επιθήλιο δεν παρουσιάζει κάποιο χρωματισμό λόγω απουσίας γλυκογόνου (χωρίς αυτό να αποτελεί κατ' ανάγκη ένδειξη επιθηλιακής βλάβης) (Διακομανώλης, 2010).



Εικόνα 2.20 Κολποσκόπηση



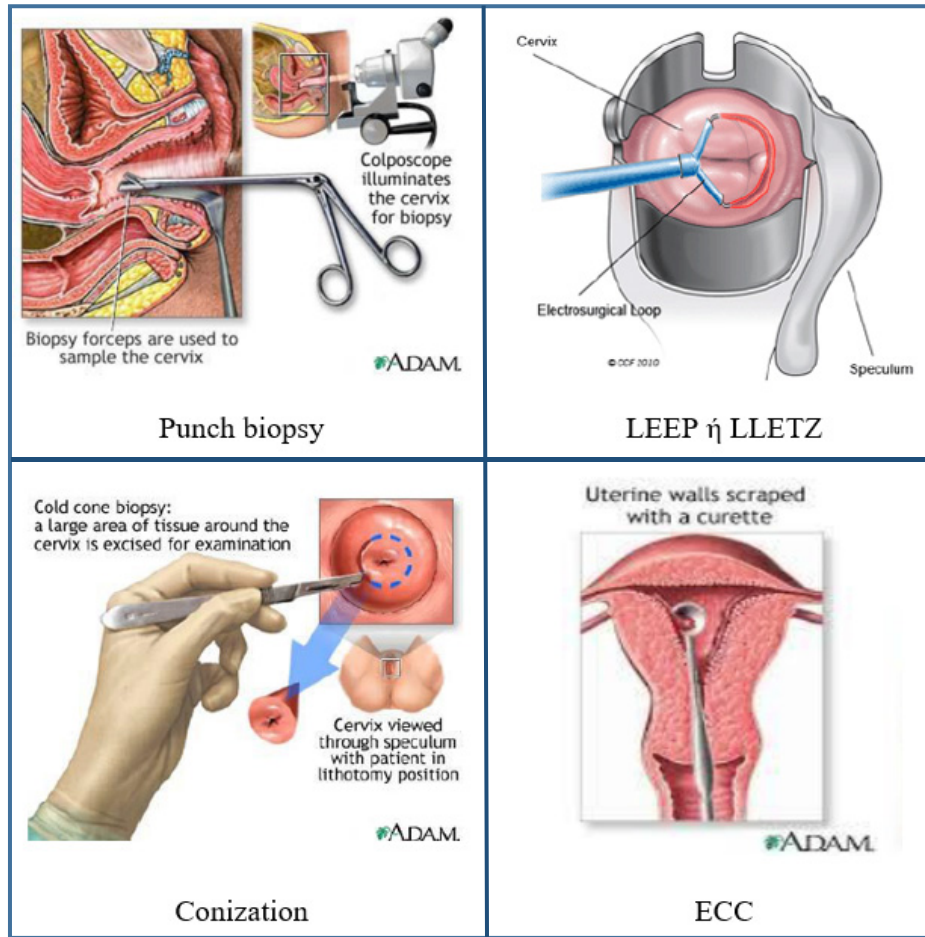
Στο σημείο αυτό πρέπει να επισημανθεί ότι σύμφωνα με αρκετές σχετικές μελέτες (Bennetts *et al.*, 1995; Beresford & Gervaise, 1986; Freeman-Wang & Walker, 2005; Marteau *et al.*, 1990; Rogstad, 2002), η παραπομπή για κολποσκόπηση αυξάνει σημαντικά το άγχος της εξεταζόμενης και η κολποσκοπική διαδικασία την επιβαρύνει ψυχολογικά. Σύμφωνα με τις σχετικές μελέτες, οι γυναίκες που παραπέμπονται για κολποσκόπηση καταλαμβάνονται από φόβο για ύπαρξη καρκίνου και παρουσιάζουν σοβαρές ανησυχίες για το γεννητικό τους σύστημα και τη γονιμότητά τους. Επιπλέον, αναφέρονται και άλλα συμπτώματα, όπως φόβος για πιθανή τραυματική εμπειρία (πόνος και σωματική ταλαιπωρία) από την κολποσκοπική διαδικασία, δυσφορία σχετικά με τη διαδικασία, χαμηλή αυτοεκτίμηση, αρνητική εικόνα για το σώμα τους όσον αφορά την περιοχή στο γεννητικό τους σύστημα που παρουσίασε πρόβλημα, σοβαρό βαθμό άγχους, αϋπνία, ευερεθιστικότητα, κρίσεις, αλλά και δυσκολίες στη σεξουαλική τους ζωή και στη σχέση τους με το σύντροφό τους. Τα ανωτέρω έχουν ως αποτέλεσμα ένα σημαντικό ποσοστό των γυναικών που παραπέμπονται για κολποσκόπηση να φτάνουν στο σημείο να μην παρίστανται καν στο ραντεβού για κολποσκόπηση.

Η κολποσκόπηση λοιπόν δεν μπορεί να θεωρηθεί μια απλή εξέταση όπως το Παπ τεστ· αφενός υπάρχουν σημαντικά ψυχολογικά επακόλουθα στη γυναίκα, αφετέρου η κολποσκοπική αξιολόγηση και η κολποσκοπικά κατευθυνόμενη βιοψία απαιτούν μεγάλη εμπειρία και δεξιοότητα. Ειδικά για το τελευταίο αναφέρεται πως υπερεκτίμηση της κατάστασης μπορεί να οδηγήσει σε περιττή θεραπεία (λόγω ανεπαίσθητων κολποσκοπικών ευρημάτων), ενώ από την άλλη δεν είναι απίθανο να υποεκτιμηθεί η κατάσταση ή να ληφθεί βιοψία από εσφαλμένη περιοχή οδηγώντας σε αστοχία εντοπισμού σοβαρών βλαβών. Επομένως, είναι σημαντικό να αποφεύγονται οι περιττές κολποσκοπήσεις, αλλά ταυτόχρονα να μη διαφύγουν εντοπισμού τυχόν σοβαρές αλλοιώσεις. Αυτό ακριβώς το ζητούμενο ισορροπίας είναι που θέτει υπό αμφισβήτηση την άμεση παραπομπή για κολποσκόπηση ως πολιτική αντιμετώπισης της νόσου έναντι της κυτταρολογικής παρακολούθησης.

## 2.8.2 Βιοψία Τραχήλου της Μήτρας

Όπως προαναφέρθηκε, το gold standard της διαγνωστικής διαδικασίας αποτελεί η ιστολογική διάγνωση. Για την ιστολογική διάγνωση λαμβάνεται δείγμα ιστού από τον τράχηλο της μήτρας (βιοψία), το οποίο στη συνέχεια αποστέλλεται στο παθολογοανατομικό εργαστήριο για ιστολογική ανάλυση. Στην περίπτωση του τραχήλου της μήτρας υφίστανται διάφορα είδη βιοψιών, ανάλογα με τον τρόπο που λαμβάνεται κάθε φορά αυτό το δείγμα και την περιοχή από την οποία γίνεται η λήψη του. Τα ιστολογικά δείγματα λαμβάνονται είτε κατά τη διάρκεια της κολποσκοπικής εξέτασης (κολποσκοπικά κατευθυνόμενη βιοψία), είτε στην περίπτωση όπου εφαρμόζεται άμεση θεραπεία, όπου κομμάτια ιστού αφαιρούνται στα πλαίσια θεραπείας. Ανάλογα με τον τρόπο που λαμβάνεται το δείγμα, μπορούμε να διακρίνουμε τα παρακάτω είδη βιοψίας:

- Η κολποσκοπικά κατευθυνόμενη βιοψία (punch biopsy), κατά την οποία με χρήση ενός ειδικού εργαλείου-λαβίδας αφαιρείται ένα μικρό κυκλικό δείγμα τραχηλικού ιστού από τον εξωτράχηλο. Η διαδικασία επαναλαμβάνεται συχνά στη γύρω περιοχή για τη λήψη πολλών δειγμάτων. Η βιοψία punch είναι η λιγότερο επεμβατική σε σχέση με τις υπόλοιπες, ωστόσο, καθώς λαμβάνονται πολύ μικρά δείγματα του εξωτραχήλου, υφίσταται ο κίνδυνος τα δείγματα αυτά να μην είναι αντιπροσωπευτικά της υφιστάμενης κατάστασης (λήψη από λάθος σημεία).
- Βιοψία από εκτομή με ηλεκτροχειρουργικό βρόχο (LEEP - Loop Electrosurgical Excision Procedure ή LLETZ - Large Loop Excision of the Transformation Zone) ή αλλιώς αγκύλη διαθερμίας, κατά την εκτέλεση της οποίας χρησιμοποιείται μια μεταλλική αγκύλη-βρόχος που θερμαίνεται με χρήση ηλεκτρισμού ώστε να αποκόψει τον προς ιστολογική εξέταση τραχηλικό ιστό. Συνήθως, η εκτομή με αγκύλη διαθερμίας χρησιμοποιείται στα πλαίσια άμεσης θεραπείας κλινικών αλλοιώσεων. Το βασικό πλεονέκτημα σε σύγκριση με την punch biopsy είναι ότι με την αγκύλη διαθερμίας αφαιρείται όλη η ζώνη μετάπλασης, επομένως υπάρχει διαθέσιμο για ιστολογική ανάλυση μεγαλύτερο (και πιο αντιπροσωπευτικό) ιστολογικό παρασκεύασμα συγκριτικά με τα δείγματα από punch biopsies. Επίσης, σε σύγκριση με περισσότερο επεμβατικές τεχνικές (π.χ. κωνοειδή εκτομή), παρουσιάζει πλεονεκτήματα όπως η απλότητα, η τοπική αναισθησία, η γρήγορη επούλωση και η μικρή απώλεια αίματος. Πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι η τεχνική προκαλεί θερμική βλάβη στο ιστολογικό δείγμα, με συνέπεια σε ορισμένες περιπτώσεις να υπάρχει αδυναμία εκτίμησης των ορίων εκτομής. Μια παραλλαγή της συγκεκριμένης τεχνικής αποτελεί η ηλεκτροχειρουργική εκτομή με βελόνη (NETZ – Needle Excision of the Transformation Zone), όπου η εκτομή της ζώνης μετάπτωσης γίνεται με χρήση ευθείας βελόνης διαθερμίας.
- Βιοψία από κωνοειδή εκτομή (Cone Biopsy ή Conization), κατά την οποία χρησιμοποιείται λέιζερ ή νυστέρι για να αφαιρεθεί τραχηλικός ιστός σε σχήμα κώνου. Το βασικό χαρακτηριστικό της μεθόδου είναι ότι με αυτήν μπορεί να αφαιρεθεί μεγάλο μέρος του τραχήλου, συμπεριλαμβάνοντας και μέρος του ενδοτραχήλου. Ως εκ τούτου, παρέχει ιστολογικό παρασκεύασμα μεγαλύτερου μεγέθους συγκριτικά με την εκτομή με βρόχο (άρα και πιο αντιπροσωπευτικό της υφιστάμενης κατάστασης). Ωστόσο, η μέθοδος είναι η περισσότερο επεμβατική συγκριτικά με τις υπόλοιπες, για τον λόγο αυτό χρησιμοποιείται όταν υπάρχει ενδοτραχηλική βλάβη ή όταν υπάρχει υπόνοια καρκινώματος.
- Η ενδοτραχήλια απόξεση (ECC - Endocervical Curettage), κατά την οποία χρησιμοποιείται ένα στενό όργανο (ξέστρο) για να ξύσει την επένδυση του ενδοτραχηλικού καναλιού, ενώ συχνά το όργανο συνδέεται με σύριγγα για λήψη του ιστού.



Εικόνα 2.21 Λήψη βιοψίας από τον τράχηλο της μήτρας

## 2.9 Θεραπεία

Το θεραπευτικό σχήμα που θα επιλεγεί κάθε φορά έχει σχέση με το εάν η νόσος βρίσκεται σε προκαρκινικό ή προχωρημένο στάδιο, με το βαθμό σοβαρότητας της επιθηλιακής βλάβης (όταν βρίσκεται σε προκαρκινικό στάδιο), αλλά και με προσωπικές παραμέτρους της ασθενούς (ενδεχόμενο εγκυμοσύνης ή επιθυμίας τεκνοποίησης). Στην περίπτωση σοβαρής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας συνήθως πραγματοποιείται αφαίρεση του παθολογικού ιστού με κωνοειδή εκτομή ή αγκύλη διαθερμίας, ενώ στην περίπτωση διηθητικού καρκινώματος συνήθως πραγματοποιείται χειρουργική αφαίρεση οργάνων (ολική ή ριζική υστερεκτομή). Οι μικροδιηθητικοί καρκίνοι (αυτοί δηλαδή που περιορίζονται εντός του τραχηλικού επιθηλίου) μπορούν να θεραπευτούν με κωνοειδή εκτομή, ιδιαίτερα εάν η διατήρηση της γονιμότητας είναι ζήτημα. Εάν η νόσος είναι περισσότερο προχωρημένη, τότε είναι δυνατό να χρειαστεί ακτινοθεραπεία ή/και χημειοθεραπεία. Σε κάθε περίπτωση, εάν η νόσος ανιχνευθεί έγκαιρα και αντιμετωπισθεί κατάλληλα, τότε η θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε πλήρη ίαση. Οι θεραπευτικές μέθοδοι των τραχηλικών ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών (CIN) χωρίζονται σε αφαιρετικές ή καταστρεπτικές, ανάλογα με το εάν η παθολογική περιοχή του τραχήλου αφαιρεθεί ή καταστραφεί.

Στην πρώτη κατηγορία (αφαιρετικές) εντάσσονται η κωνοειδής εκτομή και η αγκύλη ή η βελόνη διαθερμίας (LEEP/LLETZ ή NETZ) (Διακομανώλης, 2010; Jordan *et al.*, 2009; Martin-Hirsch *et al.*, 2013). Κατά την κωνοειδή εκτομή αφαιρείται τραχηλικός ιστός ο οποίος έχει σχήμα κώνου (εξού και η ονομασία της μεθόδου) με χρήση ειδικού laser ή νυστεριού. Η κωνοειδής εκτομή με νυστέρι (Εικόνα 2.21) διενεργείται συνήθως υπό γενική αναισθησία και συνήθεις επιπλοκές είναι η αιμορραγία (αντιμετωπίζεται με χρήση διαθερμίας ή διαλύματος του Monsel ή τοποθέτηση ραμμάτων), η δημιουργία φλεγμονής και η στένωση του τραχηλικού στομίου. Η κωνοειδής εκτομή με laser διοξειδίου του άνθρακα (CO<sub>2</sub>) μπορεί να διενεργηθεί υπό γενική ή τοπική αναισθησία, ενώ επιτρέπει την εκτομή της περιοχής κάτω από συνεχή μικροσκοπικό έλεγχο και προσφέρει μεγάλη ακρίβεια στη χειρουργική εκτέλεση. Τα βασικά πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι η ακριβής προσαρμογή του μεγέθους του κώνου, η χαμηλή αιμορραγία (στις περισσότερες περιπτώσεις) και το μικρότερο τραχηλικό τραύμα συγκριτικά με την κωνοειδή εκτομή με το νυστέρι. Το βασικό μειονέκτημα της μεθόδου συγκριτικά με τη χρήση νυστεριού είναι ότι προκαλεί θερμική βλάβη στο ιστολογικό παρασκευάσμα, η οποία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αδυναμία της ιστολογικής εκτίμησης των ορίων εκτομής του παρασκευάσματος. Η αγκύλη διαθερμίας (LEEP - Loop Electrosurgical Excision Procedure ή LLETZ - Large Loop Excision of the Transformation Zone) (Εικόνα 2.21) χρησιμοποιεί μια μεταλλική αγκύλη-βρόχο (loop) που θερμαίνεται με χρήση ηλεκτρισμού προκειμένου να αποκόψει και αφαιρέσει τη ζώνη μετάπλασης (με παρόμοιο τρόπο λειτουργεί η NETZ όπου γίνεται χρήση ευθείας βελόνης διαθερμίας). Η θεραπεία με αγκύλη διαθερμίας μπορεί να εφαρμοστεί με τοπική αναισθησία, είναι πιο απλή και πιο γρήγορη σε σχέση με την κωνοειδή εκτομή (οπότε και απαιτεί λιγότερη εξειδίκευση και εμπειρία), και χαρακτηρίζεται από μικρότερο τραύμα, γρήγορη επούλωση και μικρή απώλεια αίματος. Με τη μέθοδο αυτή πραγματοποιείται αφαίρεση σε μικρότερο βάθος σε σχέση με το βάθος που μπορεί να φτάσει η κωνοειδής εκτομή. Στην περίπτωση όπου η αλλοίωση βρίσκεται στον εξωτράχηλο και η ζώνη μετάπλασης είναι πλήρως ορατή, η αφαίρεση της περιοχής με αγκύλη διαθερμίας είναι προτιμητέα (λόγω των πλεονεκτημάτων της μεθόδου). Ωστόσο, εάν η βλάβη είναι μεγαλύτερη, επεκτείνεται ενδοτραχηλικά και η ζώνη μετάπλασης δεν είναι ορατή σε όλη την έκταση της, ή υπάρχει υποψία καρκινώματος, τότε πρέπει να πραγματοποιηθεί κωνοειδής εκτομή, προκειμένου να αφαιρεθεί ιστός σε μεγαλύτερο βάθος και να ελαχιστοποιηθούν έτσι οι πιθανότητες υπολειμματικής νόσου. Με την αγκύλη διαθερμίας το ιστολογικό παρασκευάσμα επηρεάζεται από τη θερμική βλάβη συχνότερα και σε μεγαλύτερη έκταση συγκριτικά με την κωνοειδή εκτομή με laser. Γενικότερα, αν και η αγκύλη διαθερμίας παρουσιάζει αρκετά πλεονεκτήματα, σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να επιφέρει αμφιβολίες όσον αφορά στην ολοκληρωτική ή όχι αφαίρεση της βλάβης, λόγω του μικρότερου βάθους αφαίρεσης που μπορεί να επιτευχθεί και της αδυναμίας εκτίμησης των ορίων εκτομής του παρασκευάσματος που μπορεί να προκληθεί από τη θερμική βλάβη. Πέρα των ανωτέρω, υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που παίζουν ρόλο στην επιλογή της

θεραπευτικής τεχνικής. Για παράδειγμα, η εκτέλεση επεμβάσεων με χρήση laser CO<sub>2</sub> αποτελεί τη μέθοδο με τη μεγαλύτερη ακρίβεια της χειρουργικής εκτέλεσης, απαιτεί ωστόσο μεγάλη πείρα και εξειδίκευση καθώς και τη χρήση πολύ ακριβούς τεχνολογικού εξοπλισμού. Τέλος, σημειώνεται πως τόσο η κωνοειδής εκτομή όσο και η αγκύλη διαθερμίας μπορεί να οδηγήσουν σε στένωση του τραχηλικού στομίου που έχει ως αποτέλεσμα δυσμενείς επιπτώσεις στην αναπαραγωγική ικανότητα της γυναίκας (Διακομανώλης, 2010; Κυριακίδης & Θανάσας, 2010; Jordan *et al.*, 2009; Martin-Hirsch *et al.*, 2013).

Στη δεύτερη κατηγορία (καταστρεπτικές) ανήκει η κρυοθεραπεία ή κρυοκαυτηρίαση (cryotherapy or cryocautery), η θερμοπηξία (thermocoagulation), η εξάχνωση με laser, η ριζική διαθερμία (ή ηλεκτροπηξία) και η ηλεκτροκαυτηρίαση (Κυριακίδης & Θανάσας, 2010). Αναλυτικότερα, κατά την κρυοθεραπεία μια κεφαλή εφαρμόζεται απευθείας στον προς καταστροφή ιστό και τον ψύχει με χρήση CO<sub>2</sub> ή NO, με το βάθος καταστροφής να είναι 3-4mm. Η συγκεκριμένη μέθοδος θεραπείας δεν ενδείκνυται για υψηλόβαθμες αλλοιώσεις, για βλάβες στις οποίες η περιοχή αλλοίωσης είναι μεγαλύτερη από το 75% του εξωτραχήλου, επεκτείνεται στο κολπικό τοίχωμα ή εξέρχει περισσότερο από 2mm από την κεφαλή κρυοθεραπείας. Παρουσιάζει μειονεκτήματα όπως η πρόκληση ζάλης και δύσοσμης υδαρούς κολπικής έκκρισης, ενώ για να αντιμετωπιστεί το μειονέκτημα της ανομοιομορφίας εφαρμογής της συνιστάται η πραγματοποίηση της μεθόδου σε δύο χρόνους (double freeze-thaw-freeze technique). Όσον αφορά στη θερμοπηξία, η διαδικασία είναι η ίδια με τη διαφορά ότι η καταστροφή του αλλοιωμένου ιστού επιτυγχάνεται μέσω θέρμανσης στους 100°C, με τη μέθοδο να μπορεί να εφαρμοστεί με τη χρήση τοπικής αναισθησίας, με ήπιες παρενέργειες (πόνος, αιμορραγία) ενώ δεν συνιστάται σε περιπτώσεις που έχουν εφαρμοστεί προηγουμένως άλλου είδους θεραπείες λόγω αλλαγής της ανατομίας του τραχηλικού ιστού (Zawislak *et al.*, 2003). Κατά την εξάχνωση με laser χρησιμοποιείται laser CO<sub>2</sub> υψηλής ισχύος με την επίδραση της δέσμης στον ιστό να συνεπάγεται την εξάτμιση του ενδοκυττάριου ύδατος και επομένως την καταστροφή του, με το βάθος εστίασης να εξαρτάται από τη διάρκεια και την ισχύ στόχευσης. Στις παρενέργειες της μεθόδου συμπεριλαμβάνονται πόνος και αιμορραγία, καθώς και το αυξημένο κόστος. Στην περίπτωση της ριζικής διαθερμίας (ή ηλεκτροπηξίας) απαιτείται γενική αναισθησία και χρησιμοποιείται ευθεία βελόνη ηλεκτροδιαθερμίας που αποσκοπεί στην καταστροφή του ιστού σε βάθος περίπου 1cm, με τον έντονο κολπικό πόνο και την αυξημένη κολπική έκκριση να συμπεριλαμβάνονται στις παρενέργειες της μεθόδου. Στην περίπτωση της ηλεκτροκαυτηρίασης το βάθος της καταστροφής περιορίζεται στα 2-3mm, γεγονός που καθιστά τη συγκεκριμένη μέθοδο ανεπαρκή για θεραπεία CIN.

Συγκρίνοντας τις δύο κατηγορίες, υπάρχει προτίμηση στις αφαιρετικές μεθόδους έναντι των καταστρεπτικών, η οποία βασίζεται στο γεγονός της έλλειψης ιστολογικού παρασκευάσματος για την εκτίμηση του περιστατικού στη δεύτερη περίπτωση. Επίσης, σχετικές ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες θεωρούν εφαρμόσιμες τις καταστρεπτικές

μεθόδους υπό προϋποθέσεις (TOMBOLA Group, 2009a), όπως την ορατότητα ολόκληρης της ζώνης μετάπτωσης, την ύπαρξη βιοψίας από την περιοχή της μέγιστης βλάβης, την απουσία ενδείξεων διηθητικής νόσου, την εφαρμογή από έμπειρο κολποσκόπο και τον επανέλεγχο της διαδικασίας.

Εύλογα προκύπτει το ερώτημα για το ποια θεραπεία είναι η ανώτερη και επομένως η προτιμότερη. Συγκεκριμένη απάντηση σε αυτό το ερώτημα δε μπορεί να δοθεί, αφού πλήθος παραγόντων επηρεάζουν κάθε φορά την επιλογή της θεραπευτικής μεθόδου όπως το κόστος, η νοσηρότητα, η βαρύτητα της νεοπλασίας, η ηλικία της ασθενούς και το ποσοστό ανεύρεσης υπολειμματικής νόσου. Ενδεικτικά αναφέρεται πως σύμφωνα με τη σχετική μετα-ανάλυση των Martin-Hirsch *et al.* (2013) προέκυψε το συμπέρασμα πως δεν μπορεί να εντοπιστεί κάποια ξεκάθαρη ανωτερότητα ή στατιστικό πλεονέκτημα μιας μεθόδου έναντι των άλλων. Σε κάθε περίπτωση, η θεραπεία πρέπει να ακολουθείται από τακτικό έλεγχο της ασθενούς (follow-up), προκειμένου να ελέγχεται το ενδεχόμενο μη αποτελεσματικής εφαρμογής της εκάστοτε θεραπευτικής μεθόδου (υπολειμματική νόσος).

Τέλος, στην περίπτωση προχωρημένης καρκινικής κατάστασης (διηθητικό καρκίνωμα) εφαρμόζονται χειρουργικές μέθοδοι εκτεταμένης-ολικής αφαίρεσης οργάνων, όπως η ολική υστερεκτομή (αφαίρεση όλης της μήτρας – σώμα και τράχηλος), η ολική υστερεκτομή με αμφοτερόπλευρη σάλπιγγο-ωοθηκεκτομή (αφαίρεση μήτρας, τραχήλου, ωοθηκών και σαλπίγγων), η ριζική υστερεκτομή (μήτρα, τράχηλος, ωοθήκες, σάλπιγγες, μέρος του κόλπου, παραμήτριοι και πυελικοί λεμφαδένες) και η «εξεντέρωση» της πυέλου (κατιόν κόλον, ορθό έντερο, ουροδόχος κύστη, τράχηλος, κόλπος, ωοθήκες, ενδοπυελικοί λεμφαδένες), ανάλογα με το στάδιο του διηθητικού καρκίνου και τα όργανα στα οποία έχει επεκταθεί. Οι συνήθεις θεραπείες για προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου είναι η ριζική υστερεκτομή και/ή η πυελική ακτινοθεραπεία. Περισσότερο προχωρημένοι καρκίνοι είναι δυνατόν να χρειάζονται ακτινοθεραπεία και/ή χημειοθεραπεία (Eurocytology, 2014).

# 3

## **Προληπτικός Έλεγχος για τον Καρκίνο του Τραχήλου της Μήτρας - Ανασκόπηση Τεχνικών και της Απόδοσης τους**

Η συχνότητα εμφάνισης και ο επιπολασμός του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σύμφωνα με τα επιδημιολογικά στοιχεία που παρατέθηκαν στο προηγούμενο κεφάλαιο, καθιστά αναγκαία τη λήψη μέτρων για τον περιορισμό του. Στο πλαίσιο αυτό εντάσσονται μέτρα πρωτογενούς πρόληψης, με βασικότερο τον εμβολιασμό κατά του ιού HPV, και μέτρα δευτερογενούς πρόληψης, με βασικότερο τον συστηματικό προληπτικό πληθυσμιακό έλεγχο. Ο προσυμπτωματικός, προληπτικός, έλεγχος για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας δίνει τη δυνατότητα έγκαιρης ανίχνευσης της νόσου, πριν αυτή εξελιχθεί και παρουσιαστούν τα πρώτα συμπτώματα. Στην περίπτωση που βρεθεί εγκαίρως, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας αποτελεί έναν από τους πλέον θεραπεύσιμους καρκίνους, γεγονός που ενισχύει τη σημασία του προληπτικού ελέγχου. Βασικό στοιχείο του προληπτικού ελέγχου για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας αποτελεί η κυτταρολογική εξέταση

τραχηλικού επιχρίσματος, γνωστή και ως τεστ Παπανικολάου (Παπ τεστ). Το Παπ τεστ θεωρείται εδώ και 60 χρόνια ως το πλέον αξιόλογο μέσο στην πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Είναι χαρακτηριστικό πως στις ΗΠΑ ο κυτταρολογικός πληθυσμιακός έλεγχος μείωσε το ποσοστό των θνησιμότητας από τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας κατά περισσότερο από 50% τα τελευταία 30 χρόνια (American Cancer Society, n.d.), ενώ σύμφωνα με την Ελληνική Εταιρεία Κλινικής Κυτταρολογίας (2016), ο κυτταρολογικός οργανωμένος προσυμπτωματικός έλεγχος ανά 3-5 χρόνια μπορεί να μειώσει τον επιπολασμό της νόσου μέχρι και 80%. Ασφαλώς, για γίνει αξιοποιήσιμο αυτό το δυναμικό στο σύνολό του και να εξασφαλιστεί κατά το δυνατό η επιτυχία ενός προγράμματος προσυμπτωματικού ελέγχου πρέπει να διασφαλίζεται η ποιότητα σε όλο το εύρος της διαδικασίας (από το στάδιο της ενημέρωσης μέχρι αυτό της θεραπείας). Η δευτερογενής πρόληψη ωστόσο δεν είναι μονοδιάστατη· εκτός από τον αρχικό προληπτικό πληθυσμιακό έλεγχο (screening), περιλαμβάνει επίσης τη διαχείριση των γυναικών με θετικά αποτελέσματα εξετάσεων (διαλογή ή triage), καθώς και τη μεταπαρακολούθηση (follow-up) των γυναικών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία. Το πλαίσιο αυτό της δευτερογενούς πρόληψης βασίζεται σε διάφορες ιατρικές εξετάσεις, οι οποίες αποσκοπούν στην ανίχνευση ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων και στην έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Σήμερα, πέρα από το Παπ τεστ, διαθέτουμε ποικίλες καινοτόμες μοριακές τεχνικές και βιοδείκτες για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, όπως τεχνικές σχετικά με τον αιτιολογικό παράγοντα των αλλοιώσεων (HPV DNA testing), τεχνικές σχετικά με την πιθανή βιολογική συμπεριφορά (έκφραση mRNA E6/E7 περιοχών HPV ιών υψηλού κινδύνου), καθώς και ανοσοκυτταροχημικές τεχνικές (όπως η υπερέκφραση της p16). Οι νέες αυτές τεχνικές στοχεύουν στη βελτίωση της δευτερογενούς πρόληψης, είτε αντικαθιστώντας το Παπ τεστ, είτε λειτουργώντας επιβοηθητικά για την υποστήριξη της διάγνωσης. Ωστόσο, κάθε μια από τις μεθόδους παρουσιάζει τη δική της απόδοση και τα δικά της πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα, με αποτέλεσμα να μην υπάρχει ακόμα σήμερα μια ιδανική μέθοδος για τον αποδοτικό πληθυσμιακό έλεγχο και την αποτελεσματική διαχείριση των γυναικών με κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

Στο παρόν κεφάλαιο παρουσιάζονται αναλυτικά οι πιο σημαντικές κυτταρολογικές και μοριακές τεχνικές που υπάρχουν σήμερα διαθέσιμες για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Επιπλέον, πραγματοποιείται μια εκτενής ανασκόπηση της απόδοσης των τεχνικών αυτών, καθώς και διαφόρων συνδυαστικών τους προσεγγίσεων, στα πλαίσια του προληπτικού πληθυσμιακού ελέγχου και της διαλογής γυναικών με θετικό αποτέλεσμα στην αρχική εξέταση του προληπτικού ελέγχου. Σημειώνεται πως πέρα από την κυτταρολογία και τις μοριακές τεχνικές, εξετάσεις πληθυσμιακού ελέγχου αποτελούν επίσης η οπτική επισκόπηση του τραχήλου με χρήση οξικού οξέος (VIA) ή με χρήση διαλύματος Lugol (VILI), οι οποίες όμως δεν αποτελούν αντικείμενο μελέτης της παρούσας διατριβής καθώς είναι εξετάσεις χαμηλού κόστους με εφαρμογή μόνο σε περιοχές με πολύ χαμηλούς πόρους όπου δεν είναι δυνατή η εφαρμογή της κυτταρολογίας.



## 3.1 Πρόληψη και Έγκαιρη Διάγνωση του Καρκίνου του Τραχήλου της Μήτρας

Η πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας μπορεί να διαιρεθεί σε δύο βασικές κατηγορίες, αυτήν της πρωτογενούς πρόληψης που περιλαμβάνει όλα εκείνα τα μέτρα που τείνουν να ελαχιστοποιήσουν την πιθανότητα εκδήλωσης της νόσου, και αυτήν της δευτερογενούς πρόληψης, η οποία αφορά στον συστηματικό προληπτικό πληθυσμιακό έλεγχο (screening) των γυναικών και στο σύνολο των ιατρικών διαγνωστικών εξετάσεων που μπορούν να οδηγήσουν στη έγκαιρη ανίχνευση ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων, στη διερεύνηση της βαρύτητάς τους, και τελικά στην έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου.

### 3.1.1 Πρωτογενής Πρόληψη – HPV Εμβολιασμός

Η πρωτογενής πρόληψη μπορεί με τη σειρά της να υποδιαιρεθεί σε δύο βασικά πεδία: εκείνο της λήψης μέτρων που σχετίζεται με τον τρόπο ζωής (lifestyle) και εκείνο του εμβολιασμού κατά του HPV.

Στο πρώτο πεδίο εντάσσονται όλα τα μέτρα που μπορεί να λάβει μια γυναίκα προκειμένου να μειώσει την έκθεση της στους διάφορες παράγοντες κινδύνου μόλυνσης από HPV και στους παράγοντες που επηρεάζουν την εξέλιξη μιας HPV λοίμωξης σε υψηλόβαθμες αλλοιώσεις και καρκίνο, όπως αυτοί παρουσιάστηκαν στην Ενότητα 2.6. Υπό το πρίσμα αυτό, μέτρα πρωτογενούς πρόληψης είναι η μη συχνή αλλαγή σεξουαλικών συντρόφων, ο μικρός αριθμός σεξουαλικών συντρόφων, η χρήση προφυλακτικού (αν και προσφέρει μερική μόνο προστασία), η αποφυγή του καπνίσματος, η αποφυγή λήψης αντισυλληπτικών χαπιών, η καλή προσωπική υγιεινή, η απόδοση ιδιαίτερης προσοχής στην εξασφάλιση της διατροφικής και ψυχολογικής ισορροπίας του ατόμου, καθώς και οποιοδήποτε άλλο μέτρο αποφυγής έκθεσης στους παράγοντες κινδύνου μόλυνσης με HPV και στους παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης υψηλόβαθμων αλλοιώσεων και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (Ενότητα 2.6) (American Cancer Society, n.d.).

Στο δεύτερο πεδίο εντάσσεται ο εμβολιασμός κατά του HPV, ο οποίος αποτελεί και τη σημαντικότερη μέθοδο πρωτογενούς πρόληψης. Ο εμβολιασμός έχει ιδιαίτερη σημασία στις αναπτυσσόμενες χώρες, όπου, εξαιτίας της μεγάλης επίπτωσης της νόσου και της αδυναμίας εφαρμογής οργανωμένων προγραμμάτων πληθυσμιακού ελέγχου, υπάρχει μεγάλη ανάγκη για μια λύση απλής εφαρμογής, χαμηλού κόστους και υψηλής αποτελεσματικότητας. Στις ανεπτυγμένες χώρες οι οποίες εφαρμόζουν οργανωμένα προγράμματα πληθυσμιακού ελέγχου, ο εμβολιασμός μπορεί να βοηθήσει στην κάλυψη διαφορών στην οργάνωση των συστημάτων πληθυσμιακού ελέγχου και στα ποσοστά κάλυψης του πληθυσμού, ενισχύοντας έτσι την αποτελεσματικότητα των προγραμμάτων μέσω του συνδυασμού του

εμβολίου ως 1η γραμμή άμυνας και του συστήματος πληθυσμιακού ελέγχου ως 2η γραμμή άμυνας, μειώνοντας τελικά τα παθολογικά περιστατικά.

Ανοσολογική βάση του εμβολίου κατά του HPV αποτελεί το γεγονός ότι η ανθρώπινη ανοσία διεγείρεται περισσότερο από την L1 πρωτεΐνη της κάψας του ιού. Τα εμβόλια περιέχουν μόνο τις ανοσοδιεγερτικές επιφανειακές πρωτεΐνες L1 του καψιδίου του ιού, χωρίς καθόλου ιικό DNA (με αποτέλεσμα να μην είναι ογκογόνα), σχηματίζοντας τα λεγόμενα ιόμορφα σωματίδια ή virus like particles (VLP). Η απουσία γενετικού υλικού δεν επιτρέπει στο VLP να αντιγράψει τον εαυτό του και να δημιουργήσει νέο ιό, καθώς και να εκφραστούν ογκογονικές πρωτεΐνες. Τα αντισώματα που παράγονται από τον ανθρώπινο οργανισμό έναντι αυτών των ιόμορφων σωματιδίων, προστατεύουν τελικά απέναντι στη λοίμωξη και τη νόσηση (Αντσακλής, 2008; Berzofsky *et al.*, 2004; Modis *et al.*, 2002).

Τα εμβόλια που έχουν πάρει έγκριση από τον Αμερικάνικο Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) και τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) είναι το Cervarix (GlaxoSmithKline), το οποίο καλύπτει τα στελέχη HPV 16 και 18, και το Gardasil (Merck) με κάλυψη εναντίον των στελεχών HPV 6, 11, 16, και 18. Η χορήγησή τους γίνεται στην ηλικία των 15-23 ετών και καλύπτει ένα χρονικό διάστημα περίπου 10 ετών, με την ισχυρότερη ανοσολογική απόκριση μετά από διάστημα 3.5 έτη (Αντσακλής, 2008; Καπράνος, 2006). Τα εμβόλια κατά του HPV προφυλάσσουν μόνο από τη μόλυνση με κάποιον από τους τύπους του ιού τους οποίους καλύπτουν (16 και 18 για το Cervarix, και 6, 11, 16 και 18 για το Gardasil). Τα εμβόλια αυτά είναι προφυλακτικά και όχι θεραπευτικά, δηλαδή αφορούν γυναίκες που δεν έχουν ακόμη μολυνθεί από τους τύπους του ιού από τους οποίους προστατεύουν. Ως εκ τούτου, η καλύτερη ηλικία εμβολιασμού είναι πριν από την έναρξη της σεξουαλικής δραστηριότητας, δηλαδή πριν από τη μόλυνση της γυναίκας με τους ιούς από τους οποίους προστατεύουν τα εμβόλια. Γυναίκες σεξουαλικά ενεργές μπορούν να εμβολιασθούν, ωστόσο η προστασία που παρέχεται είναι μόνον εναντίον των ιών από τους οποίους δεν έχουν ήδη προσβληθεί.

Όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα της διαδικασίας του εμβολιασμού, τα μέχρι σήμερα επιστημονικά στοιχεία δείχνουν υψηλή (>90%) προστασία στα πέντε έτη έναντι υψηλόβαθμων προκαρκινικών βλαβών του τραχήλου από τους τύπους HPV 16 και 18, ενώ παρέχουν ισχυρή ένδειξη ότι η διάρκεια προστασίας των εμβολίων θα είναι ακόμα μακρύτερη (Παυλάκη & Βοργιάς, 2012; Cuzick, 2010; GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group *et al.*, 2009). Ενδεικτικά, στην τυχαιοποιημένη μελέτη των Harper *et al.* (2004) σε δείγμα 1113 γυναικών ηλικίας 15-25 ετών από τη Βόρεια Αμερική και τη Βραζιλία, σύμφωνα με την εξέταση των γυναικών σε διάστημα μέχρι 27 μήνες, το εμβόλιο (Cervarix) επέδειξε αποτελεσματικότητα 91.6% όσον αφορά στην παροδική και 100% όσον αφορά στην εμμένουσα λοίμωξη με HPV16/18 (έναντι της χορήγησης εικονικού φαρμάκου - placebo). Σε επέκταση της συγκεκριμένης μελέτης (Harper *et al.*, 2006) και σε δείγμα 776 γυναικών (από τις οποίες στις 393 γυναίκες είχε χορηγηθεί το εμβόλιο ενώ στις 383 το

εικονικό φάρμακο) προέκυψε παρατεταμένη αποτελεσματικότητα του εμβολίου καθώς και ενδείξεις διασταυρούμενης προστασίας (έναντι και άλλων τύπων του ιού HPV εκτός των 16/18, συγκεκριμένα των HPV 31/45). Στη μελέτη των Raavonen *et al.* (2007) σε δείγμα 18525 γυναικών (από τις οποίες στις 9258 χορηγήθηκε το Cervarix και στις 9267 χορηγήθηκε ως εμβόλιο ελέγχου αυτό της ηπατίτιδας Α) ηλικίας 15-25 ετών και με μέση διάρκεια παρακολούθησης τους 14.8 μήνες, η αποτελεσματικότητα του εμβολίου όσον αφορά στην προστασία έναντι αλλοιώσεων CIN2+ ήταν 90.4%. Στη μελέτη των Garland *et al.* (2007), η οποία αφορούσε τη χορήγηση Gardasil σε 2723 γυναίκες και τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου σε 2732 γυναίκες (ηλικίας 16-24 ετών) στα πλαίσια της μελέτης FUTURE I, τα αποτελέσματα κατέδειξαν αποτελεσματικότητα 100% του εμβολίου έναντι του εικονικού φαρμάκου. Σε επέκταση της συγκεκριμένης μελέτης (The FUTURE II Study Group, 2007), με το δείγμα (6087 γυναίκες χορήγηση εμβολίου και 6080 γυναίκες χορήγηση εικονικού φαρμάκου) να παρακολουθείται για διάστημα 3 ετών μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης του εμβολίου, η αντίστοιχη αποτελεσματικότητα ήταν 98%.

Εντούτοις, πρέπει να σημειωθεί πως ο εμβολιασμός κατά του HPV παρουσιάζει αρκετά ζητήματα, με κυριότερο το γεγονός ότι δεν είναι ακόμα γνωστές οι μεσοπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπλοκές των εμβολίων, λόγω της πρόσφατης έναρξης εφαρμογής του εμβολιασμού. Επιπλέον, απαιτείται η επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας του από περισσότερες και κυρίως μακροχρόνιες κλινικές μελέτες. Οι πρώτες νεαρές γυναίκες που εμβολιάστηκαν δεν έχουν ακόμα συμπληρώσει τον κύκλο ζωής τους, επομένως δεν είναι γνωστό εάν η πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου απαλείφεται ή μετατίθεται για αργότερα στη ζωή των γυναικών. Σημαντικό επίσης είναι το γεγονός ότι υπάρχουν ορισμένες αναφορές για σοβαρές παρενέργειες. Αν και οι μελέτες δείχνουν ότι τα εμβόλια είναι αρκετά ασφαλή (οι κίνδυνοι των εμβολίων είναι εντός του φάσματος των επιπλοκών που παρατηρούνται σε άλλα καθιερωμένα προγράμματα εμβολιασμού), εντούτοις έχουν αναφερθεί σπανίως σημαντικές παρενέργειες (μέχρι και θάνατος), χωρίς όμως να έχει επιβεβαιωθεί η άμεση σύνδεση αυτών με τον εμβολιασμό (Markowitz *et al.*, 2014). Ο μικρός χρόνος εφαρμογής του εμβολιασμού έχει εγείρει διάφορα ζητήματα σχετικά με την ασφάλεια του. Είναι ενδεικτικό ότι το 2013, η Ιαπωνία έγινε η μόνη χώρα που σταμάτησε την ενεργό προώθηση του εμβολίου έως ότου ολοκληρωθούν περισσότερες μελέτες σχετικά με την εμφάνιση παρενεργειών και την ασφάλεια του (White, 2014). Άλλα ζητήματα είναι η αποδοχή του από την πλευρά των γονέων, η καταλληλότερη ηλικία εφαρμογής του, η βέλτιστη προσαρμογή του στα προγράμματα πληθυσμιακού ελέγχου, καθώς και άλλοι ηθικοί και πρακτικοί προβληματισμοί που υπάρχουν από την ιατρική κοινότητα (White, 2014).

Εν κατακλείδι, τα επιστημονικά στοιχεία στη συντριπτική τους πλειοψηφία υποστηρίζουν την αξία και την ασφάλεια του εμβολιασμού κατά του HPV (Markowitz *et al.*, 2014), για τον λόγο αυτό σήμερα ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) συνιστά την εφαρμογή του και πάνω από 100 χώρες τον έχουν υιοθετήσει.

### 3.1.2 Δευτερογενής Πρόληψη – Προληπτικός Πληθυσμιακός Έλεγχος

Η δευτερογενής πρόληψη αφορά στα μέτρα που λαμβάνονται για την όσο το δυνατόν πιο έγκαιρη διάγνωση της νόσου. Η δευτερογενής πρόληψη βασίζεται στον προληπτικό (προσυμπτωματικό) έλεγχο (screening) των γυναικών, στόχος του οποίου είναι η έγκαιρη ανίχνευση και διάγνωση της νόσου σε αρχόμενο ή προκαρκινικό στάδιο και η εφαρμογή κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής πριν η νόσος εξελιχθεί. Στο πλαίσιο της δευτερογενούς πρόληψης εντάσσονται όλες εκείνες οι ιατρικές εξετάσεις οι οποίες αποσκοπούν στην έγκαιρη ανίχνευση ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων του τραχήλου της μήτρας και στη διερεύνηση της βαρύτητας της λοίμωξης από τον ιό HPV, με την κολποσκόπηση και τη βιοψία να συμπληρώνουν το συγκεκριμένο πλαίσιο, όπου και όταν αυτές απαιτηθούν, προκειμένου να υφίσταται πλήρης και αποδοτικός προληπτικός έλεγχος των γυναικών.

Βασικό στοιχείο του προληπτικού πληθυσμιακού ελέγχου για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας αποτελεί η κυτταρολογική εξέταση τραχηλικού επιχρίσματος, γνωστή και ως τεστ Παπανικολάου (Παπ τεστ). Το Παπ τεστ θεωρείται εδώ και 60 χρόνια ως το πλέον αξιόλογο μέσο στην πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Ο συστηματικός προσυμπτωματικός έλεγχος που γίνεται από έμπειρους κυτταρολόγους και γυναικολόγους έχει οδηγήσει στη δραματική μείωση των περιστατικών διηθητικού καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, καθώς εφόσον η νόσος βρεθεί έγκαιρα (σε πρώιμα στάδια) είναι πλήρως θεραπεύσιμη. Είναι χαρακτηριστικό πως στις ΗΠΑ, το ποσοστό των θανάτων από τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας μειώθηκε κατά περισσότερο από 50% τα τελευταία 30 χρόνια, εξαιτίας του προληπτικού πληθυσμιακού ελέγχου με το Παπ τεστ (American Cancer Society, n.d.). Σήμερα, πέρα από το Παπ τεστ, υπάρχουν διαθέσιμες διάφορες άλλες διαγνωστικές εξετάσεις (μοριακά τεστ, βιοδείκτες, κ.α.), οι οποίες στοχεύουν στη βελτίωση της δευτερογενούς πρόληψης (είτε αντικαθιστώντας το Παπ τεστ, είτε λειτουργώντας επιβοηθητικά για την υποστήριξη της διάγνωσης). Έτσι, σήμερα, η δευτερογενής πρόληψη είναι αρκετά αποτελεσματική (όταν φυσικά εφαρμόζεται), παρά το γεγονός ότι η ειδικότητα και η ευαισθησία των διαθέσιμων διαγνωστικών τεχνικών δεν είναι ιδανικές (βλ. Κεφάλαιο 3) (Monsonego *et al.*, 2004). Η αποτελεσματικότητα της δευτερογενούς πρόληψης εξαρτάται αφενός από τη διαθεσιμότητα και την κατάλληλη επιλογή των διαγνωστικών εξετάσεων, αφετέρου από την εμπειρία του ιατρικού προσωπικού που συμμετέχει κάθε φορά στη διαδικασία (zur Hausen, 2002).

Ο προληπτικός πληθυσμιακός έλεγχος μπορεί να διακριθεί στον οργανωμένο (organized screening) και στον ευκαιριακό (opportunistic screening). Η πρώτη περίπτωση αφορά σε οργανωμένα προγράμματα πληθυσμιακού ελέγχου (Organized Screening Programs, OSP), τα οποία διαθέτουν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά, όπως θεσμοθετημένη πολιτική πρόσκλησης για έλεγχο (με την οποία καθορίζονται μεταβλητές όπως εύρος ηλικιών, διάστημα ελέγχου και σχετικές διαδικασίες), ομάδα διαχείρισης και ελέγχου, πρόγραμμα διασφάλισης ποιότητας, μέθοδοι καταγραφής, καθώς και σαφές πλαίσιο διαχείρισης

γυναϊκών με θετικό ή αμφίβολο αποτέλεσμα. Ο στόχος αυτών των στοιχείων είναι ότι όλες οι γυναίκες θα ελέγχονται τακτικά, ότι οι γυναίκες με θετικό αποτέλεσμα στη διαγνωστική εξέταση μαζικού ελέγχου θα παρακολουθούνται κατάλληλα, ότι το πρόγραμμα θα παρέχει την υψηλότερη δυνατή ποιότητα υπηρεσιών και ότι η ποιότητα των υπηρεσιών θα ελέγχεται ορθά. Στη δεύτερη περίπτωση, αυτήν του ευκαιριακού ελέγχου, δεν υφίσταται πρόσκληση για τη διενέργεια ελέγχου αλλά ο έλεγχος εξαρτάται από την πρωτοβουλία της εκάστοτε γυναίκας ή του ιατρού της: μια γυναίκα μπορεί να ζητήσει από τον γιατρό της τη διενέργεια διαγνωστικών εξετάσεων ή μπορεί να την εισηγηθεί ο γιατρός στην ασθενή. Ο ευκαιριακός προληπτικός έλεγχος παρουσιάζει μειονεκτήματα σε σχέση με τον οργανωμένο. Αφενός δεν μπορεί να αξιολογηθεί, αφετέρου στον ευκαιριακό έλεγχο παρατηρείται συνήθως ανομοιομορφία κάλυψης μεταξύ πληθυσμιακών ομάδων, δηλαδή εμφανίζεται η τάση μη απαραίτητου ελέγχου σε γυναίκες που έχουν μεγαλύτερη πρόσβαση στο σύστημα υγείας (και επομένως έχουν μικρότερο κίνδυνο για εμφάνιση της νόσου) και απουσία ελέγχου σε γυναίκες που το έχουν πραγματικά ανάγκη. Για τον λόγο αυτό, παρόλο που ο ευκαιριακός έλεγχος μπορεί να μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης της νόσου, είναι λιγότερο αποτελεσματικός από ότι τα οργανωμένα προγράμματα. Ζητούμενο επομένως είναι να ενισχυθεί η διαδικασία του οργανωμένου πληθυσμιακού ελέγχου (σε εθνικό επίπεδο), σε εναρμόνιση με το υφιστάμενο σύστημα υγείας και με ιδιαίτερη προσοχή στις παραμέτρους του κόστους, της ενημέρωσης και της ψυχολογικής επιβάρυνσης των ασθενών.

Τα προγράμματα προληπτικού πληθυσμιακού ελέγχου διαφέρουν μεταξύ των χωρών· κάποιες χώρες εφαρμόζουν οργανωμένο πληθυσμιακό έλεγχο, κάποιες ευκαιριακό, ενώ σε αρκετές αναπτυσσόμενες χώρες δεν υφίσταται καθόλου πρόγραμμα πληθυσμιακού ελέγχου. Ανάλογα με τους διαθέσιμους πόρους (ανθρώπινους και υλικούς), την ευρύτερη δομή των υπηρεσιών υγείας, καθώς και τα χαρακτηριστικά του εκάστοτε πληθυσμού, κάθε χώρα εφαρμόζει τη δική της πολιτική. Ακόμα και μεταξύ χωρών που ακολουθούν ίδιου τύπου πολιτική, υπάρχουν διαφορετικές στρατηγικές ελέγχου και πρόληψης, με την κάθε χώρα να διαθέτει τις δικές τις κατευθυντήριες οδηγίες (ICO HPV Information Centre, 2016c).

### **Πρωταρχικές Μέθοδοι Προληπτικού Πληθυσμιακού Ελέγχου**

Στις περισσότερες χώρες όπου υπάρχει διαθέσιμο πρόγραμμα πληθυσμιακού ελέγχου (είτε οργανωμένο, είτε ευκαιριακό), η κύρια (πρωταρχική) εξέταση προληπτικού ελέγχου (primary screening) παραμένει η κυτταρολογία (Παπ τεστ) (ICO HPV Information Centre, 2016c). Σε αναπτυσσόμενες χώρες με χαμηλούς πόρους, όπου δεν είναι διαθέσιμη η κυτταρολογία σε όλες τις περιοχές (ή και καθόλου), χρησιμοποιείται εναλλακτικά η οπτική επισκόπηση με χρήση διαλύματος οξικού οξέος (VIA) (ICO HPV Information Centre, 2016c). Τα τελευταία έτη, αρκετές ανεπτυγμένες χώρες εισήγαγαν τον έλεγχο με HPV DNA test, είτε ως συμπληρωματικό στην κυτταρολογία (co-testing), είτε ως πρωταρχική εξέταση ελέγχου, όπου η κυτταρολογία χρησιμοποιείται ως εξέταση διαλογής των HPV θετικών γυναικών.

Το 2014, ο Αμερικάνικος Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) ενέκρινε το Cobas® HPV Test (High Risk (HR) HPV DNA test με ανίχνευση 14 ογκογόνων τύπων του ιού) για χρήση ως πρωταρχικής εξέτασης πληθυσμιακού ελέγχου σε γυναίκες άνω των 25 ετών. Παρόλα αυτά, οι κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικάνικης Εταιρείας Καρκίνου, της Αμερικάνικης Εταιρείας Κολποσκοπησης και Παθολογίας Τραχήλου και της Αμερικάνικης Εταιρείας Κλινικής Παθολογίας (American Cancer Society - American Society for Colposcopy and Cervical Pathology – American Society for Clinical Pathology (ACS–ASCCP–ASCP) Cervical Cancer Screening Guideline Group) συνιστούν την κυτταρολογία ως κύρια εξέταση πληθυσμιακού ελέγχου στην ομάδα γυναικών 21-29 ετών, και την ταυτόχρονη διενέργεια (co-testing) κυτταρολογίας και HPV DNA test στην ομάδα γυναικών 30-65 ετών (αυτό είναι και το πλαίσιο το οποίο ακολουθείται σήμερα στις ΗΠΑ) (Saslow *et al.*, 2012). Η Ολλανδία και η Αυστραλία αποτελούν δύο από τις πρώτες χώρες του κόσμου όπου πραγματοποιήθηκε πλήρη μετάβαση από τον πρωταρχικό έλεγχο με κυτταρολογία στον HPV DNA testing πρωταρχικό έλεγχο (με εφαρμογή από 01/01/2016 για την Ολλανδία και από 01/12/2017 για την Αυστραλία) (Wright *et al.*, 2015).

Σήμερα, στην Ευρώπη και σε άλλες ανεπτυγμένες χώρες του κόσμου (όπως στον Καναδά), υπάρχει μεγάλη συζήτηση γύρω από το θέμα της χρήσης του HPV DNA test ως αρχικής ή επικουρικής εξέτασης πληθυσμιακού ελέγχου. Τα μέχρι σήμερα δεδομένα από τις μεγαλύτερες σχετικές κλινικές μελέτες είναι διφορούμενα. Αναφέρονται ενδεικτικά στη συνέχεια τα συμπεράσματα από δύο από τις μεγαλύτερες σχετικές μελέτες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης ATHENA (Wright *et al.*, 2015), σκοπός της οποίας ήταν η αξιολόγηση του Cobas® HPV Test (HR-HPV DNA test) ως αρχική εξέταση πληθυσμιακού ελέγχου (ελέγχθηκαν και παρακολούθηθηκαν 42,209 γυναίκες άνω των 25 ετών σε διάστημα 3 ετών), ο πρωταρχικός πληθυσμιακός έλεγχος με μόνο το HPV test είναι εξίσου αποτελεσματικός με την κυτταρολογία μόνη της στην ηλικιακή ομάδα 25-29 ετών, και με το co-testing σε γυναίκες πάνω από 30 ετών, επομένως μπορεί (και μάλιστα συνίσταται) να χρησιμοποιηθεί το Cobas® HPV test ως αρχική εξέταση πληθυσμιακού ελέγχου. Από την άλλη πλευρά, η μελέτη της Quest Diagnostics (Blatt *et al.*, 2015), στην οποία μελετήθηκαν δεδομένα από 256,648 γυναίκες ηλικίας 30-65 ετών για τις οποίες υπήρχαν διαθέσιμα τα αποτελέσματα κυτταρολογίας, HPV DNA testing (HC2) και ιστολογίας, αναφέρει πως η χρήση του HPV DNA test ως μοναδικού τεστ πρωταρχικού πληθυσμιακού ελέγχου έχει ως αποτέλεσμα να μην εντοπιστεί 1 στους 5 διηθητικούς καρκίνους, σε σύγκριση με 1 στους 10 για την κυτταρολογία μόνη της, και 1 στους 20 για το co-testing, γεγονός που καθιστά σχεδόν απαγορευτική τη χρήση του HPV DNA test ως μοναδικής εξέτασης πληθυσμιακού ελέγχου. Το σημαντικό στοιχείο της συγκεκριμένης μελέτης είναι ότι, σε αντίθεση με πολλές άλλες, περιέχει μεγάλο πλήθος καρκίνων (526 περιστατικά καρκίνου, όταν στην ATHENA υπήρχαν μόνο 8). Με βάση τα αποτελέσματα, το HPV DNA ήταν αρνητικό στο 18.6% των καρκίνων, το Παπ τεστ στο 12.2%, και το co-testing στο 5.5%. Επομένως, το HPV DNA testing από μόνο του χάνει 3 φορές περισσότερους καρκίνους συγκριτικά με το co-testing.

Τα αποτελέσματα των σημαντικότερων κλινικών μελετών οι οποίες υποστηρίζουν τον HPV-βασισμένο (HPV-based) πληθυσμιακό έλεγχο συνοψίζονται στη δημοσίευση των Huh *et al.* (2015). Η συγκεκριμένη δημοσίευση παρουσιάζει τα συμπεράσματα μιας επιτροπής από 13 ειδικούς, η οποία δημιουργήθηκε προκειμένου να παρέχει προσωρινή καθοδήγηση σχετικά με τον HR-HPV DNA πρωταρχικό πληθυσμιακό έλεγχο. Το βασικό συμπέρασμα της επιτροπής ήταν πως ο HR-HPV DNA πρωταρχικός πληθυσμιακός έλεγχος είναι εξίσου ή και περισσότερο αποτελεσματικός συγκριτικά με τις υφιστάμενες μεθόδους προληπτικού ελέγχου στις ΗΠΑ (οι οποίες βασίζονται στην κυτταρολογία και το co-testing, όπως αναφέρθηκε ανωτέρω). Ως εκ τούτου, το HR-HPV DNA testing μπορεί να αποτελέσει ασφαλή επιλογή ως αρχική εξέταση πληθυσμιακού ελέγχου. Εντούτοις, υπάρχουν ακόμα αρκετά ζητήματα να λυθούν, με κυριότερο το πρόβλημα της διαλογής των HR-HPV DNA θετικών γυναικών (Rijkaart *et al.*, 2012b). Στο πλαίσιο αυτό, η επιτροπή προτείνει έναν αλγόριθμο για τη διαχείριση των περιστατικών αυτών, σύμφωνα με τον οποίο περιστατικά θετικά σε HPV 16 ή 18 παραπέμπονται σε κολποσκόπηση, ενώ περιστατικά με κάποιον από τους υπόλοιπους 12 τύπους υψηλού κινδύνου (τους οποίους ανιχνεύει το Cobas<sup>®</sup> HPV test) παραπέμπονται σε κυτταρολογική εξέταση (ακολουθούμενη από κολποσκόπηση εφόσον προκύψει ASCUS+ ή επανάληψη κυτταρολογίας στους 12 μήνες εφόσον προκύψει αρνητικό αποτέλεσμα). Εν κατακλείδι, η επιτροπή αναφέρει πως αν και ο HR-HPV DNA πρωταρχικός πληθυσμιακός έλεγχος μπορεί να θεωρηθεί ως μια εναλλακτική επιλογή, οι βασικές επιλογές σήμερα παραμένουν η κυτταρολογία και το co-testing, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ομάδας ACS–ASCCP–ASCP (Saslow *et al.*, 2012).

Μέσα στην αντιπαράθεση αυτή, δεδομένα από νέες μελέτες έρχονται να δείξουν πως η καλύτερη λύση ίσως είναι άλλη: ο πληθυσμιακός έλεγχος με χρήση του HPV mRNA test ως αρχική εξέταση ελέγχου. Σύμφωνα με τη μελέτη των Iftner *et al.* (2015), οι οποίοι σύγκριναν την κυτταρολογία, το HC2 HPV DNA test (HR-HPV) και το APTIMA Assay (HR-HPV mRNA test) για τον προληπτικό πληθυσμιακό έλεγχο (δείγμα 9,451 γυναικών), η εξέταση APTIMA ήταν η μοναδική που παρουσίασε ταυτόχρονα υψηλή ευαισθησία και υψηλή ειδικότητα στην ανίχνευση υψηλόβαθμων ενδοεπιθηλιακών βλαβών, γεγονός που την αναδεικνύει ως μια ιδανική λύση προληπτικού πληθυσμιακού ελέγχου. Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης των Haedicke & Iftner (2016) έρχονται να ενισχύσουν την πεποίθηση αυτή.

### **Το Πρόβλημα της Διαχείρισης των Γυναικών με Θετικό Αποτέλεσμα στην Αρχική Εξέταση Προληπτικού Ελέγχου (Το Πρόβλημα της Διαλογής - Triage)**

Πέρα από το ποια εξέταση είναι καλύτερη να χρησιμοποιηθεί πρώτη στον προληπτικό πληθυσμιακό έλεγχο, ίσως ακόμα πιο σημαντικό είναι το θέμα της διαχείρισης (διαλογή ή triage) των περιστατικών με θετικό αποτέλεσμα στην αρχική εξέταση πληθυσμιακού ελέγχου (είτε αυτή είναι η κυτταρολογία, είτε το HPV DNA test). Το ζήτημα της διαλογής είναι αρκετά πιο πολύπλοκο σε σχέση με το θέμα της αρχικής μεθόδου ελέγχου (όπου οι

επιλογές είναι συγκεκριμένες). Καθώς σήμερα η πρωταρχική εξέταση προληπτικού πληθυσμιακού ελέγχου παραμένει η κυτταρολογία, το βασικό θέμα της διαλογής αφορά στη βέλτιστη διαχείριση των περιστατικών με παθολογικό Παπ τεστ. Όσον αφορά στην περίπτωση του HPV-βασιζόμενου πληθυσμιακού ελέγχου, δεν υπάρχουν ακόμα σήμερα συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες για τη βέλτιστη διαχείριση των HPV θετικών γυναικών (λόγω και εκ του γεγονότος ότι μόλις πρόσφατα ξεκίνησε η εφαρμογή του σε ορισμένες χώρες). Διάφορα σχήματα διαλογής έχουν ωστόσο προταθεί από ομάδες ερευνητών (Cuzick *et al.*, 2008a; Huh *et al.*, 2015; Tota *et al.*, 2014), όπως το σχήμα των Huh *et al.* (2015) που παρουσιάστηκε ανωτέρω, εντούτοις αυτά αποτελούν μόνο προτάσεις.

Σήμερα, οι ευρέως αποδεκτές επιλογές στη διαχείριση των περιστατικών με χαμηλόβαθμες αλλοιώσεις στην κυτταρολογία είναι είτε η άμεση παραπομπή σε κολποσκόπηση, είτε η συστηματική παρακολούθηση με επαναλαμβανόμενα Παπ τεστ (σημειώνεται πως στην περίπτωση που το Παπ τεστ δείξει υψηλόβαθμη αλλοίωση ή καρκίνο, τότε επιβάλλεται η άμεση παραπομπή σε κολποσκόπηση). Πολλές μελέτες έχουν δημοσιευθεί σχετικά με τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα κάθε μιας εκ των δύο στρατηγικών διαχείρισης. Ενδεικτικά αναφέρονται οι: (E. Bentley *et al.*, 2006; Cárdenas-Turananzas *et al.*, 2005; Freeman-Wang & Walker, 2005; Hadwin *et al.*, 2008; Jones, Singer, & Jenkins, 1996; Scheungraber, Kleekamp, & Schneider, 2004; TOMBOLA Group, 2009b). Η πολιτική της άμεσης παραπομπής για κολποσκόπηση μπορεί να οδηγήσει σε υπερφόρτωση των κλινικών κολποσκόπησης, σε υψηλά επίπεδα άγχους, σε σωματική και ψυχολογική επιβάρυνση των ασθενών, και το σημαντικότερο, σε περιττή θεραπεία λόγω ανεπαίσθητων κολποσκοπικών ευρημάτων. Από την άλλη πλευρά, η πολιτική του επαναλαμβανόμενου Παπ τεστ εμπεριέχει τον κίνδυνο να μην εντοπιστεί μια υψηλού βαθμού αλλοίωση, αυξάνει τα ποσοστά μη συμμόρφωσης των γυναικών, αυξάνει το κόστος των οργανωμένων προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου, αυξάνει το ψυχολογικό και κοινωνικό φορτίο των γυναικών και τελικά κλονίζει την αξιοπιστία των οργανωμένων προγραμμάτων πληθυσμιακού ελέγχου. Ως εκ τούτου, ακόμα και σήμερα, δεν υπάρχει ξεκάθαρη εικόνα για το ποια πολιτική είναι καλύτερη. Είναι χαρακτηριστικό ότι οι στρατηγικές διαχείρισης των περιστατικών με χαμηλόβαθμη αλλοίωση στην κυτταρολογία διαφέρουν όχι μόνο μεταξύ χωρών, αλλά ακόμα και σε εθνικό επίπεδο (Scheungraber *et al.*, 2004). Το μόνο δεδομένο είναι ότι καμία από τις αναφερόμενες επιλογές δεν είναι βέλτιστη, καθώς και οι δύο παρουσιάζουν σημαντικά μειονεκτήματα. Έτσι, καταλήγουμε συχνά στο σημείο η επιλογή της πολιτικής να είναι προσωπική απόφαση του ιατρού που παρακολουθεί την ασθενή.

Στο πλαίσιο αυτό, τα τελευταία έτη έχουν παρουσιαστεί διάφορες καινοτόμες μοριακές τεχνικές και βιοδείκτες, όπως τεχνικές ανίχνευσης της έκφρασης E6/E7 mRNA HPV τύπων υψηλού κινδύνου και ανοσοκυτταροχημικές τεχνικές (όπως η υπερέκφραση της p16). Οι εξετάσεις αυτές χρησιμοποιούνται για την υποστήριξη της διάγνωσης, καθώς και ως



εξετάσεις διαλογής (αντί της άμεσης παραπομπής σε κολποσκόπηση ή της συστηματικής παρακολούθησης με επαναλαμβανόμενα Παπ τεστ) για τη διαχείριση γυναικών με παθολογική κυτταρολογία. Ταυτόχρονα, διάφορες συνδυαστικές προσεγγίσεις των διαθέσιμων εξετάσεων διερευνώνται, προκειμένου να βρεθεί το βέλτιστο σχήμα διαχείρισης των γυναικών με θετικό αποτέλεσμα στην αρχική εξέταση του προληπτικού πληθυσμιακού ελέγχου. Παρά το πλήθος των εξετάσεων και τις προσπάθειες συνδυασμού αυτών, μέχρι σήμερα δεν έχει βρεθεί ιδανική λύση. Οι διαθέσιμες εξετάσεις πάσχουν από το φαινόμενο της χαμηλής ειδικότητας όταν παρουσιάζουν υψηλή ευαισθησία ή της χαμηλής ευαισθησίας όταν παρουσιάζουν υψηλή ειδικότητα, όπως παρουσιάζεται αναλυτικά στη συνέχεια του παρόντος κεφαλαίου. Επιπλέον, οι προσπάθειες που έχουν γίνει για τον συνδυασμό των διαφόρων εξετάσεων, δεν έχουν οδηγήσει μέχρι στιγμής σε επιθυμητά αποτελέσματα, καθώς, όπως προκύπτει από διάφορες μελέτες (βλ. ενότητα 3.8), η αύξηση της ευαισθησίας οδηγεί σε μείωση της ειδικότητας ή το αντίθετο. Επομένως, σήμερα δεν υπάρχει μια ιδανική μέθοδος ή στρατηγική για τη βέλτιστη διαχείριση των γυναικών με θετικό αποτέλεσμα στον πρωταρχικό προληπτικό έλεγχο. Αυτό ακριβώς το πρόβλημα έρχεται να αντιμετωπίσει η παρούσα διατριβή, όπου μέσω της εφαρμογής ευφυών μοντέλων και αλγορίθμων γίνεται προσπάθεια δημιουργίας της ιδανικής μεθόδου για την εξατομικευμένη διαχείριση γυναικών με παθολογικά ευρήματα στον κυτταρολογικό έλεγχο.

## 3.2 Κυτταρολογία – Παπ Τεστ

Αντικείμενο της κυτταρολογίας αποτελεί η μελέτη των φυσιολογικών και των παθολογικών χαρακτήρων των ανθρωπίνων κυττάρων, τα οποία έχουν συλλεχθεί είτε ως προϊόντα αυτόματης αποφολίδωσης, είτε μετά από απόσπαση με τεχνητά μέσα από τους ιστούς (π.χ. ψήκτρα, παρακέντηση δια λεπτής βελόνης κ.ά.). Σκοπός της κυτταρολογίας είναι η έγκαιρη και έγκυρη διάγνωση της πάθησης του ασθενούς, καλοήθους ή κακοήθους, από υλικό το οποίο έχει ληφθεί με μη παρεμβατικό τρόπο. Η κυτταρολογική διάγνωση της κακοήθειας βασίζεται σε μορφολογικές αλλαγές που προκαλούνται κυρίως στον πυρήνα του κυττάρου, χρησιμοποιώντας συγκεκριμένα κριτήρια. Απαραίτητα στοιχεία για τη διάγνωση θεωρούνται, τόσο η επάρκεια και η αντιπροσωπευτικότητα του δείγματος, όσο και η γνώση του ιστορικού του ασθενούς και η παράθεση των σχετικών κλινικών πληροφοριών.

Η κυτταρολογική εξέταση του τραχήλου της μήτρας περιλαμβάνει τη συλλογή αποφολιδωμένων κυττάρων από τον τράχηλο (κολποτραχηλικό επίχρισμα) και τη μικροσκοπική αξιολόγησή τους, μετά από κατάλληλη επεξεργασία. Η συλλογή του κολποτραχηλικού επιχρίσματος διενεργείται από γυναικολόγο ή μαία, ενώ η μικροσκόπηση του δείγματος διενεργείται από ιατρό κυτταρολόγο, ο οποίος είναι εκπαιδευμένος να εντοπίζει μη φυσιολογικά κύτταρα στο επίχρισμα, να αξιολογεί τη βαρύτητα των αλλοιώσεων των κυττάρων, και να κατατάσσει τελικά την αλλοίωση με βάση ένα αναγνωρισμένο σύστημα ταξινόμησης (Eurocytology, 2014; Nauth, 2007).

Σήμερα, η λήψη και η κυτταρολογική εξέταση των κολποτραχηλικών επιχρισμάτων είναι γνωστή ως τεστ Παπανικολάου (Παπ τεστ ή Pap test ή Pap smear). Το Παπ τεστ έλαβε την ονομασία του από τον Δρ. Γεώργιο Παπανικολάου, ο οποίος διέκρινε από το 1926 ότι καρκινικά κύτταρα μπορούσαν να παρατηρηθούν σε κολπικά δείγματα γυναικών με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Το 1943 δημοσίευσε με τον Herbert Traut την εργασία με τίτλο «Διάγνωση του καρκίνου της μήτρας από το κολπικό επίχρισμα», η οποία αποτέλεσε τη βάση για την εφαρμογή της κυτταρολογικής εξέτασης αποφολιδωμένων κυττάρων από τον τράχηλο της μήτρας για την ανίχνευση γυναικών με καρκίνο της μήτρας. Η ολοκληρωμένη μορφή λήψης του κολποτραχηλικού επιχρίσματος, αυτό που σήμερα γνωρίζουμε ως Παπ τεστ, οφείλεται στους Παπανικολάου και Ayre (Eurocytology, 2014; Nauth, 2007).

### 3.2.1 Συμβατική Κυτταρολογία

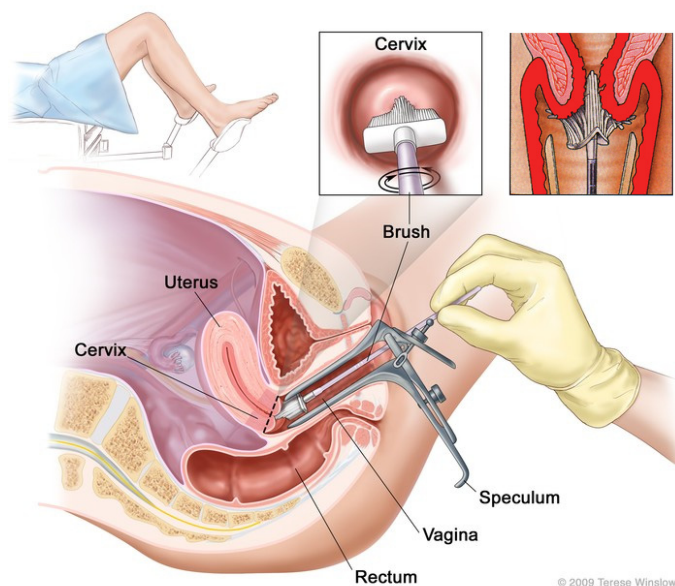
Η διαδικασία υλοποίησης της εξέτασης στη συμβατική της μορφή (Conventional Cytology, CC ή Conventional Pap smear, CP) περιλαμβάνει αρχικά τη συλλογή αποφολιδωμένων επιθηλιακών κυττάρων από την επιφάνεια του τραχήλου. Με χρήση ειδικής σπάτουλας (σπάτουλα Ayre ή παραλλαγή αυτής) γίνεται λήψη υλικού από τον εξωτράχηλο και με τη χρήση ενδοτραχηλικής βούρτσας/ψήκτρας γίνεται λήψη υλικού από τον ενδοτράχηλο. Εν συνεχεία, το υλικό στη σπάτουλα ή την ψήκτρα μεταφέρεται σε γυάλινο πλακίδιο (αντικειμενοφόρο πλάκα). Χρησιμοποιούνται ξεχωριστές αντικειμενοφόρες πλάκες για το εξωτραχηλικό επίχρισμα και το ενδοτραχηλικό επίχρισμα. Στη συμβατική κυτταρολογία, το δείγμα επιστρέφεται απευθείας στη γυάλινη αντικειμενοφόρο πλάκα και σταθεροποιείται/μονιμοποιείται με κατάλληλο μονιμοποιητικό υλικό έτσι ώστε να αντέξει για μερικές ημέρες. Η μονιμοποίηση του επιχρίσματος γίνεται συνήθως χρησιμοποιώντας λακ υψηλής περιεκτικότητας σε οινόπνευμα ή με εμβύθιση σε δοχείο Coplin που να περιλαμβάνει ένα από τα ακόλουθα: ίσα μέρη από 95% αιθυλική αλκοόλη και αιθέρα, μόνο 95% αιθυλική αλκοόλη, 100% μεθανόλη ή 85% ισοπροπυλική αλκοόλη. Αφού γίνει η μονιμοποίηση ακολουθεί στέγνωμα των επιχρισμάτων στον αέρα. Μετά τη μονιμοποίηση και το στέγνωμα τα δείγματα μπορούν να συσκευαστούν. Τα δείγματα μεταφέρονται στη συνέχεια στο εργαστήριο κυτταρολογίας, όπου αφού προετοιμαστούν με ειδικές χρώσεις υποβάλλονται σε μικροσκόπηση (Eurocytology, 2014; Prabhu, 2015).

### 3.2.2 Κυτταρολογία Υγρής Φάσης (LBC)

Πρόκειται για σύγχρονη τεχνική συλλογής, μονιμοποίησης και αυτόματης επίστρωσης κυττάρων για την παρασκευή πλακιδίων προς μικροσκόπηση. Αναπτύχθηκε ως τεχνική προκειμένου να βελτιωθούν οι σημαντικότερες αιτίες που περιορίζουν τη διαγνωστική ακρίβεια του συμβατικού Παπ τεστ (στη συμβατική κυτταρολογία μόνο 20% των κυττάρων που συλλέγονται μεταφέρονται στο πλακίδιο, η σταθεροποίηση είναι ανεπαρκής λόγω του

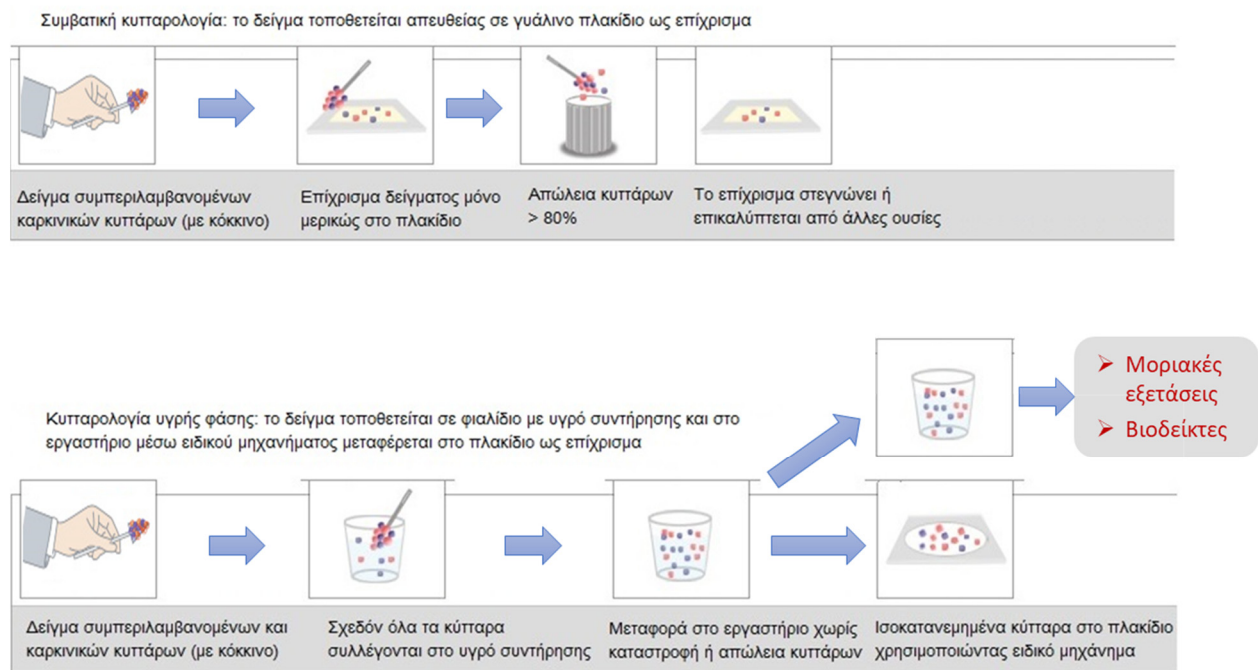
στεγνώματος στον αέρα που έχει ως επακόλουθο τον εκφυλισμό των κυττάρων, τα τυχόν ανώμαλα κύτταρα είναι τυχαία κατανομημένα, παρατηρείται παρουσία ουσιών που μπορεί να επισκιάσουν τα ενδεχομένως ανώμαλα κύτταρα π.χ. αίμα και φλεγμονώδη κύτταρα (Prabhu, 2015)). Δεδομένης της ολοένα αυξανόμενης χρήσης μηχανημάτων αυτοματοποιημένης σάρωσης, τα οποία απαιτούν επιχρίσματα με μικρού βαθμού κυτταρική αλληλοεπικάλυψη, η εφαρμογή της τεχνικής αυτής κερδίζει διαρκώς έδαφος.

Στην Κυτταρολογία Υγρής Φάσης (Liquid Based Cytology, LBC), τα κύτταρα συλλέγονται χρησιμοποιώντας μια ειδική συσκευή λήψης κολποτραχηλικού επιχρίσματος σε μορφή βούρτσας, μέσω της οποίας πραγματοποιείται συλλογή κυττάρων συγχρόνως από τον εξωτράχηλο και τον ενδοτράχηλο, όπως φαίνεται στην Εικόνα 3.1. Στη συνέχεια, το τελικό τμήμα της βούρτσας, το οποίο περιέχει το δείγμα, αποσπάται και τοποθετείται σε ένα φιαλίδιο με ειδικό υγρό συντήρησης. Η εμβύθιση της συσκευής λήψης στο υγρό συντήρησης επιτρέπει την ανάμιξη και την ομοιόμορφη κατανομή των κυττάρων στο διάλυμα. Το φιαλίδιο, αφού σφραγιστεί, αποστέλλεται στο εργαστήριο κυτταρολογίας. Εκεί, ένα μέρος του υλικού του φιαλιδίου επιλέγεται για επεξεργασία, ενώ το εναπομείναν υλικό είναι διαθέσιμο για τυχόν χρήση σε περαιτέρω διαγνωστικές εξετάσεις (Εικόνα 3.2). Στο στάδιο της επεξεργασίας, αρχικά, τα κύτταρα απομονώνονται από το υγρό και τις άλλες προσμίξεις (βλέννη, αίμα, κ.λπ.) με χρήση ειδικού μηχανήματος. Εν συνεχεία, με ειδικό μηχανήμα επίστρωσης κυττάρων, πραγματοποιείται αυτόματα η επίστρωση των κυττάρων πάνω σε πλακίδιο σε ομοιόμορφη/ομοιογενή μονοεπίπεδη στοιβάδα, αποφεύγοντας έτσι την αλληλοεπικάλυψη των κυττάρων. Αφού το κυτταρολογικό υλικό μονιμοποιηθεί στο πλακίδιο, τα κύτταρα διατηρούνται αναλογικά στην αντικειμενοφόρο πλάκα και μικροσκοπούνται σε καθαρό υπόστρωμα. Το γυάλινο πλακίδιο μπορεί να εξεταστεί χειροκίνητα με μικροσκόπιο είτε με αυτοματοποιημένες τεχνικές (Μορτάκης, 2013b; Eurocytology, 2014; Prabhu, 2015).



**Εικόνα 3.1** Λήψη κολποτραχηλικού επιχρίσματος με βούρτσα για κυτταρολογία υγρής φάσης

Επειδή κατά την παραπάνω διαδικασία μεσολαβεί η διατήρηση των κυττάρων σε υγρό, η τεχνική αυτή ονομάζεται κυτταρολογία υγρής φάσης (LBC). Η LBC παρουσιάζει πολλά σημαντικά πλεονεκτήματα συγκριτικά με τη συμβατική κυτταρολογία (Εικόνα 3.2). Με την LBC επιτυγχάνεται η πλήρης αιμόλυση και βλεννόλυση του υλικού (αφαίρεση αίματος, φλεγμονών και βλέννας από το υλικό) και η παραγωγή ενός δείγματος με μειωμένο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων και με αριθμό κυττάρων αντίστοιχο του κυτταρικού πληθυσμού που λήφθηκε από τον τράχηλο. Επιπλέον, επειδή με την παραπάνω διαδικασία τα κύτταρα κατανέμονται ομοιόμορφα και τυχαιοποιημένα σε μονοεπίπεδη στριβάδα, η αξιολόγηση και η ερμηνεία του κυτταρολογικού υλικού διευκολύνεται, με αποτέλεσμα να επιτυγχάνεται η ανίχνευση και η ορθή ερμηνεία περισσότερων αλλοιώσεων (χαμηλόβαθμων κυρίως που είναι πιο δύσκολες να εκτιμηθούν), καθώς και η ταχύτερη μικροσκόπηση (μειώνοντας έως και 40% το συνολικό διαγνωστικό χρόνο του εργαστηρίου). Με την LBC, η μεταφορά του συνόλου των κυττάρων γίνεται σε ένα υγρό μέσο συντήρησης (φιαλίδιο), ενώ η μεταφορά των κυττάρων από το φιαλίδιο στο πλακίδιο είναι πιο αξιόπιστη από ότι στο συμβατικό Παπ τεστ. Τα κύτταρα εντός του φιαλιδίου μπορούν να διατηρηθούν για αρκετές εβδομάδες σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά λοιπόν την παρασκευή του επιχρίσματος για κυτταρολογικό έλεγχο, το εναπομείναν υλικό του φιαλιδίου μπορεί να διατηρηθεί και να χρησιμοποιηθεί για την παρασκευή επιπλέον επιχρισμάτων (έως και 10 ανά φιαλίδιο), για την εφαρμογή διαγνωστικών εξετάσεων μοριακής κυτταρολογίας, ή για τον εγκλωβισμό των κυττάρων σε κύβους παραφίνης (Εικόνα 3.2). Παρά την αδιαμφισβήτητη υπεροχή της LBC έναντι της συμβατικής κυτταρολογίας, το συμβατικό Παπ τεστ συνεχίζει να χρησιμοποιείται ευρέως. Αυτό συμβαίνει εξαιτίας του χαμηλότερου κόστους του και της ήδη αποδεδειγμένης αξιοπιστίας του (Μορτάκης, 2013b; Eurocytology, 2014; Prabhu, 2015).



**Εικόνα 3.2** Συμβατική κυτταρολογία (πάνω) και κυτταρολογία υγρής φάσης (κάτω)

Η κυτταρολογία υγρής φάσης άρχισε χρησιμοποιείται από το 1996, όταν εγκρίθηκε από τον Αμερικάνικο Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) το ThinPrep® Pap test (Cytoc, Hologic, Boxborough, MA, USA) ως εναλλακτικό της συμβατικής κυτταρολογίας. Η τεχνική ThinPrep® αποτελεί την πρώτη και πιο διαδεδομένη υλοποίηση της LBC. Για την υλοποίηση της χρησιμοποιούνται οι μηχανές ThinPrep 2000 Processor (TP2000), ThinPrep 3000 Processor (TP3000) και ThinPrep 5000 Processor (TP5000). Ακολούθως του ThinPrep®, το 1999 εγκρίθηκε από τον FDA το σύστημα SurePath® (BD Diagnostics, TriPath, Burlington, NC, USA) και το 2006 το σύστημα MonoPrep® (MonoGen, Inc., Chicago, IL, USA). Τα τρία αυτά συστήματα αποτελούν σήμερα τις βασικές επιλογές για την υλοποίηση της LBC. Αν και το κάθε σύστημα ακολουθεί τεχνικά διαφορετική υλοποίηση της LBC, το τελικό προϊόν για όλα είναι το ίδιο: ένα γυάλινο πλακίδιο με το κυτταρικό υλικό να είναι ομοιόμορφα κατανεμημένο σε μια μονοστοιβάδα, χωρίς την παρουσία αίματος ή φλεγμονωδών κυττάρων (Pantanowitz, Hornish, & Goulart, 2009).

### 3.2.3 Αυτοματοποιημένες Μέθοδοι

Η χρήση αυτοματοποιημένων μεθόδων (με την αυτοματοποίηση να έγκειται στη σάρωση του κυτταρολογικού υλικού) βασίζεται στην υπολογιστική απεικόνιση και αναγνώριση των μη φυσιολογικών κυττάρων. Εντάσσεται στο πλαίσιο της εξέλιξης της κυτταρολογικής εξέτασης με στόχο τη μείωση των διαγνωστικών σφαλμάτων που σχετίζονται με τον αυξημένο φόρτο εργασίας, την υποκειμενικότητα του κυτταρολόγου αλλά και τον ελλιπή έλεγχο ποιότητας. Ο ρόλος των συσκευών σάρωσης κυτταρολογικού υλικού μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή είναι βοηθητικός προς τον κυτταρολόγο και δεν τον αντικαθιστούν. Σκοπός τους είναι μειωθεί ο φόρτος εργασίας και τα διαγνωστικά σφάλματα.

Τα συστήματα αυτοματοποιημένης σάρωσης που είναι εγκεκριμένα από τον FDA είναι: α) το PAPNET Testing System (Neuromedical Systems, Inc, Suffern, NY) το οποίο χρησιμοποιεί αρχικά τεχνητά νευρωνικά δίκτυα για την αναγνώριση των κυττάρων και εν συνεχεία προβάλλει εικόνες μη φυσιολογικών κυττάρων για αξιολόγηση από τον κυτταρολόγο (το συγκεκριμένο σύστημα δεν χρησιμοποιείται πλέον), β) το AutoPap 300 QC (Quality Control System, Neopath, Inc., Redmont, WA) το οποίο χρησιμοποιεί τεχνητά νευρωνικά δίκτυα για την εκτίμηση του κινδύνου και την προτεραιοποίηση των πλακιδίων με μεγαλύτερη πιθανότητα παρουσίας μη φυσιολογικών κυττάρων (σε συνδυασμό με το SurePath είναι γνωστό ως BD FocalPoint Slide Profiler), και γ) το ThinPrep Imaging System (Cytic Corporation, Hologic) το οποίο χρησιμοποιεί σάρωση υποβοηθούμενη από ηλεκτρονικό υπολογιστή και ένα αυτοματοποιημένο μικροσκόπιο για τον εντοπισμό και τη σήμανση περιοχών ενδιαφέροντος. Σήμερα, τα συστήματα που χρησιμοποιούνται περισσότερο είναι το ThinPrep Imaging System (χρησιμοποιείται με το ThinPrep Pap test) και το BD FocalPoint GS Imaging System, το οποίο αποτελεί εξέλιξη του προαναφερόμενου BD FocalPoint Slide Profiler (Bengtsson & Malm, 2014; Pantanowitz *et al.*, 2009).

### 3.2.4 Ταξινόμηση Κυτταρολογικών Ευρημάτων κατά Bethesda 2001

Η ερμηνεία του κολποτραχηλικού επιχρίσματος έχει μεταβληθεί αρκετές φορές σε σχέση με τη μορφή που είχε αρχικά αποδοθεί από τον Γ. Παπανικολάου (πέντε κατηγορίες ταξινόμησης, Class I-V). Στα πλαίσια δημιουργίας ενός συστήματος ταξινόμησης καθολικής αποδοχής, έτσι ώστε να αποφεύγονται παρερμηνείες και ασυνέχειες από χώρα σε χώρα, δημιουργήθηκε το 1988 το σύστημα ταξινόμησης Bethesda (The Bethesda System, TBS), το οποίο έλαβε την ονομασία του από την τοποθεσία του αντίστοιχου συνεδρίου (Bethesda, Maryland). Μερικά χρόνια αργότερα (1991), ορισμένες διορθώσεις οδήγησαν στο αναθεωρημένο σύστημα Bethesda 1991, ενώ το 2001 πραγματοποιήθηκε μια μεγάλη αναθεώρηση που οδήγησε στο σύστημα Bethesda 2001 (Solomon *et al.*, 2002). Πρακτικώς, το Bethesda 2001 (TBS 2001) αποτέλεσε την ολοκλήρωση της προσπάθειας που ξεκίνησε το 1998 για ένα ολοκληρωμένο σύστημα αναφοράς των κυτταρολογικών ευρημάτων. Το TBS αναθεωρήθηκε ξανά το 2014 προκειμένου να είναι σύμφωνο με τις ιατρικές εξελίξεις. Το νέο σύστημα (TBS 2014) έχει λίγες αλλαγές σε σχέση με το 2001, ενώ η ορολογία ταξινόμησης των ευρημάτων παραμένει η ίδια με αυτή του TBS 2001 (Nayar & Wilbur, 2015).

Το σύστημα TBS εισήγαγε τον όρο της πλακώδους ενδοεπιθηλιακής αλλοίωσης (Squamous Intraepithelial Lesion – SIL) για να περιγράψει αλλοιώσεις που εντοπίζονται στα κύτταρα του κολποτραχηλικού επιχρίσματος. Το σύστημα TBS ακολουθεί ένα σχήμα δύο βαθμών για να περιγράψει τη σοβαρότητα των προκαρκινικών αλλοιώσεων που εντοπίζονται στα κύτταρα, χωρίζοντας τις αλλοιώσεις σε χαμηλού βαθμού πλακώδης ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση ή LSIL (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion) και σε υψηλού βαθμού πλακώδης ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση ή HSIL (High-grade Squamous Intraepithelial Lesion). Αντιστοιχίζοντας τις κατηγορίες με αυτές του ιστολογικού συστήματος CIN (βλ. ενότητα 2.3.2), το TBS εκφράζει με τον όρο LSIL τις βλάβες τύπου CIN1 και με τον όρο HSIL τις πιο σοβαρές βλάβες, όπως τα CIN2 και CIN3. Ωστόσο, η διαδικασία της αντιστοίχισης μεταξύ των προαναφερόμενων συστημάτων ταξινόμησης (TBS και CIN) δεν είναι καθολική. Το TBS, ως σύστημα αναφοράς κυτταρολογικών ευρημάτων, περιέχει και κατηγορίες που δεν αντιστοιχούν σε κάποια από τις κατηγορίες του CIN, προκειμένου να εκφράσει κυτταρολογικά ευρήματα απροσδιορίστου σημασίας. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η κατηγορία ASCUS, η οποία περιγράφει κυτταρικές αλλοιώσεις που δεν έχουν τα μορφολογικά κριτήρια για να μπορούν να χαρακτηρισθούν CIN ή δυσπλασία. Ως αποτέλεσμα, οι αλλοιώσεις αυτές δεν μπορούν να αντιστοιχηθούν σε κάποια ιστολογική κατηγορία, γεγονός που προσδίδει ιδιαίτερη δυσκολία στη διαχείρισή τους.

Σύμφωνα λοιπόν με το σύστημα Bethesda 2001, τα κολποτραχηλικά επιχρίσματα ταξινομούνται στις εξής βασικές κατηγορίες (Nayar & Wilbur, 2015; Solomon *et al.*, 2002):

- Αρνητικό για ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση ή κακοήθεια: Στην κατηγορία αυτή ταξινομούνται τόσο τα επιχρίσματα χωρίς αλλοιώσεις ενδεικτικές ενδοεπιθηλιακής αλλοίωσης ή καρκίνου (**Within Normal Limits - WNL**),

καθώς και αλλοιώσεις οφειλόμενες σε φλεγμονώδη αντίδραση ανεξαρτήτου αιτιολογίας και άλλες καλοήθειες αντιδραστικές αλλοιώσεις.

- Επιχρίσματα με παρουσία επιθηλιακών κυττάρων με αλλοιώσεις “ενδεικτικές ενδοεπιθηλιακής αλλοίωσης ή καρκινώματος”
  - Πλακωδών κυττάρων
  - Αδενικών κυττάρων
- Άλλα κακοήθη νεοπλάσματα

Στην κατηγορία των επιχρισμάτων με παρουσία κυττάρων εκ του πλακώδους επιθηλίου που έχουν αλλοιώσεις “ενδεικτικές ενδοεπιθηλιακής αλλοίωσης ή καρκινώματος”, διακρίνονται οι εξής κατηγορίες (Nayar & Wilbur, 2015; Solomon *et al.*, 2002):

- Άτυπα πλακώδη κύτταρα (ASC):
  - Άτυπα πλακώδη κύτταρα απροσδιορίστου σημασίας – **ASCUS** (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance): Τα κύτταρα παρουσιάζουν κάποια ατυπία, που υποδηλώνει, χωρίς να αποδεικνύει, ενδοεπιθηλιακή πλακώδης αλλοίωση. Στην περίπτωση αυτή, δεν μπορεί να προσδιοριστεί με ακρίβεια η σοβαρότητα και η βαρύτητά της ατυπίας, με αποτέλεσμα να είναι πιθανή η ύπαρξη αλλοίωσης.
  - Άτυπα πλακώδη κύτταρα στα οποία δεν μπορεί να αποκλειστεί η ύπαρξη υψηλόβαθμης ενδοεπιθηλιακής αλλοίωσης - **ASC-H** (Atypical Squamous Cells – cannot exclude HSIL): Παρόμοια με την κατηγορία ASCUS, με τη διαφορά ότι η ατυπία που παρουσιάζουν τα κύτταρα υποδηλώνει (χωρίς να αποδεικνύει) υψηλόβαθμη αλλοίωση.
- Χαμηλού βαθμού πλακώδης ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση - **LSIL** (Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion): Κύτταρα που εμφανίζουν χαμηλού βαθμού αλλοιώσεις (περιλαμβάνει: HPV λοίμωξη / ελαφρά δυσπλασία / CIN1).
- Υψηλού βαθμού πλακώδης ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση - **HSIL** (High Grade Squamous Intraepithelial Lesion): Κύτταρα που εμφανίζουν υψηλού βαθμού αλλοιώσεις (περιλαμβάνει: μέτρια και σοβαρή δυσπλασία / CIN2 και CIN3 / carcinoma in situ (CIS)).
- Καρκίνωμα πλακωδών κυττάρων – **SCC** (Squamous Cell Carcinoma)

Στην κατηγορία των επιχρισμάτων με παρουσία κυττάρων εκ του αδενικού επιθηλίου που έχουν αλλοιώσεις “ενδεικτικές ενδοεπιθηλιακής αλλοίωσης ή καρκινώματος”, διακρίνονται οι εξής κατηγορίες (Nayar & Wilbur, 2015; Solomon *et al.*, 2002):

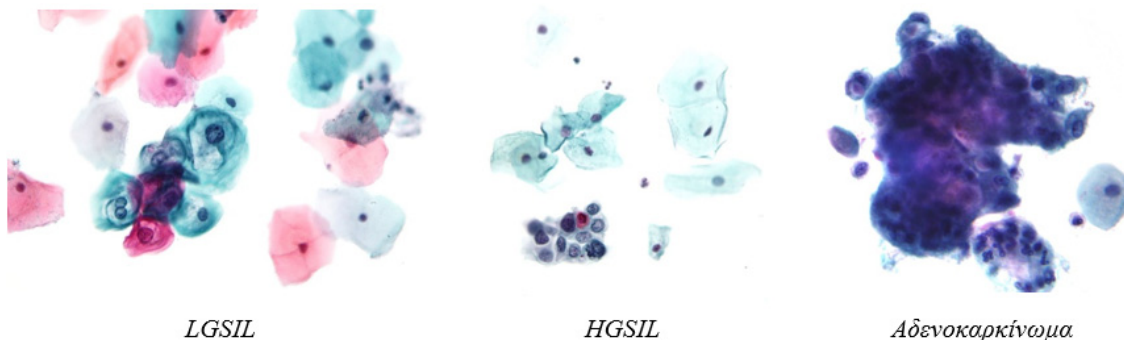
- Άτυπα αδενικά κύτταρα (**AGC-NOS**)
- Άτυπα αδενικά κύτταρα μάλλον νεοπλασματικά (**AGC-neoplastic**)
- Αδενοκαρκίνωμα in situ (**AIS**)
- Αδενοκαρκίνωμα (**Adeno-Ca**)

Συγκεντρωτικά, η ταξινόμηση των κυτταρολογικών ευρημάτων κατά Bethesda 2001 (ίδια και στο TBS 2014) είναι η εξής (Nayar & Wilbur, 2015; Solomon *et al.*, 2002):

- Αρνητικό για ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση ή κακοήθεια (**Negative ή WNL**)
- Ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση ή κακοήθεια
  - Πλακωδών κυττάρων
    - Άτυπα πλακώδη κύτταρα
      - **ASCUS** (απροσδιορίστου σημασίας)
      - **ASC-H** (χωρίς να αποκλείεται HSIL)
    - **LSIL** (χαμηλού βαθμού πλακώδης αλλοίωση)
    - **HSIL** (υψηλού βαθμού πλακώδης αλλοίωση)
    - **SCC** (καρκίνωμα πλακωδών κυττάρων)
  - Αδενικών κυττάρων
    - **AGC-NOS** (άτυπα αδενικά κύτταρα)
    - **AGC-neoplastic** (άτυπα αδενικά μάλλον νεοπλασματικά)
    - **AIS** (αδενοκαρκίνωμα in situ)
    - **Adeno-Ca** (αδενοκαρκίνωμα)
- Άλλα κακοήθη νεοπλάσματα

Στην Εικόνα 3.3 παρουσιάζονται ενδεικτικές κυτταρολογικές εικόνες από LSIL, HSIL και αδενοκαρκίνωμα.

Τέλος, πρέπει να επισημανθεί πως η αποτελεσματικότητα του Παπ τεστ, όπως και κάθε άλλης διαγνωστικής εξέτασης, δεν είναι καθολική. Αναποτελεσματικότητα της μεθόδου μπορεί να οφείλεται στη μικρή έκταση και στη θέση της βλάβης, στην ανεπιτυχή λήψη υλικού (απειρία, φτωχό δείγμα, κακή επίστρωση ή φτωχή μονιμοποίηση στο πλακίδιο), στην ύπαρξη φλεγμονώδους ή αιμορραγικού υποστρώματος, στην υποκειμενικότητα του εξεταστή και στον αυξημένο φόρτο εργασίας που μπορεί να οδηγήσουν σε εσφαλμένη αξιολόγηση των ευρημάτων, καθώς και στον ελλιπή έλεγχο ποιότητας. Τα ανωτέρω καθιστούν αναγκαίο τον τακτικό προληπτικό έλεγχο, καθώς και τη χρήση επικουρικών τεχνικών, για ελαχιστοποίηση των διαγνωστικών σφαλμάτων.



**Εικόνα 3.3** Κυτταρολογικές εικόνες από LSIL, HSIL και αδενοκαρκίνωμα (“Bethesda system,” n.d.)



### 3.3 Τεχνικές Μοριακής Βιολογίας

Η ανάγκη βελτίωσης των μεθόδων δευτερογενούς πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας οδήγησε στην ανάπτυξη νέων τεχνικών για την έγκαιρη ανίχνευση της νόσου. Σήμερα διαθέτουμε ποικίλες καινοτόμες μοριακές τεχνικές και βιοδείκτες για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, όπως τεχνικές σχετικά με τον αιτιολογικό παράγοντα της νόσου (HPV DNA testing), τεχνικές σχετικά με την πιθανή βιολογική συμπεριφορά (έκφραση mRNA E6/E7 περιοχών HPV ιών υψηλού κινδύνου), καθώς και ανοσοκυτταροχημικές τεχνικές (όπως η υπερέκφραση της p16). Οι τεχνικές αυτές στοχεύουν είτε να αντικαταστήσουν την κυτταρολογία ως αρχική εξέταση πληθυσμιακού ελέγχου (όπως στην περίπτωση του HPV DNA testing, όπως παρουσιάστηκε ανωτέρω), είτε να χρησιμοποιηθούν ως επικουρικές εξετάσεις της κυτταρολογίας για τη διαλογή των γυναικών με παθολογικά κυτταρολογικά ευρήματα.

Με βάση το γεγονός ότι ο ιός HPV αποτελεί τον βασικό αιτιολογικό παράγοντα της νόσου, οι μοριακές τεχνικές αποσκοπούν στη βελτίωση της δευτερογενούς πρόληψης μέσω της ανίχνευσης, τυποποίησης και μελέτης χαρακτηριστικών του ιού. Η HPV λοίμωξη διαγιγνώσκεται κυρίως με μοριακές τεχνικές, διότι η καλλιέργεια του ιού δεν είναι εφικτή και δεν υπάρχουν διαθέσιμα αξιόπιστα ορολογικά εργαλεία και εξετάσεις που αφορούν στην ανάλυση του ορού του αίματος με βάση την ανίχνευση αντισωμάτων στον ορό και που επιτρέπουν τη διάκριση μεταξύ παρουσών και παρελθοντικών λοιμώξεων. Επιπλέον, εκτός από τον προσδιορισμό της παρουσίας του ιού, ακόμα πιο σημαντικός είναι ο προσδιορισμός του τύπου του ιού (τυποποίηση ή γονοτύπωση ή genotyping), αφού κάθε τύπος έχει διαφορετικό ογκογόνο δυναμικό (βλ. Κεφάλαιο 2). Σήμερα, οι τεχνικές μοριακής βιολογίας θεωρούνται το gold standard για την ακριβή ανίχνευση και την τυποποίηση του ιού HPV (Molijn *et al.*, 2005; Zaravinos *et al.*, 2009).

Οι μοριακές τεχνικές και οι βιοδείκτες εφαρμόζονται σε κολποτραχηλικό επίχρισμα το οποίο έχει ληφθεί με ίδιο τρόπο με αυτόν της κυτταρολογίας υγρής φάσης (LBC), καθώς και σε δείγματα βιοψίας τραχήλου της μήτρας. Στις περιπτώσεις όπου το Παπ τεστ έχει ληφθεί με τη μέθοδο κυτταρολογίας υγρής φάσης (π.χ. ThinPrep), οι μοριακές τεχνικές και οι βιοδείκτες εφαρμόζονται στο υλικό που μένει στο φιαλίδιο μετά τον αποχωρισμό των κυττάρων για την κυτταρολογική εξέταση (βλ. ενότητα 3.2.2). Αυτό αποτελεί πλεονέκτημα καθώς δεν απαιτείται να επισκεφθεί η γυναίκα για δεύτερη φορά τον ιατρό για λήψη νέου υλικού.

Σε κάθε περίπτωση (είτε λήψη νέου επιχρίσματος, είτε χρήση του εναπομείναντος υλικού της LBC, είτε δείγμα βιοψίας), το διαθέσιμο υλικό μπορεί να αναλυθεί με μεθόδους μοριακής βιολογίας για την ανίχνευση, γονοτύπωση και μελέτη χαρακτηριστικών του ιού. Οι τεχνικές μοριακής βιολογίας που χρησιμοποιούνται στον HPV χωρίζονται σε δύο βασικές κατηγορίες (Abreu *et al.*, 2012; Malloy, Sherris, & Herdman, 2000):

- στις τεχνικές που χρησιμοποιούν διαδικασίες ενίσχυσης προκειμένου να ενισχυθεί/πολλαπλασιαστεί το νουκλεϊκό οξύ ή το σήμα ή κάποιος ιχνηθέτης ώστε να είναι δυνατή η περαιτέρω μελέτη τους (τεχνικές ενίσχυσης/πολλαπλασιασμού), όπως η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR – polymerase chain reaction),
- στις τεχνικές που δεν υφίστανται καμία ενίσχυση, όπως τα τεστ ανίχνευσης νουκλεϊκών οξέων με ιχνηθέτες και οι διάφορες τεχνικές υβριδισμού.

Οι τεχνικές ενίσχυσης/πολλαπλασιασμού μπορούν να διαιρεθούν περαιτέρω σε τρεις επιμέρους κατηγορίες:

- την ενίσχυση στόχου (target amplification) όπου ενισχύονται τα νουκλεϊκά οξέα-στόχος, με πιο χαρακτηριστική την PCR,
- την ενίσχυση σήματος (signal amplification) όπου το σήμα που παράγεται από κάθε ιχνηθέτη ενισχύεται με τη βοήθεια ένωσης/ανιχνευτή, με πιο χαρακτηριστική την τεχνική σύλληψης υβριδίου (Hybrid Capture, HC),
- την ενίσχυση ιχνηθέτη (probe amplification) όπου το ίδιο το μόριο του ιχνηθέτη ενισχύεται μέσω μιας αντίδρασης.

Γενικότερα, οι μοριακές τεχνικές ανίχνευσης, τυποποίησης και μελέτης χαρακτηριστικών του HPV μπορούν να διαχωριστούν, με διαφορετικό τρόπο, στις εξής κατηγορίες (Abreu *et al.*, 2012; Malloy *et al.*, 2000):

- σε τεχνικές βασιζόμενες στην ενίσχυση (π.χ. PCR, HC),
- σε τεχνικές βασιζόμενες στον υβριδισμό (π.χ. υβριδισμός και ανίχνευση ενδοκυττάριου mRNA με κυτταρομετρία ροής),
- σε τεχνικές βασιζόμενες στον συνδυασμό τους (π.χ. HPV DNA μικροσυστοιχίες)

Στη συνέχεια του παρόντος κεφαλαίου παρουσιάζονται οι βασικότερες και πιο διαδεδομένες μοριακές τεχνικές ανίχνευσης, γονοτύπωση και μελέτης των χαρακτηριστικών του HPV.

### **3.4 Ανίχνευση HPV DNA και Γονοτύπωση**

Το γεγονός ότι ο ιός HPV συνδέεται με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας οδήγησε στην ανάπτυξη του HPV DNA testing, το οποίο βασίζεται στην ανίχνευση του DNA του ιού σε δείγματα κυττάρων του τραχήλου της μήτρας. Το HPV DNA testing χρησιμοποιείται τόσο για την ανίχνευση της παρουσίας του ιού HPV στα κύτταρα, όσο και για την τυποποίηση του (γονοτύπωση), δηλαδή τον προσδιορισμό του/των συγκεκριμένου/ων τύπου/ων με τους οποίους έχει προσβληθεί η γυναίκα. Στη συνέχεια της παρούσας ενότητας παρουσιάζονται οι βασικότερες και πιο διαδεδομένες τεχνικές για την ανίχνευση του HPV DNA.

### 3.4.1 Ενίσχυση Στόχου - Αλυσιδωτή Αντίδραση Πολυμεράσης (PCR)

Οι τεχνικές πολλαπλασιασμού νουκλεϊκών οξέων (στόχων) βασίζονται σε μια εργαστηριακή διαδικασία κατά την οποία αντιγράφονται και πολλαπλασιάζονται τμήματα της ακολουθίας DNA ενός γονιδίου στόχου, με σκοπό να δημιουργηθεί επαρκής ποσότητα της συγκεκριμένης γενετικής ακολουθίας ώστε να είναι δυνατή η μελέτη της. Η βασική μέθοδος με την οποία πραγματοποιείται η ενίσχυση νουκλεϊκών οξέων είναι η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction, PCR) (Mullis & Faloona, 1987). Η PCR χρησιμοποιείται τόσο για ανίχνευση της παρουσίας του HPV όσο και για τη γονοτύπωση. Αποτελεί την πιο διαδεδομένη και ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδο στην ανίχνευση του HPV (Abreu *et al.*, 2012; Malloy *et al.*, 2000; Molijn *et al.*, 2005).

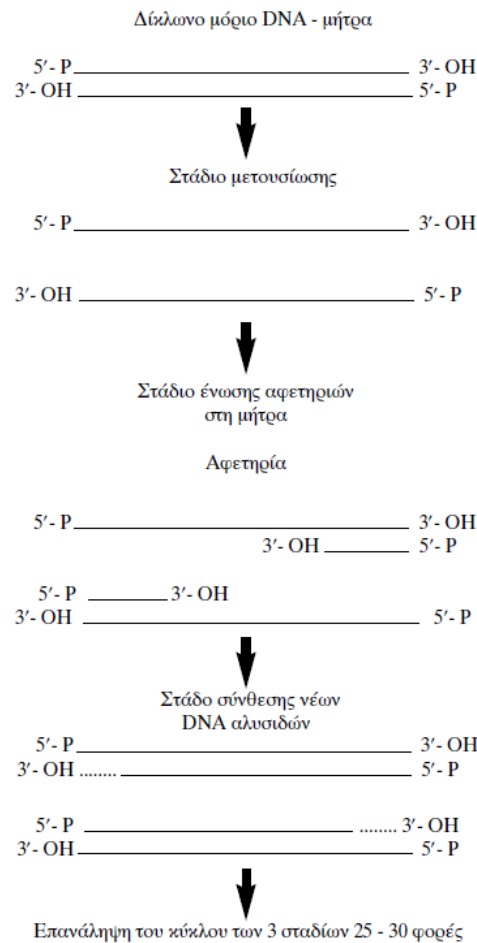
Αρχικά, προκειμένου να γίνει κατανοητή η διαδικασία ενίσχυσης/πολλαπλασιασμού πρέπει να γίνει συνοπτική αναφορά στα βασικά στοιχεία της διαδικασίας αντιγραφής νουκλεϊκών οξέων (DNA, RNA) τα οποία ως μακρομόρια, αποτελούνται από χιλιάδες απλούστερες δομικές μονάδες, τα νουκλεοτίδια. Κάθε νουκλεοτίδιο με τη σειρά του αποτελείται από μια αζωτούχο βάση (αδενίνη (A), γουανίνη (G), κυτοσίνη (C), θυμίνη (T) ή ουρακίλη (U)), ένα μόριο μονοσακχαρίτη και ένα μόριο φωσφορικού οξέος. Η αλυσίδα του DNA υφίσταται εξαιτίας σύνδεσης των νουκλεοτιδίων μέσω 3',5' - φωσφοδιεστερικών δεσμών. Ένα μόριο DNA αποτελείται από δύο πολυ-νουκλεοτιδικές αλυσίδες (δίκλωνο), με την ένωσή τους να πραγματοποιείται μέσω δεσμών υδρογόνου ανάμεσα στις αζωτούχες βάσεις. Οι δεσμοί υδρογόνου σχηματίζονται ανάμεσα στις αζωτούχες βάσεις των δύο αλυσίδων, με συγκεκριμένη όμως δυνατότητα σύνδεσης (συμπληρωματικότητα), με την A να ενώνεται πάντα με την T και τη G να ενώνεται πάντα με τη C. Τα ελεύθερα άκρα μιας αλυσίδας είναι το 3'-υδροξυλικό (3'-OH ή 3') και το 5'-φωσφορικό (5'-P ή 5'), με ελεύθερη την αντίστοιχη κάθε φορά ομάδα. Πρέπει να σημειωθεί ότι στο δίκλωνο μόριο του DNA, οι δύο αλυσίδες είναι αντιπαράλληλες, υπό την έννοια της αντίθετης κατεύθυνσης των 3',5' - φωσφοδιεστερικών δεσμών (5'→3 και 3'→5'). Η αντιγραφή του DNA *in vivo* γίνεται με κατεύθυνση 5'→3. Τα αναγκαία κάθε φορά στοιχεία για την πραγματοποίηση μιας διαδικασίας αντιγραφής είναι η αλυσίδα προς αντιγραφή (ένας κλώνος), η αφετηρία – εκκινητής (primer) (δηλαδή αλυσίδα με ελεύθερο 3'-OH άκρο), το ένζυμο DNA πολυμεράσης ως καταλύτης και 5'-τριφωσφορικά δεοξυριβονουκλεοτίδια όλων των αζωτούχων βάσεων (Rapley, 2010; Wittwer & Kusukawa, 2012).

Κατά τη διαδικασία εφαρμογής της PCR, μικρά τμήματα του DNA στόχου πολλαπλασιάζονται έτσι ώστε να είναι δυνατή η περαιτέρω μελέτη του. Συστατικά στοιχεία της τεχνικής είναι: ο DNA-στόχος, η DNA-πολυμεράση (συνχότερα χρησιμοποιείται η Taq-πολυμεράση, η οποία απομονώνεται από το βακτηρίδιο *Thermus Aquaticus*), το ζεύγος των εκκινητών (primers), οι οποίοι ουσιαστικά αποτελούν τα σύνορα της προς πολλαπλασιασμό περιοχής του DNA (με δυνατή τη χρήση τόσο γενικών εκκινητών (εκκινητές συναίνεσης), όσο και εκκινητών ειδικά σχεδιασμένων για να ενισχύουν αποκλειστικά το DNA ενός

συγκεκριμένου τύπου (type-specific primers)), τα τέσσερα τριφωσφορικά δεοξυριβονουκλεοτίδια, τα οποία αποτελούν τα δομικά υλικά προσφέροντας τα απαραίτητα για τη σύνθεση μονονουκλεοτίδια, και τέλος το ρυθμιστικό διάλυμα το οποίο περιέχει συγκεκριμένα συστατικά για τη διευκόλυνση της αντίδρασης (συνήθως χρησιμοποιείται KCl για την ευκολότερη ένωση των εκκινητών στο DNA αναφοράς και ιόντα Mg που δρουν ως καταλύτης του ενζύμου DNA-πολυμεράση) (Παπαναστασοπούλου, 1997; Rapley, 2010; Wittwer & Kusukawa, 2012).

Τα διάφορα στάδια της διαδικασίας, τα οποία αποτυπώνονται στην Εικόνα 3.4, περιλαμβάνουν αρχικά τη θέρμανση του μίγματος στους 95°C για 20 secs για να προκύψουν δύο μονόκλωνες αλυσίδες (μετουσίωση). Ακολουθεί η μείωση της θερμοκρασίας του μίγματος στους 55°C για 30 secs προκειμένου να ενωθούν οι εκκινητές στις μονόκλωνες αλυσίδες (το 5' άκρο του εκκινητή ενώνεται με το 3' άκρο της συμπληρωματικής αλυσίδας). Στο τρίτο στάδιο (σύνθεση αντιγράφων DNA) η θερμοκρασία αυξάνεται πάλι στους 72°C για 1 λεπτό και η Taq πολυμεράση επιμηκύνει τους εκκινητές, οδηγώντας τελικά σε δύο συμπληρωματικούς κλώνους DNA (διπλασιασμός των δύο αρχικών). Τα 3 παραπάνω στάδια αντιπροσωπεύουν έναν κύκλο PCR. Έτσι, στον πρώτο κύκλο της αντίδρασης δημιουργούνται δύο νέα μόρια (με το καθένα να περιέχει έναν παλιό και έναν καινούργιο κλώνο του επιθυμητού γονιδιώματος). Τα νέα μόρια αποτελούν τη μήτρα για τον επόμενο κύκλο της αντίδρασης κ.ο.κ., αυξάνοντας έτσι εκθετικά το πλήθος των μορίων. Η συνολική διαδικασία λαμβάνει χώρα σε μια διάταξη που ονομάζεται θερμοκυκλοποιητής και στον οποίο τοποθετείται ειδικό μικροσωληνάριο των 0.2 ή 0.5 ml με αναμεμιγμένα το υπό μελέτη υλικό και τα προαναφερόμενα αντιδραστήρια (και με κάλυψη παραφίνης για την αποφυγή εξάτμισης) (Παπαναστασοπούλου, 1997; Rapley, 2010; Wittwer & Kusukawa, 2012).

Στην περίπτωση του HPV, η PCR συνίσταται στην ανίχνευση μιας μικρής περιοχής του ιού, η οποία διατηρείται σε όλους τους τύπους του HPV: την περιοχή L1 του ιού. Στις περισσότερες εφαρμογές ανίχνευσης HPV DNA χρησιμοποιούνται εκκινητές συναίνεσης (γενικοί) προκειμένου να ενισχυθεί ένα ευρύ φάσμα των τύπων του ιού σε μια αντίδραση και να ανιχνευθεί έτσι εάν υπάρχει ο ιός ή όχι (ανεξαρτήτως τύπου). Συνήθως, οι εκκινητές στοχεύουν στην περιοχή L1, καθώς είναι η περιοχή με το περισσότερο διατηρημένο τμήμα του γονιδιώματος. Οι εκκινητές συναίνεσης που χρησιμοποιούνται πιο συχνά είναι οι MY09/11 ή οι GP5+/GP6+. Με την ανωτέρω διαδικασία πολλαπλασιάζονται συγκεκριμένα τμήματα του DNA ώστε αυτά να γίνουν ανιχνεύσιμα: το πιθανώς υπάρχον HPV DNA ενισχύεται αρκετά ώστε να παραχθεί επαρκής ποσότητα για μελέτη του. Μετά την ενίσχυση ακολουθεί η ταυτοποίηση των προϊόντων της PCR (ανίχνευση του ιού στην προκειμένη περίπτωση), η οποία μπορεί να γίνει με διάφορες μεθόδους, όπως η ηλεκτροφόρηση του προϊόντος σε πηκτή αγαρόζης συνδυασμένη με χρώση με χρωστικές ουσίες, πολυμορφισμός μήκους θραύσματος από περιοριστικό ένζυμο (RFLP), τεχνικές υβριδισμού, εξακρίβωση αλληλουχίας βάσεων (sequencing), κ.α. (Molijn *et al.*, 2005; Zaravinos *et al.*, 2009).



**Εικόνα 3.4** Στάδια υλοποίησης αντίδρασης PCR (Παπαναστασοπούλου, 1997)

Όσον αφορά στον προσδιορισμό των τύπων του HPV, υπάρχουν διάφορες τεχνικές. Συνήθως, η γονοτύπωση (μερική ή πλήρης) γίνεται με τεχνικές υβριδισμού (βλ. ενότητα 3.4.2): κατόπιν του πολλαπλασιασμού του στόχου, χρησιμοποιούνται διάφοροι ανιχνευτές (probes) που αντιστοιχούν σε διάφορους τύπους του ιού ή σε ομάδες αυτών. Εκτός από τις μεθόδους υβριδισμού, η γονοτύπωση μπορεί να γίνει και με άλλες τεχνικές, όπως η αλληλούχηση των προϊόντων της PCR (sequencing). Επίσης, για την ανίχνευση κάποιου συγκεκριμένου τύπου του ιού μπορούν να χρησιμοποιηθούν τυπο-ειδικοί (type-specific) εκκινητές, οι οποίοι είναι σχεδιασμένοι να ενισχύουν την αλληλουχία ενός συγκεκριμένου τύπου του ιού. Ωστόσο, η χρήση πολλών τυπο-ειδικών εκκινητών σε ένα δείγμα έχει το μειονέκτημα ότι είναι κοστοβόρα και χρονοβόρα, καθώς επίσης οι εκκινητές πρέπει να συναινούν μεταξύ τους (Molijn *et al.*, 2005; Zaravinos *et al.*, 2009).

Πέρα από την κλασική PCR, υπάρχουν και διάφορες παραλλαγές της, όπως: η RNA PCR, η οποία είναι γνωστή ως PCR αντίστροφης μεταγραφής (reverse transcription PCR, RT-PCR), η διπλή PCR (nested PCR ή double PCR with nested primers), η πολυπλεκτική PCR (multiplex PCR), η in situ PCR, η ποσοτική PCR (q-PCR), κ.α. (Rapley, 2010; Wittwer & Kusukawa, 2012). Από αυτές, οι πιο σημαντικές που χρησιμοποιούνται στην ανίχνευση HPV DNA είναι η ποσοτική και η πολυπλεκτική PCR.

Στην πολυπλεκτική PCR (multiplex PCR) δύο ή περισσότερα ζεύγη εκκινητών (για διαφορετικούς στόχους) εισάγονται στον ίδιο σωλήνα αντίδρασης. Έτσι, μπορούν να ενισχυθούν ταυτόχρονα περισσότερες από μία μοναδικές αλληλουχίες στόχοι σε ένα δείγμα. Με την τεχνική αυτή μειώνεται ο χρόνος εκτέλεσης της PCR όταν χρησιμοποιούνται διαφορετικοί στόχοι (π.χ. ανίχνευση του ιού και ταυτόχρονη ταυτοποίηση κάποιου τύπου). Ωστόσο, όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω, οι εκκινητές των στόχων πρέπει να βρίσκονται σε συμφωνία μεταξύ τους.

Η ποσοτική ή αλλιώς PCR πραγματικού χρόνου (quantitative PCR (qPCR) ή real time PCR) (Kubista *et al.*, 2006) αποτελεί μια σημαντική βελτίωση της κλασσικής PCR και μπορεί να χρησιμοποιηθεί προκειμένου να προσδιοριστεί ποσοτικά το ιικό φορτίο (κάτι που δεν είναι εφικτό με την κλασσική PCR). Η μέθοδος βασίζεται στην ανίχνευση και ποσοτικοποίηση ενός φθορίζοντος μορίου αναφοράς (ειδικού για κάθε ακολουθία στόχο) σε κάθε κύκλο της αντίδρασης PCR. Μέσω της παρακολούθησης και ανάλυσης των προϊόντων της PCR κατά την ενίσχυση (σε πραγματικό χρόνο), μετρώντας τον εκπεμπόμενο φθορισμό των προϊόντων σε κάθε κύκλο, είναι εφικτή η ανίχνευση του HPV DNA, η τυποποίηση του ιού, καθώς και ο ποσοτικός προσδιορισμός του ιικού φορτίου. Επίσης, με τη χρήση διαφορετικών φθορίζοντων μορίων (που εκπέμπουν διαφορετικό φθορισμό), είναι δυνατή η ανίχνευση και ποσοτικοποίηση περισσότερων στόχων σε μια μόνο αντίδραση PCR (multiplex real time PCR). Η real time PCR παρουσιάζει πολλά πλεονεκτήματα συγκριτικά με την κλασσική PCR, για τον λόγο αυτό αποτελεί τη βασική PCR τεχνική που χρησιμοποιούν τα σύγχρονα HPV DNA tests (Cobas, Abbott, κ.α.) (Abreu *et al.*, 2012; Molijn *et al.*, 2005; Zaravinos *et al.*, 2009).

Η PCR παρουσιάζει αρκετά πλεονεκτήματα σε σχέση με άλλες τεχνικές ανίχνευσης HPV DNA. Το βασικό της πλεονέκτημα έγκειται στη δυνατότητά της να ανιχνεύσει τον ιό ακόμα και σε πολύ μικρές ποσότητες ιικού DNA (λόγω του πολλαπλασιασμού), γεγονός που συντελεί στην πολύ υψηλή ευαισθησία της μεθόδου στην ανίχνευση του ιού. Το γεγονός αυτό την καθιστά κατάλληλη για χρήση σε δείγματα με μικρή περιεκτικότητα ιικού DNA. Η PCR όχι μόνο ανιχνεύει την παρουσία του HPV στο εξεταζόμενο δείγμα, αλλά παράλληλα παρέχει και τη δυνατότητα τυποποίησής του.

Τα βασικά μειονεκτήματα της κλασσικής PCR είναι ότι αδυνατεί να προσδιορίσει ποσοτικά το ιικό φορτίο, καθώς και να διακρίνει μεταξύ λανθάνουσας και ενεργού λοίμωξης. Για να αντιμετωπιστεί το πρόβλημα της ποσοτικοποίησης του ιικού φορτίου, εφαρμόζεται η real time PCR, όπως παρουσιάστηκε ανωτέρω. Όσον αφορά στο δεύτερο μειονέκτημα, οι τεχνικές PCR που στοχεύουν στο DNA του ιού (HPV DNA testing) δεν είναι ικανές να ανιχνεύσουν εάν υφίσταται ενεργός ή όχι λοίμωξη, καθώς μόνο η παρουσία ιικού E6 και E7 mRNA στα τραχηλικά επιχρίσματα υποδηλώνει ενεργό λοίμωξη, ενώ το ιικό DNA μπορεί να είναι παρόν κάτω από συνθήκες που δεν παρουσιάζουν κλινικό ενδιαφέρον. Για το σκοπό αυτό έχουν δημιουργηθεί τεχνικές οι οποίες στοχεύουν στην

ανίχνευση του E6/E7 mRNA (βλ. ενότητα 3.5). Η ανίχνευση του ιϊκού mRNA σε τραχηλικά επιχρίσματα μπορεί να γίνει με PCR αντίστροφης μεταγραφής (RT-PCR), η οποία χρησιμοποιεί ως υλικό εκκίνησης ιϊκό RNA, με ενίσχυση νουκλεϊκού οξέος βασισμένη στην αλληλουχία (τεχνική NASBA), ή με άλλες τεχνικές HPV mRNA testing (βλ. ενότητα 3.5). Τέλος, σημειώνεται ότι ένα βασικό μειονέκτημα της PCR είναι ότι είναι πολύ ευαίσθητη σε επιμολύνσεις. Ειδικά η επιμόλυνση με προηγούμενως ενισχυμένο υλικό μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα (Abreu *et al.*, 2012; Cuschieri & Wentzensen, 2008).

Η μοριακή ανίχνευση του DNA του ιού HPV με την τεχνολογία PCR είναι αποδεδειγμένα από τις πιο αξιόπιστες μη επεμβατικές μεθόδους εντοπισμού HPV λοίμωξης. Σήμερα, η PCR αποτελεί ένα από τα βασικότερα μέρη της διαδικασίας ανίχνευσης και γονοτύπωσης του ιού (ενίσχυση του πιθανώς υπάρχοντος ιϊκού DNA προκειμένου αυτό να ανιχνευθεί και μελετηθεί), με άλλες τεχνικές, όπως ο υβριδισμός, να συμπληρώνουν την όλη διαδικασία. Οι περισσότερες από τις εμπορικές HPV DNA δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται σήμερα βασίζονται στον συνδυασμό τεχνολογίας PCR και υβριδισμού, με τις πιο εφαρμοσμένες τεχνικές PCR να είναι η real time PCR (qPCR) και η πολυπλεκτική PCR (multiplex PCR). Επιπλέον, η εξέλιξη της μεθόδου οδήγησε στη δημιουργία νέων καινοτόμων τεχνικών, οι οποίες αποτελούν διαφορετικές προσεγγίσεις βελτιστοποίησης της ενίσχυσης των νουκλεϊκών οξέων, όπως για παράδειγμα η τεχνική NASBA που παρουσιάζεται στην ενότητα 3.5.1.

### 3.4.2 Τεχνικές Υβριδισμού

Οι τεχνικές υβριδισμού ανήκουν στην κατηγορία μεθόδων μη ενίσχυσης/πολλαπλασιασμού. Βασίζονται στη θεμελιώδη ιδιότητα των πυρηνικών οξέων να σχηματίζουν, σύμφωνα με το νόμο της συμπληρωματικότητας των βάσεων, σταθερά διμερή που ονομάζονται υβρίδια. Τα τελευταία μπορεί να αποτελούνται από δύο αλυσίδες DNA ή συνδυασμό αλυσίδων RNA/DNA και RNA/RNA. Αξιοποιώντας την αρχή αυτή, είναι εφικτό με τη χρήση μίας κατάλληλα σημασμένης εξωγενούς, μονόκλωνης ή δίκλωνης αλληλουχίας, που ονομάζεται ανιχνευτής ή ιχνηθέτης ή δείκτης (probe), να ανιχνεύσουμε τη συμπληρωματική της. Οι ανιχνευτές (ή ιχνηθέτες ή δείκτες (probes)) είναι κατάλληλα σημασμένες δίκλωνες (DNA probes) ή μονόκλωνες (RNA probes) αλληλουχίες νουκλεοτιδίων, οι οποίες μπορούν να συνδεθούν σύμφωνα με την αρχή της συμπληρωματικότητας των βάσεων με τον στόχο και επομένως να ανιχνεύσουν την αναζητούμενη αλληλουχία. Η επιλογή του κατάλληλου ιχνηθέτη εξαρτάται από το είδος της εφαρμογής. Αν αυτή αφορά στην αναζήτηση DNA (όπως ιοί DNA, αλληλουχίες γονιδίων ή χρωματοσωμάτων) προτιμάται η χρήση δίκλωνων DNA ιχνηθετών. Αν η εφαρμογή αφορά στην ανίχνευση RNA τότε προτιμάται η χρήση ιχνηθετών RNA (riboprobes), δεδομένου ότι τα προκύπτοντα υβρίδια RNA/RNA είναι πιο σταθερά από τα υβρίδια DNA/RNA (Καπράνος, 2001; Rapley, 2010; Wittwer & Kusukawa, 2012).

Οι δεσμοί υδρογόνου που συγκρατούν τα ζεύγη βάσεων των δύο κλώνων DNA μπορούν να διασπαστούν κάτω από συνθήκες υψηλής θερμοκρασίας ή αλκαλικού pH ή παρουσία αποδιατακτικών διαλυτών. Το αποτέλεσμα είναι ο διαχωρισμός των δύο κλώνων του μορίου DNA και η δημιουργία δύο μονών ελίκων DNA (μετουσίωση). Κατά τη μετουσίωση δεν προκαλείται διάσπαση των ομοιοπολικών δεσμών που ενώνουν τα νουκλεοτίδια σε κάθε αλυσίδα, αλλά μόνο των δεσμών υδρογόνου που είναι υπεύθυνοι για τη διατήρηση της διπλής έλικας του DNA. Αν οι συνθήκες αντιστραφούν με τη βραδεία μείωση της θερμοκρασίας ή την επαναφορά του pH στην ουδέτερη τιμή, οι δεσμοί υδρογόνου αποκαθίστανται και οι συμπληρωματικές αλυσίδες επανασχηματίζουν τη διπλή έλικα. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται επαναδιάταξη ή υβριδισμός. Παρόμοια αντίδραση υβριδισμού μπορεί να συμβεί ανάμεσα σε μια αλυσίδα RNA και μια αλυσίδα DNA, ή δύο αλυσίδες RNA, εφόσον έχουν συμπληρωματικές ακολουθίες. Έτσι, με τον υβριδισμό μπορεί να δημιουργηθούν υβρίδια DNA/DNA, DNA/RNA και RNA/RNA.

Στο φαινόμενο του υβριδισμού βασίζεται η μέθοδος για την ανίχνευση τμημάτων DNA (ή RNA) με τη χρησιμοποίηση κατάλληλων ανιχνευτών-ιχνηθετών. Οι ανιχνευτές DNA (ή αντίστοιχα RNA) είναι είτε μικρά τμήματα DNA που περιέχουν κάποιο γονίδιο ή γονιδιακή περιοχή, είτε συνθετικά ολιγονουκλεοτίδια, με δομή συμπληρωματική προς τη δομή της υπό μελέτη γονιδιακής περιοχής. Πριν τη χρησιμοποίησή τους, οι ανιχνευτές σημαίνονται με ισοτοπικές (ραδιοϊσότοπα) ή μη ισοτοπικές μεθόδους (ενζυμική, χημική ή φωτοχημική ενσωμάτωση ενός δείκτη (βιοτίνη, διγοξυγενίνη ή φθορίζουσες χρωστικές)). Με τον τρόπο αυτό, ο ανιχνευτής αποτελεί μια κατάλληλα σημασμένη, εξωγενής, μονόκλωνη ή δίκλωνη αλληλουχία, η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αναγνώριση αλληλουχιών που περιέχονται στο δείγμα DNA που εξετάζεται. Το υπό μελέτη DNA (DNA στόχος, που μπορεί να είναι ολικό DNA ή προϊόν PCR) και ο ανιχνευτής τοποθετούνται στο ίδιο περιβάλλον και εν συνεχεία μετουσιώνονται (αποδιάταξη των δύο αλυσίδων DNA του ανιχνευτή και του υπό μελέτη δείγματος). Ακολουθεί η διαδικασία του υβριδισμού, κατά την οποία, εάν η αλληλουχία του υπό εξέταση δείγματος (DNA στόχος) είναι συμπληρωματική αυτής του ανιχνευτή, τότε, καθώς τα μόρια DNA επανατυλίγονται, κάποιοι από τους κλώνους του DNA στόχου θα υβριδιστούν με κλώνους του ανιχνευτή. Ο ανιχνευτής βρίσκεται σε περίσσεια προκειμένου να αυξηθεί η πιθανότητα ο κλώνος του DNA στόχου να υβριδιστεί με τον ανιχνευτή και όχι με τον αρχικό συμπληρωματικό του. Μετά τον υβριδισμό, απομακρύνεται η περίσσεια των ανιχνευτών που δεν υβριδίστηκαν και ακολουθεί η ανίχνευση των παραγόμενων υβριδίων, η οποία γίνεται με αυτοραδιογραφία, ιστοχημικό-ανοσοενζυματικό μηχανισμό ή φθορισμό, ανάλογα με τη μέθοδο σήμανσης του ανιχνευτή. Η παρουσία υβριδίων σημαίνει την παρουσία μιας συγκεκριμένης (γνωστής) αλληλουχίας (αυτής του ανιχνευτή) στο υπό μελέτη DNA. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται η ανίχνευση συγκεκριμένης αλληλουχίας DNA (αντίστοιχα για την περίπτωση του RNA) στο υπό εξέταση δείγμα (Καπράνος, 2001; Rapley, 2010; Wittwer & Kusukawa, 2012).



Στην περίπτωση του ιού HPV, χρησιμοποιούνται ανιχνευτές οι οποίοι περιέχουν κατάλληλες σημασμένες αλληλουχίες DNA του ιού ή τύπων του, για την ανίχνευση του ιού, ή μιας ομάδας τύπων του ιού, ή ενός συγκεκριμένου τύπου του ιού (γονοτύπωση). Εάν στο υπό μελέτη δείγμα υπάρχει το εξεταζόμενο HPV DNA, τότε με την προσθήκη του σημασμένου DNA του ανιχνευτή θα δημιουργηθεί υβρίδιο (το οποίο θα είναι κι αυτό σημασμένο), καθιστώντας έτσι ανιχνεύσιμη την παρουσία του ιού ή ενός συγκεκριμένου HPV τύπου (εάν χρησιμοποιείται τυπο-ειδικός ανιχνευτής), όπως παρουσιάστηκε ανωτέρω.

Η μέθοδος του υβριδισμού είναι απλή, σύντομη και εύκολα εφαρμόσιμη. Οι βασικές τεχνικές άμεσου υβριδισμού είναι ο υβριδισμός Southern blot, ο υβριδισμός dot blot και ο in situ υβριδισμός (Καπράνος, 2001; Rapley, 2010; Wittwer & Kusukawa, 2012).

Η τεχνική Southern blot βασίζεται στη διάσπαση του DNA σε κομμάτια, τον διαχωρισμό αυτών με ηλεκτροφόρηση και την εν συνεχεία μεταφορά τους σε μεμβράνη, στην οποία λαμβάνει χώρα η διαδικασία του υβριδισμού. Αρχικά πραγματοποιείται πέψη του υπό εξέταση DNA με τη χρήση ειδικών ενζύμων προκειμένου αυτό να διασπαστεί και να προκύψουν θραύσματα DNA. Η διάσπαση αυτή πραγματοποιείται διότι το μέγεθος των μορίων DNA είναι πολύ μεγάλο για να διέλθει σε ένα πήκτωμα αγαρόζης (το οποίο χρησιμοποιείται για τον διαχωρισμό μικρομορίων και την περαιτέρω μελέτη του). Τα θραύσματα DNA τοποθετούνται σε πήκτωμα αγαρόζης και διαχωρίζονται με ηλεκτροφόρηση του πηκτώματος. Ακολουθεί η επεξεργασία του πηκτώματος αγαρόζης με στόχο την αποδιάταξη του DNA πάνω στο πήκτωμα. Στη συνέχεια πραγματοποιείται μεταφορά (αποτύπωση, blot) των τμημάτων DNA σε μεμβράνη νιτροκυτταρίνης ή νάιλον (αδρανές υπόστρωμα). Η μεμβράνη υποβάλλεται σε κατάλληλη επεξεργασία με στόχο τη μονιμοποίηση του μεταφερθέντος DNA επάνω σε αυτή. Μόλις ολοκληρωθεί η μονιμοποίηση, ακολουθεί η μεταφορά του σημασμένου ιχνηθέτη στη μεμβράνη και ο υβριδισμός του DNA με αυτόν. Η περίσσεια του ιχνηθέτη ξεπλένεται από τη μεμβράνη και ακολουθεί ο έλεγχος της υβριδοποίησης (με μέθοδο ανάλογα με τη σήμανση του DNA του ιχνηθέτη). Τυχόν αναγνώριση υβριδίων συνεπάγεται την παρουσία της ζητούμενης αλληλουχίας. Η μέθοδος απαιτεί μεγάλη ποσότητα DNA και δεν έχει μεγάλη ευαισθησία ανίχνευσης. Επιπλέον, αποτελεί μια χρονοβόρα και επίπονη τεχνική, ενώ ταυτόχρονα απαιτεί εξειδικευμένο εργαστηριακό περιβάλλον και προσωπικό. Ως εκ τούτου, δεν χρησιμοποιείται σήμερα ευρέως (εφαρμόζεται κυρίως για ερευνητικούς σκοπούς). Υπάρχουν διάφορες παραλλαγές της τεχνικής Southern blot, όπως η Northern blot, η οποία είναι παραλλαγή της τεχνικής για την ανίχνευση RNA, και η τεχνική dot blot, η οποία αποτελεί μια απλουστευμένη παραλλαγή στην οποία δεν περιλαμβάνεται το στάδιο της ηλεκτροφόρησης (το DNA τοποθετείται απευθείας με τη βοήθεια μικρής συσκευής σε μεμβράνη νιτροκυτταρίνης, για να ακολουθήσει η διασταύρωση με ιχνηθέτες). Οι τεχνικές αυτές ωστόσο δεν χρησιμοποιούνται ευρέως σήμερα για την ανίχνευση και τυποποίηση του HPV, καθώς υπάρχουν πιο εξελιγμένες τεχνολογίες (Abreu *et al.*, 2012; Malloy *et al.*, 2000).

Η μέθοδος του *in situ* υβριδισμού (In Situ Hybridization, ISH) είναι η μόνη που στηρίζεται στην απευθείας ανίχνευση του HPV πάνω στα άθικτα κύτταρα του επιχρίσματος ή σε ιστολογικά δείγματα. Πρόκειται για μια τεχνική που εφαρμόζει τεχνικές υβριδοποίησης στο άθικτο DNA των υπό λοίμωξη κυττάρων και λαμβάνει χώρα στην αντικειμενοφόρο πλάκα ενός μικροσκοπίου. Αρχικά πραγματοποιείται η προεπεξεργασία του δείγματος, κατά την οποία μονιμοποιούνται τα κύτταρα ή οι ιστοί πάνω στην αντικειμενοφόρο πλάκα και εφαρμόζονται χημικές ουσίες πάνω στο πρωτογενές υλικό προκειμένου τα κύτταρα να καταστούν διαπερατά και να αποδιαταχθεί το DNA (ώστε ο ιχνηθέτης να μπορεί να υβριδοποιηθεί με το υπόστρωμα-στόχο). Εν συνεχεία, η πλάκα διαβρέχεται με διάλυμα που περιέχει τον ιχνηθέτη και ακολουθεί η διαδικασία του υβριδισμού, όπως παρουσιάστηκε ανωτέρω. Το γεγονός ότι εντοπίζει τον ιό εντός του κυττάρου προσδίδει στη συγκεκριμένη μέθοδο την ιδιότητα να παρέχει σημαντικές μορφολογικές πληροφορίες (σε ποια και πόσα κύτταρα υπάρχει η αλληλουχία-στόχος, εάν η παρουσία της αλληλουχίας αυτής σχετίζεται με συγκεκριμένες ανωμαλίες σε κυτταρικό και ιστικό επίπεδο, κ.λπ.). Η ιδιότητα αυτή αποτελεί σημαντικό πλεονέκτημα του *in situ* υβριδισμού σε σχέση με άλλες τεχνικές οι οποίες απλώς πιστοποιούν την παρουσία της αλληλουχίας-στόχου (όπως ο Southern blot και η PCR). Εάν χρησιμοποιηθεί χρωμογόνο υπόστρωμα κατά την τελική ανίχνευση της αντίδρασης υβριδισμού, τότε έχουμε την τεχνική του χρωμογόνου *in situ* υβριδισμού (chromogenic *in situ* hybridization, CISH). Στην περίπτωση που χρησιμοποιηθούν DNA ή RNA ιχνηθέτες σημασμένοι με φθοριοφόρο μόριο (φθορίζοντες ιχνηθέτες), τότε έχουμε τη φθορίζουσα παραλλαγή της τεχνικής, η οποία ονομάζεται Fluorescent *in situ* Hybridization (FISH) (Καπράνος, 2001; Rapley, 2010; Wittwer & Kusukawa, 2012).

Γενικότερα, οι τεχνικές υβριδισμού δεν προτιμώνται για την αυτόνομη εφαρμογή τους σε προγράμματα μαζικού προληπτικού ελέγχου, εξαιτίας της χαμηλής τους ευαισθησίας, των αυξημένων απαιτήσεων τους όσον αφορά στο χρόνο και στο κόστος της διαδικασίας, αλλά και στην απαιτούμενη εξειδίκευση του προσωπικού και του εξοπλισμού. Ωστόσο, όπως φαίνεται και στη συνέχεια, ο υβριδισμός και οι διάφορες τεχνικές του αποτελούν μέθοδοι που χρησιμοποιούνται κατά κόρον ως επιμέρους διαδικασίες άλλων εφαρμογών ανίχνευσης και τυποποίησης HPV DNA ή mRNA (Abreu *et al.*, 2012; Molijn *et al.*, 2005).

### **3.4.3 Ενίσχυση Σήματος - Σύλληψη Υβριδίου (Hybrid Capture)**

Η πιο διαδεδομένη τεχνική ενίσχυσης σήματος αποτελεί η τεχνική σύλληψης υβριδίου (Hybrid Capture, HC). Η τεχνική αναπτύχθηκε από την Digene Corporation (USA), σε δύο εκδοχές. Το πρώτης γενιάς Hybrid Capture Tube (HCT) test εγκρίθηκε από τον FDA το 1995 και ανιχνεύει τους τύπους HPV 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52 και 56, ενώ το μεταγενέστερο Hybrid Capture II (HC2) εγκρίθηκε το 1999 και εμπλούτισε την ομάδα των προς ανίχνευση τύπων υψηλού κινδύνου με τους 39, 58, 59, and 68. Οι αναφερόμενοι 13 τύποι υψηλού κινδύνου ανιχνεύονται από την HC2 όταν χρησιμοποιείται ανιχνευτής (probe)

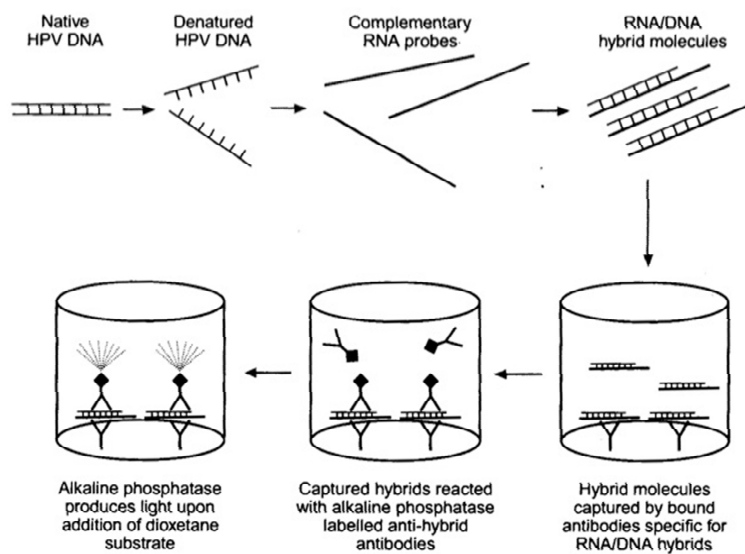
HPV υψηλού κινδύνου. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ανιχνευτής HPV χαμηλού κινδύνου για την ανίχνευση των τύπων HPV 6, 11, 42, 43 και 44. Σημειώνεται πως πραγματοποιείται μόνο ποιοτική ανίχνευση των 18 τύπων και δεν είναι δυνατός ο προσδιορισμός του συγκεκριμένου HPV τύπου που είναι παρών. (Malloy *et al.*, 2000; QIAGEN, 2014).

Η τεχνική HC2 HPV DNA αποτελεί μια δοκιμασία υβριδισμού νουκλεϊκού οξέος με ενίσχυση σήματος χρησιμοποιώντας μικροπλακίδιο χημειοφωταύγειας για την ποιοτική ανίχνευση 18 τύπων HPV DNA (5 χαμηλού κινδύνου και 13 υψηλού κινδύνου) σε τραχηλικά δείγματα. Τα στάδια υλοποίησης της τεχνικής (Εικόνα 3.5) περιλαμβάνουν αρχικά την αποδόμηση του DNA του δείγματος, μέσω της τοποθέτησης του δείγματος και μιας κατάλληλης ουσίας σε δοκιμαστικό σωλήνα. Ακολουθεί η προετοιμασία των ανιχνευτών (HPV RNA probes), οι οποίοι αποτελούνται από αλληλουχίες κατάλληλες για την ανίχνευση των 13 τύπων υψηλού κινδύνου και των 5 τύπων χαμηλού κινδύνου του ιού (probes B και A, αντίστοιχα). Το δείγμα το οποίο περιέχει τον DNA-στόχο υβριδοποιείται με τους HPV RNA ανιχνευτές, οδηγώντας σε υβρίδια RNA/DNA. Το επεξεργασμένο δείγμα τοποθετείται ακολούθως στην επιφάνεια ενός μικροπλακιδίου το οποίο είναι επικαλυμμένο με συγκεκριμένα αντισώματα για υβρίδια RNA/DNA. Το μικροπλακίδιο τοποθετείται με τη σειρά του σε μηχανικό ανακινητή και τα παραγόμενα υβρίδια RNA/DNA δεσμεύονται στην επιφάνεια του μικροπλακιδίου (δέσμευση υβριδίου). Το επόμενο στάδιο περιλαμβάνει την προσθήκη νέων αντισωμάτων, ειδικά για υβρίδια RNA/DNA, τα οποία περιέχουν αλκαλική φωσφατάση. Τα ακινητοποιημένα υβρίδια αντιδρούν με τα συνεζευγμένα με αλκαλική φωσφατάση αντισώματα και ανιχνεύονται με ένα υπόστρωμα χημειοφωταύγειας. Αρκετά μόρια αλκαλικής φωσφατάσης αντιστοιχίζονται σε κάθε αντίσωμα. Πολλαπλά συζευγμένα αντισώματα ενώνονται με κάθε δεσμευμένο υβρίδιο προκαλώντας σημαντική ενίσχυση σήματος. Καθώς το υπόστρωμα διασπάται από τη δεσμευμένη αλκαλική φωσφατάση, εκλύεται φως, το οποίο μετράται με ένα λουμιμόμετρο σε μονάδες μέτρησης σχετικής φωτεινότητας (Relative Light Units, RLU). Η ένταση του φωτός που εκλύεται υποδηλώνει την παρουσία ή απουσία του DNA-στόχου στο δείγμα. Μια μέτρηση RLU ίση ή μεγαλύτερη μιας τιμής κατωφλίου υποδεικνύει την παρουσία HPV DNA στο δείγμα, ενώ μια μέτρηση RLU μικρότερη της τιμής κατωφλίου υποδεικνύει την απουσία των συγκεκριμένων αλληλουχιών HPV DNA που εξετάζονται ή δηλώνει ότι τα επίπεδα HPV DNA βρίσκονται κάτω του ορίου ανίχνευσης της δοκιμασίας. (Malloy *et al.*, 2000; QIAGEN, 2014).

Η HC2 παρουσιάζει υψηλή ευαισθησία στην ανίχνευση του ιού: οι δεσμοί DNA/RNA είναι πιο σταθεροί από τους δεσμούς DNA/DNA, οι RNA ανιχνευτές χρησιμοποιούνται για υβριδισμό ολόκληρου του γονιδιώματος του ιού, και τα μονοκλωνικά αντισώματα που συνδέονται με μόρια αλκαλικής φωσφατάσης έχουν την ικανότητα να αναγνωρίζουν μικρές περιοχές από RNA/DNA υβριδισμούς. Η μέθοδος μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για τον ποσοτικό προσδιορισμό του ιϊκού φορτίου, καθώς η ένταση του φωτός που εκλύεται μεταφράζεται σε ιϊκό φορτίο. Ωστόσο, παρουσιάζει ένα βασικό μειονέκτημα σε σχέση με πιο

εξελιγμένες δοκιμασίες: δεν επιτρέπει τη γονοτύπωση καθώς πραγματοποιείται μόνο ποιοτική ανίχνευση των 18 HPV τύπων (για τον λόγο αυτό σήμερα δεν αποτελεί την πρώτη επιλογή).

Η HC2 αποτελεί μια από τις πρώτες και πιο διαδεδομένες ολοκληρωμένες μορφές HPV DNA testing. Σε αυτό συνετέλεσε το γεγονός ότι το digene® HC2 HPV DNA test είναι το πρώτο HPV test (και το μοναδικό μέχρι το 2009) που πήρε έγκριση από τον FDA. Η HC2 αποτελεί την περισσότερο αξιολογημένη δοκιμασία, από πολυάριθμες κλινικές μελέτες, αποδεικνύοντας την κλινική αξία της δοκιμασίας HPV γενικά. Ως εκ τούτου, σήμερα για την αξιολόγηση νέων δοκιμασιών HPV πραγματοποιείται σχεδόν πάντα σύγκριση με την HC2.



Εικόνα 3.5 Στάδια υλοποίησης τεχνικής σύλληψης υβριδίου (Davies, Kornegay, & Iftner, 2001)

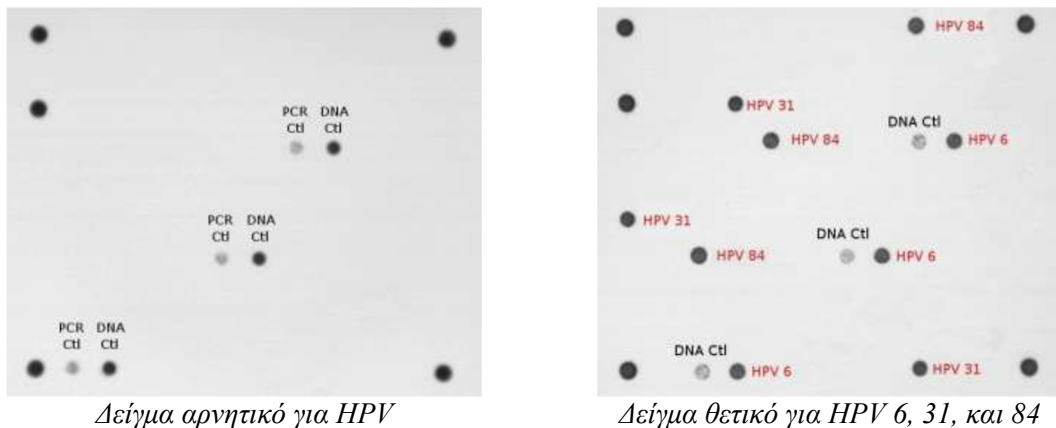
### 3.4.4 HPV DNA Μικροσυστοιχίες

Πρόκειται για μία από τις πλέον σύγχρονες μεθόδους μοριακής ανίχνευσης και τυποποίησης του HPV. Χάρη στη μεγάλη ακρίβεια και αξιοπιστία της είναι πιθανό να αντικαταστήσει στο μέλλον ένα μεγάλο μέρος των υπάρχουσών μεθόδων. Η τεχνική εφαρμόζει PCR για την ενίσχυση του DNA του ιού και εν συνεχεία υβριδισμό με τυπο-ειδικούς ανιχνευτές οι οποίοι έχουν ακινητοποιηθεί σε στερεά βάση (η οποία ονομάζεται μικροσυστοιχία) (Χρανιώτη, n.d.; Chranioti *et al.*, 2012). Η τεχνική προσφέρει τη γρήγορη ανίχνευση και την ταυτόχρονη τυποποίηση έως και 35 HPV τύπων (είτε πρόκειται για μονές, είτε για πολλαπλές μολύνσεις) όλων των υψηλού κινδύνου και των περισσότερων χαμηλού κινδύνου (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 και 89). Τα πιο γνωστά σχετικά εμπορικά τεστ είναι το PapilloCheck® HPV (γονοτύπωση 24 HPV τύπων) και το CLART® HPV 2 kit (γονοτύπωση 35 HPV τύπων).

Βασικό στοιχείο της τεχνικής αποτελεί η μικροσυστοιχία (γυάλινο πλακίδιο ή chip πυριτίου), η οποία περιλαμβάνει στην επιφάνεια της ακινητοποιημένους σε κουκκίδες (spots) συγκεκριμένους ανιχνευτές (probes), οι οποίοι είναι ειδικοί για συγκεκριμένα

γονίδια (στην προκειμένη περίπτωση για τους τύπους HPV που ανιχνεύει). Η εφαρμογή της τεχνικής περιλαμβάνει αρχικά την απομόνωση του DNA από το υπό μελέτη δείγμα και την ενίσχυση του πιθανώς υπάρχοντος DNA του ιού HPV με χρήση τεχνικής PCR (λόγος για τον οποίο η τεχνική εντάσσεται στις μεθόδους ενίσχυσης στόχου). Εν συνεχεία, τα πολυμερισμένα προϊόντα σημαίνονται κατάλληλα (με βιοτίνη ή φθορίζουσες ουσίες) και τοποθετούνται στην επιφάνεια της μικροσυστοιχίας. Ακολουθεί ο υβριδισμός, όπου τα επισημασμένα προϊόντα πολυμερισμού αναγνωρίζουν τους αντίστοιχους ανιχνευτές της μικροσυστοιχίας και ακινητοποιούνται στις αντίστοιχες θέσεις. Αφού το δείγμα επωασθεί, η μικροσυστοιχία σαρώνεται για τον έλεγχο προϊόντων υβριδισμού. Στην περίπτωση σήμανσης με βιοτίνη (CLART<sup>®</sup> HPV 2 kit), εφαρμόζονται στο δείγμα διάφορες ουσίες οι οποίες επάγουν τη δημιουργία ενός αδιάλυτου προϊόντος το οποίο καθιζάνει στα αντίστοιχα σημεία όπου έγινε ο υβριδισμός. Το αποτέλεσμα είναι οι θέσεις (spots) όπου έχει γίνει υβριδισμός να εμφανίζονται ως σκούρες κηλίδες. Με τον τρόπο αυτό, κάθε σκούρα κηλίδα στη μικροσυστοιχία υποδηλώνει τον τύπου του ιού ο οποίος βρίσκεται στο υπό μελέτη δείγμα (αφού κάθε spots αντιστοιχεί σε διαφορετικό τύπο του ιού). Εάν έχει χρησιμοποιηθεί σήμανση με φθορίζουσες ουσίες (PapilloCheck<sup>®</sup>), τότε η σάρωση γίνεται στα μήκη κύματος των φθορισμών ουσιών και μετράται ο αντίστοιχος φθορισμός κάθε ουσίας. Η ένταση του φθορισμού μετατρέπεται σε αριθμητικά δεδομένα και δίνει πληροφορίες σχετικά με την έκφραση των γονιδίων της μικροσυστοιχίας (Χρασιώτη, n.d.; Chraisioti *et al.*, 2012).

Στην Εικόνα 3.6 απεικονίζεται το αποτέλεσμα της δοκιμασίας CLART<sup>®</sup> HPV 2 kit για ένα δείγμα αρνητικό για HPV και ένα δείγμα θετικό για τους τύπους HPV 6, 31 και 84. Οι σκούρες κουκίδες στο αρνητικό δείγμα αφορούν σε ανιχνευτές οι οποίοι χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο επάρκειας του DNA του δείγματος (DNA Ctl) και τον έλεγχο της PCR (PCR Ctl) (μάρτυρες). Το βασικό πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι η δυνατότητα πλήρους γονοτύπωσης 35 HPV τύπων με μεγάλη κλινική σημασία (20 υψηλού κινδύνου και 15 χαμηλού κινδύνου). Με τον τρόπο αυτό δίνεται η δυνατότητα διαχωρισμού σε πολλαπλή και μονή HPV λοίμωξη. Επιπλέον, η τεχνική εμφανίζει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, ενώ στα πλεονεκτήματα της συγκαταλέγεται το γεγονός ότι είναι γρήγορη και εύκολα εφαρμόσιμη (Χρασιώτη, n.d.).



**Εικόνα 3.6** Τυπικά αποτελέσματα HPV DNA μικροσυστοιχιών με τη δοκιμασία CLART<sup>®</sup> Human Papillomavirus 2 kit (Χρασιώτη, n.d.)

### 3.5 Ανίχνευση HPV E6/E7 mRNA

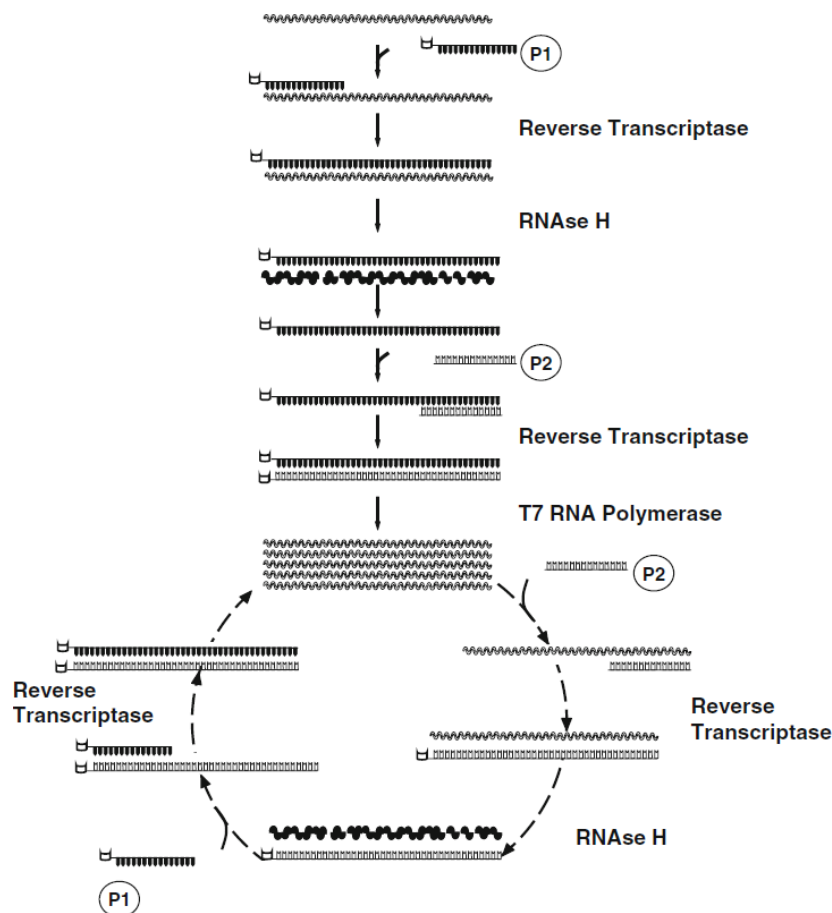
Στη δευτερογενή πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι ιδιαίτερα σημαντικό να γίνει διαχωρισμός μεταξύ των γυναικών που εμφανίζουν μια παροδική HPV λοίμωξη (που είναι και το πλέον σύνηθες) και αυτών στις οποίες η λοίμωξη είναι ενεργός και εμμένουσα (και επομένως επικίνδυνη, όπως παρουσιάστηκε στο Κεφάλαιο 2). Ο διαχωρισμός αυτός συνδέεται με την κατάσταση στην οποία βρίσκεται ο ιός HPV, εάν δηλαδή βρίσκεται σε επισωματική φάση ή έχει ενσωματωθεί στο ανθρώπινο DNA. Όπως παρουσιάστηκε στο Κεφάλαιο 2, η ενσωμάτωση του ιϊκού γονιδιώματος των HPV τύπων υψηλού κινδύνου στο ανθρώπινο γονιδίωμα είναι το γεγονός κλειδί που πυροδοτεί την καρκινογένεση, καθώς η διαδικασία αυτή οδηγεί σε υπερέκφραση των ογκοπρωτεϊνών E6 και E7 του ιού που έχει ως αποτέλεσμα την απορρύθμιση των ογκοκατασταλτικών γονιδίων και τελικά την καρκινογένεση. Οι διαγνωστικές δοκιμασίες που ανιχνεύουν το DNA του ιού (HPV DNA testing) δεν μπορούν να διακρίνουν μεταξύ επισωματικής ή ενσωματωμένης κατάστασης, καθώς το DNA του ιού μπορεί να υπάρχει ανεξάρτητα από τη φάση στην οποία βρίσκεται αυτός. Επιπλέον, οι περισσότερες τεχνικές ανίχνευσης DNA στοχεύουν στην ανίχνευση του γονιδίου L1 του ιού, το οποίο στην περίπτωση ενσωμάτωσης του ιού απορρυθμίζεται ή εξαλείφεται. Στην περίπτωση δε απώλειας της L1 περιοχής λόγω ενσωμάτωσης του ιϊκού DNA, οι τεχνικές HPV DNA testing μπορεί ψευδώς να διαγνώσουν το δείγμα ως αρνητικό, παρά την ύπαρξη ογκογονικής δραστηριότητας των ογκοπρωτεϊνών E6 και E7 του ιού. Η πρωτεΐνη L1 άλλωστε δεν εμπλέκεται στο μηχανισμό ογκογένεσης και αφετέρου εκφράζεται αργά στον κύκλο ζωής του ιού. Είναι επομένως σημαντικό να βρεθεί μια μέθοδος η οποία να δύναται να ανιχνεύσει την έκφραση και τη λειτουργία των ογκοπρωτεϊνών του HPV, η οποία, τελικά, αποτελεί και το μέτρο εξέλιξης των καρκινικών αλλαγών στο κύτταρο. Σε αυτό ακριβώς στοχεύουν οι διαγνωστικές δοκιμασίες οι οποίες ανιχνεύουν την υπερέκφραση των E6/E7 πρωτεϊνών των ογκογόνων τύπων του ιού HPV μέσω της ανίχνευσης των E6/E7 mRNA μεταγραφών. Η ανίχνευση HPV E6/E7 mRNA είναι μια μέθοδος η οποία καταδεικνύει την ογκογονική δραστηριότητα και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης για την ταυτοποίηση των γυναικών που κινδυνεύουν να αναπτύξουν υψηλού βαθμού αλλοιώσεις και καρκίνο. Πάρα πολλές μελέτες έχουν δείξει πως τα επίπεδα των ογκοπρωτεϊνών E6 και E7 του ιού αυξάνονται με τη σοβαρότητα της βλάβης, επομένως η ανίχνευση του HPV E6/E7 mRNA μπορεί να είναι υψηλότερης προγνωστική αξίας και μπορεί να βελτιώσει την ειδικότητα και τη θετική προγνωστική αξία σε σύγκριση με το HPV DNA testing. Η ανίχνευση HPV E6/E7 mRNA σε τραχηλικά επιχρίσματα μπορεί να γίνει με διάφορες τεχνικές, όπως με RT-PCR, με ενίσχυση νουκλεϊκού οξέος βασισμένη στην αλληλουχία (nucleic acid sequence-based amplification, NASBA), με κυτταρομετρία ροής, καθώς και με άλλες μεθόδους. Στην παρούσα ενότητα παρουσιάζονται οι τεχνικές NASBA και κυτταρομετρίας ροής, οι οποίες χρησιμοποιούνται στο ειδικό μέρος της παρούσας διατριβής (Cuschieri & Wentzensen, 2008; Lie & Kristensen, 2008; Verdoodt *et al.*, 2013).

### 3.5.1 Ενίσχυση Νουκλεϊκών Οξέων Βασισμένη στην Αλληλουχία (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification, NASBA)

Η NASBA είναι μια τεχνική ενίσχυσης νουκλεϊκών οξέων (ενίσχυσης στόχου) παρόμοια με την PCR. Αν και ο τρόπος λειτουργίας της είναι παρόμοιος με αυτόν της PCR, η τεχνική παρουσιάζει ορισμένες σημαντικές διαφορές. Η τεχνική αναπτύχθηκε από τον J. Compton το 1991, ο οποίος την χαρακτήρισε ως "μια εξαρτώμενη από τον εκκινητή τεχνολογία, η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη συνεχή ενίσχυση νουκλεϊκών οξέων σε ένα μόνο μείγμα, σε μία θερμοκρασία" (Compton, 1991). Σε αντίθεση με την κλασσική PCR, η NASBA ενισχύει μόνο RNA και όχι DNA. Αν και το RNA μπορεί επίσης να ενισχυθεί με PCR αντίστροφης μεταγραφής (RT-PCR), το κύριο πλεονέκτημα της NASBA είναι ότι αποτελεί μια ισοθερμική διαδικασία ενός σταδίου για την ενίσχυση του RNA (λειτουργεί σε ισοθερμικές συνθήκες σταθερής θερμοκρασίας, συνήθως, 41°C). Καθώς η NASBA ενισχύει αποκλειστικά RNA και η αντίδραση πραγματοποιείται σε ένα μείγμα και σε σταθερή θερμοκρασία χωρίς εναλλαγές, ο κίνδυνος επιμόλυνσης του δείγματος είναι ελάχιστος, σε αντίθεση με την RT-PCR η οποία παρουσιάζει προβλήματα επιμόλυνσης με DNA (καθώς χρησιμοποιεί cDNA ως αρχικό εκμαγείο για την ενίσχυση) που οδηγούν σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Επιπλέον, λόγω των ανωτέρω, η τεχνική είναι ταχύτερη και πιο εύκολα εφαρμόσιμη σε σχέση με την RT-PCR. Η τεχνική επιτρέπει τη χρήση μοριακών ιχνηθετών για την τυποποίηση και την ανίχνευση του mRNA των ογκογονιδίων E6 και E7 HPV τύπων υψηλού κινδύνου. Σήμερα είναι διαθέσιμη μια διαγνωστική δοκιμασία βασισμένη στην τεχνολογία NASBA, η οποία ανιχνεύει τις E6/E7 mRNA μεταγραφές των πέντε πιο επικίνδυνων (με βάση την επιδημιολογία τους) HPV τύπων υψηλού κινδύνου: των HPV 16, 18, 31, 33 και 45. Η ανίχνευση E6/E7 mRNA γίνεται για κάθε τύπο ξεχωριστά, ως εκ τούτου, με τη συγκεκριμένη δοκιμασία πραγματοποιείται HPV mRNA γονοτύπωση 5 τύπων (για τον λόγο αυτό η δοκιμασία είναι γνωστή και ως HPV E6/E7 mRNA 5-type genotyping testing). Το προϊόν διατίθεται στο εμπόριο υπό δύο διαφορετικές εμπορικές ονομασίες: PreTect™ HPV Proofer, NorChip AS, Klokkarstua, Norway και NucliSENS EasyQ®, BioMerieux SA, France (Αλεπάκη, n.d.; Lie & Kristensen, 2008; Verdoordt *et al.*, 2013).

Βασικά στοιχεία της τεχνικής NASBA αποτελούν τρία ένζυμα, η αντίστροφη μεταγραφάση του ανιαν myeloblastosis virus (AMV), η RNase H και η T7 RNA πολυμεράση, καθώς και δύο εκκινητές ολιγονουκλεοτιδίων. Η διαδικασία πραγματοποιείται στους 41°C, στην οποία το DNA δεν μετουσιώνεται. Αρχικά προστίθεται το RNA του δείγματος (το οποίο αποτελεί το αρχικό εκμαγείο) σε κατάλληλο σωληνάριο, το οποίο περιέχει τα απαραίτητα στοιχεία της αντίδρασης. Η διαδικασία ξεκινά με τον πρώτο εκκινητή (P1), ο οποίος διαθέτει στο 5' άκρο του την αλληλουχία πρόσδεσης για την T7 RNA πολυμεράση. Ο εκκινητής P1 προσκολλάται στη συμπληρωματική του θέση στο 3' άκρο του RNA εκμαγείου και επιμηκώνεται με αντίστροφη μεταγραφάση AMV πολυμεράσης (AMV-RT). Η αντίστροφη μεταγραφάση συνθέτει την αντίθετη και συμπληρωματική αλυσίδα του DNA.

Το υβρίδιο RNA/DNA που έχει προκύψει υδρολύεται μέσω του ενζύμου RNase H, με αποτέλεσμα την απομάκρυνση της ακολουθίας RNA από το υβρίδιο (η RNase H καταστρέφει μόνο το RNA των RNA/DNA υβριδίων και δεν υφίσταται αλλοίωση του μονόκλωνου RNA). Στη συνέχεια προστίθεται δεύτερος εκκινητής (P2), ο οποίος στοχεύει στο εναπομείναν cDNA του υβριδίου με σκοπό τη σύνθεση του συμπληρωματικού του κλώνου. Όπως ο P1, ο P2 επιμηκύνεται με AMV-RT και συνθέτει τον συμπληρωματικό κλώνο DNA, αποδίδοντας έτσι ένα δίκλωνο DNA. Ο εκκινητής P1 είναι σχεδιασμένος έτσι ώστε όταν δημιουργείται δίκλωνο DNA να κωδικοποιεί μια θέση προαγωγέα T7 RNA πολυμεράσης. Χρησιμοποιώντας τη θέση αυτή, η T7 RNA πολυμεράση χρησιμοποιεί το δίκλωνο DNA ως εκμαγείο προκειμένου να παράξει μια συμπληρωματική RNA αλυσίδα. Αυτή η διαδικασία επαναλαμβάνεται και η πολυμεράση παράγει συνεχώς συμπληρωματικούς κλώνους RNA αυτού του εκμαγείου. Τα παραγόμενα συμπληρωματικά μονόκλιωνα αντίγραφα RNA της αρχικής ακολουθίας στόχου χρησιμοποιούνται στη συνέχεια ως μήτρα για την επανεκκίνηση του κύκλου της διαδικασίας, με μόνη διαφορά ότι οι εκκινητές προσδένονται με αντίθετη σειρά (ο P2 συνδέεται τώρα στο συμπληρωματικό RNA). Η κυκλική αυτή διαδικασία επαναλαμβάνεται, με αποτέλεσμα να πραγματοποιείται τελικά πολλαπλασιασμός (ενίσχυση) του RNA. Τα στάδια της διαδικασίας απεικονίζονται στην Εικόνα 3.7 (Lauri & Mariani, 2009; Lie & Kristensen, 2008).



Εικόνα 3.7 Διαδικασία ενίσχυσης RNA με την τεχνική NASBA (Lauri & Mariani, 2009)



Τα προϊόντα του πολλαπλασιασμού RNA ανιχνεύονται με τη βοήθεια μοριακών ιχνηθετών (beacons) σε πραγματικό χρόνο. Οι μοριακοί ιχνηθέτες είναι ολιγονουκλεοτιδικοί ανιχνευτές DNA (DNA probes) με τροποποιημένα άκρα. Οι μοριακοί ιχνηθέτες είναι ιδιαίτερα ειδικοί στους στόχους τους. Έχουν την ιδιότητα να σχηματίζουν ένα σταθερό υβρίδιο με το ενισχυμένο RNA-στόχο (εφόσον αυτό υπάρχει μετά την ενίσχυση). Κατά τη σύνδεση του ιχνηθέτη με τον RNA-στόχο, ο πρώτος υφίσταται μεταβολή και εκπέμπει σήμα φθορισμού (φθορίζει μετά τον υβριδισμό με το στόχο). Το σήμα ανιχνεύεται με χρήση κατάλληλου μηχανήματος και στην περίπτωση που ξεπεραστεί ένα καθορισμό κατώφλι της έντασης φθορισμού, τότε συνεπάγεται η ύπαρξη του στόχου στο δείγμα. (Lauri & Mariani, 2009; Lie & Kristensen, 2008).

Στην περίπτωση ανίχνευσης του HPV E6/E7 mRNA χρησιμοποιούνται τυπο-ειδικοί εκκινητές και ιχνηθέτες, οι οποίοι είναι ειδικοί για κάθε έναν από τους τύπους του ιού HPV που ανιχνεύει η συγκεκριμένη δοκιμασία (HPV 16, 18, 31, 33 και 45). Οι τυπο-ειδικοί εκκινητές εφαρμόζονται προκειμένου να πραγματοποιηθεί ενίσχυση του mRNA των 5 προαναφερόμενων τύπων HPV (εφόσον κάποιος από αυτούς υπάρχει στο δείγμα), ενώ οι ιχνηθέτες χρησιμοποιούνται προκειμένου να ελεγχθούν τα προϊόντα της ενίσχυσης. Στην περίπτωση που υφίσταται λοίμωξη με κάποιον (ή κάποιους) από τους 5 προαναφερόμενους HPV τύπους και υπάρχει ταυτόχρονα ενσωμάτωση του ιού στο ανθρώπινο γονιδίωμα και υπερέκφραση των E6/E7, τότε θα υπάρχει στο τραχηλικό δείγμα HPV E6/E7 mRNA του τύπου (ή των τύπων), αυτό θα ενισχυθεί με τη NASBA και τελικά θα ανιχνευθεί από τον φθορισμό που θα παράξει ο τυπο-ειδικός ιχνηθέτης.

### 3.5.2 Ανίχνευση HPV E6/E7 mRNA με Κυτταρομετρία Ροής

Η συγκεκριμένη μέθοδος συνδυάζει τις τεχνικές του φθορίζοντος *in situ* υβριδισμού (FISH) και της κυτταρομετρία ροής (Flow Cytometry) προκειμένου να ανιχνεύσει τα επίπεδα του E6/E7 mRNA των ογκογόνων τύπων του ιού σε άθικτα τραχηλικά κύτταρα. Καθώς η διαδικασία λαμβάνει χώρα με *in situ* υβριδισμό, η ανίχνευση του mRNA γίνεται απευθείας πάνω στα κύτταρα (ανίχνευση ενδοκυττάριου mRNA). Μέσω του συνδυασμού των δύο αυτών τεχνικών πραγματοποιείται μέτρηση του ποσοστού των κυττάρων που εκφράζουν υψηλά επίπεδα HPV E6/E7 mRNA, ποσοστό το οποίο δίνει μια ένδειξη για πιθανό καρκινικό μετασχηματισμό. Με τον τρόπο αυτό, η συγκεκριμένη μέθοδος ανιχνεύει τα ενδοκυττάρια ιϊκά E6/E7 mRNAs που εκφράζονται μετά την ενσωμάτωση του ιϊκού γονιδιώματος και παρέχει μια ποσοτική μέτρηση της έκφρασης των ογκογόνων E6 και E7 του ιού. Λόγω του συνδυασμού της τεχνικής FISH με κυτταρομετρία ροής (Flow), η συγκεκριμένη διαγνωστική δοκιμασία είναι γνωστή ως HPV E6/E7 mRNA Flow-FISH. Σήμερα διατίθεται εμπορικά με την ονομασία HPV OncoTect™ E6/E7 mRNA kit (IncellDx, CA, U.S.A.) (Coquillard, Palao, & Patterson, 2011; IncellDX, 2014; Kottaridi *et al.*, 2011; Narimatsu & Patterson, 2005).

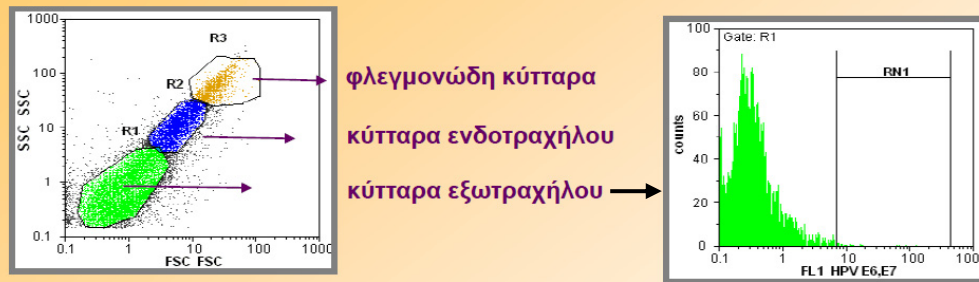
Τα βασικά στάδια της διαδικασίας περιλαμβάνουν αρχικά τη μονιμοποίηση κυττάρων κολποτραχηλικού δείγματος υγρής φάσης μέσω φυγοκέντρωσης, έκπλυσης και προσθήκης κατάλληλου ρυθμιστικού διαλύματος (PermiFlow). Με τη διαδικασία αυτή τα κύτταρα γίνονται διαπερατά, χωρίς να καταστρέφεται η δομή τους. Ακολουθεί φθορίζον *in situ* υβριδοποίηση (FISH) στα άθικτα κύτταρα με χρήση κοκτέιλ ειδικών, σημασμένων, φθορίζόντων FAM, HPV ανιχνευτών που στοχεύουν στο E6/E7 mRNA του ιού (ειδικοί ανιχνευτές για όλους τους τύπους υψηλού κινδύνου). Στη συνέχεια, πραγματοποιείται έκπλυση του δείγματος για την απομάκρυνση εκείνων των ανιχνευτών που δεν προσκολλήθηκαν πουθενά. Μετά τα ανωτέρω, ακολουθεί η κυτταρομετρική ανάλυση του δείγματος με την τεχνική της κυτταρομετρίας ροής, με την οποία πραγματοποιείται η μέτρηση του ποσοστού των κυττάρων που εκφράζουν E6/E7 mRNA (Coquillard *et al.*, 2011; Narimatsu & Patterson, 2005; Spathis *et al.*, 2012).

Η κυτταρομετρία ροής αποτελεί μία πολυπαραμετρική και ποσοτική τεχνική ανάλυσης των ιδιοτήτων κάθε κυττάρου χωριστά, τα οποία βρίσκονται αιωρούμενα σε υγρό μέσο και έχουν συνεχή ροή μέσω ενός θαλάμου. Για την υλοποίηση της κυτταρομετρικής ανάλυσης χρησιμοποιείται μια ειδική διάταξη που ονομάζεται κυτταρομετρητής ροής και η οποία στη γενική της λειτουργία μπορεί να παρέχει συγκεκριμένες πληροφορίες σχετικά με τη φυσική και χημική δομή ενός σωματιδίου, εκμεταλλευόμενη τα φυσικά φαινόμενα της υδροδυναμικής, της σκέδασης και του φθορισμού. Τα βασικά μέρη του κυτταρομετρητή ροής είναι: μια πηγή laser καθορισμένου μήκους κύματος, ένα υδραυλικό σύστημα που αναγκάζει τα κύτταρα να ρέουν το ένα μετά το άλλο μπροστά στην ακτίνα laser, οι ανιχνευτές φωτός και φθορισμού, καθώς και ένας ηλεκτρονικός υπολογιστής που χρησιμοποιείται για την επεξεργασία των σημάτων. Η δέσμη laser οδηγείται μέσω κατάλληλου φακού στο υγρό το οποίο περιέχει τα κύτταρα (σε εναιώρημα). Το υγρό ρέει σε νηματοειδή ροή και τα κύτταρα ρέουν το ένα μετά το άλλο μπροστά στην ακτίνα laser. Η επαφή των κυττάρων με τη δέσμη του laser διεγείρει μόρια που είτε βρίσκονται στην επιφάνεια ή στο εσωτερικό των κυττάρων, είτε έχουν χορηγηθεί εξωγενώς (φθορίζοντες ιχνηθέτες). Το αποτέλεσμα είναι η σκέδαση της προσπίπτουσας ακτινοβολίας ή/και η παραγωγή φθορίζουσας ακτινοβολίας. Η σκεδαζόμενη ακτινοβολία χωρίζεται στην εμπρόσθια (Forward Scatter Channel - FSC, εφόσον η ανίχνευση του σκεδαζόμενου φωτός γίνεται υπό γωνία 2-28 μοιρών) και στην πλάγια (Side Scatter Channel - SSC, εφόσον η ανίχνευση του σκεδαζόμενου φωτός γίνεται υπό γωνία 90 μοιρών). Από τη μέτρηση της σκέδασης του φωτός παρέχονται πληροφορίες για το μέγεθος και την εσωτερική δομή των κυττάρων (η εμπρόσθια σκέδαση σχετίζεται με το μέγεθος του κυττάρου και η πλάγια με την κυτταροπλασματική κοκκίωση). Σε μια άλλη κατεύθυνση συγκεντρώνεται και μετράται η φθορίζουσα ακτινοβολία με χρήση κατάλληλων φίλτρων, ανιχνευτών και ενισχυτών ακτινοβολίας (Κοτταρίδη, n.d.; Μανωλόπουλος & Αντζου-Αγγουριδάκη, n.d.; Rahman, 2006).

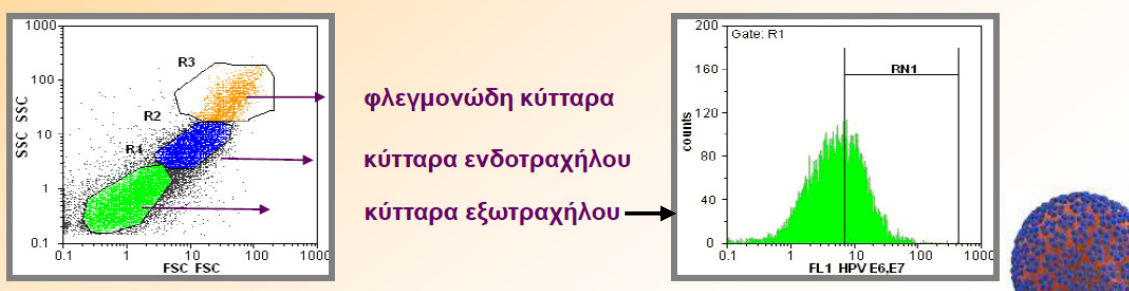
Από τη μέτρηση και την ανάλυση της πρόσθιας και πλάγιας σκέδασης του φωτός μπορεί να πραγματοποιηθεί διαχωρισμός (gating) των κυττάρων του δείγματος (Εικόνα 3.8). Στην προκειμένη περίπτωση τα κύτταρα χωρίζονται σε κύτταρα εξωτραχήλου, κύτταρα ενδοτραχήλου και σε πολυμορφοπύρρηνα (φλεγμονώδη) κύτταρα, με τα εξωτραχηλικά να είναι τα υπό μελέτη κύτταρα για την έκφραση E6/E7 mRNA. Στην περίπτωση που σε εξωτραχηλικά κύτταρα έχουν δημιουργηθεί υβρίδια με τους φθορίζοντες HPV ανιχνευτές, τότε, με τη διέγερση τους από το φως του laser, θα παραχθεί φθορίζουσα ακτινοβολία (η οποία μετράται με κατάλληλο εξοπλισμό της διάταξης της δοκιμασίας). Η ένταση του παραγόμενου φθορισμού ανταποκρίνεται στα επίπεδα E6/E7 mRNA των φθορίζοντων κυττάρων. Επομένως, μετρώντας τον παραγόμενο φθορισμό μπορεί να υπολογισθεί το ποσοστό των φθορίζοντων κυττάρων τα οποία υπερεκφράζουν mRNA των ογκοπρωτεϊνών E6 και E7. Υιοθετώντας μια τιμή κατωφλίου για το ποσοστό αυτό, πραγματοποιείται η κατάταξη του δείγματος σε θετικό ή αρνητικό. Το τυπικό κατώφλι για ένα θετικό αποτέλεσμα της δοκιμασίας είναι η υπερέκφραση του E6 και E7 mRNA σε τουλάχιστον 2% του συνολικού δείγματος των κυττάρων (IncellDX, 2014). Στην περίπτωση αυτή θεωρείται ότι υπάρχει στο δείγμα υπερέκφραση E6/E7 mRNA και επομένως ο ιός έχει ενσωματωθεί στο ανθρώπινο γονιδίωμα. Η οπτικοποίηση των αποτελεσμάτων γίνεται συνήθως με ένα σημειακό γράφημα κυτταροδιαγράμματος (dot plot), το οποίο αναπαριστά τα χαρακτηριστικά της πρόσθιας και πλάγιας σκέδασης (FSC/SSC), καθώς και ένα ιστογράμμο φθορισμού. Στην Εικόνα 3.8 απεικονίζονται τα dot plots και τα ιστογράμματα έκφρασης E6/E7 mRNA για ένα αρνητικό και ένα θετικό δείγμα. (Κοτταρίδη, n.d.; Coquillard *et al.*, 2011; Narimatsu & Patterson, 2005; Spathis *et al.*, 2012).

Η διαγνωστική δοκιμασία HPV E6/E7 mRNA Flow-FISH είναι σχετικά σύντομη, ενώ για την εφαρμογή της απαιτείται μόλις 1 ml εναιωρήματος κυττάρων από κυτταρολογία υγρής φάσης. Σε σύγκριση με άλλες τεχνικές ανίχνευσης HPV E6/E7 mRNA, η συγκεκριμένη δοκιμασία παρουσιάζει ένα βασικό πλεονέκτημα: διατηρεί τα κύτταρα άθικτα καθ' όλη τη διάρκεια της δοκιμαστικής διαδικασίας και ανιχνεύει την υπερέκφραση του E6/E7 mRNA εντός των άθικτων κυττάρων (ενδοκυττάρια mRNA). Με τον τρόπο αυτό υπολογίζεται το ποσοστό των κυττάρων που υπερεκφράζουν E6/E7 mRNA, επομένως προσδιορίζεται ποσοτικά η έκφραση αυτή. Το γεγονός αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία σύμφωνα με τους Coquillard *et al.* (2011), το ποσοστό των κυττάρων που υπερεκφράζουν E6/E7 mRNA φαίνεται να σχετίζεται με τη σοβαρότητα της βλάβης. Σε αντίθεση λοιπόν με άλλες τεχνικές ανίχνευσης HPV E6/E7 mRNA, η συγκεκριμένη μέθοδος παρέχει μια ένδειξη της σοβαρότητας της αλλοίωσης. Με τη δοκιμασία αυτή μετράται τελικά η ενεργότητα των ογκοπρωτεϊνών, που είναι και το πραγματικό μέτρο εκτίμησης της ανάπτυξης καρκινογόνων αλλαγών. Το βασικό μειονέκτημα της μεθόδου σε σχέση με άλλες σχετικές τεχνικές (όπως π.χ. με τη NASBA) είναι πως δεν επιτρέπει την ταυτοποίηση των τύπων του ιού που είναι υπεύθυνοι για την υπερέκφραση του HPV E6/E7 mRNA (Κοτταρίδη, n.d.; Coquillard *et al.*, 2011; IncellDX, 2014).

**Δείγμα «εντός φυσιολογικών ορίων» - ποσοστό φθορίζοντων κυττάρων 0,5%  
αρνητικό για υπερέκφραση mRNA E6 και E7**



**Δείγμα «LgSIL/CINI» - ποσοστό φθορίζοντων κυττάρων 23%  
θετικό για υπερέκφραση mRNA E6 και E7**



**Εικόνα 3.8** Αποτελέσματα της δοκιμασίας HPV E6/E7 mRNA Flow-FISH για ένα δείγμα με αρνητική κυτταρολογία (πάνω) και ένα δείγμα με LSIL/CINI (κάτω). Οι εικόνες στα αριστερά είναι τα dot plots (FSC/SSC) διαγράμματα των δειγμάτων, ενώ απεικονίζεται σε αυτές ο διαχωρισμός (gating) των κυττάρων που πραγματοποιείται από την ανάλυση της πρόσθιας (FSC) και πλάγιας (SSC) σκέδασης. Οι εικόνες στα δεξιά απεικονίζουν, για κάθε δείγμα, το ιστόγραμμα έκφρασης E6/E7 mRNA των κυττάρων εξωτραχήλου. Το δείγμα με αρνητική κυτταρολογία (πάνω) είναι αρνητικό για υπερέκφραση mRNA E6/E7 καθώς παρουσιάζει ποσοστό φθορίζοντων κυττάρων <2%, ενώ το δείγμα LSIL/CINI (κάτω) είναι θετικό για υπερέκφραση mRNA E6/E7 καθώς παρουσιάζει ποσοστό φθορίζοντων κυττάρων >2% (Κοτταρίδη, n.d.)

### 3.6 Άλλοι Βιοδείκτες

Οι σχετιζόμενοι με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας βιοδείκτες βασίζονται σε διάφορες κατευθύνσεις έρευνας, με τις σημαντικότερες από αυτές να είναι οι παρακάτω (Cuschieri & Wentzensen, 2008; Sahasrabudde, Luhn, & Wentzensen, 2011):

- α) ανίχνευση ιϊκής ογκογονικής δραστηριότητας μέσω της ανίχνευσης/μέτρησης των E6 και E7 mRNA μεταγραφών (υπερέκφραση HPV E6/E7 mRNA),
- β) ανίχνευση μεταβολών του τρόπου μεθυλίωσης διαφόρων γονιδίων (επιγενετικές αλλαγές),
- γ) ανίχνευση μεταβολών του γονιδιώματος του ιού (π.χ. ενσωμάτωση του ιού) και του γονιδιώματος του ξενιστή (π.χ. χρωμοσωμική αστάθεια), και
- δ) ανίχνευση κυτταρικών πρωτεϊνών που υπερεκφράζονται σε μεταπλαστικά, λόγω HPV, κύτταρα (π.χ. υπερέκφραση p16<sup>INK4A</sup>).

Αν και οι βιοδείκτες των κατηγοριών (β) και (γ) βασίζονται σε αποδείξεις της ορθότητας της ιδέας, εντούτοις βρίσκονται ακόμα σε ερευνητικό στάδιο. Πολύ λίγες μελέτες έχουν δημοσιευθεί σχετικά με την εφαρμογή τους σε σημαντικό μέγεθος κλινικά δείγματα και ακόμα λιγότερες σχετικά με την απόδοσή τους συγκριτικά με ευρέως χρησιμοποιούμενες τεχνικές όπως το HPV DNA testing και το HPV E6/E7 mRNA testing. Η περισσότερη έρευνα και ανάπτυξη βιοδεικτών για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας έχει γίνει στις κατευθύνσεις των κατηγοριών (α) και (δ). Σε αυτές τις κατευθύνσεις υπάρχουν διαθέσιμες τυποποιημένες εμπορικές διαγνωστικές δοκιμασίες, οι οποίες έχουν διερευνηθεί εκτενώς σε πολλές κλινικές μελέτες. Όσον αφορά στην ανίχνευση της ογκογονικής δραστηριότητας μέσω της ανίχνευσης/μέτρησης των E6 και E7 mRNA μεταγραφών, οι πλέον διαδεδομένες τεχνικές παρουσιάστηκαν αναλυτικά στην προηγούμενη ενότητα. Όσον αφορά στην ανίχνευση κυτταρικών πρωτεϊνών που υπερεκφράζονται σε μεταπλαστικά, λόγω HPV, κύτταρα, η πλέον διαδεδομένη και εμπειριστατωμένη μέθοδος είναι η ανοσοκυτταροχημική ανίχνευση της υπερέκφρασης του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p16<sup>INK4A</sup>.

### 3.6.1 p16<sup>INK4A</sup>

Ο πλέον χρησιμοποιούμενος και αξιολογημένος βιοδείκτης σχετικά με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας είναι ο p16<sup>INK4a</sup>, ένας αναστολέας κυκλινοεξαρτώμενης κινάσης ο οποίος είναι σημαντικά υπερεκφρασμένος σε προκαρκινικούς και καρκινικούς ιστούς.

Οι κύριες δράσεις των ογκογονιδίων E6 και E7 του ιού HPV είναι η αποικοδόμηση της p53 (από το E6) με συνέπεια την κατάργηση της απόπτωσης, καθώς και η απελευθέρωση του μεταγραφικού παράγοντα E2F από την pRb που οδηγεί σε συνεχή ενεργοποίηση του κυτταρικού κύκλου (από το E7). Φυσιολογικά, η ενεργοποίηση του E2F προκαλείται από τη φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης Rb. Αυτή η οδός ρυθμίζεται αυστηρά από ένα σύνολο εξαρτώμενων από την κυκλίνη αναστολέων κινάσης (αναστολείς κυκλινοεξαρτώμενης κινάσης), μεταξύ των οποίων και το ογκοκατασταλτικό γονίδιο p16<sup>INK4a</sup>. Οι αναστολείς αυτοί ρυθμίζουν την οδό Rb-E2F δεσμεύοντας τα ένζυμα που φωσφορυλιώνουν pRB (κυκλινοεξαρτώμενες κινάσες). Σε κύτταρα με ενεργή HPV λοίμωξη, η ρύθμιση της οδού Rb-E2F διαταράσσεται από το E7· το E7 διακόπτει τη δέσμευση της pRb με το E2F και ενεργοποιεί τον ανεξέλεγκτο κυτταρικό κύκλο, με συνέπεια τη μαζική απελευθέρωση p16. Εφόσον όμως η εξαρτώμενη από το E7 απελευθέρωση του E2F δεν εξαρτάται από τη φωσφορυλίωση, η ενεργοποίηση του p16 δεν έχει καμία επίδραση στον ενεργοποιημένο κυτταρικό κύκλο. Ως αποτέλεσμα, η p16 υπερεκφράζεται έντονα και συσσωρεύεται στα κύτταρα. Η υπερέκφραση της p16 εμφανίζεται στη μεγάλη πλειοψηφία των υψηλόβαθμων προκαρκινικών αλλοιώσεων και σχεδόν σε όλα τα καρκινώματα του τραχήλου της μήτρας, ενώ στον φυσιολογικό ιστό, η έκφραση p16 βρίσκεται σπανίως. Η ανίχνευση της υπερέκφρασης της πρωτεΐνης p16 πραγματοποιείται με ανοσοκυτταροχημική σήμανση

(χρώση) κυττάρων από κυτταρολογία υγρής φάσης ή με ανοσοϊστοχημική σήμανση (χρώση) δειγμάτων ιστού (Cuschieri & Wentzensen, 2008).

Αρκετές ιδιότητες της p16 κάνουν αυτή την πρωτεΐνη έναν πολλά υποσχόμενο βιοδείκτη για καρκίνους που σχετίζονται με τον HPV. Η έκφραση της p16 συνδέεται άμεσα με την ογκογόνο δράση του ιού, καθώς η συνεχής έκφραση του E7 είναι απαραίτητη για τη διατήρηση ενός κακοήθους φαινοτύπου στην αλλοίωση που σχετίζεται με τον HPV. Η έκφραση της p16 φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από τον τύπο του HPV που προκαλεί την ογκογόνο δράση, αποφεύγοντας έτσι την ανάγκη ταυτοποίησης των τύπων του ιού. Επίσης, σε αντίθεση με άλλους κλασικούς καρκινικούς δείκτες, όπως οι Ki-67 και MYC, η p16 δεν συσχετίζεται με πολλαπλασιασμό κυττάρων, αλλά περισσότερο με τη διακοπή του φυσιολογικού κυτταρικού κύκλου (Cuschieri & Wentzensen, 2008).

Ο συγκεκριμένος βιοδείκτης έχει χρησιμοποιηθεί και αξιολογηθεί σε διάφορες μελέτες, τόσο ως αποκλειστική δοκιμασία ελέγχου όσο και ως βοηθητικό εργαλείο της κυτταρολογίας και του HPV DNA testing (Tsoumprou *et al.*, 2009). Ο ρόλος της ανοσοκυτταροχημικής ανίχνευσης της υπερέκφρασης της p16<sup>INK4A</sup> ως εξέταση πληθυσμιακού ελέγχου ή εξέταση διαλογής περιστατικών με θετικά αποτελέσματα εξετάσεων έχει διερευνηθεί από διάφορους ερευνητές. Σύμφωνα με τη μετά-ανάλυση των Tsoumprou *et al.* (2009) και την ανασκόπηση των Cuschieri & Wentzensen (2008), αν και υπάρχουν καλά αποδεικτικά στοιχεία ότι η κυτταρολογική ανοσοχρωματοποίηση p16<sup>INK4a</sup> συσχετίζεται με τη σοβαρότητα των κυτταρολογικών/ιστολογικών αλλοιώσεων, η αναπαραγωγικότητα της απόδοσης της μεθόδου είναι περιορισμένη λόγω της ανεπάρκειας τυποποίησης της ερμηνείας της ανοσοχρώσης. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι υφίσταται σημαντική ετερογένεια στις μεθόδους που χρησιμοποιούνται για τον ορισμό της θετικότητας του p16<sup>INK4a</sup> στην κυτταρολογική εφαρμογή της δοκιμασίας, συμπεριλαμβανομένων ποσοτικών και μορφολογικών προσεγγίσεων. Προκειμένου να ξεπεραστεί το πρόβλημα αυτό, πρόσφατα εισήχθη ο συνδυασμός των δεικτών p16 και Ki-67 (κυτταρολογία με διπλή ανοσοχρώση p16/Ki-67), με σκοπό την απλοποίηση και τυποποίηση της αξιολόγησης της ανοσοχρώσης (Ikenberg *et al.*, 2013). Η λειτουργία της μεθόδου αυτής βασίζεται στην ταυτόχρονη ανίχνευση της έκφρασης του p16 και του Ki-67 στο ίδιο κύτταρο ως ενδεικτικό της διαταραχής του κυτταρικού κύκλου, αφού σε κανονικά κύτταρα οι εκφράσεις των p16 και Ki-67 είναι αμοιβαίως αποκλειόμενες.

Πέρα από το ανωτέρω βασικό μειονέκτημα της μεθόδου, είναι γενικά αποδεκτό πως ο συγκεκριμένος βιοδείκτης είναι ιδιαίτερα χρήσιμος στη διαλογή γυναικών με χαμηλού βαθμού βλάβες στην κυτταρολογία. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει πως χαμηλού βαθμού βλάβες θετικές στον p16 έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής σε σχέση με βλάβες που είναι αρνητικές στον βιοδείκτη. Αυτό δείχνει πως ο p16 θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης για τον διαχωρισμό των βλαβών με υψηλό κίνδυνο υποτροπής από αυτές που έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα υποστροφής (Nasioutziki *et al.*, 2011; Wentzensen & von Knebel Doeberitz, 2007).

### 3.6.2 Καινοτόμοι – Ερευνητικοί Βιοδείκτες και Τεχνικές

Πέρα από τον p16<sup>INK4a</sup>, άλλοι κυτταρικοί βιοδείκτες, όπως οι CK13 και CK14, MCM5, CDC6, Survivin και CEA, έχουν επίσης αξιολογηθεί σε διάφορα στάδια ανάπτυξής τους. Ωστόσο, οι περισσότερες σχετικές μελέτες χαρακτηρίζονται από σημαντική ανομοιομορφία ως προς τα χρησιμοποιούμενα κατώφλια θετικοποίησης, καθώς και από περιορισμένα μεγέθη δειγμάτων. Όσον αφορά άλλους υίκους βιοδείκτες, όπως η HPV L1 καψιδική πρωτεΐνη και η ανίχνευση της ογκοπρωτεΐνης E6, αυτοί έχουν χρησιμοποιηθεί σε μικρό αριθμό μελετών και απαιτείται η περαιτέρω διερεύνησή τους προκειμένου να αποσαφηνιστεί η αξία και χρησιμότητά τους (Sahasrabudde *et al.*, 2011).

Ανάμεσα στους καινοτόμους βιοδείκτες των οποίων εξετάζεται η περαιτέρω χρήση τους είναι οι επιγενετικοί δείκτες οι οποίοι σχετίζονται με τη μεθυλίωση του DNA, λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός πως η μεθυλίωση θέσεων CpG εντός του γονιδιώματος συμβαίνει σε διάφορα στάδια κατά την καρκινογένεση (Esteller, 2008). Ενώ οι καρκίνοι είναι συχνά υπομεθυλωμένοι σε επαναλαμβανόμενες περιοχές του DNA, οι περιοχές προαγωγών των ογκοκατασταλτικών γονιδίων μπορεί να γίνουν υπερμεθυλωμένες, οδηγώντας συχνά σε μειωμένη έκφραση σημαντικών ρυθμιστικών πρωτεϊνών. Δεδομένου ότι αφενός η μεθυλίωση του DNA είναι ένας σταθερός αναλύτης που μπορεί να ανιχνευθεί σε πολλά βιοστοιχεία και αφετέρου οι αλλαγές στα πρότυπα μεθυλίωσης που εμφανίζονται νωρίς στην καρκινογένεση συχνά διατηρούνται σε διηθητικούς όγκους, οι επιγενετικοί δείκτες οι οποίοι βασίζονται στη μεθυλίωση του DNA αντιπροσωπεύουν δυνητικά κλινικά χρήσιμους βιοδείκτες. Στην κατεύθυνση αυτή, οι επιγενετικοί δείκτες βασίζονται στη μελέτη της κατάστασης της μεθυλίωσης ορισμένων γονιδίων. Πρόσφατη επισκόπηση έχει προσμετρήσει 68 διαφορετικά τέτοια γονίδια, με ιδιαίτερα όμως ευρύ φάσμα αναφερόμενης ευαισθησίας και ειδικότητας (Sahasrabudde *et al.*, 2011; Wentzensen *et al.*, 2009).

Επιπρόσθετα, διάφορες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στην ανίχνευση χρωμοσωμικών ανωμαλιών ως δείκτη της διαδικασίας καρκινογένεσης, καθώς έχει δειχθεί πως σε δείγματα καρκινωμάτων τραχήλου της μήτρας διάφορες χρωμοσωμικές περιοχές χάνονται και άλλες ενισχύονται, με συνηθέστερη ανωμαλία σχετιζόμενη με την καρκινογένεση αυτή της ενίσχυσης του γονιδίου TERC στο χρωμόσωμα 3q (Wentzensen & von Knebel Doeberitz, 2007). Ακόμα μια κατηγορία βιοδεικτών στην οποία επικεντρώνεται η έρευνα για το συσχετισμό τους με την ανάπτυξη καρκίνου είναι τα microRNAs (miRNAs), τα οποία είναι μικρά (μήκους 19-24 νουκλεοτιδίων) μη κωδικοποιημένα τμήματα RNA που διαδραματίζουν ρυθμιστικό ρόλο σε διάφορες κυτταρικές διαδικασίες. Ανωμαλίες στα πρότυπα έκφρασης διαφόρων miRNAs έχουν παρατηρηθεί σε ένα πλήθος καρκίνων, με αποτέλεσμα να έχει προταθεί πως οι αλλαγές αυτές μπορεί να έχουν προγνωστική αξία και σε άλλους καρκίνους (Cortez *et al.*, 2010). Σε διάφορες μελέτες έχουν αναφερθεί miRNAs τα οποία παρουσιάζουν είτε αυξημένη (miR-21, miR-127 και miR-199a) είτε μειωμένη (miR-143, miR214, miR-218 και miR-34a) έκφραση σε δείγματα καρκίνου του τραχήλου

της μήτρας σε σύγκριση με φυσιολογικό ιστό, γεγονός που υποδεικνύει ότι τα miRNAs έχουν ρόλο στην τραχηλική καρκινογένεση (Lee *et al.*, 2008). Επιπλέον, ο τομέας της πρωτεομικής, ο οποίος ασχολείται με την ταυτοποίηση διαφορικής έκφρασης πρωτεϊνών, αποτελεί ένα πρόσφατο δυναμικό ερευνητικό πεδίο. Η έρευνα ειδικότερα στο πεδίο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας έγκειται στη σύγκριση εκφράσεων πρωτεϊνών σε καρκινικά δείγματα με αντίστοιχα δείγματα αναφοράς (Sahasrabudde *et al.*, 2011).

Για περισσότερες πληροφορίες και λεπτομέρειες σχετικά με καινοτόμους και ερευνητικούς βιοδείκτες για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, ο ενδιαφερόμενος αναγνώστης παραπέμπεται στις ανασκοπήσεις των (Sahasrabudde *et al.*, 2011; Wentzensen & von Knebel Doeberitz, 2007).

Τέλος, μια από τις πλέον καινοτόμες τεχνικές που έχουν προσφάτως αναπτυχθεί και διερευνηθεί είναι η βιοφασματοσκοπική ανάλυση κολποτραχηλικών επιχρισμάτων. Σύμφωνα με τη μελέτη των Gajjar *et al.* (2014), η φασματοσκοπική ATR-FTIR ανάλυση δειγμάτων κυτταρολογίας υγρής φάσης εντοπίζει την παρουσία υποκείμενης ασθένειας με περισσότερη ακρίβεια συγκριτικά με την κυτταρολογία. Ως εκ τούτου, η τεχνική αυτή μπορεί να αποτελέσει ένα σημαντικό εργαλείο για τη μείωση της υποκειμενικότητας στην αξιολόγηση κολποτραχηλικών επιχρισμάτων, τον περιορισμό των αδυναμιών της κυτταρολογίας, και εν τέλει τη βελτίωση της διάγνωσης.

### **3.7 Εμπορικά Διαθέσιμες Δοκιμασίες Ανίχνευσης και Γονοτύπωσης του HPV**

Την τελευταία 20ετία έχουν αναπτυχθεί ποικίλες εμπορικά διαθέσιμες δοκιμασίες ανίχνευσης και γονοτύπωσης του ιού HPV, οι οποίες βασίζονται, ως επί το πλείστον, στις μοριακές τεχνικές ανίχνευσης HPV DNA και HPV E6/E7 mRNA που παρουσιάστηκαν στις προηγούμενες ενότητες. Ειδικά την τελευταία 10ετία, ο HPV αποτελεί τον περισσότερο ενδιαφέροντα μικροβιολογικό στόχο για τις εταιρείες μοριακής διαγνωστικής. Χαρακτηριστικό του ενδιαφέροντος αυτού είναι το γεγονός ότι σήμερα υπάρχουν διαθέσιμες τουλάχιστον 193 διαφορετικές (ως προς την εμπορική τους μορφή) εμπορικές HPV δοκιμασίες (HPV tests) και τουλάχιστον 127 παραλλαγές αυτών (Poljak *et al.*, 2016). Είναι αξιοσημείωτο πως από το 2012 έως το 2016 υπήρξε μια αύξηση της τάξης του 54% στο πλήθος των εμπορικά διαθέσιμων δοκιμασιών σχετικών με τον HPV (Poljak *et al.*, 2012, 2016). Ωστόσο, μόνο ένα μικρό υποσύνολο των δοκιμασιών αυτών έχει τεκμηριωμένη κλινική απόδοση, ενώ πολύ λίγα είναι τα εμπορικά HPV tests που πληρούν τα κριτήρια για χρήση τους στον πρωταρχικό πληθυσμιακό έλεγχο (Arbyn *et al.*, 2015), και ακόμα λιγότερα είναι αυτά που έχουν πάρει έγκριση για κλινική εφαρμογή από τον Αμερικάνικο Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) (Poljak *et al.*, 2016). Σύμφωνα με τη μελέτη των Poljak *et*



*al.* (2012), για περισσότερο από το 75% των HPV tests που κυκλοφορούσαν στην αγορά το 2012, δεν υπήρχε ούτε μια δημοσίευση στην επιστημονική βιβλιογραφία. Στην αντίστοιχη μελέτη των Poljak *et al.* (2016) όπου καταγράφονται τα νεότερα δεδομένα, αναφέρεται πως τουλάχιστον μια δημοσίευση βρέθηκε για το 57% των εμπορικά διαθέσιμων τεστ, ενώ μόνο για το 35% υπήρχε τεκμηριωμένη αξιολόγηση της απόδοσης τους. Από το σύνολο των διαθέσιμων HPV δοκιμασιών, μόνο πέντε έχουν πάρει έγκριση για κλινική εφαρμογή από τον FDA: το HC2 HPV DNA test, το Cervista HPV HR test, το Cervista HPV 16/18 test, το cobas HPV test και το APTIMA HPV assay (Poljak *et al.*, 2016).

Τα ανωτέρω δεδομένα δείχνουν πως η αγορά των HPV δοκιμασιών είναι μια από τις λιγότερο ρυθμισμένες και ελεγχόμενες σε παγκόσμιο επίπεδο. Αν και το μεγαλύτερο μέρος των εμπορικών δοκιμασιών βασίζεται στις βασικές τεχνικές ανίχνευσης και τυποποίησης του ιού (τεχνικές ενίσχυσης νουκλεϊκών οξέων (στόχων) και τεχνικές υβριδισμού), εν τούτοις τα HPV tests που δεν έχουν επικυρωθεί και δεν διαθέτουν απόδειξη αξιοπιστίας, αναπαραγωγιμότητας και ακρίβειας δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη. Είναι σημαντικό η όλη διαδικασία της δοκιμής για HPV να υπόκειται σε συνεχή και αυστηρή διασφάλιση της ποιότητας, προκειμένου να αποφευχθούν δυνητικά επιβλαβείς πρακτικές. Οι κατασκευαστές εμπορικών εξετάσεων για τον HPV θα πρέπει να καταβάλουν μεγαλύτερη προσπάθεια για την αναλυτική αξιολόγηση των παρόντων και μελλοντικών προϊόντων τους, χρησιμοποιώντας διεθνή πρότυπα και κλινικές δοκιμές. Για να βοηθήσει στην αναλυτική επικύρωση, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας αναπτύσσει διεθνή πρότυπα σχετικά με την ανίχνευση και τυποποίηση του HPV, και σχεδιάζει την ανάπτυξη εξωτερικών πάνελ ελέγχου ποιότητας ειδικά σχεδιασμένων για την αξιολόγηση της απόδοσης των HPV δοκιμασιών (Poljak *et al.*, 2012, 2016).

Στον Πίνακα 3.1 καταγράφονται ενδεικτικά οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες και περισσότερο αξιολογημένες εμπορικές δοκιμασίες που εφαρμόζονται σήμερα για την ανίχνευση και τυποποίηση του ιού HPV, μαζί με τα χαρακτηριστικά τους. Από τις δοκιμασίες αυτές, για το ειδικό μέρος της παρούσας διατριβής (βλ. Κεφάλαιο 5), χρησιμοποιήθηκαν ένα HPV DNA test με πλήρη γονοτύπωση (CLART<sup>®</sup> HPV 2 - Papillomavirus Clinical Arrays) και δύο HR-HPV E6/E7 mRNA tests (NucliSens EasyQ<sup>®</sup> HPV test και HPV OncoTect<sup>™</sup> E6/E7 mRNA kit).

Περισσότερα σχετικά με τις εμπορικά διαθέσιμες HPV δοκιμασίες, ο ενδιαφερόμενος αναγνώστης παραπέμπεται στις ακόλουθες δημοσιεύσεις: (Arbyn *et al.*, 2015; Poljak *et al.*, 2012, 2016; Poljak & Kocjan, 2010).

**Πίνακας 3.1** Οι πιο διαδεδομένες και ευρέως χρησιμοποιούμενες εμπορικές δοκιμασίες για την ανίχνευση και γονοτύπωση του HPV

Κατηγορία	Εμπορική Δοκιμασία	Χαρακτηριστικά
<b>HR-HPV DNA tests με μόνο ποιοτική ανίχνευση υψηλού κινδύνου HPV τύπων (aggregate)</b>	Hybrid Capture <sup>®</sup> 2 (HC2) HPV DNA test (Qiagen, USA)	- Τεχνική: Ενίσχυση Σήματος - Ποιοτική ανίχνευση 13 HR + 5 LR HPV τύπων - FDA-approved (2003)
	EIA kit HPV GP HR PCR-based consensus GP5+/6+ primers test (Diassay, Netherlands)	- Τεχνική: PCR + υβριδισμός - Ποιοτική ανίχνευση 14 HR-HPV τύπων
	Cervista <sup>®</sup> HPV HR Test (Hologic, USA)	- Τεχνική: Ενίσχυση Σήματος - Ποιοτική ανίχνευση 14 HR-HPV τύπων - FDA-approved (2009)
	careHPV <sup>™</sup> Test (Qiagen, USA)	- Τεχνική: Ενίσχυση Σήματος - Ποιοτική ανίχνευση 14 HR-HPV τύπων
<b>HR-HPV DNA tests με περιορισμένη ή μερική γονοτύπωση (limited/partial genotyping)</b>	cobas <sup>®</sup> 4800 HPV test (Roche Molecular Diagnostics, USA)	- Τεχνική: Multiplex real-time PCR - Ποιοτική ανίχνευση 14 HR-HPV τύπων - Ξεχωριστή γονοτύπωση HPV 16 και 18 - FDA-approved (2011)
	Abbott RealTime High Risk HPV test (Abbott, USA)	- Τεχνική: Multiplex real-time PCR - Ποιοτική ανίχνευση 14 HR-HPV τύπων - Ξεχωριστή γονοτύπωση HPV 16 και 18
	Cervista HPV 16/18 Assay (Hologic, USA)	- Αποτελεί reflex test του Cervista <sup>®</sup> HPV HR Test για τη γονοτύπωση HPV 16, 18 - FDA-approved (2009)
<b>HPV DNA tests με πλήρη γονοτύπωση (full genotyping)</b>	Linear Array <sup>®</sup> HPV Genotyping Test (Roche Molecular Diagnostics, USA)	- Τεχνική: PCR + ανάστροφος υβριδισμός - Γονοτύπωση 37 HR+LR HPV τύπων
	INNO-LiPA HPV Genotyping Extra (Innogenetics, Belgium – Fujirebio, Japan)	- Τεχνική: PCR + ανάστροφος υβριδισμός - Γονοτύπωση 28 HR+LR HPV τύπων
	PapilloCheck <sup>®</sup> HPV-Screening Test (Greiner Bio-One, Germany)	- Τεχνική: HPV DNA Μικροσυστοιχίες - Γονοτύπωση 24 HR+LR HPV τύπων
	CLART <sup>®</sup> HPV 2 - Papillomavirus Clinical Arrays (Genomica, Spain)	- Τεχνική: HPV DNA Μικροσυστοιχίες - Γονοτύπωση 35 HR+LR HPV τύπων
<b>HR-HPV E6/E7 mRNA tests</b>	APTIMA <sup>®</sup> HPV Assay APTIMA <sup>®</sup> HPV 16-18/45 Genotype Assay (reflex test) (Hologic, USA)	- Τεχνική: Ενίσχυση στόχου με TMA - Ποιοτική ανίχνευση E6/E7 mRNA 14 HR-HPV τύπων - Ξεχωριστή mRNA γονοτύπωση HPV 16 και 18 ή 45 με χρήση του reflex test - FDA-approved (2011)
	NucliSens EasyQ <sup>®</sup> HPV test (Biomerieux, France) / PreTect <sup>™</sup> HPV Proofer (NorChip, Norway)	- Τεχνική: NASBA - Ανίχνευση και τυποποίηση E6/E7mRNA των τύπων HPV 16, 18, 31, 33 και 45
	HPV OncoTect <sup>™</sup> E6/E7 mRNA kit (IncellDx, USA)	- Τεχνική: Flow-FISH (κυτταρομετρία ροής) - Ποιοτική ανίχνευση E6/E7 mRNA όλων των τύπων υψηλού κινδύνου

\* HR: High Risk, LR: Low Risk

### **3.8 Ανασκόπηση της Απόδοσης των Διαγνωστικών Εξετάσεων Προληπτικού Ελέγχου για τον Καρκίνο του Τραχήλου της Μήτρας**

Λαμβάνοντας υπόψη το πλήθος των σχετικών μελετών, η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση δεν αποσκοπεί σε μια εξαντλητική παρουσίαση όλων των μελετών που σχετίζονται με την απόδοση των διαφόρων τεχνικών και μεθόδων που χρησιμοποιούνται στον προληπτικό έλεγχο για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, αλλά επικεντρώθηκε στις πιο σημαντικές μελέτες που έχουν δημοσιευθεί την τελευταία 20ετία. Το ζητούμενο είναι μέσω αυτής της ανασκόπησης να δημιουργηθεί μια βάση αναφοράς της απόδοσης προτεινόμενων μεθοδολογικών προσεγγίσεων (μέσω του εντοπισμού των ευρών σχετικών μέτρων απόδοσης σε επίπεδο συνόλου μελετών), προσδιορίζοντας έτσι μειονεκτήματα και ελλείψεις της κάθε μεθόδου, αναδεικνύοντας αποδοτικά κατά περίπτωση σχήματα και οδηγώντας στην κατανόηση των σύγχρονων απαιτήσεων διαχείρισης της νόσου.

Λόγω του μεγάλου πλήθους και των διαφορετικών χαρακτηριστικών των σχετικών μελετών, για την πληρέστερη απεικόνιση των αποτελεσμάτων της ανασκόπησης, αυτά παρουσιάζονται συνοπτικά σε πίνακες που παρατίθενται στο τέλος του παρόντος κεφαλαίου. Στους πίνακες αυτούς καταγράφονται, αφενός η απόδοση των υπό μελέτη μεθόδων με όρους ευαισθησίας, ειδικότητας και θετικής προγνωστικής αξίας (PPV) (βλ. Παράρτημα Α), αφετέρου τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των μελετών, για την πληρέστερη κατανόησή τους, την ευκολότερη ανάγνωση των πινάκων αλλά και τη συγκριτική τους θεώρηση. Στα χαρακτηριστικά αυτά συμπεριλαμβάνονται ο σκοπός της μελέτης (ή της μετα-ανάλυσης), τα βασικά μεγέθη του δείγματος (πλήθος, χώρα, ηλικίες) αλλά και το πλαίσιο διενέργειας των δοκιμασιών (διαγνωστικό πλαίσιο, σχήμα-μεθοδολογία υλοποίησης κ.λπ.). Στις αμέσως επόμενες ενότητες παρουσιάζονται αναλυτικά ορισμένες εκ των σημαντικότερων μελετών και μετα-αναλύσεων που αφορούν στην απόδοση των διαφόρων διαγνωστικών δοκιμασιών, τόσο μεμονωμένα όσο και συνδυαστικά.

#### **3.8.1 Μελέτες σχετικά με την Απόδοση της Κυτταρολογίας (Συμβατικής και Υγρής Φάσης)**

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, το Παπ τεστ αποτελεί τη δοκιμασία προληπτικού ελέγχου με τη μεγαλύτερη περίοδο εφαρμογής και τις περισσότερες κλινικές δοκιμές. Μόνο στην Αμερική χρησιμοποιείται τουλάχιστον για 40 έτη και ευθύνεται για τη μείωση των θανάτων εξαιτίας του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στο διάστημα αυτό κατά περισσότερο από 50%. Το χρονικό διάστημα αυτό έχουν παρουσιαστεί στη διεθνή βιβλιογραφία εκατοντάδες μελέτες σχετικά με την απόδοση της μεθόδου στον προληπτικό

πληθυσμιακό έλεγχο. Το γενικό συμπέρασμα των μελετών είναι πως αν και η μέθοδος αποτελεί τα τελευταία 40 έτη το πλέον αξιολόγο μέσο στην πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, εντούτοις παρουσιάζει χαμηλή ευαισθησία. Σύμφωνα με τη συστηματική ανασκόπηση των Nanda *et al.* (2000), η ευαισθησία της μεθόδου κυμαίνεται από 30% έως 87% και η ειδικότητα της από 86% έως 100%. Παρά ταύτα, το Παπ τεστ θεωρείται ακόμα και σήμερα η βασική εξέταση πληθυσμιακού προληπτικού ελέγχου για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Για τον λόγο αυτό, σχεδόν στο σύνολο των μελετών που αφορούν σε νέες τεχνικές πραγματοποιείται σύγκριση με την κυτταρολογία. Ως εκ τούτου, στην παρούσα υποενότητα δεν πραγματοποιείται παρουσίαση της αναλυτικής απόδοσης της μεθόδου· αυτή προκύπτει στη συνέχεια από τις μελέτες που αφορούν στις μοριακές τεχνικές και στους βιοδείκτες, στις οποίες παρουσιάζεται παράλληλα με την απόδοση των υπό μελέτη μεθόδων και η απόδοση της κυτταρολογίας (για συγκριτικούς και όχι μόνο λόγους). Στη συνέχεια της παρούσας υποενότητας παρουσιάζονται ορισμένα συγκριτικά δεδομένα μεταξύ συμβατικής κυτταρολογίας και κυτταρολογίας υγρής φάσης.

Στη βιβλιογραφική μελέτη των Kerkar & Kulkarni (2006), στόχος της οποίας ήταν να αξιολογηθεί η απόδοση της συμβατικής κυτταρολογίας στα πλαίσια του προληπτικού ελέγχου, επισημάνθηκαν διάφορα προβλήματα όσον αφορά στην εφαρμογή της. Ανάμεσά τους ξεχωρίζουν η συχνή ανεπάρκεια του δείγματος (σε ποσοστό 5-10%), το μικρό ποσοστό των κυττάρων που μεταφέρονται στο πλακίδιο (μέχρι 20%), η χαμηλή μέση ευαισθησία της μεθόδου (55-60%), η υποκειμενικότητα και δυσκολία της ερμηνείας των επιχρισμάτων που μπορεί να οδηγήσει σε ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων της τάξης του 15-20% και ποσοστό ψευδών αρνητικών αποτελεσμάτων της τάξης του 25-50%. Προκειμένου να αντιμετωπιστούν τα ανωτέρω προβλήματα παρουσιάστηκε η κυτταρολογία υγρής φάσης, μέσω της οποίας βελτιώνεται η επάρκεια του δείγματος, διατηρείται το σύνολο των κυττάρων που μεταφέρονται προς εξέταση και διευκολύνεται η αξιολόγηση και ερμηνεία των ευρημάτων (λόγω ομοιόμορφης διαστρωμάτωσης των κυττάρων σε μονοεπίπεδη στοιβάδα). Αποτέλεσμα των ανωτέρω είναι η ταχύτερη μικροσκόπηση και η ορθότερη αξιολόγηση των ευρημάτων (βλ. ενότητα 3.2.2). Παρά τα πρακτικά πλεονεκτήματα της κυτταρολογίας υγρής φάσης σε σχέση με τη συμβατική, η τελευταία συνεχίζει να εφαρμόζεται, κυρίως λόγω χαμηλού κόστους. Στο πλαίσιο αυτό έχουν δημοσιευθεί πολλές μελέτες με στόχο τη σύγκριση των δύο μεθόδων, προκειμένου να διαπιστωθεί εάν τα οφέλη που προσφέρει η κυτταρολογία υγρής φάσης ανταποκρίνονται και σε πραγματική αύξηση της απόδοσης.

Σύμφωνα με τη μετα-ανάλυση των Bernstein, Sanchez-Ramos, & Ndubisi, (2001), η χρήση κυτταρολογίας υγρής φάσης (ThinPrep) βελτιώνει την επάρκεια των δειγμάτων και οδηγεί σε βελτιωμένη διάγνωση των LSIL και HSIL. Ωστόσο, δεν παρουσιάστηκε διαφορά στο ποσοστό των ASCUS που ανιχνεύθηκαν από τις δύο μεθόδους. Σύμφωνα με τη μετα-ανάλυση των Abulafia, Pezzullo, & Sherer, (2003), η κυτταρολογία υγρής φάσης με ThinPrep τείνει να είναι πιο ευαίσθητη και πιο ειδική σε σύγκριση με τη συμβατική για την

ανίχνευση τραχηλικών ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων. Πιο συγκεκριμένα, αν και οι δύο μέθοδοι παρουσιάζουν σύμφωνα αποτελέσματα σε ποσοστό της τάξης του 90%, η κυτταρολογία με ThinPrep παρουσιάζει υψηλότερη συνολική ευαισθησία (76%) και υψηλότερη συνολική ειδικότητα (86%), σε σχέση με τη συμβατική κυτταρολογία η οποία παρουσιάζει συνολική ευαισθησία 68% και ειδικότητα 79%, για την ανίχνευση ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων. Σε αντίθεση με τα ανωτέρω αποτελέσματα, οι Davey *et al.* (2006) αναφέρουν πως σύμφωνα τη μετα-ανάλυση τους, η κυτταρολογία υγρής φάσης δεν φαίνεται να παρουσιάζει σημαντικά καλύτερη απόδοση σε σχέση με τη συμβατική (οι δύο τεχνικές παρουσιάζουν παρόμοια απόδοση). Ωστόσο, η τεχνική της υγρής φάσης παρουσιάζει άλλα πλεονεκτήματα, όπως παραδείγματος χάριν το γεγονός ότι παρέχει τη δυνατότητα για εφαρμογή στο υλικό άλλων διαγνωστικών δοκιμασιών (βλ. ενότητα 3.2.2).

Τέλος, αναφέρεται η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Arbyn *et al.*, (2008b), που αποτελεί μια από τις μεγαλύτερες και πιο εμπειριστατωμένες σχετικές αναλύσεις. Σε αυτή, οι Arbyn *et al.* (2008b) μελέτησαν όλες τις σχετικές εργασίες που δημοσιεύθηκαν από το 1991 έως το 2007 και στις οποίες υπήρχε ιστολογική επαλήθευση από βιοψίες. Το γενικό συμπέρασμα της μετα-ανάλυσης είναι πως η ειδικότητα και η ευαισθησία των μεθόδων δεν διαφέρει σημαντικά.

Πιο συγκεκριμένα, η συγκεντρωμένη απόλυτη ευαισθησία της κυτταρολογίας υγρής φάσης για την ανίχνευση CIN2+ βλαβών βρέθηκε:

- 90.4 % για κατώφλι ASCUS+
- 79.1 % για κατώφλι LSIL+
- 57.1 % για κατώφλι HSIL+

Αντίστοιχα, η συγκεντρωμένη απόλυτη ευαισθησία της συμβατικής κυτταρολογίας για την ανίχνευση CIN2+ βλαβών βρέθηκε:

- 88.2 % για κατώφλι ASCUS+
- 75.6 % για κατώφλι LSIL+
- 55.2 % για κατώφλι HSIL+

Όσον αφορά στην ειδικότητα των μεθόδων, η συγκεντρωμένη απόλυτη ειδικότητα της κυτταρολογίας υγρής φάσης για την ανίχνευση CIN2+ βλαβών βρέθηκε:

- 64.6 % για κατώφλι ASCUS+
- 78.8% για κατώφλι LSIL+
- 97.0% για κατώφλι HSIL+

Αντίστοιχα, η συγκεντρωμένη απόλυτη ειδικότητα της συμβατικής κυτταρολογίας για την ανίχνευση CIN2+ βλαβών βρέθηκε:

- 71.3 % για κατώφλι ASCUS+
- 81.2 % για κατώφλι LSIL+
- 96.7 % για κατώφλι HSIL+

Αν και η κυτταρολογία υγρής φάσης παρουσιάζει υψηλότερη ευαισθησία στην ανίχνευση CIN2+ σε σχέση με τη συμβατική κυτταρολογία (και μικρότερη ειδικότητα λόγω της αυξημένης ευαισθησίας), εν τούτοις οι διαφορές είναι πολύ μικρές και όχι στατιστικά σημαντικές. Παρά ταύτα, σημειώνεται από τους συγγραφείς πως η κυτταρολογία υγρής φάσης παρουσιάζει διάφορα πλεονεκτήματα, όπως η μείωση των ανεπαρκών δειγμάτων, η διευκόλυνση της αξιολόγησης του δείγματος, η μείωση του χρόνου αξιολόγησης του δείγματος, η δυνατότητα να χρησιμοποιηθεί το ίδιο υλικό για τη διενέργεια μοριακών εξετάσεων, καθώς και η δυνατότητα να ελεγχθεί το δείγμα από αυτοματοποιημένα υπολογιστικά συστήματα. Στον αντίποδα, η κυτταρολογία υγρής φάσης έχει υψηλότερο οικονομικό κόστος σε σχέση με τη συμβατική, καθώς απαιτεί για τη διενέργεια της ακριβότερα μηχανήματα και αναλώσιμα, καθώς και περισσότερα λειτουργικά έξοδα.

### **3.8.2 Μελέτες σχετικά με την Απόδοση Μεθόδων Χαμηλού Κόστους (VIA και VILI)**

Η εφαρμογή προγραμμάτων προληπτικού ελέγχου σε περιπτώσεις χαμηλών πόρων και προϋπολογισμού έγκειται στη χρήση εξετάσεων χαμηλού κόστους για άμεση ανίχνευση και θεραπεία των ανωμαλιών. Σήμερα, οι βασικές εξετάσεις χαμηλού κόστους που εφαρμόζονται σε χαμηλών πόρων χώρες και περιοχές είναι η οπτική παρατήρηση (χωρίς κολποσκόπιο) με χρήση διαλύματος οξικού οξέος (Visual Inspection with Acetic acid, VIA) και η οπτική παρατήρηση με χρήση διαλύματος Lugol (Visual Inspection with Lugol's Iodine, VILI) (Sankaranarayanan *et al.*, 2005). Τα βασικά πλεονεκτήματα των μεθόδων αυτών είναι η απλότητα και το χαμηλό κόστος εφαρμογής τους, η γρήγορη εκπαίδευση του προσωπικού για την υλοποίησή τους, καθώς και ότι είναι κατάλληλες για έλεγχο τύπου “screen and treat”, δηλαδή για τον έλεγχο και την άμεση θεραπεία σε περίπτωση εύρεσης αλλοιώσεων. Η απλότητα αυτή των μεθόδων συνοδεύεται ωστόσο συνήθως με μειωμένη απόδοση και κυρίως μειωμένη ειδικότητα (Blumenthal *et al.*, 2005; Sankaranarayanan *et al.*, 2005).

Οι Sarian *et al.* (2005) διερεύνησαν την απόδοση των μεθόδων VIA και VILI σε 4 διαφορετικά κέντρα της Λατινικής Αμερικής (τρία στη Βραζιλία και ένα στην Αργεντινή) στα πλαίσια του προγράμματος Latin AMerican Screening (LAMAS). Στα πλαίσια του προγράμματος αυτού, ένα σύνολο 11834 γυναικών υποβλήθηκε σε οπτική εξέταση με τις μεθόδους VIA και VILI, σε συμβατική κυτταρολογική εξέταση, καθώς και σε HPV DNA testing (HC2). Γυναίκες που είχαν ένα θετικό αποτέλεσμα για οποιαδήποτε από τις ανωτέρω εξετάσεις υποβλήθηκαν σε κολποσκόπηση και βιοψία όπου αυτό κρίθηκε απαραίτητο. Επίσης, για διόρθωση της αβεβαιότητας, ένα ποσοστό του 5% του δείγματος με φυσιολογικά αποτελέσματα Παπ τεστ, καθώς και ένα 20% με αρνητικό HPV DNA test παραπέμφθηκαν σε κολποσκόπηση. Με τελικά δείγματα VIA (n=11834), VILI (n=2994),

Παπ τεστ (CP) (n=10138) και HPV DNA test (HC2) (n=4195), η θετικοποίηση των εξετάσεων ήταν 11.6% για τη VIA, 23.0% για τη VILI, 2.2% για το Παπ τεστ (CP) (με κατώφλι LSIL) και 1.1% (για κατώφλι HSIL) και 17.1% για το HPV DNA test (HC2). Η VIA έδωσε θετικά αποτελέσματα για το 61.8% των γυναικών με CIN1, για το 57.0% των γυναικών με CIN2, το 35% των γυναικών με CIN3 και το 75% των γυναικών με καρκίνο. Περίπου το 10% των γυναικών χωρίς νόσο παρουσίασαν μη φυσιολογικό αποτέλεσμα VIA. Όσον αφορά στη VILI, το 83.3% των γυναικών που διαγνώστηκαν με CIN1 και το 62.5% όσων διαγνώστηκαν με CIN3 είχαν μη φυσιολογικό αποτέλεσμα VILI. Σημειώνεται ότι η VILI απέτυχε να ανιχνεύσει ένα από τα τρία περιστατικά του πληθυσμού με καρκίνο. Στη μελέτη επισημάνθηκε η χρησιμότητα του συνδυασμού των συγκεκριμένων μεθόδων με την κυτταρολογία ή το HPV DNA test.

Στη μετα-ανάλυση των Sankaranarayanan *et al.* (2004) αναλύθηκαν 11 μελέτες από την πολυκεντρική κλινική μελέτη της IARC για τον προληπτικό πληθυσμιακό έλεγχο στην Ινδία και την Αφρική. Σε συνολικό δείγμα 56939 γυναικών (σε Ινδία και χώρες της Αφρικής όπως η Μπουργκίνα Φάσο, το Κονγκό, η Γουινέα, η Ινδία, το Μαλί και η Νιγηρία), εύρους ηλικιών 25-65 ετών, η VILI επέδειξε ευαισθησία 91.7%, ειδικότητα 85.4% και PPV 10.9% για τον εντοπισμό CIN2+ αλλοιώσεων, με τα αντίστοιχα ποσοστά για τη VIA να είναι 76.8%, 85.5% και 9.4% αντίστοιχα. Η τελική διάγνωση γινόταν κάθε φορά μέσω κολποσκόπησης, με βιοψίες να γίνονται όποτε θεωρούνταν απαραίτητες.

Η μετά-ανάλυση των Sankaranarayanan *et al.* (2005) αφορούσε τη σύγκριση τεσσάρων μεθόδων προληπτικού ελέγχου σε αναπτυσσόμενες χώρες: της VIA, της VILI, της συμβατικής κυτταρολογίας και του HPV DNA test. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ανάλυσης, η VIA παρουσίασε εύρος ευαισθησίας 67-79% και εύρος ειδικότητας 49-68%, η VILI παρουσίασε εύρος ευαισθησίας 78-98% και εύρος ειδικότητας 73-91%, η συμβατική κυτταρολογία παρουσίασε εύρος ευαισθησίας 47-62% και εύρος ειδικότητας 60-95%, και το HPV DNA test παρουσίασε εύρος ευαισθησίας 66-100% και εύρος ειδικότητας 62-96%, για την ανίχνευση CIN2+.

Η μετα-ανάλυση των Arbyn *et al.* (2008a) αποτελεί τη μεγαλύτερη μελέτη σχετικά με τη σύγκριση της απόδοσης δοκιμασιών πληθυσμιακού ελέγχου στις αναπτυσσόμενες χώρες. Όπως και στη μετα-ανάλυση των Sankaranarayanan *et al.* (2004), έτσι και στην ανάλυση αυτή μελετήθηκαν και αναλύθηκαν τα αποτελέσματα των δημοσιευμένων εργασιών που προέκυψαν από την πολυκεντρική κλινική μελέτη της IARC για τον πληθυσμιακό προληπτικό έλεγχο στην Ινδία και την Αφρική (με συνολικό ελεγχόμενο πληθυσμό άνω των 58000 γυναικών). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ανάλυσης, η VIA επέδειξε ευαισθησία 79% και ειδικότητα 85% για την ανίχνευση CIN2+, καθώς και ευαισθησία 83% και ειδικότητα 84% για την ανίχνευση CIN3+. Η VILI παρουσίασε κατά μέσο όρο 10% υψηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα. Σε σύγκριση με τις ανωτέρω μεθόδους, η συμβατική κυτταρολογία παρουσίασε χαμηλότερη ευαισθησία στην ανίχνευση CIN2+ (57% για

κατώφλι ASCUS+), αλλά αρκετά υψηλότερη ειδικότητα (93%). Επίσης, μέρος του υπό μελέτη πληθυσμού υποβλήθηκε σε HPV DNA testing (HC2) για συγκριτικούς λόγους. Το HC2 επέδειξε ευαισθησία της τάξης του 62% και ειδικότητα 94% για την ανίχνευση CIN2+. Οι συγγραφείς σημειώνουν πως είναι επιφυλακτικοί με τα αποτελέσματα, καθώς αυτά έρχονται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα άλλων μελετών, ειδικά για το HC2. Το γεγονός αυτό μπορεί να οφείλεται στην υπερεκτίμηση της απόδοσης της VIA και της VILI και στην υποεκτίμηση της HC2 (για διάφορους λόγους που αναλύονται στη μελέτη).

### **3.8.3 Συγκριτικές - Συνδυαστικές Μελέτες μεταξύ Κυτταρολογίας και HPV DNA testing**

Η σύγκριση της απόδοσης μεταξύ κυτταρολογίας και HPV DNA test αποτέλεσε και συνεχίζει να αποτελεί συχνό αντικείμενο μελέτης, όπως προκύπτει από το πλήθος των αντίστοιχων δημοσιευμένων μελετών και μετα-αναλύσεων. Το γεγονός αυτό είναι αναμενόμενο αν αναλογιστεί κανείς πως το HPV DNA test αποτελεί τη βασική υποψήφια εξέταση για αντικατάσταση του Παπ τεστ στον προληπτικό πληθυσμιακό έλεγχο. Παρά των εκατοντάδων σχετικών μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί, ακόμα και σήμερα δεν υπάρχει ξεκάθαρος «νικητής» σε αυτή τη «μάχη». Αυτό οφείλεται στο γεγονός πως η τελική επιλογή για τη βασική εξέταση προληπτικού πληθυσμιακού ελέγχου δεν βασίζεται μόνο στην ευαισθησία των διαφόρων τεχνικών, αλλά αποτελεί ένα συνδυασμό πλήθους παραγόντων, με καθοριστικούς αυτούς του κόστους, του πλήθους παραπομπών σε κολποσκόπηση και της συνολικής απόδοσης. Σήμερα, φαίνεται πως μεταξύ των δύο αυτών τεχνικών καλύτερη λύση δεν είναι ούτε η μία ούτε η άλλη, αλλά κάποια συνδυαστική προσέγγιση των δύο μεθόδων. Το συμπέρασμα αυτό προκύπτει από διάφορες συνδυαστικές μελέτες μεταξύ του Παπ τεστ και του HPV DNA test, τα αποτελέσματα των οποίων οδήγησαν την Αμερικάνικη Εταιρεία Καρκίνου να προτείνει στις κατευθυντήριες οδηγίες της το 2012 την ταυτόχρονη εφαρμογή των δύο μεθόδων (co-testing) ως βέλτιστη πρακτική για τον προληπτικό πληθυσμιακό έλεγχο των γυναικών ηλικίας 30-65 ετών (Saslow *et al.*, 2012). Στη συνέχεια της παρούσας ενότητας παρουσιάζονται ορισμένες από τις σημαντικότερες συγκριτικές-συνδυαστικές μελέτες μεταξύ του Παπ τεστ και του HPV DNA test.

#### **Αξιολόγηση των Δοκιμασιών στον Προληπτικό Πληθυσμιακό Έλεγχο**

Η μεγαλύτερη, πλέον πρόσφατη και πιο ολοκληρωμένη (με την έννοια ότι πραγματοποιήθηκε ζετής παρακολούθηση των γυναικών) μελέτη σχετικά με τη σύγκριση της απόδοσης της κυτταρολογίας, του HPV DNA testing και του co-testing στον προληπτικό πληθυσμιακό έλεγχο είναι η μελέτη ATHENA (Addressing the Need for Advanced HPV Diagnostics), τα τελικά αποτελέσματα της οποίας παρουσιάζονται στη δημοσίευση των Wright *et al.* (2015). Βασικός στόχος της μελέτης ήταν η εκτίμηση της απόδοσης του Cobas



HPV test (HR-HPV DNA test) ως πρωταρχικού τεστ προληπτικού ελέγχου σε γυναίκες ηλικίας ίσης ή μεγαλύτερης των 25 ετών. Στα πλαίσια της μελέτης, ένας πληθυσμός 42209 γυναικών στις ΗΠΑ, με ηλικία μεγαλύτερη ή ίση των 25 ετών, ελέγχθηκε με κυτταρολογία υγρής φάσης (ThinPrep) και HR-HPV DNA testing (cobas) και παρακολούθηθηκε για 3 έτη (2009-2012). Οι γυναίκες με παθολογική κυτταρολογία (ASCUS+) ή HR-HPV θετικές (θετικό αποτέλεσμα του cobas) παραπέμφθηκαν για κολποσκόπηση. Επιπλέον, ένα τυχαίο δείγμα γυναικών με αρνητικά αποτελέσματα εξετάσεων παραπέμφθηκε για κολποσκόπηση, προκειμένου στη διόρθωση της μεροληψίας της επαλήθευσης (verification bias). Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα εξετάσεων και αυτές που είχαν μεν θετικά αποτελέσματα αλλά δεν βρέθηκε CIN2+, εισήχθησαν σε τριετή φάση παρακολούθησης (ενώ αυτές στις οποίες βρέθηκε CIN2+ εξήλθαν της παρακολούθησης της μελέτης). Στη φάση της παρακολούθησης, οι συμμετέχουσες είχαν ετήσιες εξετάσεις (τόσο Παπ τεστ όσο και HPV DNA test). Η μελέτη σύγκρινε τρεις διαφορετικές στρατηγικές πληθυσμιακού ελέγχου: α) εφαρμογή της κυτταρολογίας ως βασική εξέταση πληθυσμιακού ελέγχου και διενέργεια του HPV DNA test για τη διαλογή των ASCUS+, β) εφαρμογή του HPV DNA test ως βασική εξέταση πληθυσμιακού ελέγχου (σύμφωνα με την οποία πραγματοποιείται επανέλεγχος κάθε 3 έτη, ενώ στην περίπτωση θετικού HPV 16/18 πραγματοποιείται παραπομπή σε κολποσκόπηση και στην περίπτωση θετικού αποτελέσματος για τους υπόλοιπους 12 HR-HPV τύπους που ανιχνεύει ποιοτικά το cobas HPV test πραγματοποιείται Παπ τεστ και εν συνεχεία κολποσκόπηση σε περίπτωση αποτελέσματος ASCUS+), καθώς και γ) μια υβριδική στρατηγική σύμφωνα με την οποία πραγματοποιείται μόνο κυτταρολογία σε γυναίκες ηλικίας 25-29 ετών και co-testing κυτταρολογίας και HPV DNA test σε γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης ή ίσης των 30 ετών (στρατηγική που ορίζουν οι σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες που ισχύουν στις ΗΠΑ). Στα δευτερεύοντα αντικείμενα της μελέτης συμπεριλήφθηκε ο υπολογισμός του αθροιστικού κινδύνου εμφάνισης αλλοιώσεων CIN2+ σε ορίζοντα τριετίας, για τις υπό μελέτη στρατηγικές πληθυσμιακού ελέγχου. Σε όλες τις περιπτώσεις, γυναίκες που παραπέμπονταν σε κολποσκόπηση και δεν παρουσίασαν αλλοιώσεις CIN2+ επαναλάμβαναν και τα δύο τεστ σε 1 έτος και παραπέμπονταν εκ νέου σε κολποσκόπηση σε περιπτώσεις κυτταρολογίας ASCUS+ ή θετικού HPV DNA test. Από το συνολικό πλήθος των γυναικών του υπό μελέτη πληθυσμού, οι 40901 είχαν έγκυρα αποτελέσματα κυτταρολογίας και HPV DNA testing κατά την πρώτη επίσκεψη. Ο πληθυσμός αυτός χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση των διαφορετικών στρατηγικών πληθυσμιακού ελέγχου. Από αυτές, στις 8067 πραγματοποιήθηκε κολποσκόπηση, εκ των οποίων οι 2242 παραπέμφθηκαν λόγω παθολογικής κυτταρολογίας, οι 4933 λόγω θετικού HPV DNA test και 892 είχαν αρνητικά αποτελέσματα εξετάσεων αλλά υποβλήθηκαν σε κολποσκόπηση για τη διόρθωση της μεροληψίας της επαλήθευσης. Συνολικά, στην 3-ετή παρακολούθηση, βρέθηκαν 240 περιπτώσεις CIN2, 319 περιπτώσεις CIN3, 20 αδενοκαρκινώματα in situ και 8 περιπτώσεις διηθητικού καρκίνου. Η ευαισθησία των μεθόδων για τον εντοπισμό CIN3+ ήταν: 47.8% για την κυτταρολογία υγρής φάσης

(ThinPrep), 76.1% για το HPV DNA test (cobas) και 61.7% για την προαναφερόμενη υβριδική στρατηγική. Οι ειδικότητες ήταν 97.1%, 93.5% και 94.6%, οι PPV 17.0%, 12.9%, και 12.6%, και οι NPV 99.3%, 99.7%, και 99.5%, αντίστοιχα. Παρόμοια αποτελέσματα καταγράφηκαν και για την περίπτωση όπου τίθεται ιστολογικό κατώφλι CIN2+. Το HPV DNA test (cobas) εντόπισε συνολικά (στην 3ετία) 64.2% περισσότερα CIN3+ σε σχέση με την κυτταρολογία (294 για το HPV test και 179 για την κυτταρολογία), καθώς και 22.5% περισσότερα CIN3+ σε σχέση με την υβριδική στρατηγική (η οποία εντόπισε 240 περιστατικά CIN3+). Εν τούτοις, ο πρωταρχικός έλεγχος με HR-HPV DNA test απαίτησε σημαντικά περισσότερες κολποσκοπήσεις, καθώς λόγω της υψηλής ευαισθησίας της μεθόδου παραπέμφθηκαν για κολποσκόπηση περισσότερες γυναίκες σε σχέση με τις άλλες στρατηγικές (πραγματοποιήθηκαν 3769 κολποσκοπήσεις για τη στρατηγική του HR-HPV DNA testing only, 3097 για την υβριδική στρατηγική και 1934 για τον πρωταρχικό έλεγχο με κυτταρολογία). Συνολικά, η κυτταρολογία απαίτησε τον μικρότερο αριθμό κολποσκοπήσεων για την ανίχνευση ενός CIN3+ (10.8), σε σχέση με τον πρωταρχικό έλεγχο με HR-HPV DNA testing (12.8) και με την υβριδική στρατηγική (12.9). Σημειώνεται επίσης πως μεταξύ των τριών στρατηγικών, η πολιτική της κυτταρολογίας ως βασική εξέταση πληθυσμιακού ελέγχου απαίτησε συνολικά (στην 3ετία) τις λιγότερες εξετάσεις (45166), σε σχέση με την πολιτική του πρωταρχικού ελέγχου με HR-HPV DNA test (52651), καθώς και με την υβριδική στρατηγική, η οποία λόγω του co-testing απαίτησε τη διενέργεια σχεδόν διπλάσιων εξετάσεων σε σχέση με την κυτταρολογία (82994). Συμπερασματικά, η χρήση του HR-HPV DNA test (cobas) ως πρωταρχικό τεστ πληθυσμιακού ελέγχου για γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης ή ίσης των 25 ετών παρουσιάζει την υψηλότερη ευαισθησία και ανιχνεύει τα περισσότερα περιστατικά CIN3+, ενώ η πολιτική αυτή είναι το ίδιο αποδοτική με την υβριδική στρατηγική, απαιτώντας όμως λιγότερες συνολικά εξετάσεις σε σχέση με την τελευταία. Παρά ταύτα, πρέπει να σημειωθεί το αυξημένο πλήθος των παραπομπών σε κολποσκόπηση και το αυξημένο πλήθος απαιτούμενων εξετάσεων που υπεισέρχονται με τις δύο αυτές στρατηγικές σε σχέση με την πολιτική του πληθυσμιακού ελέγχου μόνο με το Παπ τεστ. Τέλος, ο τριετής αθροιστικός κίνδυνος για εμφάνιση αλλοιώσεων CIN3+ σε γυναίκες με αρνητική κυτταρολογία στην πρώτη επίσκεψη υπολογίστηκε στο 0.8%, σε γυναίκες με αρνητικό HPV DNA test στο 0.3%, και σε γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα στην περίπτωση co-testing στο 0.3%.

Μια ακόμα μεγάλη και σημαντική σχετική μελέτη αποτελεί η μελέτη των Mayrand *et al.* (2007). Σε αυτή πραγματοποιείται σύγκριση μεταξύ συμβατικής κυτταρολογίας και HPV DNA testing (HC2) όσον αφορά στην εφαρμογή τους στα πλαίσια προληπτικού πληθυσμιακού ελέγχου. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε με τη συμμετοχή 10154 γυναικών, εύρους ηλικίας 30-69 ετών, με το σύνολο του δείγματος να υποβάλλεται και στα δύο τεστ (με διαφορετική σειρά, η οποία όμως δεν επηρέασε την απόδοση). Οι εξετάσεις έγιναν κατά την περίοδο 2002 έως 2005, σε 30 διαφορετικές κλινικές του Montreal και του St John (Καναδάς) στα πλαίσια του πρώτου μέρους του προγράμματος CCCaST (Canadian Cervical

Cancer Screening Trial). Οι γυναίκες χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: “focus on Pap” με δείγμα ελέγχου 5059 γυναίκες, και “focus on HPV” με δείγμα ελέγχου 5095 γυναίκες. Στην πρώτη ομάδα έγινε πρώτο το Παπ τεστ και στη δεύτερη πρώτο το HPV DNA test, με τα 2 τεστ να γίνονται μεν το ένα μετά το άλλο στην ίδια επίσκεψη, αλλά να χρησιμοποιείται η σειρά αυτή αφενός για να χωριστούν οι γυναίκες σε δύο διαφορετικές ομάδες (ανάλογα με ποιο τεστ έγινε πρώτο), αφετέρου προκειμένου να δοκιμαστούν διάφορα σενάρια ελέγχου. Παραπομπή για κολποσκόπηση και βιοψία (όπου αυτό κρίθηκε απαραίτητο) έγινε σε περιπτώσεις μη φυσιολογικών αποτελεσμάτων του Παπ τεστ καθώς και σε αυτές με θετικό HPV DNA test. Συνολικά, 795 γυναίκες είχαν θετικά αποτελέσματα εξετάσεων, εκ των οποίων οι 725 υποβλήθηκαν τελικά σε κολποσκόπηση. Επίσης, για τη διόρθωση της μεροληψίας της επαλήθευσης (verification bias), προκειμένου να αποφευχθεί η υπερεκτίμηση της ευαισθησίας η οποία οφείλεται στο ότι επιβεβαίωση έγινε μόνο για τα θετικά δείγματα, παραπέμφθηκαν τυχαία αρνητικά δείγματα σε ποσοστό 7.1% (665 περιστατικά). Στον υπό μελέτη πληθυσμό δε συμμετείχαν γυναίκες που βρίσκονταν σε θεραπεία, που είχαν κάνει Παπ τεστ το προηγούμενο έτος ή που είχαν ιστορικό καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (CxCa). Για την πρώτη ομάδα ελέγχου (“focus on Pap”), η ευαισθησία του Παπ τεστ (συμβατική κυτταρολογία με κατώφλι θετικότητας ASCUS+) ήταν 55.4%, η ειδικότητα 96.8%, η PPV 7.1% και η NPV 99.8%, για τον εντοπισμό αλλοιώσεων CIN2+. Για τη δεύτερη ομάδα (“focus on HPV”), η ευαισθησία του HPV DNA test (HC2 με χρήση του probe των τύπων HR και κατώφλι θετικοποίησης το όριο 1.0 pg/ml) βρέθηκε 94.6%, η ειδικότητα 94.1%, η PPV 6.4% και η NPV 100.0%, για τον εντοπισμό αλλοιώσεων CIN2+. Συνδυάζοντας τις δύο ομάδες ελέγχου (9959 γυναίκες για τις οποίες υπήρχαν διαθέσιμα τα αποτελέσματα και των δύο εξετάσεων), τα αντίστοιχα στατιστικά μέτρα διαμορφώθηκαν ως εξής: ευαισθησία 56.4%, ειδικότητα 97.3%, PPV 8.5% και NPV 99.8% για την κυτταρολογία (με κατώφλι ASCUS+), και ευαισθησία 97.4%, ειδικότητα 94.3%, PPV 7.0% και NPV 100.0% για το HPV DNA test, στην ανίχνευση αλλοιώσεων CIN2+. Ο διαχωρισμός του υπό μελέτη πληθυσμού σε δύο διαφορετικές ομάδες έδωσε τη δυνατότητα δοκιμής διαφόρων συνδυαστικών προσεγγίσεων. Έτσι, η ομάδα “focus on Pap”, στην οποία το Παπ τεστ θεωρήθηκε το πρώτο τεστ και το HPV DNA test το δεύτερο, χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να δοκιμαστεί το σενάριο της εφαρμογής της κυτταρολογίας ως εξέταση πληθυσμιακού ελέγχου και του HPV DNA test ως εξέταση διαλογής των περιστατικών με κυτταρολογία ASCUS (με παραπομπή για κολποσκόπηση των περιστατικών με θετικό HPV DNA test). Η στρατηγική αυτή επέδειξε ευαισθησία της τάξης του 53.8%, ειδικότητα 98.7%, PPV 14.9% και NPV 99.8%. Το αντίθετο σενάριο, δηλαδή της εφαρμογής του HPV DNA test ως εξέταση πληθυσμιακού ελέγχου και της κυτταρολογίας ως εξέταση διαλογής των περιστατικών με θετικό HPV DNA test (και με παραπομπή για κολποσκόπηση των περιστατικών με ASCUS+ κυτταρολογία), το οποίο υλοποιήθηκε με χρήση της ομάδας “focus on HPV”, επέδειξε ευαισθησία της τάξης του 53.8%, ειδικότητα 99.1%, PPV 21.4% και NPV 99.8%. Τέλος, συνδυάζοντας και τις δύο

ομάδες, το σενάριο του co-testing επέδειξε ευαισθησία της τάξης του 100.0%, ειδικότητα 92.5%, PPV 5.5% και NPV 100.0%. Σύμφωνα με τα ανωτέρω αποτελέσματα προκύπτει το συμπέρασμα πως ο συνδυασμός των δύο μεθόδων (με διάφορες συνδυαστικές προσεγγίσεις) οδηγεί μεν σε αύξηση της ευαισθησίας ή αύξηση της ειδικότητας, αλλά με ταυτόχρονη μείωση της ειδικότητας στην πρώτη περίπτωση και μείωση της ευαισθησίας στη δεύτερη περίπτωση. Ως εκ τούτου, οι διάφορες συνδυαστικές προσεγγίσεις δεν οδηγούν στο πλέον επιθυμητό αποτέλεσμα, δηλαδή στην ταυτόχρονη αύξηση της ευαισθησίας και της ειδικότητας. Η υψηλότερη ευαισθησία προέκυψε από την ταυτόχρονη διενέργεια και των δύο δοκιμασιών (co-testing), εν τούτοις σημειώνεται πως το co-testing αυξάνει τον αριθμό των διενεργούμενων εξετάσεων και συνεπάγεται μεγαλύτερο ποσοστό περιστατικών παραπομπής σε κολποσκόπηση (λόγω μειωμένης ειδικότητας), γεγονός που οδηγεί σε αύξηση του κόστους και μεγαλύτερη πολυπλοκότητα στη διαδικασία παρακολούθησης.

Στη μελέτη των Rijkaart *et al.* (2012b) διερευνήθηκε η χρήση του HR-HPV DNA test ως πρωταρχικό και αποκλειστικό τεστ προληπτικού ελέγχου. Συμπεριλήφθηκαν 25871 γυναίκες, ηλικίας 29-61 ετών, οι οποίες συμμετείχαν στο πρόγραμμα VUSA (Ολλανδία) για μια περίοδο 3 ετών (Οκτώβριος 2003- Αύγουστος 2005) και οι οποίες αρχικά υποβλήθηκαν σε Παπ τεστ (συμβατική κυτταρολογία) και HPV DNA testing (HC2, με χρήση του probe B για έλεγχο των HR-HPV τύπων). Οι γυναίκες με αρνητική κυτταρολογία και θετικό HC2, καθώς και ένα υποσύνολο με βάση την ηλικία γυναικών με αρνητικά και τα δύο τεστ, προσκλήθηκαν για επανάληψη των τεστ σε 1 ή/και 2 έτη και υποβλήθηκαν σε κολποσκόπηση εφόσον στην επανάληψη ένα από τα δύο τεστ ήταν θετικό. Οι γυναίκες με κυτταρολογία ASCUS/LSIL και θετικό HR-HPV DNA test (HC2), καθώς και όλες με κυτταρολογία HSIL+, παραπέμφθηκαν για κολποσκόπηση. Οι γυναίκες με ASCUS/LSIL κυτταρολογία και αρνητικό HC2, παραπέμφθηκαν για επανάληψη της κυτταρολογίας στους 6 και 18 μήνες και στην περίπτωση που στην επανάληψη η κυτταρολογία ήταν παθολογική τότε παραπέμπονταν σε κολποσκόπηση. Η ευαισθησία του HR-HPV DNA test (HC2) για τον εντοπισμό αλλοιώσεων CIN3+ ήταν 91.9% και η ειδικότητα 95.6%, με τα αντίστοιχα ποσοστά της συμβατικής κυτταρολογίας να είναι 64.6% και 98.7% (με κατώφλι ASCUS+). Στην περίπτωση εντοπισμού αλλοιώσεων CIN2+, τα ποσοστά αυτά διαμορφώθηκαν για το HC2 σε 82% και 96%, αντίστοιχα, και 50.5% και 98.9% για την κυτταρολογία. Στα αποτελέσματα της μελέτης καταγράφηκε ότι οι γυναίκες με θετικό HR-HPV DNA test και παθολογική κυτταρολογία διέτρεχαν κίνδυνο ανάπτυξης CIN3+ της τάξης του 42.2%, ενώ αυτές που είχαν θετικό HR-HPV DNA test αλλά αρνητική κυτταρολογία είχαν πολύ μικρότερο κίνδυνο για CIN3+, της τάξης του 5.22%. Στις γυναίκες της τελευταίας περίπτωσης, εφόσον το επαναλαμβανόμενο Παπ τεστ ήταν επίσης αρνητικό, τότε ο κίνδυνος για CIN3+ μειώθηκε σε μόνο 1.6%. Ο αθροιστικός κίνδυνος παρουσίας αλλοιώσεων CIN3+ στις περιπτώσεις ASCUS+ ήταν 26.2% και στις περιπτώσεις θετικού HR-HPV DNA test ήταν 13.2%. Από την άλλη πλευρά, ο αθροιστικός κίνδυνος για CIN3+ στις περιπτώσεις φυσιολογικής κυτταρολογίας ήταν 0.26% και στις περιπτώσεις αρνητικού HR-HPV DNA

test 0.06%. Με βάση τα ανωτέρω, όσες γυναίκες είχαν αρνητικό HR-HPV DNA test παρουσίασαν μικρό κίνδυνο ανάπτυξης CIN3+, ο οποίος δε μειώνεται με μια πρόσθετη επιβεβαίωση από αρνητική κυτταρολογία, γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα πως το HPV DNA test (HR-HPV) είναι προτιμότερο ως πρωταρχικό και αποκλειστικό τεστ προληπτικού ελέγχου, υπό το πρίσμα κόστους-αποτελεσματικότητας. Ωστόσο, όπως σημειώνουν οι συγγραφείς, ο HPV-βασισζόμενος πρωταρχικός πληθυσμιακός έλεγχος παρουσιάζει ένα βασικό μειονέκτημα: τη διαχείριση των περιστατικών με θετικό αποτέλεσμα. Οι γυναίκες αυτές διατρέχουν ένα μικρό αλλά σημαντικό κίνδυνο παρουσίας CIN3+ (13.2%). Η παραπομπή αυτών σε κολποσκόπηση όμως δεν είναι μια ενδεδειγμένη λύση καθώς οδηγεί σε υπερφόρτωση των κλινικών και σε περιττές θεραπείες λόγω ανεπαίσθητων κολποσκοπικών ευρημάτων (ο HPV-βασισζόμενος έλεγχος παρουσιάζει χαμηλότερη ειδικότητα σε σχέση με την κυτταρολογία με αποτέλεσμα να οδηγεί σε αυξημένο πλήθος κολποσκοπήσεων). Οι περιττές θεραπείες δεν είναι ελεύθερες κινδύνου καθώς έχουν συνδεθεί με πλήθος μαιευτικών επιπλοκών και αναπαραγωγικών προβλημάτων (Kyrgiou *et al.*, 2006). Στα ανωτέρω πρέπει να συνυπολογιστεί και το γεγονός του υψηλού επιπολασμού της HPV λοίμωξης σε γυναίκες νεαρής ηλικίας, οι οποίες παρουσιάζουν δυσανάλογα υψηλό ποσοστό CIN2 αλλοιώσεων που υποστρέφουν αυτόματα (λόγω ισχυρού ανοσοποιητικού συστήματος στις ηλικίες αυτές). Ο HPV-βασισζόμενος πληθυσμιακός έλεγχος δεν είναι ενδεδειγμένος για τις γυναίκες αυτές καθώς μπορεί να οδηγήσει στην υπερδιάγνωση και υπερθεραπεία CIN2 αλλοιώσεων που τείνουν να υποστρέψουν αυτόματα (Ronco *et al.*, 2010). Υπό το πρίσμα αυτό, οι συγγραφείς προτείνουν ένα σχήμα σύμφωνα με το οποίο χρησιμοποιείται το HR-HPV DNA test ως πρωταρχική εξέταση πληθυσμιακού ελέγχου μόνο για γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 30 ετών και ταυτόχρονα χρησιμοποιείται η κυτταρολογία ως εξέταση διαλογής των γυναικών που είναι θετικές σε HR-HPV DNA: οι γυναίκες με παθολογική κυτταρολογία κατά το στάδιο της διαλογής παραπέμπονται άμεσα για κολποσκόπηση, ενώ αυτές με αρνητική κυτταρολογία επαναλαμβάνουν την κυτταρολογία μετά από 1 χρόνο.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη των Naucler *et al.* (2009) στην οποία αξιολογήθηκαν 11 διαφορετικές στρατηγικές προληπτικού πληθυσμιακού ελέγχου, οι οποίες βασίζονται στην εφαρμογή του HPV DNA test ως μοναδικής εξέτασης πληθυσμιακού ελέγχου, στην εφαρμογή της κυτταρολογίας ως μοναδικής εξέτασης πληθυσμιακού ελέγχου, καθώς και στον συνδυασμό των δύο μεθόδων. Η μελέτη αυτή κατέληξε στο ίδιο συμπέρασμα με τη μελέτη των Rijkaart *et al.* (2012b) που παρουσιάστηκε ανωτέρω, δηλαδή στην εφαρμογή του HPV DNA test ως πρωταρχική εξέταση ελέγχου και της κυτταρολογίας ως εξέταση διαλογής. Για τη μελέτη χρησιμοποιήθηκε ένας πληθυσμός 6257 γυναικών, ηλικίας 32-38 ετών, οι οποίες εξετάστηκαν κατά τη διάρκεια προγράμματος προληπτικού ελέγχου στη Σουηδία (1997-2000). Η κυτταρολογική διάγνωση έγινε με συμβατική κυτταρολογία (6194 έγκυρα Παπ τεστ εκ των οποίων το 2.3% με αποτελέσματα ASCUS+), ενώ για το HPV DNA testing εφαρμόστηκε PCR σε συνδυασμό με υβριδισμό με

χρήση ενός κοκτέιλ τυπο-ειδικών ανιχνευτών για την ανίχνευση 14 τύπων υψηλού κινδύνου (γονοτύπωση 14 HR-HPV τύπων) (6089 έγκυρα HPV DNA tests εκ των οποίων το 7.1% ήταν θετικό). Η επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων έγινε μέσω κολποσκόπησης (και βιοψίας όπου αυτό απαιτήθηκε), με την παραπομπή σε κολποσκόπηση να λαμβάνει χώρα σε μη φυσιολογική κυτταρολογία και στις περιπτώσεις παραμένουσας μόλυνσης με επαναλαμβανόμενο θετικό HPV DNA test σε διάστημα τουλάχιστον ενός έτους συμμετοχής στο πρόγραμμα (για φυσιολογική κυτταρολογία), με κάποιες εξαιρέσεις (protocol violations) μεμονωμένων περιστατικών. Στο σύνολο του πληθυσμού βρέθηκαν 37 περιστατικά CIN2 και 50 CIN3+. Η ευαισθησία της συμβατικής κυτταρολογίας για τον εντοπισμό CIN3+ βρέθηκε 74.0%, ενώ τα ποσοστά για την ειδικότητα και την PPV της εξέτασης ήταν 98.2% και 25.3%, αντίστοιχα. Το μέτρο της PPV αυξήθηκε στην περίπτωση κατωφλίου CIN2+ στο 42.5%, με τα άλλα μέτρα απόδοσης να μη μεταβάλλονται ιδιαίτερα (ευαισθησία 71.3% και ειδικότητα 98.6%). Η ευαισθησία του HPV DNA test για τον εντοπισμό CIN3+ ήταν 96.0%, η ειδικότητα 93.6% και η PPV 11.1%. Το μέτρο της PPV αυξήθηκε στην περίπτωση κατωφλίου CIN2+ στο 19.2%, με τα άλλα μέτρα απόδοσης επίσης να μη μεταβάλλονται ιδιαίτερα κατ' αναλογία με το Παπ τεστ (ευαισθησία 95.4% και ειδικότητα 94.2%). Αν και το HPV DNA test παρουσιάζει υψηλότερη ευαισθησία από το Παπ τεστ, εν τούτοις η χαμηλή του PPV οδηγεί σε αυξημένο πλήθος γυναικών που εισέρχονται σε περιττή διαδικασία παρακολούθησης. Όπως αναφέρθηκε ανωτέρω, δοκιμάστηκαν διάφορα σενάρια πληθυσμιακού ελέγχου, όπως το co-testing κυτταρολογίας και HPV DNA test, ο πληθυσμιακός έλεγχος με έλεγχο του HPV DNA για τους τύπους 16, 31 και 33 μόνο, ο έλεγχος για τους τύπους 16 και 18 μόνο, καθώς και άλλες στρατηγικές. Το co-testing επέδειξε ευαισθησία 100% στην ανίχνευση CIN2+ και CIN3+, με αρκετά χαμηλή ωστόσο PPV (18.3% για CIN2+ και 10.5% για CIN3+). Επιπλέον, το co-testing έχει το μειονέκτημα ότι απαιτεί τη διενέργεια διπλάσιων εξετάσεων. Ως εκ τούτου, οι συγγραφείς προτείνουν πως η συγκεκριμένη στρατηγική δεν είναι βέλτιστη. Από την άλλη πλευρά, οι στρατηγικές ελέγχου με ανίχνευση των τύπων υψηλού κινδύνου 16/31/33 ή 16/18 παρουσίασαν αρκετά μειωμένη PPV σε σχέση με εκείνη της μεμονωμένης χρήσης του Παπ τεστ. Με βάση τα συγκριτικά αποτελέσματα μεταξύ των 11 υπό μελέτη στρατηγικών πληθυσμιακού ελέγχου, η πιο αποδοτική στρατηγική ήταν η εφαρμογή του HR-HPV DNA test ως πρωταρχική δοκιμασία πληθυσμιακού ελέγχου, ακολουθούμενη από κυτταρολογία για τη διαλογή των περιστατικών με θετικό HR-HPV DNA, καθώς και επανέλεγχο κάθε χρόνο των HR-HPV DNA θετικών περιστατικών με φυσιολογική κυτταρολογία. Το σχήμα αυτό επέδειξε ευαισθησία 95.4% και PPV 38.1% στην ανίχνευση CIN2+, καθώς και ευαισθησία 96.0% και PPV 22.0% στην ανίχνευση CIN3+. Ως εκ τούτου, η συγκεκριμένη στρατηγική οδήγησε σε αυξημένη ευαισθησία (αύξηση περίπου 30%) σε σχέση με τη μεμονωμένη χρήση του Παπ τεστ, ενώ ταυτόχρονα η μείωση της PPV δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Επιπλέον, με το συγκεκριμένο σχήμα, η αύξηση των απαιτούμενων εξετάσεων ήταν μόνο 12% σε σχέση με το πλήθος των απαιτούμενων εξετάσεων στην περίπτωση που

εφαρμόζεται μόνο η κυτταρολογία για τον πληθυσμιακό έλεγχο. Σημειώνεται στο σημείο αυτό πως αν και τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης συμφωνούν με τη μελέτη των Mayrand *et al.* (2007) που παρουσιάστηκε ανωτέρω όσον αφορά στην ευαισθησία, στην ειδικότητα και στην PPV της κυτταρολογίας, του HPV DNA testing και του co-testing, εν τούτοις η απόδοση του σχήματος που προτείνει η συγκεκριμένη μελέτη ως το πλέον αποδοτικό δεν συμφωνεί με την απόδοση του αντίστοιχου σχήματος της μελέτης των Mayrand *et al.* (2007). Όπως παρουσιάστηκε ανωτέρω, η εφαρμογή του HPV DNA test ως πρωταρχικής δοκιμασίας πληθυσμιακού ελέγχου και της κυτταρολογίας ως εξέταση διαλογής παρουσίασε χαμηλή ευαισθησία, παρόμοια με την ευαισθησία της κυτταρολογίας (Mayrand *et al.*, 2007).

Οι ανωτέρω μελέτες αποτελούν ορισμένες από τις σημαντικότερες μελέτες σχετικά με τη σύγκριση κυτταρολογίας και HPV DNA testing για τον προληπτικό πληθυσμιακό έλεγχο. Εξίσου σημαντικές με αυτές, αν όχι σημαντικότερες, είναι οι σχετικές μετα-αναλύσεις. Μια από τις μεγαλύτερες και σημαντικότερες μετά-αναλύσεις σχετικά με τις πιθανές κλινικές εφαρμογές του HPV DNA testing (πληθυσμιακός έλεγχος, διαλογή περιστατικών με παθολογική κυτταρολογία, follow-up, καθώς και έλεγχος αποτελεσματικότητας της θεραπείας) είναι η μετα-ανάλυση και συστηματική ανασκόπηση των Cuzick *et al.* (2008a). Στη μελέτη αυτή και όσον αφορά στον πληθυσμιακό έλεγχο, αναλύθηκαν 31 μελέτες που αφορούσαν τη σύγκριση μεταξύ κυτταρολογίας και HPV DNA test (HC2) στα πλαίσια του προληπτικού πληθυσμιακού ελέγχου. Σε 11 από αυτές οι γυναίκες παραπέμφθηκαν για κολποσκόπηση σε περίπτωση ενός θετικού αποτελέσματος (οποιοδήποτε εκ των δύο τεστ), σε 9 ένα τυχαίο δείγμα με αρνητικά αποτελέσματα παραπέμφθηκε για κολποσκόπηση για διόρθωση της μεροληψίας της επαλήθευσης (verification bias), ενώ σε 7 μελέτες όλες οι συμμετέχουσες υποβλήθηκαν σε κολποσκόπηση (και βιοψία όπου κρίθηκε απαραίτητο). Συνολικά, η ευαισθησία του HPV DNA test (HC2) παρουσίασε έντονη διακύμανση μεταξύ των μελετών, η οποία κυμάνθηκε στο εύρος 50-100% (με μέση τιμή 89.7%), για την εύρεση αλλοιώσεων CIN2+. Αξιοσημείωτη είναι η διακύμανση της ευαισθησίας του HC2 που καταγράφηκε σε τρεις μελέτες στην Ινδία (50%, 70% και 80%), ποσοστά που βρίσκονται σε ιδιαίτερα χαμηλά επίπεδα σε σχέση με αντίστοιχα ποσοστά σε άλλες αναπτυσσόμενες χώρες (Βραζιλία 83% , Περού 77%, Νότια Αφρική 88% και Ζιμπάμπουε 81%). Σε σύνολο 8 μελετών (ομαδοποιημένα δεδομένα) που αφορούσαν στην Ευρώπη και στη Νότια Αμερική, η συγκεντρωμένη (μέση) ευαισθησία του HPV DNA test (HC2) ήταν υψηλή, της τάξης του 98.1%. Στο σύνολο των μελετών, η συγκεντρωμένη ειδικότητα του HC2 βρέθηκε στο 88.2%, ενώ ειδικότερα για την Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική αυτή βρέθηκε αυξημένη (91.7%). Σε 9 μελέτες χρησιμοποιήθηκε η τεχνική της PCR για την ανίχνευση του HPV DNA. Η PCR επέδειξε χαμηλότερη συγκεντρωμένη ευαισθησία (84.2%) και υψηλότερη συγκεντρωμένη ειδικότητα (95.1%) σε σχέση με την HC2 (για την ανίχνευση CIN2+). Γενικότερα, οι συγγραφείς τονίζουν πως η ευαισθησία και η ειδικότητα του HPV DNA test στην ανίχνευση CIN2+ ή CIN3+ παρουσιάζουν σημαντική ετερογένεια μεταξύ των

διαφόρων σχετικών μελετών. Προσδιορίζοντας τη σχετική απόδοση του HPV DNA test ως προς το Παπ τεστ για τον εντοπισμό CIN2+ ή CIN3+, το HPV DNA test (HC2) επέδειξε μεσοσταθμικά 32% υψηλότερη ευαισθησία και 6% χαμηλότερη ειδικότητα σε σχέση με την κυτταρολογία (με κατώφλι ASCUS+ ή LSIL+). Ο συνδυασμός (co-testing) του Παπ τεστ (με κατώφλι ASCUS+) και του HPV DNA test επέδειξε υψηλότερη ευαισθησία κατά 35% στην ανίχνευση CIN3+ (και 46% στην ανίχνευση CIN2+), αλλά μικρότερη ειδικότητα κατά 7%, σε σχέση με την αποκλειστική χρήση του Παπ τεστ στον πληθυσμιακό έλεγχο.

Στη μετα-ανάλυση των Villa & Denny (2006), αντικείμενο της οποίας ήταν η εκτίμηση της απόδοσης των διαφορετικών μεθόδων ανίχνευσης DNA και η χρήση του HPV DNA test ως πρωταρχικό τεστ προληπτικού ελέγχου, καταγράφηκε εύρος ευαισθησίας 84-94% και ειδικότητας 82-94% για το HPV DNA test και τον εντοπισμό αλλοιώσεων CIN2+ σε γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 30 ετών (3 μελέτες σε Μεξικό, Κόστα Ρίκα και Νότια Αφρική), με τα αντίστοιχα εύρη για την κυτταρολογική εξέταση να είναι 57-80% και 88-99%. Σχετικά με τη χρήση του HPV DNA test ως βοηθητικό τεστ στην κυτταρολογία, όταν ο συνδυασμός τους είναι αρνητικός, τότε αυξάνει κατά πολύ τα επίπεδα βεβαιότητας, με το αντίθετο να συμβαίνει σε θετικό HPV DNA test και κυτταρολογία με αποτέλεσμα ASCUS. Ένα προτεινόμενο σενάριο σχετικά με τη χρήση των δύο τεστ είναι η χρήση της κυτταρολογίας για διαλογή θετικών HPV DNA και εφόσον προκύψει αποτέλεσμα αρνητικό ή ASCUS να γίνεται επανεξέταση στους 12 μήνες. Με αυτόν τον τρόπο η μελέτη κατέληξε ότι μπορεί να επιτευχθεί υψηλή ευαισθησία για την αποφυγή περιττών κολποσκοπήσεων.

Πέρα από την απόλυτη απόδοση των δύο δοκιμασιών, μια ακόμα ιδιαίτερα σημαντική παράμετρος στο πλαίσιο του προληπτικού ελέγχου είναι αυτή της δυναμικής των εξετάσεων στη μακροπρόθεσμη πρόγνωση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Στη μελέτη των Castle *et al.* (2012) αναδεικνύεται το μακροπρόθεσμο όφελος του HPV DNA testing (για περίοδο μεγαλύτερη των 10 ετών) συγκριτικά με αυτό της κυτταρολογίας, σχετικά με την πρόγνωση κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου. Χρησιμοποιήθηκε δείγμα 19512 γυναικών από τον Ιατρικό Όμιλο Kaiser Portland Oregon (ΗΠΑ) για την περίοδο 01/04/89 έως 02/11/90, με 4098 από αυτές να έχουν υποβληθεί σε τουλάχιστον μία εξέταση προληπτικού ελέγχου σε περίοδο μεγαλύτερη ή ίση των 15 ετών μετά την αρχικοποίηση του δείγματος. Για την ανάλυση, υπολογίστηκε η αθροιστική συχνότητα εμφάνισης (Cumulative Incidence Rate, CIR) αλλοιώσεων CIN3+ μέσω της μεθόδου Kaplan-Meier. Στις αρχικές εξετάσεις του υπό μελέτη πληθυσμού, το HPV DNA test (HC2) βρέθηκε θετικό σε ποσοστό 14.2%, ενώ παθολογική κυτταρολογία βρέθηκε σε ποσοστό 5.4%. Ειδικότερα όσον αφορά στις γυναίκες μεγαλύτερες των 30 ετών, τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 8.7% και 4.3%. Στη συνολική περίοδο των 18 ετών της μελέτης προσδιορίστηκαν 396 περιστατικά CIN2+ και 199 CIN3+. Από αυτά, τα 215 CIN2+ και τα 112 CIN3+ είχαν θετικό αρχικό HPV DNA test, ενώ τα μεγέθη αυτά για αρχικό παθολογικό Παπ τεστ ήταν 136 και 65 αντίστοιχα. Για την περίπτωση αρχικών αρνητικών



αποτελεσμάτων στο HPV DNA test και στο Παπ τεστ υπολογίστηκε πως ο CIR για ανάπτυξη CIN2+ είναι 1.73% και ο CIR για ανάπτυξη CIN3+ είναι 0.83%. Επίσης, υπολογίστηκε πως ένα αρνητικό HR-HPV test παρέχει μεγαλύτερη εξασφάλιση για την περίοδο των 18 ετών από ότι ένα αρνητικό Παπ τεστ όσον αφορά στην εμφάνιση CIN2+ (1.85 έναντι 2.47%) και CIN3+ (0.90 έναντι 1.27%). Σύμφωνα με τον υπολογισμό των CIRs για την περίοδο των 18 ετών, ο κίνδυνος αυξήθηκε με την εμφάνιση σοβαρότερων αλλοιώσεων στο Παπ τεστ και με την εμφάνιση τύπων υψηλότερου κινδύνου στο HPV DNA test. Παρά το ότι τόσο το Παπ τεστ (ASCUS+) όσο και το HPV DNA test (HC2) προέβλεψαν ποια ασθενής θα αναπτύξει CIN3+ εντός περιόδου 2 ετών, μόνο το HPV DNA test προέβλεψε ποια θα ανέπτυξε ανωμαλία τύπου CIN3+ 10-18 έτη αργότερα, με τον κίνδυνο να αυξάνει εφόσον είχε θετικοποιηθεί το HPV DNA test για τους τύπους 16 ή 18. Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα πως το HPV DNA testing μπορεί να περιορίσει τη νόσο όταν ακολουθείται από Παπ τεστ και ιδιαίτερα αν συνδυαστεί με την ανίχνευση των τύπων 16 και 18 προκειμένου να ταυτοποιηθούν όσες διατρέχουν άμεσο κίνδυνο εκδήλωσης CIN3+.

Στο ίδιο πλαίσιο, στόχος της μελέτης των Katki *et al.* (2011) ήταν να εξεταστεί η απόδοση του Παπ τεστ και του HPV DNA test (HC2) σε σχέση με την πιθανότητα ανάπτυξης αλλοιώσεων CIN3+ σε ορίζοντα πενταετίας. Σε αυτό το πλαίσιο διεξήχθη την περίοδο 2003-2009 σχετικό πρόγραμμα από τον οργανισμό KPNC (Kaiser Permanente Northern California), κατά το οποίο 331,818 γυναίκες εξετάστηκαν και με τις δύο προαναφερόμενες εξετάσεις. Διαγνώστηκαν 1476 περιπτώσεις CIN2, 747 περιπτώσεις CIN3 και 87 περιπτώσεις CxCa. Επίσης, στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν αποτελέσματα από 195,975 γυναίκες, οι οποίες επανέλαβαν τις εξετάσεις σε 2<sup>η</sup> επίσκεψή τους στα πλαίσια προληπτικού ελέγχου (με μέσο όρο 2.9 έτη από την 1<sup>η</sup> επίσκεψη). Στη φάση της 1<sup>ης</sup> επίσκεψης το HPV DNA test επέδειξε λίγο μικρότερη ειδικότητα από το Παπ τεστ (95.5 έναντι 96.5%). Εντούτοις, υπερείχε όσον αφορά στο μέτρο της ευαισθησίας (78% έναντι 53%). Αναλυτικότερα, για τις περιπτώσεις CIN3/AIS τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 84% και 53%, για τις περιπτώσεις AIS 80% και 40% αντίστοιχα και για τις περιπτώσεις αδενοκαρκινώματος 78% και 15%, αντίστοιχα. Επίσης, στις περιπτώσεις μη συμφωνίας των δύο εξετάσεων, τα ποσοστά ήταν μεγαλύτερα για το συνδυασμό αποτελεσμάτων θετικό HPV DNA test / αρνητικό Παπ τεστ σε σχέση με το συνδυασμό θετικό Παπ τεστ / αρνητικό HPV DNA test. Γενικότερα, ο επιπολασμός αλλοιώσεων CIN3+ ήταν μικρότερος για την περίπτωση αρνητικού HPV DNA test σε σχέση με αυτή του φυσιολογικού Παπ τεστ, τόσο σε περίοδο 3 ετών (0.063% έναντι 0.17%) όσο και σε περίοδο 5 ετών (0.17% έναντι 0.36%). Αντίστροφα, ο κίνδυνος ανάπτυξης αλλοιώσεων CIN3+ ήταν μεγαλύτερος στην περίπτωση θετικού HPV DNA test από ότι στην περίπτωση θετικού Παπ τεστ, τόσο στα 3 έτη (5% έναντι 3.8%) όσο και στα 5 έτη (7.6% έναντι 4.7%). Συνοπτικά, στα ευρήματα της έρευνας συμπεριλαμβάνεται ότι ο αθροιστικός κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου για τις γυναίκες με αρνητικό HPV DNA test (ως μοναδική δοκιμασία ελέγχου) ήταν 3.8 στις 100.000 γυναίκες ετησίως, για αυτές με αρνητικό Παπ τεστ (ως μοναδική δοκιμασία ελέγχου) 7.5 στις 100.000

γυναίκες ετησίως, ενώ για αυτές με αρνητικό αποτέλεσμα και στις δύο δοκιμασίες (co-testing) 3.2 στις 100.000 γυναίκες ετησίως. Επίσης σημαντικό είναι το γεγονός ότι η εύρεση ανωμαλιών κατά την κυτταρολογική εξέταση αύξησε τον κίνδυνο εμφάνισης αλλοιώσεων CIN3+ στην πενταετία για τις γυναίκες με θετικό HPV DNA test (12% έναντι 5.9%), χωρίς όμως αυτή η σημαντική αύξηση να συμβαίνει στην περίπτωση αρνητικού HPV DNA test (0.86% έναντι 0.16%). Τα ανωτέρω οδηγούν στο συμπέρασμα πως ένα αρνητικό HPV DNA test, ως μοναδική δοκιμασία ελέγχου, είναι αρκετό για την εξασφάλιση της απουσίας κινδύνου για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σε διάστημα πενταετίας.

Παραμένοντας στο ίδιο θέμα, η μελέτη των Kjaer *et al.* (2002), στην οποία μελετήθηκαν δύο ομάδες γυναικών (ηλικιών 22-32 και 40-50 ετών) στη Δανία, αναφέρει πως μέσω της εφαρμογής του HPV DNA test ως μοναδική δοκιμασία πληθυσμιακού ελέγχου, το μεσοδιάστημα ελέγχου μπορεί να επεκταθεί στα 5 έτη, με παρόμοια αποτελέσματα σε σχέση με το μεσοδιάστημα των 3 ετών που εφαρμόζεται με τη χρήση κυτταρολογίας. Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξε και η μελέτη των Cuzick *et al.* (2008b).

### **Αξιολόγηση των Δοκιμασιών για τη Διαλογή των ASCUS+ ή των HPV DNA+**

Όπως παρουσιάστηκε στην αμέσως προηγούμενη υποενότητα, σε πολλές από τις μελέτες που αφορούν στην αξιολόγηση των δύο δοκιμασιών για τον προληπτικό πληθυσμιακό έλεγχο, διερευνήθηκε επίσης η δυναμική τόσο της κυτταρολογίας όσο και του HPV DNA testing για τη διαλογή των περιστατικών με θετικό αποτέλεσμα στην αρχική εξέταση πληθυσμιακού ελέγχου. Πιο συγκεκριμένα, στα πλαίσια εύρεσης του αποδοτικότερου σχήματος πληθυσμιακού ελέγχου, πολλές μελέτες διερεύνησαν την απόδοση τριών συνδυαστικών στρατηγικών: α) του πληθυσμιακού ελέγχου που βασίζεται στην κυτταρολογία και χρησιμοποιείται το HPV DNA test για τη διαλογή των περιστατικών με παθολογική κυτταρολογία (ASCUS+ ή LSIL+), β) του HPV-βασιζόμενου πληθυσμιακού ελέγχου όπου η κυτταρολογία χρησιμοποιείται για τη διαλογή των HR-HPV θετικών περιστατικών, και γ) της ταυτόχρονης διενέργειας και των δύο δοκιμασιών (co-testing) (Cuzick *et al.*, 2008a; Mayrand *et al.*, 2007; Naucler *et al.*, 2009; Rijkaart *et al.*, 2012b; Villa & Denny, 2006; Wright *et al.*, 2015). Όπως παρουσιάστηκε ανωτέρω, τα αποτελέσματα των μελετών αυτών δεν συμφωνούν πάντα ως προς την απόδοση των συνδυαστικών αυτών σχημάτων. Στην παρούσα υποενότητα παρουσιάζονται επιπλέον μελέτες, οι οποίες επικεντρώνονται στην απόδοση των δύο δοκιμασιών ως εξετάσεις διαλογής.

Μία από τις σημαντικότερες μελέτες σχετικά με την απόδοση της επαναλαμβανόμενης κυτταρολογίας και του HPV DNA testing για τη διαλογή των περιστατικών με ASCUS ή LSIL κυτταρολογία είναι η μελέτη ALTS (ASCUS/LSIL Triage Study for Cervical Cancer). Στη μελέτη συμμετείχαν περίπου 5000 γυναίκες με κυτταρολογία ASCUS ή LSIL, οι οποίες παρακολουθήθηκαν για χρονικό διάστημα 2 ετών (ΗΠΑ, 1996-2000). Τα αποτελέσματα της κλινικής δοκιμής παρουσιάστηκαν σε πλήθος δημοσιευμένων εργασιών (βλ. σχετικά στο

site της κλινικής δοκιμής (ALTS, n.d.)). Τα κύρια ευρήματα ήταν τα εξής (Schiffman & Solomon, 2003): α) το HPV DNA testing μπορεί να χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά για τη διαλογή των περιστατικών με ASCUS κυτταρολογία στα περιστατικά αυτά το τεστ παρουσιάζει πολύ υψηλή ευαισθησία (αρκετά υψηλότερη από την επαναλαμβανόμενη κυτταρολογία) για την ανίχνευση CIN3+ (της τάξης του 96%), β) ωστόσο, το HPV DNA testing δεν συνίσταται για τη διαλογή των περιστατικών με LSIL κυτταρολογία, καθώς ένα πολύ μεγάλο ποσοστό των περιστατικών αυτών (της τάξης του 83%) είναι θετικά στο τεστ, γεγονός που δεν επιτρέπει την αποτελεσματική εφαρμογή του στο στάδιο της διαλογής.

Στη μετα-ανάλυση των Cuzick *et al.* (2008a) αναλύθηκαν 22 μελέτες για τη διερεύνηση της χρήσης του HPV DNA test στο πλαίσιο της διαλογής των περιστατικών με ASCUS κυτταρολογία. Από τις μελέτες αυτές προέκυψε ότι η συγκεντρωμένη ευαισθησία του HPV DNA test (HC2) για την ανίχνευση CIN2+ σε περιστατικά με ASCUS κυτταρολογία ήταν 93.1% και για την ανίχνευση CIN3+ 95.5%, με τα αντίστοιχα ποσοστά ειδικότητας να είναι 62.3% και 60.5%, αντίστοιχα. Στη μελέτη σημειώνεται πως παρατηρήθηκε σημαντική ετερογένεια όσον αφορά στο μέτρο της ειδικότητας (αλλά όχι για την ευαισθησία). Σε 7 μελέτες πραγματοποιήθηκε σύγκριση μεταξύ της διαλογής των ASCUS με HPV DNA testing και της πολιτικής επαναλαμβανόμενης κυτταρολογίας (για την περίπτωση που η αρχική κυτταρολογία είναι ASCUS). Η ευαισθησία του HPV DNA test (HC2) βρέθηκε κατά 14% υψηλότερη από την ευαισθησία της επαναλαμβανόμενης κυτταρολογίας (με κατώφλι ASCUS+) για την ανίχνευση CIN2+, ενώ ταυτόχρονα το HPV DNA test επέδειξε παρόμοια ειδικότητα με την επαναλαμβανόμενη κυτταρολογία. Όσον αφορά στη διαλογή των περιστατικών με LSIL κυτταρολογία, από την ανάλυση σχετικών μελετών προέκυψε ότι η συγκεντρωμένη ευαισθησία του HPV DNA test (HC2) για τη διαλογή περιστατικών LSIL ήταν 97.2% όσον αφορά στον εντοπισμό αλλοιώσεων CIN2+ (11 σχετικές μελέτες) και 97.1% για τον εντοπισμό CIN3+ (6 σχετικές μελέτες), με τα αντίστοιχα ποσοστά ειδικότητας όμως να είναι ιδιαίτερα χαμηλά (30.6% και 26.1%, αντίστοιχα). Οι συγγραφείς αναφέρουν επίσης στη μελέτη πως το HPV DNA test ενδείκνυται για τη διαλογή γυναικών που παραπέμπονται για κολποσκόπηση εξαιτίας παθολογικής κυτταρολογίας, η οποία όμως συνοδεύεται από αρνητική κολποσκόπηση ή/και βιοψία. Όπως σημειώνεται στη μελέτη, συχνά η κολποσκόπηση αδυνατεί να αποδώσει τις λεπτές σχέσεις μεταξύ των οπτικών μεταβολών και της σοβαρότητας της αλλοίωσης, με αποτέλεσμα η εξέταση να παρουσιάζει ποσοστό ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων της τάξης του 20-40%. Με τη χρήση του HPV DNA test στην περίπτωση παθολογικής κυτταρολογίας που συνοδεύεται από αρνητική κολποσκόπηση ή/και βιοψία, είναι δυνατό είτε να δοθεί περισσότερη εξασφάλιση για την αρνητικότητα του περιστατικού (στην περίπτωση αρνητικού HPV DNA test είναι μάλλον απίθανο να υφίσταται μη ανιχνεύσιμη νόσος), είτε να αναδειχθεί η ανάγκη για επανάληψη της εξετάσεων σε σύντομο χρονικό διάστημα (στην περίπτωση θετικού HPV DNA test και ειδικά αν πρόκειται για τους τύπους HPV 16 ή 18).

Στη μετα-ανάλυση των Arbyn *et al.* (2004) αξιολογήθηκε η ακρίβεια του HPV DNA test ως εναλλακτική της πολιτικής επαναλαμβανόμενης κυτταρολογίας για τη διαλογή γυναικών με αρχική κυτταρολογία ASCUS. Χρησιμοποιήθηκαν δημοσιεύσεις της περιόδου 1992-2002 στις οποίες καταγράφονται αποτελέσματα ιολογικού και κυτταρολογικού ελέγχου ακολουθούμενου από βιοψία μέσω κολποσκόπησης, σε γυναίκες με αποτελέσματα αρχικής κυτταρολογίας ASCUS. Το HPV DNA testing επέδειξε συνολική ευαισθησία 84.4% και ειδικότητα 72.9% για την ανίχνευση CIN2+, σε σύνολο 15 μελετών με συνολικό δείγμα 5454 γυναικών, ενώ σε ένα υποσύνολο 8 μελετών στις οποίες χρησιμοποιήθηκε η HC2, η μέθοδος επέδειξε ευαισθησία 94.8% και ειδικότητα 67.3%. Τα αντίστοιχα ποσοστά για την επαναλαμβανόμενη κυτταρολογία (με κατώφλι θετικοποίησης το αποτέλεσμα ASCUS) ήταν 81.8% και 57.6%, ενώ όταν χρησιμοποιήθηκε ως κατώφλι το αποτέλεσμα LSIL τα ποσοστά αυτά διαμορφώθηκαν σε 45.7% και 89.1%, αντίστοιχα. Συμπερασματικά, το HPV DNA test (HC2) παρέχει μεγαλύτερη ακρίβεια (υψηλότερη ευαισθησία και παρόμοια ειδικότητα) σε σχέση με την επαναλαμβανόμενη κυτταρολογία με κατώφλι ASCUS+, για την ανίχνευση CIN2+ ανάμεσα σε γυναίκες με αρχική κυτταρολογία ASCUS.

Η μελέτη των Arbyn *et al.* (2013) αποτελεί τη μεγαλύτερη μετά-ανάλυση και συστηματική ανασκόπηση σχετικά με την εφαρμογή του HPV DNA testing και της επαναλαμβανόμενης κυτταρολογίας για τη διαλογή των περιστατικών με κυτταρολογία ASCUS και LSIL. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν διάφορες σχετικές μελέτες που είχαν δημοσιευθεί μέχρι το Δεκέμβριο του 2012 στις βάσεις δεδομένων CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CERVIX και σε επιλεγμένα περιοδικά. Όσον αφορά στη διαλογή των περιστατικών με κυτταρολογία ASCUS, η μετα-ανάλυση 10 μελετών για την ανίχνευση CIN2+ και 4 μελετών για την ανίχνευση CIN3+ στις οποίες και οι δύο μέθοδοι διαλογής εφαρμόστηκαν, έδειξε πως η επαναλαμβανόμενη κυτταρολογία (με κατώφλι ASCUS+) επιδεικνύει συνολική ευαισθησία της τάξης του 71.5% και συνολική ειδικότητα 68.4% για την ανίχνευση CIN2+, με τα αντίστοιχα μεγέθη να είναι 77.9% και 57.4% για CIN3+. Στην περίπτωση χρήσης κατωφλίου LSIL+ στην επαναλαμβανόμενη κυτταρολογία, τότε αυτή παρουσίασε ευαισθησία 44.1% και ειδικότητα 90.1% για την ανίχνευση CIN2+, με τα αντίστοιχα ποσοστά να είναι 53.5% και 79.9% για την ανίχνευση CIN3+. Με βάση τις ίδιες μελέτες, το HPV DNA test (HC2) είχε συνολική ευαισθησία της τάξης του 90.9% και συνολική ειδικότητα 60.7% για τον εντοπισμό CIN2+, ενώ για την ανίχνευση CIN3+ τα αντίστοιχα μέτρα ήταν 94.8% και 56.6%. Όσον αφορά στη διαλογή των περιστατικών με κυτταρολογία LSIL (μετα-ανάλυση 6 μελετών για την ανίχνευση CIN2+ και 4 μελετών για την ανίχνευση CIN3+, στις οποίες και οι δύο μέθοδοι διαλογής εφαρμόστηκαν), η επαναλαμβανόμενη κυτταρολογία (με κατώφλι ASCUS+) επέδειξε συνολική ευαισθησία της τάξης του 77.1% και συνολική ειδικότητα 51.2% για την ανίχνευση CIN2+, με τα αντίστοιχα μεγέθη να είναι 84.6% και 44.4% για CIN3+. Στην περίπτωση χρήσης κατωφλίου LSIL+ στην επαναλαμβανόμενη κυτταρολογία, τότε αυτή παρουσίασε ευαισθησία 62.1% και ειδικότητα 66.9% για την ανίχνευση περιστατικών CIN2+, με τα

αντίστοιχα ποσοστά να είναι 71.6% και 61.8% για την ανίχνευση περιστατικών CIN3+. Με βάση τις ίδιες μελέτες, το HPV DNA test (HC2) είχε συνολική ευαισθησία της τάξης του 96.2% και συνολική ειδικότητα 27.7% για τον εντοπισμό CIN2+, ενώ για την ανίχνευση CIN3+ τα αντίστοιχα μέτρα ήταν 97.5% και 24.8%. Το γενικό συμπέρασμα της μελέτης είναι πως η πολιτική της διαλογή των ASCUS με χρήση του HPV DNA test (HC2) είναι περισσότερο ακριβής (πιο ευαίσθητη και ισοδύναμα ειδική) σε σχέση με την πολιτική της επαναλαμβανόμενης κυτταρολογίας, ως εκ τούτου είναι μια μέθοδος που ενδείκνυται για τη διαλογή των γυναικών με κυτταρολογία ASCUS. Ωστόσο, η χρήση του HPV DNA test δεν ενδείκνυται για τη διαλογή των LSIL, καθώς στην περίπτωση αυτή η μέθοδος παρουσιάζει εξαιρετικά χαμηλή ειδικότητα (συγκριτικά με το επαναλαμβανόμενο Παπ τεστ).

Τέλος, αναφέρεται η μελέτη των Kulasingam *et al.* (2002), στην οποία εκτιμήθηκε η απόδοση επτά διαφορετικών στρατηγικών παραπομπής σε κολποσκόπηση: 1) κυτταρολογία ASCUS+, 2) κυτταρολογία LSIL+ ή στην περίπτωση ASCUS επανάληψη του Παπ τεστ και παραπομπή εφόσον το επαναλαμβανόμενο δείξει ASCUS+, 3) κυτταρολογία LSIL+ ή στην περίπτωση ASCUS παραπομπή των ASCUS με θετικό HPV DNA test (HC2), 4) κυτταρολογία LSIL+ ή στην περίπτωση ASCUS παραπομπή των ASCUS με θετικό HPV DNA test (PCR), 5) θετικό αρχικό HPV DNA test (PCR) και παραπομπή στην περίπτωση επαναλαμβανόμενου θετικού HPV DNA test (PCR), 6) θετικό HPV DNA test (PCR), και τέλος, 7) θετικό HPV DNA test (HC2). Από τους ανωτέρω συνδυασμούς, εκείνος με την καλύτερη απόδοση ήταν ο 5<sup>ος</sup>, δηλαδή αυτός κατά τον οποίο τόσο το πρώτο HPV DNA test (PCR) όσο και το επαναλαμβανόμενο ήταν θετικά, παρουσιάζοντας ευαισθησία 75-91% και ειδικότητα 85-87%. Συγκρίνοντας τους συνδυασμούς που συμπεριλάμβαναν HPV DNA testing με αυτούς που περιλάμβαναν μόνο κυτταρολογία, οι πρώτοι υπερέιχαν ξεκάθαρα όσον αφορά στο μέτρο της ευαισθησίας, χωρίς σημαντική διαφορά στο μέτρο της ειδικότητας. Συγκεκριμένα παρουσίασαν ευαισθησία 84.2-90.8% και ειδικότητα 72.6-86.2% έναντι των δεύτερων με ποσοστά ευαισθησίας 57.2-61.3% και ειδικότητας 82.4-89.9%. Όσον αφορά στην προτιμώμενη στρατηγική σχετικά με το πλήθος των παραπομπών για κολποσκόπηση, ήταν αυτή που περιλάμβανε την παραπομπή περιστατικών με κυτταρολογία LSIL+ ή αυτών με κυτταρολογία ASCUS και HPV DNA test (HC2) θετικό (με ποσοστό παραπομπής 12.7% και ποσοστά ευαισθησίας και ειδικότητας 60.3% και 88.9%, αντίστοιχα). Συγκριτικά, η στρατηγική παραπομπής των περιστατικών με κυτταρολογία ASCUS+ επέδειξε ποσοστό παραπομπής της τάξης του 19%, ευαισθησία 61.3% και ειδικότητα 82.4% και η στρατηγική παραπομπής των περιστατικών με δύο HPV DNA tests (PCR) θετικά σε 2 επισκέψεις επέδειξε ποσοστό παραπομπή 16.1%, ευαισθησία 84.2% και ειδικότητα 86.2%.

### **Αξιολόγηση των Δοκιμασιών στην Παρακολούθηση μετά τη Θεραπεία**

Στη μελέτη των Costa *et al.* (2007) διερευνήθηκε η απόδοση της κυτταρολογίας και του HPV DNA test όσον αφορά στην ανίχνευση υπολοίπων ή υποτροπών μετά τη θεραπεία

αδενοκαρκινώματος (adenocarcinoma in situ - AIS). Το βασικό συμπέρασμα της μελέτης είναι πως ο συνδυασμός Παπ τεστ και HPV DNA test πλεονεκτεί έναντι της μεμονωμένης κυτταρολογίας στην παρακολούθηση γυναικών μετά τη θεραπεία AIS. Για τη διεξαγωγή της έρευνας χρησιμοποιήθηκε δείγμα 42 γυναικών, μέσης ηλικίας 40.5 ετών, οι οποίες υποβλήθηκαν σε θεραπεία (conization) και παρακολούθηθηκαν για 40 μήνες κατά μέσο όρο με Παπ τεστ, HPV DNA test (HC2), κολποσκόπηση και βιοψία σε επαναλαμβανόμενα διαστήματα των 6 μηνών. Ο συνδυασμός Παπ τεστ και HPV DNA test στην πρώτη επίσκεψη μετά τη θεραπεία επέδειξε ευαισθησία 90%, ειδικότητα 50%, PPV 52.9% και NPV 88.9%, ενώ στη δεύτερη επίσκεψη τα ποσοστά της ευαισθησίας και της NPV έφτασαν το 100%.

Ίδιος ήταν και ο στόχος της μετα-ανάλυσης της ίδιας ομάδας (Costa *et al.*, 2015), με τη θεραπεία αυτή τη φορά να σχετίζεται με περιπτώσεις CIN2/3 και AIS. Όσον αφορά στις περιπτώσεις θεραπείας CIN2/3, το HPV DNA test (HR) επέδειξε ευαισθησία 95% και ειδικότητα 75%, ενώ το Παπ τεστ επέδειξε ευαισθησία 70% και ειδικότητα 78%, για την ανίχνευση υπολειμματικής/υποτροπιάζουσας νόσου μετά τη θεραπεία. Ο συνδυασμός τους απέδωσε ευαισθησία της τάξης του 96% και ειδικότητα 81%, δηλαδή υψηλότερη απόδοση συνολικά συγκριτικά με τη αποκλειστική χρήση ενός εκ των δύο δοκιμασιών. Οι συγγραφείς συμπεραίνουν πως μόνο ο συνδυασμός των δύο δοκιμασιών μπορεί να προφυλάξει αποτελεσματικά από υπολειμματική/υποτροπιάζουσα νόσο, συμπέρασμα που συμφωνεί με την πρόταση της American Society of Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) για τη χρήση του συγκεκριμένου συνδυασμού σε 12 και 24 μήνες μετά τη θεραπεία (με τη θεραπεία να αφορά σε περιπτώσεις CIN2/3). Όσον αφορά στη θεραπεία AIS, στην πρώτη επίσκεψη της παρακολούθησης, οι αποδόσεις των HPV DNA test (HR), κυτταρολογίας και του συνδυασμού τους ήταν όσον αφορά στην ευαισθησία 90%, 60% και 90%, στην ειδικότητα 58%, 69% και 50% και στη θετική προγνωστική αξία 64%, 55% και 52 %, αντίστοιχα, ενώ στη δεύτερη επίσκεψη της παρακολούθησης τα ποσοστά ήταν για την ευαισθησία 84%, 66% και 100%, για την ειδικότητα 59%, 73% και 52% και για τη θετική προγνωστική αξία 42%, 44% και 40%, αντίστοιχα. Συμπερασματικά, για τη θεραπεία AIS το HPV DNA test (HR) αποτέλεσε το σημαντικότερο προγνωστικό δείκτη υποτροπής ή εξέλιξης σε επιθετικό καρκίνο. Ο συνδυασμός HPV DNA test και κυτταρολογίας επέδειξε τη μεγαλύτερη ευαισθησία για την ανίχνευση επίμονων αλλοιώσεων. Αναδείχθηκε επίσης η σημασία της αναγνώρισης των γενοτύπων έτσι ώστε να διακριθεί μια νέα μόλυνση από μια παραμένουσα.

Αντίθετα με τις ανωτέρω μελέτες, η μελέτη των Sarian *et al.* (2004) κατέληξε στο συμπέρασμα πως ο συνδυασμός των Παπ τεστ και HPV DNA test δεν αυξάνει την ευαισθησία, με τα δύο τεστ μεμονωμένα να παρουσιάζουν ικανοποιητική απόδοση στο πλαίσιο παρακολούθησης μετά τη θεραπεία. Το δείγμα της μελέτης ήταν 107 γυναίκες (εύρους ηλικιών 20-60 ετών) στις οποίες εφαρμόστηκε θεραπεία με την τεχνική LEEP (εξαιτίας ιστολογικά επιβεβαιωμένων CIN2/3) κατά το χρονικό διάστημα 2001-2002, με τις επισκέψεις παρακολούθησης να διαρκούν μέχρι το 2004. Η διαδικασία του follow up

περιλάμβανε 2 επισκέψεις (ανά εξάμηνο) με τη διενέργεια και των δυο τεστ σε κάθε περίπτωση. Από τις 107 γυναίκες, οι 88 (82%) συμμετείχαν στην 1<sup>η</sup> επίσκεψη, ενώ οι 87 (81%) συμμετείχαν στη 2<sup>η</sup> επίσκεψη (συμπεριλαμβάνοντας 18 από τις 19 που είχαν χάσει την 1<sup>η</sup> επίσκεψη). Τελικά, στη συγκεκριμένη μελέτη παρουσιάστηκε υπόλοιπο αλλοίωσης σε 11 γυναίκες (ποσοστό 10.2%, με τη μια μάλιστα να παρουσιάζει υπόλοιπο ακόμα και μετά από μια νέα LEEP στη πρώτη επίσκεψη παρακολούθησης). Το Παπ τεστ (ASCUS+) επέδειξε ευαισθησία 100% και 80% για την πρώτη και δεύτερη επίσκεψη αντίστοιχα, με την ειδικότητα να διαμορφώνεται στο 81% στην πρώτη και στο 97% στη δεύτερη επίσκεψη, στην οποία μάλιστα η PPV έφτασε το ποσοστό του 67% (έναντι 32% της πρώτης). Η ευαισθησία του HPV DNA test ήταν 100% και 80% για την πρώτη και δεύτερη επίσκεψη αντίστοιχα, με την ειδικότητα να διαμορφώνεται στο 86% στην πρώτη και 83% στη δεύτερη επίσκεψη. Τα αντίστοιχα ποσοστά για την PPV ήταν 39% και 22% αντίστοιχα. Ο συνδυασμός OR των δύο τεστ (και στις δύο επισκέψεις), οδήγησε σε ποσοστά ευαισθησίας 100%, ειδικότητας 77% και PPV 23% στην πρώτη επίσκεψη, (με τα αντίστοιχα ποσοστά της δεύτερης να είναι 80%, 80%, και 20%). Ο αντίστοιχος συνδυασμός AND οδήγησε σε ποσοστά ευαισθησίας 100%, ειδικότητας 96% και PPV 70% στην πρώτη επίσκεψη, (με τα αντίστοιχα ποσοστά της δεύτερης να είναι 80%, 100%, και 100%).

Στη μετα-ανάλυση των Cuzick *et al.* (2008a) όσον αφορά στην παρακολούθηση της θεραπείας περιστατικών με αλλοιώσεις τύπου CIN, συμπεριλήφθηκαν 16 μελέτες από τις οποίες προέκυψε για το HPV DNA test εύρος ευαισθησίας 67-100% (μέσος όρος 94.4%) και ειδικότητας 44-100% (μέσος όρος 75%) για τον προσδιορισμό τυχόν αποτυχίας της θεραπείας (με την αποτυχία αυτή να ανέρχεται σε ποσοστό της τάξης του 10.2% και να αφορά σε υπολείπουσα ή υποτροπιάζουσα αλλοίωση CIN). Όσον αφορά στη σχετική ακρίβεια του HPV DNA test ως προς την κυτταρολογία, το HPV DNA test επέδειξε σημαντικά υψηλότερη ευαισθησία, αλλά όχι σημαντικά χαμηλότερη ειδικότητα από την κυτταρολογική εξέταση, κατά την παρακολούθηση μετά τη θεραπεία. Ένα βασικό στοιχείο που σημειώνεται στη συγκεκριμένη μετα-ανάλυση είναι η μεγάλη ετερογένεια που παρατηρείται μεταξύ των μελετών.

Ομοίως, σύμφωνα με άλλη αντίστοιχη μετα-ανάλυση (Villa & Denny, 2006) σχετικά με τη χρήση του HPV DNA test για την παρακολούθηση μετά τη θεραπεία, σημειώνεται πως σε ομάδα 10 μελετών τα ποσοστά ευαισθησίας και ειδικότητας του HPV DNA test για την ανίχνευση αλλοιώσεων CIN2/3 ήταν 96.5% και 77.3% αντίστοιχα, οδηγώντας στο συμπέρασμα πως μπορεί το HPV DNA test να είναι πιο αξιόπιστο σε σχέση με το συνδυασμό κυτταρολογίας και κολποσκόπησης.

Στη μετα-ανάλυση των Paraskevaidis *et al.* (2004) διερευνήθηκε ο ρόλος του HPV DNA test στο στάδιο της παρακολούθησης γυναικών που έχουν ακολουθήσει συμβατικές μεθόδους θεραπείας σε περιπτώσεις CIN. Για το σκοπό αυτό έγινε σχετική αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων MEDLINE και EMBASE (περίοδος αναζήτησης 1985-2002), με

σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών όσον αφορά στο σχεδιασμό, στο δείγμα και στην πολιτική παρακολούθησης μετά τη θεραπεία. Συμπεριλήφθηκαν 11 συνολικά μελέτες (8 διερευνητικές και 3 αναδρομικές) με τελικό αριθμό 876 συμμετεχουσών, από τις οποίες οι 672 θεωρήθηκε ότι είχαν αποτελεσματική θεραπεία, ενώ οι 204 όχι, με τη διάρκεια της παρακολούθησης να κυμαίνεται από 3 εβδομάδες έως 206 μήνες. Η ευαισθησία του HPV DNA test ήταν ιδιαίτερα υψηλή (φτάνοντας το 100% σε 4 από αυτές, ενώ κυμάνθηκε μεταξύ 47-67% σε δύο από αυτές), με την ειδικότητα να παρουσιάζει διακύμανση εύρους 44-95%. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η σύγκριση της ευαισθησίας του HPV DNA test με την αντίστοιχη της κυτταρολογίας για τις επισκέψεις μετά τη θεραπεία στους 3, 6, 9, 12 και 24 μήνες, με τα αντίστοιχα ζεύγη τιμών ευαισθησίας (HPV DNA και Παπ τεστ) να είναι 74.6% και 48.4% (3 μήνες), 91.2% και 64.7% (6 μήνες), 91.2% και 73.5% (9 μήνες), 89.7% και 72.4% (12 μήνες), 93.1% και 93.1% (24 μήνες). Με βάση τα αποτελέσματα αυτά, το HPV DNA test υπερέχει σημαντικά σε κάθε επίσκεψη εντός των 2 ετών. Το συμπέρασμα της μετα-ανάλυσης συσχετίζει τη θετικοποίηση του HPV DNA test και την αποτυχία της θεραπευτικής διαδικασίας. Ένα θετικό HPV DNA test ακόμα και σε συνδυασμό με αρνητική κυτταρολογία μπορεί να ανιχνεύσει αποτυχίες κατά τη θεραπεία. Η κυτταρολογία και η κολποσκόπηση μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον αποκλεισμό των ψευδώς θετικών ή αρνητικών αποτελεσμάτων.

### **Άλλες Σχετικές Μελέτες**

Πέρα από τις μελέτες που αφορούν στην απόδοση των δοκιμασιών στον πληθυσμιακό έλεγχο, στη διαλογή και στην παρακολούθηση μετά από θεραπεία, πλήθος εργασιών έχουν δημοσιευθεί που ασχολούνται με άλλα σημαντικά θέματα και πιο ειδικά ζητήματα σχετικά με τις διαγνωστικές δοκιμασίες και τον προληπτικό έλεγχο για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Τέτοιου είδους μελέτες είναι για παράδειγμα αυτές που ασχολούνται με τη σύγκριση των διαφορετικών τεχνικών ανίχνευσης HPV DNA. Στη συνέχεια της παρούσας υποενότητας παρουσιάζονται ορισμένες από αυτές.

Ένα σημαντικό στοιχείο του προληπτικού ελέγχου με HPV DNA testing είναι το γεγονός ότι υφίστανται διαφορές στην απόδοση μεταξύ HPV DNA tests που χρησιμοποιούν διαφορετικές τεχνικές υλοποίησης. Το γεγονός αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό καθώς, όπως φαίνεται και στη συνέχεια, τα διάφορα HPV DNA tests που υπάρχουν σήμερα στην αγορά δεν αποδίδουν όλα το ίδιο. Ως εκ τούτου, η απόδοση του HPV DNA testing στα διάφορα σενάρια χρήσης του δεν είναι καθολική, αλλά εξαρτάται από την τεχνική υλοποίησης και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του συγκεκριμένου τεστ που χρησιμοποιείται κάθε φορά.

Προηγουμένως, στη μετα-ανάλυση των Cuzick *et al.* (2008a), αναφέρθηκαν οι διαφορές στην απόδοση μεταξύ HPV DNA tests που χρησιμοποιούν PCR και του HC2 HPV DNA test που χρησιμοποιεί ενίσχυση σήματος. Στη μελέτη των Tsiodras *et al.* (2010) αξιολογήθηκαν η τεχνική σύλληψης υβριδίου HC2 (ανίχνευση 13 τύπων υψηλού (probe B)



και 5 τύπων χαμηλού κινδύνου (probe A) με κατώφλι θετικοποίησης το 1 pg/ml) και μια in-house PCR με δυνατότητα ποιοτικής ανίχνευσης 22 HPV τύπων (6, 11, 13, 16, 18, 30-33, 35, 39, 40, 43, 45, 51, 52, 54, 55, 56, 58, 59 και 66) με χρήση των γενικών εκκινητών GP5+/GP6+, καθώς και ειδικής ανίχνευσης των τύπων 6, 11, 16, 18, 31 και 33 με χρήση τυπο-ειδικών εκκινητών. Η συλλογή των δειγμάτων έγινε κατά την περίοδο Ιανουάριος 2000 - Δεκέμβριος 2003 από 1270 γυναίκες στην Ελλάδα, στα πλαίσια ευκαιριακού (οπορτουμιστικού) ελέγχου. Βιοψία έγινε για τα περιστατικά ASCUS+ και όσα είχαν θετικό HPV DNA test ή μη φυσιολογική κολποσκόπηση (426 δείγματα από τα οποία προέκυψαν 26 περιστατικά CIN2+). Η PCR θετικοποιήθηκε σε 31.3% των περιπτώσεων (397/1270) και το HC2 στο 20.4% (260/1270). Όσον αφορά στον εντοπισμό αλλοιώσεων CIN2+, η ευαισθησία του Παπ τεστ (LBC) με κατώφλι θετικοποίησης ASCUS ήταν 100%, η ειδικότητά του ήταν 82.7% και η PPV ήταν 10.8%. Στην περίπτωση που ως κατώφλια θετικοποίησης χρησιμοποιήθηκαν τα αποτελέσματα LSIL και HSIL, τότε τα μέτρα απόδοσης ήταν 88.5%, 90.6% και 16.4% στην πρώτη περίπτωση και 80.8%, 100% και 100% στη δεύτερη, αντίστοιχα. Το HC2, στην περίπτωση του συνόλου των προς ανίχνευση τύπων (probe A και B), κατέγραψε ευαισθησία 73.1%, ειδικότητα 80.6% και PPV 7.3% για την ανίχνευση CIN2+, ενώ στην περίπτωση που χρησιμοποιήθηκε μόνο το probe B (ανίχνευση μόνο των τύπων υψηλού κινδύνου) τα μέτρα απόδοσης ήταν 73.1%, 86.7% και 10.3%, αντίστοιχα. Τέλος, η PCR επέδειξε ευαισθησία 100%, ειδικότητα 70.2% και PPV 6.5% για την περίπτωση του συνόλου των τύπων και ευαισθησία 80.8%, ειδικότητα 92.9% και PPV 19.3% στην περίπτωση ειδικά των τύπων 16/18/31/33 (για την ανίχνευση CIN2+). Η διαφωνία των δύο HPV DNA tests μπορεί να οφείλεται στην υπερευαισθησία του HC2 πάνω από μια συγκέντρωση DNA, στο ότι μπορεί να αφορά σε τύπους που δεν ενισχύονται με τους εκκινητές που χρησιμοποιούνται από η PCR (GP+/GP6+), όπως για παράδειγμα οι τύποι 42, 44 και 48, όπως επίσης και στην πιθανή αντίδραση του HC2 με τύπους που δεν αντιπροσωπεύονται στο probe (π.χ. 67, CP6108, CP8061). Από τη συγκεκριμένη μελέτη επιβεβαιώθηκε ο υψηλός επιπολασμός του ιού HPV σε γυναίκες με μη φυσιολογική κυτταρολογική εξέταση, με ανάλογη μάλιστα αύξηση του επιπολασμού και του βαθμού της αλλοίωσης. Επίσης, η υψηλή απόδοση της κυτταρολογίας συνδέθηκε με την εμπειρία των εξεταστών και την ποιότητα της διαδικασίας, ενώ επισημάνθηκε η ανάγκη προσεκτικότερης διαχείρισης γυναικών με μη φυσιολογική κυτταρολογία και θετικό HPV DNA test. Αναδείχθηκε τέλος ο οπορτουμιστικός χαρακτήρας του εγχώριου προληπτικού ελέγχου, οδηγώντας στο συμπέρασμα πως αναμένονται συνήθως χειρότερα αποτελέσματα για την κυτταρολογία σε σχέση με αυτά της συγκεκριμένης μελέτης.

Στη μελέτη των Kaliterna, Lepej, & Vince (2009) συγκρίθηκαν οι αποδόσεις των Abbott Real Time HR-HPV (Multiplex real-time PCR) και HC2 (ενίσχυση σήματος). Το δείγμα της μελέτης περιλάμβανε 108 γυναίκες (Κροατία), με τη χρήση του INNO-LiPA HPV Genotyping να «επιστρατεύεται» σε περιπτώσεις διαφωνίας των δύο τεστ (χαρακτηριστικά για 2 από τα 9 δείγματα διαφωνίας, θετικά για το Abbott και αρνητικά για το HC2 προέκυψε

ότι ανήκαν ιστολογικά στην κατηγορία CIN2). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των τριών HPV DNA tests, 49 δείγματα συνολικά βρέθηκαν θετικά για HPV DNA. Από αυτά, το Abbott ήταν θετικό για τα 47 και το HC2 για τα 44, επιδεικνύοντας αναλυτική ευαισθησία 96% και 90% αντίστοιχα, ενώ και τα δύο τεστ εντόπισαν 58 από τα 59 αρνητικά για HPV DNA δείγματα, επιδεικνύοντας αναλυτική ειδικότητα 98%. Από το σύνολο των 108 γυναικών, σε 17 από αυτές βρέθηκε CIN2+. Το Abbott εντόπισε το 100% των περιστατικών με CIN2+ και το HC2 το 88.2% αυτών (αντίστοιχη κλινική ευαισθησία των δύο τεστ). Ένα σύνολο 80 γυναικών που ελέγχθηκαν στη μελέτη είχαν αρνητική κυτταρολογία ή CIN1. Οι γυναίκες αυτές θεωρήθηκαν αρνητικές. Το Abbott εντόπισε τα 60 (κλινική ειδικότητα 75%) και το HC2 τα 63 (κλινική ειδικότητα 79%) αρνητικά περιστατικά. Συμπερασματικά, το Abbott επέδειξε σημαντικά υψηλότερη ευαισθησία και ταυτόχρονα παρόμοια ειδικότητα σε σχέση με το HC2. Τα αποτελέσματα αυτά πρέπει να επιβεβαιωθούν με περαιτέρω μελέτες (και ειδικά σε μεγάλο πλήθος δειγμάτων), ωστόσο, ως προκαταρκτικά αποτελέσματα, αναδεικνύουν τη σημασία που μπορεί να έχει στην απόδοση η τεχνική που χρησιμοποιείται για την υλοποίηση του HPV DNA testing. Το γεγονός αυτό φαίνεται και από άλλες μελέτες που παρουσιάζονται στην ενότητα 3.8.6, οι οποίες συγκρίνουν την απόδοση μεταξύ διαφορετικών εμπορικών HPV DNA tests.

Παρόμοια με την προηγούμενη είναι η μελέτη των Kulasingam *et al.* (2002), στην οποία συμπεριλήφθηκε δείγμα 4075 γυναικών (ΗΠΑ, 1997-2000), ηλικιακού εύρους 18-50 ετών και μέσης ηλικίας 25 ετών. Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση της απόδοσης του HPV DNA test με χρήση τόσο της τεχνικής ενίσχυσης στόχου (PCR) όσο και αυτής της ενίσχυσης σήματος (HC2), για τον εντοπισμό περιστατικών CIN3+ στα πλαίσια προληπτικού πληθυσμιακού ελέγχου. Για το HPV DNA test που υλοποιήθηκε με την τεχνική PCR χρησιμοποιήθηκε probe 18 τύπων υψηλού κινδύνου, ενώ για την περίπτωση του HC2 χρησιμοποιήθηκε το probe 13 τύπων υψηλού κινδύνου. Ταυτόχρονα, ο πληθυσμός ελέγχθηκε με κυτταρολογία υγρής φάσης. Η θετικοποίηση του Παπ τεστ είχε ως κατώφλι το αποτέλεσμα ASCUS και τα HPV DNA tests την παρουσία οποιουδήποτε τύπου υψηλού κινδύνου. Στην περίπτωση θετικού αποτελέσματος για οποιαδήποτε από τις ανωτέρω εξετάσεις (παρουσία τύπου ιού HPV υψηλού κινδύνου ή Παπ τεστ με κατώφλι ASCUS) υπήρχε παραπομπή για κολποσκόπηση και βιοψία (όπου αυτό κρίθηκε απαραίτητο). Πέρα από το υποσύνολο του πληθυσμού που ήταν θετικό σε ένα ή περισσότερα από τα παραπάνω τεστ, έγινε τυχαία επιλογή για κολποσκόπηση σε 202 γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα εξετάσεων (7.7% του συνόλου των γυναικών με αρνητικά αποτελέσματα εξετάσεων). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, το Παπ τεστ (με κατώφλι ASCUS+) επέδειξε ευαισθησία 61.3% και ειδικότητα 82.4%, το HPV DNA test με PCR επέδειξε ευαισθησία 88.2% και ειδικότητα 78.8%, και το HC2 επέδειξε ευαισθησία 90.8% και ειδικότητα 72.6%, για την ανίχνευση CIN3+. Συγκριτικά, αν και η PCR παρουσίασε λίγο χαμηλότερη ευαισθησία σε σχέση με το HC2, εν τούτοις παρουσίασε σημαντικά υψηλότερη ειδικότητα.

Η σημασία των διαφορετικών μεθόδων και κατωφλίων θετικοποίησης του HPV DNA test για την απόδοσή του καθώς και η υπεροχή του στο ζήτημα της ευαισθησίας (αντίθετα με την ειδικότητα) έναντι της συμβατικής κυτταρολογικής εξέτασης (η οποία διενεργήθηκε με 3 διαφορετικές εκδοχές – Συμβατική, ThinPrep και μέσω PAPNET) επισημάνθηκαν επίσης στη μελέτη των Schiffman *et al.* (2000). Η μελέτη αφορούσε στον προσδιορισμό αλλοιώσεων CIN2+ σε δείγμα 8554 γυναικών (μέσης ηλικίας 37 ετών) στην Costa Rica (περίοδος 1993-1995), στα πλαίσια προληπτικού ελέγχου. Παραπομπή σε κολποσκόπηση λάμβανε χώρα για αποτελέσματα κυτταρολογίας ASCUS+, θετική τραχηλογραφία, ύποπτα ευρήματα κατά τη φυσική εξέταση και μη φυσιολογικά αποτελέσματα κατά την εξέταση PAPNET. Βιοψίες πραγματοποιήθηκαν όπου θεωρήθηκαν απαραίτητες κατά την κολποσκόπηση. Από τις 8554 γυναίκες, οι 2147 παραπέμφθηκαν σε κολποσκόπηση. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε έλεγχος με τυχαία παραπομπή του 2% του δείγματος. Από τις 8554 γυναίκες, 8539 υποβλήθηκαν τελικά σε HPV DNA test και συγκεκριμένα σε HC Tube Test (HCT) (με κατώφλι θετικοποίησης τα 10.0 pg/ml, όπου 1 pg/ml αντιστοιχεί σε 100.000 γονιδιώματα του ιού HPV/ml) και με τη χρήση ενός probe για 11 τύπους ιού HPV υψηλού κινδύνου (High Risk HR-HPV). Το τεστ επέδειξε ευαισθησία της τάξης του 74.8% και ειδικότητα 93.4% στον προσδιορισμό αλλοιώσεων CIN2+. Από τη συγκεκριμένη υποομάδα, 1119 γυναίκες υποβλήθηκαν και σε HPV DNA testing με χρήση του HC2. Χρησιμοποιώντας ως κατώφλι θετικοποίησης το 1.0 pg/ml για το HC2, το τεστ επέδειξε ευαισθησία της τάξης του 88.4% και ειδικότητα 89% στον προσδιορισμό αλλοιώσεων CIN2+, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά για το Παπ τεστ (συμβατική κυτταρολογική) ήταν 77.7% και 94% (με κατώφλι ASCUS+). Χρησιμοποιώντας ως κατώφλι θετικοποίησης τα 10.0 pg/ml για το HC2, το τεστ επέδειξε ευαισθησία της τάξης του 72.5% και ειδικότητα 94%, ενώ όταν το κατώφλι θετικοποίησης ήταν μικρότερο του 1.0 pg/ml δεν προέκυψαν κέρδη στην ευαισθησία της εξέτασης. Επίσης, η μελέτη επισήμανε ότι ενώ συνδυασμοί των δύο τεστ (co-testing) οδήγησαν σε βελτίωση της ευαισθησίας (μέχρι και 100%), δεν ενδείκνυνται λόγω υψηλού κόστους και παραπομπών σε κολποσκόπηση.

Ένα άλλο ζήτημα με το οποίο ασχολούνται αρκετές μελέτες είναι η δυνατότητα που προσφέρουν τα HPV tests για συλλογή των δειγμάτων από τις ίδιες τις ασθενείς. Η μοναδική αυτή δυνατότητα (δεν είναι εφικτό αυτό στην κυτταρολογία) είναι ιδιαίτερα σημαντική καθώς εξυπηρετεί σε περιπτώσεις αδυναμίας (π.χ. λόγω μακρινής απόστασης από τον γιατρό) ή άρνησης (π.χ. άρνηση λήψης δείγματος από γιατρό) συμμετοχής σε προγράμματα προληπτικού ελέγχου. Χαρακτηριστική είναι η μελέτη των Belinson *et al.* (2003) που αφορούσε σε δείγμα 8497 γυναικών μέσης ηλικίας 40.9 ετών στην επαρχία Shanxi (Κίνα), οι οποίες συνέλεξαν οι ίδιες το δείγμα της εξέτασης (αυτόληψη) και εξετάστηκαν στη συνέχεια σε περίοδο 3-16 μηνών με κυτταρολογία (LBC) και HPV DNA testing από ειδικό, με οποιοδήποτε μη φυσιολογικό αποτέλεσμα να παραπέμπεται σε κολποσκόπηση και βιοψία. Το 26% των γυναικών είχε θετικό HPV DNA test με αυτόληψη. Το 4.4% του δείγματος διαγνώστηκε με CIN2+. Σύμφωνα με τη συγκεκριμένη μελέτη, για τον εντοπισμό

αλλοιώσεων CIN2+, η ευαισθησία της HPV DNA εξέτασης ήταν 87.5% όταν η συλλογή του δείγματος είχε γίνει από την εξεταζόμενη (αυτοληψία) και 96.8% για την περίπτωση που γινόταν από ειδικό. Η κυτταρολογία (με κατώφλι θετικοποίησης ASCUS) για την ίδια μελέτη παρουσίασε ευαισθησία 88.3%. Τα αντίστοιχα ποσοστά ειδικότητας για την ανίχνευση CIN2+ ήταν 77.2% για το HPV DNA test με αυτοληψία, 79.7% για το HPV DNA test με λήψη από ειδικό και 81.2% για την κυτταρολογία. Το συμπέρασμα της μελέτης είναι πως η ευαισθησία του HPV DNA test με αυτοληψία είναι χαμηλότερη του HPV DNA test με λήψη από ειδικό, ωστόσο είναι παρόμοια με αυτή της κυτταρολογίας.

Το γεγονός της σημασίας που έχει από ποιον γίνεται η συλλογή των δειγμάτων με τα οποία θα πραγματοποιηθεί η εξέταση επισημαίνεται και στη μελέτη των Wright *et al.*, (2000). Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκε ένας πληθυσμός 1415 γυναικών από τη Νότια Αφρική, ηλικίας 35-65 ετών, οι οποίες έλαβαν οι ίδιες δείγμα για HPV DNA test και στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε 4 διαφορετικές εξετάσεις: Παπ τεστ, VIA, τραχηλογραφία και HPV DNA test με συλλογή δειγμάτων από εξειδικευμένο προσωπικό. Κάθε γυναίκα με μη φυσιολογικό αποτέλεσμα σε κάποιο από τα τεστ παραπέμφθηκε για κολποσκόπηση και βιοψία όπου κρίθηκε απαραίτητο. Αποτελέσματα CIN2+ βρέθηκαν για 47 από τις 1365 γυναίκες (3.4%) που συμμετείχαν επαρκώς στη διαδικασία, ενώ διαγνώστηκαν 9 περιπτώσεις καρκίνου. Η ευαισθησία του HPV DNA test (HC2) όσον αφορά στον εντοπισμό περιστατικών CIN2+ ήταν 66.1% και η ειδικότητα 82.9% όταν η συλλογή του δείγματος γινόταν από την ίδια την εξεταζόμενη, ενώ όταν αυτή γινόταν από κλινικούς, η ευαισθησία του HPV DNA test αυξήθηκε σε 83.9% και η ειδικότητα σε 84.5%. Στην περίπτωση του συμβατικού Παπ τεστ και για κατώφλι θετικοποίησης LSIL, τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 67.9% και 87.7%..

Τέλος, μια σημαντική υποκατηγορία μελετών (με την οποία ασχολούνται περισσότερο οι μελέτες σχετικά με το HPV mRNA testing ή άλλους βιοδείκτες, όπως ο p16) είναι αυτές που ασχολούνται με πληθυσμούς παραπομπής σε κολποσκόπηση (η παρούσα διατριβή αφορά σε τέτοιο πληθυσμό). Χαρακτηριστική της κατηγορίας είναι η μελέτη των Coste *et al.* (2003), στα πλαίσια της οποίας συγκρίθηκε η απόδοση της κυτταρολογίας και του HPV DNA testing σε πληθυσμό 828 γυναικών (μέσης ηλικίας 37.8 ετών) που είχαν παραπεμφθεί σε κολποσκόπηση εξαιτίας αλλοιώσεων που είχαν εντοπιστεί σε προηγούμενα Παπ τεστ. Πιο συγκεκριμένα, η μελέτη σύγκρινε την απόδοση της συμβατικής κυτταρολογίας, της κυτταρολογίας υγρής φάσης (και στις δύο περιπτώσεις για διαφορετικά κατώφλια θετικοποίησης), του HC2 με χρήση και των δύο probes (ανίχνευση 13 τύπων υψηλού κινδύνου (probe B) και 5 τύπων χαμηλού κινδύνου (probe A)) και του HC2 με χρήση του probe B (ανίχνευση μόνο των τύπων υψηλού κινδύνου), για την ανίχνευση CIN1+ και CIN2+. Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 3.8.

### 3.8.4 Μελέτες σχετικά με την απόδοση του HPV E6/E7 mRNA test

Η προσθήκη του HPV mRNA testing στα εργαλεία του προληπτικού ελέγχου οδήγησε σε πλήθος μελετών, ζητούμενο των οποίων ήταν να διερευνηθεί η αποτελεσματικότητα της δοκιμασίας ως εργαλείο προληπτικού ελέγχου, τόσο γενικά όσο και για πιο ειδικές εφαρμογές, όπως για παράδειγμα στη διαλογή των περιστατικών με ASCUS+ κυτταρολογία. Ειδικά όσον αφορά στην τελευταία περίπτωση, η υψηλή ειδικότητα που παρουσιάζει η μέθοδος την καθιστά ιδανική για το σκοπό αυτό, δηλαδή για τη διαλογή γυναικών με θετικό αποτέλεσμα στην πρωταρχική εξέταση πληθυσμιακού ελέγχου. Σήμερα, η μέθοδος χρησιμοποιείται κυρίως για τη διαχείριση γυναικών με παθολογικό screening τραχήλου. Η υψηλή ειδικότητα που παρουσιάζουν οι περισσότερες τεχνικές HPV E6/E7 mRNA testing συνήθως συνοδεύεται από χαμηλή ευαισθησία, η οποία δεν επιτρέπει την εφαρμογή τους στον πληθυσμιακό έλεγχο. Ωστόσο, το γεγονός αυτό δεν είναι καθολικό. Οι τεχνικές HPV E6/E7 mRNA testing που υπάρχουν σήμερα διαθέσιμες παρουσιάζουν σημαντική ετερογένεια, τόσο όσον αφορά στα χαρακτηριστικά τους, όσο και στην απόδοση τους. Έτσι, ενώ ο κανόνας θέλει το HPV mRNA testing να είναι περισσότερο ειδικό και λιγότερο ευαίσθητο σε σχέση με το HPV DNA testing, οι πλέον πρόσφατες μελέτες δείχνουν πως το APTIMA HPV Assay (HR-HPV mRNA test με τεχνική ενίσχυσης στόχου TMA, βλ. ενότητα 3.7) αποτελεί εξαίρεση στον κανόνα. Σύμφωνα με τη μελέτη των Iftner *et al.* (2015), οι οποίοι σύγκριναν την κυτταρολογία (LBC), το HC2 HPV DNA test (HR-HPV με probe B) και το APTIMA Assay για τον προληπτικό πληθυσμιακό έλεγχο (δείγμα 9,451 γυναικών), η δοκιμασία APTIMA παρουσίασε υψηλή ευαισθησία, παρόμοια με την ευαισθησία του HC2, και ταυτόχρονα υψηλή ειδικότητα στην ανίχνευση υψηλόβαθμων ενδοεπιθηλιακών βλαβών. Πιο συγκεκριμένα, η LBC επέδειξε ευαισθησία της τάξης του 39.5%, ειδικότητα 98.4% και PPV 22.7%, το HC2 επέδειξε ευαισθησία 93.2%, ειδικότητα 94.9% και PPV 17.9%, και το APTIMA επέδειξε ευαισθησία 87.8%, ειδικότητα 96.1% και PPV 21.1%, για την ανίχνευση CIN2+. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν πως το συγκεκριμένο HPV mRNA test όχι μόνο μπορεί να χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά στον πληθυσμιακό έλεγχο, αλλά μάλλον αποτελεί καλύτερη επιλογή από το HPV DNA test, καθώς η υψηλότερη PPV που παρουσιάζει σε σχέση με το τελευταίο (η οποία είναι παρόμοια με αυτής της κυτταρολογίας) οδηγεί σε λιγότερα περιστατικά που απαιτούν διαλογή και επομένως λιγότερες περιττές κολποσκοπήσεις (συγκριτικά με αυτές που υπεισέρχονται με τη χρήση του HPV DNA test). Στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγει και η συστηματική ανασκόπηση των Haedicke & Iftner (2016), στην οποία αναλύθηκαν 62 μελέτες που συγκρίνουν την απόδοση μεταξύ διαφορετικών HPV tests. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, το APTIMA Assay παρουσιάζει παρόμοια ευαισθησία με το HC2 και ταυτόχρονα υψηλότερη ευαισθησία από αυτό, στην ανίχνευση CIN2+. Για περισσότερα στοιχεία σχετικά με το APTIMA Assay, ο ενδιαφερόμενος αναγνώστης παραπέμπεται στις προαναφερόμενες μελέτες. Στη συνέχεια της παρούσας ενότητας δίνεται

έμφαση στην απόδοση των τεχνικών NASBA και Flow-FISH, οι οποίες αποτελούν τις δύο βασικές και πλέον χρησιμοποιούμενες τεχνικές HPV mRNA testing και είναι αυτές που χρησιμοποιήθηκαν και στην παρούσα διατριβή (το APTIMA, το οποίο αποτελεί επίσης βασική τεχνική HPV mRNA testing, είναι νέο τεστ και άρχισε να χρησιμοποιείται ευρέως μόλις τα τελευταία χρόνια, ενώ σημειώνεται πως κατά τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας διατριβής δεν υπήρχε διαθέσιμο στην Ελλάδα).

### **Αξιολόγηση της Απόδοσης της Δοκιμασίας στον Προληπτικό Έλεγχο Γενικά**

Στη μελέτη των Tropé *et al.* (2009) συγκρίθηκε η απόδοση του AmpliCor test (HR-HPV DNA test) και του PreTect™ HPV Proofer (HPV E6/E7 mRNA 5-type genotyping testing, NASBA) σε δύο διαφορετικούς πληθυσμούς: σε έναν πληθυσμό 643 γυναικών με ιστολογικά επιβεβαιωμένα CIN2+ (135 CIN2, 495 CIN3/AIS και 13 περιπτώσεις καρκίνου) και σε έναν πληθυσμό 736 γυναικών με φυσιολογική κυτταρολογία. Επιπλέον, στις γυναίκες που είχαν αρνητική κυτταρολογία και θετικό AmpliCor, καθώς και σε όλες με ιστολογικά επιβεβαιωμένο CIN2+, εφαρμόστηκε και το Linear Array test (HPV DNA genotyping test). Το AmpliCor πραγματοποιεί ποιοτική ανίχνευση 13 τύπων υψηλού κινδύνου, ενώ το Linear Array γονοτύπωση 37 τύπων (χαμηλού και υψηλού κινδύνου). Στην πρώτη ομάδα γυναικών (ιστολογικά επιβεβαιωμένα CIN2+), το PreTect ήταν θετικό στο 64.1% των περιπτώσεων, το AmpliCor στο 96.4% και το Linear Array στο 98.4%. Η συμφωνία των αποτελεσμάτων μεταξύ AmpliCor και PreTect έφτασε το 66.7%, μεταξύ Linear και PreTect έφτασε το 64.1%, μεταξύ AmpliCor και Linear Array έφτασε το 96.7%, ενώ μεταξύ των τριών έφτασε το 63.8%. Το Linear Array ανίχνευσε συνολικά 34 διαφορετικούς HPV τύπους στα δείγματα με αλλοιώσεις CIN2+ (από τους 37 που ανιχνεύει), με τον τύπο HPV 16 να ανιχνεύεται στο 51.3% και το συνδυασμό HPV 16 ή/και 18 στο 58%, ενώ πολλαπλοί τύποι ανιχνεύθηκαν στο 52.6% των περιπτώσεων. Το PreTect ανίχνευσε τον HPV 16 στο 42.3% των περιπτώσεων, τον HPV 33 στο 13.2%, τον HPV 45 στο 6.1%, τον HPV 18 στο 5.3%, τον HPV 31 στο 2.3% και τον συνδυασμό HPV 16 ή/και 18 στο 47.1%, ενώ πολλαπλοί τύποι ανιχνεύθηκαν στο 5% των περιπτώσεων. Η συμφωνία μεταξύ του PreTect και του Linear Array ήταν υψηλή για τους τύπους 16, 18, 33 και 45, όχι όμως για τον τύπο 31. Στη δεύτερη ομάδα (γυναίκες φυσιολογικής κυτταρολογίας) το AmpliCor θετικοποιήθηκε στο 8.3% και το PreTect στο 3.3% των περιπτώσεων, παρουσιάζοντας κατ' αντιστοιχία ειδικότητα 91.7 και 96.7%, για την ανίχνευση CIN2+. Η ευαισθησία των τριών δοκιμασιών (ελεγχόμενη μόνο στον πληθυσμό των γυναικών με επιβεβαιωμένο CIN2+) ήταν 96.4% για το AmpliCor, 64.1% για το PreTect και 98.4% για το Linear Array. Τα συμπεράσματα της συγκεκριμένης μελέτης επιβεβαιώνουν την υψηλή ευαισθησία του HPV DNA test και την υψηλή ειδικότητα του HPV mRNA test, με τον συνδυασμό τους να ενδείκνυται για τη βελτιστοποίηση της διαχείρισης των γυναικών. Επιπλέον, διαπιστώθηκε η συσχέτιση του αποτελέσματος του PreTect με τη σοβαρότητα της αλλοίωσης: το mRNA test ήταν σημαντικά πιο συχνά θετικό στις CIN3+ αλλοιώσεις σε σύγκριση με τις αλλοιώσεις CIN2. Αντίθετα, η ανίχνευση HPV

DNA δεν συσχετιζόταν με τον βαθμό της αλλοίωσης. Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα πως το HPV mRNA testing μπορεί να αποτελέσει ένα σημαντικό βιοδείκτη για την εξέλιξη της τραχηλικής νεοπλασίας.

Στη μελέτη των Coquillard *et al.* (2011) συγκρίθηκε η απόδοση του HPV E6/E7 mRNA Flow-FISH (OncoTect™ mRNA kit, IncellDx) με αυτή του HC2 (HR-HPV), χρησιμοποιώντας ένα πληθυσμό 2049 γυναικών (ΗΠΑ). Το σύνολο του δείγματος περιλάμβανε 1694 δείγματα με φυσιολογικό αποτέλεσμα κυτταρολογίας. Τα υπόλοιπα περιστατικά τα οποία είχαν παθολογική κυτταρολογία παραπέμφθηκαν σε κολποσκόπηση και σε αυτά βρέθηκαν 73 περιπτώσεις CIN2+ (ιστολογικά επιβεβαιωμένα). Η ευαισθησία του HPV mRNA Flow-FISH για την ανίχνευση CIN2+ ήταν 84%, ενώ αυτή του HC2 ήταν 89%. Η θετική προγνωστική αξία του HPV mRNA στην ανίχνευση CIN2+ ήταν 78%, αρκετά υψηλότερη από την αντίστοιχη του HC2 (43%). Η ειδικότητα του HPV mRNA στον πληθυσμό με φυσιολογική κυτταρολογία ήταν 96% σε σύγκριση με 82% για το HC2, ενώ η ειδικότητα του HPV mRNA στον πληθυσμό με CIN2- ιστολογία ήταν 85% σε σύγκριση με 35% για το HC2. Τα ανωτέρω αποτελέσματα δείχνουν ότι το HPV mRNA Flow-FISH test επέδειξε παρόμοια ευαισθησία με το HC2, με σημαντικά βελτιωμένα όμως τα μέτρα της ειδικότητας και της PPV, για την ανίχνευση CIN2+. Οι συγγραφείς αναφέρουν επίσης ότι η τεχνική Flow-FISH υπερτερεί των άλλων τεχνικών ανίχνευσης HPV E6/E7 mRNA (NASBA και APTIMA), καθώς σε αντίθεση με τις άλλες τεχνικές που απλώς ανιχνεύουν την υπερέκφραση E6/E7 mRNA, η συγκεκριμένη τεχνική την ποσοτικοποιεί. Το γεγονός αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία, καθώς σύμφωνα με τους συγγραφείς, το ποσοστό των κυττάρων που υπερεκφράζουν E6/E7 mRNA φαίνεται να συσχετίζεται με τη σοβαρότητα της αλλοίωσης. Σε αντίθεση λοιπόν με άλλες τεχνικές ανίχνευσης HPV E6/E7 mRNA, η συγκεκριμένη μέθοδος μπορεί να παρέχει μια ένδειξη της σοβαρότητας της αλλοίωσης μέσω της ποσοτικοποίησης της υπερέκφρασης E6/E7.

Σκοπός της μελέτης των Spathis *et al.* (2012) ήταν να διερευνηθεί η απόδοση των HPV mRNA και DNA tests σε πληθυσμό που είχε παραπεμφθεί για κολποσκόπηση εξαιτίας ανωμαλιών που ανιχνεύθηκαν κατά προηγούμενη κυτταρολογική εξέταση ή κολποσκόπηση. Συγκεντρώθηκε ένας πληθυσμός 1173 γυναικών, οι οποίες υποβλήθηκαν σε κολποσκόπηση στο Νοσοκομείο Αττικών και στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων. Για την υλοποίηση του HPV DNA testing χρησιμοποιήθηκε το εμπορικό kit CLART HPV 2 (Genomica) το οποίο ανιχνεύει 35 διαφορετικούς τύπους του ιού (HPV DNA genotyping test), ενώ το HPV E6/E7 mRNA testing έγινε με τη μέθοδο της κυτταρομετρίας ροής (εμπορικό kit HPV OncoTect™ E6/E7 mRNA kit). Τέλος, το Παπ τεστ πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο κυτταρολογίας υγρής φάσης (ThinPrep) και θεωρήθηκε θετικό για αποτελέσματα ASCUS+. Ιστολογική επιβεβαίωση έγινε στα 597 δείγματα (50.8%), με τα υπόλοιπα 576 δείγματα να έχουν αρνητική κυτταρολογία και κολποσκόπηση και να θεωρούνται κλινικώς αρνητικά. Η ευαισθησία, η ειδικότητα και η

PPV για την κυτταρολογική εξέταση ήταν 97.0%, 67.4% και 37.5%, αντίστοιχα, για κατώφλι ASCUS+, και 72.1%, 96.4% και 80.2%, αντίστοιχα, για κατώφλι ASC-H+, στην ανίχνευση CIN2+. Η αντίστοιχη ευαισθησία, ειδικότητα και PPV για το HPV DNA test ήταν 92.4%, 51.3% και 27.9%, αντίστοιχα, για όλους τους HPV τύπους, 89.9%, 57.4% και 29.8%, αντίστοιχα, για τους τύπους υψηλού κινδύνου, καθώς και 55.8%, 87.1% και 46.6%, αντίστοιχα, για την περίπτωση που χρησιμοποιείται ως κατώφλι θετικοποίησης μόνο ένα θετικό HPV 16 ή 18. Τέλος, το HPV mRNA test παρουσίασε ευαισθησία 85.8%, ειδικότητα 81.6% και PPV 48.6%, για την ανίχνευση CIN2+. Στη μελέτη δοκιμάστηκαν επίσης διάφοροι συνδυασμοί μεταξύ των εξετάσεων. Τα υψηλότερα μέτρα απόδοσης επιτεύχθηκαν με το συνδυασμό κυτταρολογίας και HPV mRNA testing. Το HPV mRNA test ήταν θετικό πιο συχνά σε περιπτώσεις CIN2+ και λιγότερο σε CIN1, σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες, γεγονός αναμενόμενο αφού στοχεύει στην ανίχνευση περισσότερο των επίμονων λοιμώξεων, σε αντίθεση με το HPV DNA test. Συνολικά, το HPV mRNA test επέδειξε υψηλότερη κλινική απόδοση σε σχέση με το HPV DNA test, καθώς παρουσίασε παρόμοια NPV, λίγο χαμηλότερη ευαισθησία και σημαντικά υψηλότερη ειδικότητα και PPV συγκριτικά με το τελευταίο. Εξαίρεση αποτέλεσε μόνο η περίπτωση όπου χρησιμοποιήθηκε ένα θετικό αποτέλεσμα HPV 16 ή 18 για τη θετικοποίηση του HPV DNA test, κατά την οποία το τεστ παρουσίασε υψηλότερη ειδικότητα, αλλά σημαντικά χαμηλότερη ευαισθησία, σε σχέση με το HPV mRNA test. Εξαιτίας της υψηλής ειδικότητας και της συγκρίσιμης ευαισθησίας που παρουσιάζει το HPV mRNA testing σε σχέση με τις άλλες τεχνικές, η εφαρμογή του, ακόμα και σε νεαρές ηλικίες, μπορεί να είναι ιδιαίτερα αποδοτική για τον προληπτικό έλεγχο.

Στη διδακτορική διατριβή της Διαμαντοπούλου (2012) συγκρίθηκαν οι τεχνικές HPV E6/E7 mRNA testing NASBA και Flow-FISH στα πλαίσια του προληπτικού ελέγχου. Για τη μελέτη χρησιμοποιήθηκε ένα πλήθος 2530 γυναικών οι οποίες είχαν ενταχθεί στο ερευνητικό έργο με τίτλο «Αυτοματοποιημένη Κυτταρολογική Ανίχνευση Κακοήθειας και η Οικονομοτεχνική Σημασία της» (ΑΚΑΚΟΣ), στα πλαίσια του προγράμματος ΠΕΠ Αττικής 2000-2006, μέτρο 1.2. Το δείγμα της έρευνας αποτελείται από γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας 18 – 65 ετών, προερχόμενες από τη Δυτική Αθήνα, καλύπτοντας ουσιαστικά το 0.1% του γυναικείου πληθυσμού της πρωτεύουσας. Από τη μελέτη εξαιρέθηκαν γυναίκες έγκυες, λεχωϊδες ή γυναίκες με τοκετό προ διαστήματος μικρότερο του έτους, περιπτώσεις γυναικών με γνωστό ιστορικό αλλοιώσεων του τραχήλου της μήτρας και υπό θεραπεία. Κατά τη διεξαγωγή της έρευνας, λήφθηκαν επιχρίσματα τραχήλου μήτρας με τη μέθοδο της κυτταρολογίας υγρής φάσης. Το σύνολο των δειγμάτων υποβλήθηκε σε ανίχνευση HPV E6/E7 mRNA με τις μοριακές τεχνικές NASBA και κυτταρομετρίας ροής (Flow-FISH). Και οι δύο τεχνικές παρουσίασαν πολύ υψηλή ακρίβεια στην ανίχνευση CIN2+ βλαβών. Η τεχνική της κυτταρομετρίας ροής παρουσίασε ακρίβεια της τάξης του 78.8%, ενώ η τεχνική NASBA επέδειξε ακρίβεια της τάξης του 87.1%. Η τεχνική NASBA παρουσίασε υψηλότερη απόδοση στην ανίχνευση CIN2+ βλαβών τόσο συγκριτικά με την



κυτταρολογία, όσο και σε σχέση με άλλες μοριακές τεχνικές (HPV DNA testing και HPV mRNA testing με κυτταρομετρία ροής). Εντούτοις, στα πλεονεκτήματα της κυτταρομετρίας ροής έναντι της NASBA επισημάνθηκε ότι ανιχνεύει περισσότερους ογκογόνους τύπους και ότι είναι φθηνότερη τεχνική.

### **Αξιολόγηση της Δοκιμασίας για τη Διαλογή των ASCUS+ ή των HPV DNA+**

Στη μελέτη των Sørbye *et al.* (2010), διερευνήθηκε η χρήση του NASBA HPV mRNA test (PreTect™ HPV Proofer) στα πλαίσια της διαλογής περιστατικών με κυτταρολογία ASCUS ή LSIL. Στα πλαίσια της μελέτης αξιολογήθηκε μια στρατηγική σύμφωνα με την οποία αν το αποτέλεσμα της κυτταρολογικής εξέτασης είναι ASCUS ή LSIL, τότε αυτή επαναλαμβάνεται σε 6 μήνες. Αν το νέο αποτέλεσμα της κυτταρολογικής εξέτασης παραμένει ASCUS ή LSIL και το HPV mRNA test είναι θετικό τότε το περιστατικό παραπέμπεται σε κολποσκόπηση και βιοψία. Σε περίπτωση που η κυτταρολογία δώσει φυσιολογικά αποτελέσματα, η παραπομπή εξαρτάται από το αποτέλεσμα του HPV mRNA test. Οι εξετάσεις έλαβαν χώρα στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Βόρειας Νορβηγίας κατά την περίοδο Ιανουάριος 2006 - Ιούνιος 2009. Στα πλαίσια της μελέτης ελέγχθηκαν 54326 γυναίκες (ηλικίας 25-69 ετών), εκ των οποίων οι 2858 είχαν αρχική κυτταρολογία ASCUS ή LSIL. Σε ένα σύνολο 2099 γυναικών, πραγματοποιήθηκε σε 6 μήνες επανάληψη της κυτταρολογίας (LBC, ThinPrep) και εφαρμογή του NASBA HPV mRNA test (co-testing). Το NASBA βρέθηκε θετικό σε 406 περιστατικά (με αναλογία τύπων 50.5% για τον HPV 16, 16% για τον HPV 33, 13.8% για τον HPV 18, 13.5% για τον HPV 45 και 6.2% για τον HPV 31). Σε 347 περιστατικά πραγματοποιήθηκε λήψη βιοψίας, από την οποία επιβεβαιώθηκαν 243 αλλοιώσεις CIN2+, οδηγώντας σε PPV της τάξης της μεθόδου στο 70%. Ειδικά για τους τύπους HPV 16 και 33, και για ηλικία μεγαλύτερη των 40 ετών, οι αντίστοιχες PPV ήταν 83.7 και 84.6% αντίστοιχα. Στην περίπτωση που το αποτέλεσμα του επαναλαμβανόμενου Παπ τεστ ήταν ASCUS, LSIL, ASC-H ή HSIL, οι αντίστοιχες PPV της επαναλαμβανόμενης κυτταρολογίας ήταν 50.6%, 66.0%, 79.4% και 94.2%. Προκύπτει λοιπόν πως το HPV mRNA test (NASBA) υπερέρχει σημαντικά της επαναλαμβανόμενης κυτταρολογίας με κατώφλι ASCUS+ για τη διαλογή των περιστατικών με αρχική κυτταρολογία ASCUS ή LSIL. Η μελέτη καταλήγει στο συμπέρασμα πως στην περίπτωση θετικού HPV mRNA test κατά τη διαλογή συνίσταται άμεση θεραπεία για γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 40 ετών ή για γυναίκες με παράλληλη κυτταρολογική διάγνωση HSIL. Η στρατηγική αυτή οδηγεί σε μείωση του χρόνου διαχείρισης της ασθενούς μέσω της μείωσης του αριθμού των επισκέψεων της.

Σε μελέτη της ίδιας ομάδας (Sørbye *et al.*, 2011), συγκρίθηκε η δυναμική της επαναλαμβανόμενης κυτταρολογίας και του NASBA HPV mRNA test (PreTect™ HPV Proofer) για τη διαλογή των περιστατικών με αρχική κυτταρολογία LSIL. Το δείγμα της μελέτης περιλάμβανε 522 γυναίκες, οι οποίες είχαν αποτέλεσμα LSIL κατά την

κυτταρολογική τους εξέταση (περίοδος 2005-2008, Νορβηγία). Για συγκριτικούς σκοπούς, το δείγμα χωρίστηκε σε δύο ομάδες. Στην πρώτη (225 γυναίκες) η διαλογή έγινε μόνο με επανάληψη της κυτταρολογίας (LBC, ThinPrep), ενώ στη δεύτερη (297 γυναίκες) πραγματοποιήθηκε επαναλαμβανόμενη κυτταρολογία και επιπρόσθετα NASBA HPV mRNA testing (co-testing). Βιοψίες λήφθηκαν στην πρώτη ομάδα σε 85 περιστατικά, από τα οποία 56 έδωσαν αποτελέσματα CIN2+, ενώ για τη δεύτερη ομάδα βιοψία έγινε στα 122 περιστατικά, από τα οποία 69 έδωσαν αποτελέσματα CIN2+ (δεν λήφθηκε βιοψία σε περιστατικά που εμφάνισαν δύο φυσιολογικά Παπ τεστ σε διάστημα 6 μηνών ή ταυτόχρονα αρνητικό Παπ τεστ και HPV mRNA test). Στην πρώτη ομάδα, η ευαισθησία της επαναλαμβανόμενης κυτταρολογίας (για κατώφλι ASCUS+) ήταν 85.7%, η ειδικότητα 54.4%, και η PPV 38.4%, ενώ οι αντίστοιχες τιμές για κατώφλι ASC-H ήταν 33.9%, 97.6% και 82.6%, για την ανίχνευση CIN2+. Η απόδοση του NASBA για τη διαλογή των περιστατικών της δεύτερης ομάδας ήταν: ευαισθησία 94.2%, ειδικότητα 86.0% και PPV 67.0%, για την ανίχνευση CIN2+, καταδεικνύοντας σαφή υπεροχή για τη συγκεκριμένη διαδικασία διαλογής συγκριτικά με την επαναλαμβανόμενη κυτταρολογία. Ο συνδυασμός των δύο εξετάσεων για τη δεύτερη ομάδα και για κατώφλι θετικοποίησης ASCUS+ της κυτταρολογίας έδωσε ειδικότητα 47.4% και PPV 36.5%, ενώ για κατώφλι θετικοποίησης ASC-H της κυτταρολογίας η ευαισθησία ήταν 98.6%, η ειδικότητα 83.8% και η PPV 64.8%. Το γενικό συμπέρασμα της μελέτης είναι πως το HPV mRNA testing είναι περισσότερο ευαίσθητο και ειδικό από ότι η επαναλαμβανόμενη κυτταρολογία στη διαλογή των γυναικών με αρχική κυτταρολογία LSIL. Επιπλέον, το HPV mRNA test παρουσίασε υψηλότερη PPV. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η διαλογή με χρήση του HPV mRNA testing αποτελεί καλύτερη πρακτική συγκριτική με τη διαλογή με χρήση επαναλαμβανόμενης κυτταρολογίας.

Επίσης η ίδια ομάδα (Sørbye *et al.*, 2013), σε συνέχεια της προαναφερόμενης μελέτης της (2010), διερεύνησε το δυναμικό του HPV mRNA testing στην περίπτωση διαλογής περιστατικών με αρχική κυτταρολογία ASCUS, προκειμένου να μειωθεί ο χρόνος ανίχνευσης περιστατικών CIN2+ σε σχέση με την επανάληψη της κυτταρολογικής εξέτασης (σε διάστημα 6-12 μηνών έτσι όπως συνηθίζεται στην πρακτική της Νορβηγίας, ακολουθούμενη από παραπομπή σε κολποσκόπηση και νέα κυτταρολογική ή έλεγχο ρουτίνας στην τριετία). Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν δείγματα από 1506 γυναίκες με αποτελέσματα κυτταρολογίας ASCUS, από τις οποίες 59 υποβλήθηκαν σε βιοψία, με τις 49 να έχουν CIN2+ (PPV 83.1%). Η διαλογή πραγματοποιήθηκε με δύο διαφορετικές διαδικασίες, επαναλαμβανόμενη κυτταρολογία (LBC) (για 964 δείγματα) και HPV mRNA test (NASBA) επιπρόσθετα στην κυτταρολογική (542 δείγματα) (co-testing). Στην πρώτη περίπτωση, ο χρόνος για την ολοκλήρωση της διαλογής ήταν 10.6 μήνες, με 79 γυναίκες να παραπέμπονται σε κολποσκόπηση, από τις οποίες 35 υποβλήθηκαν σε βιοψία και 30 έδωσαν αποτελέσματα CIN2+ (PPV 85.7%). Στη δεύτερη περίπτωση ο αντίστοιχος χρόνος ήταν 7.3 μήνες, με 46 γυναίκες να παραπέμπονται σε κολποσκόπηση, από τις οποίες 24 υποβλήθηκαν

σε βιοψία και 19 έδωσαν αποτελέσματα CIN2+ (PPV 79.2%). Προέκυψε ότι η χρήση του HPV mRNA test στη διαλογή περιστατικών ASCUS μπορεί να μειώσει το χρόνο διάγνωσης και διαχείρισης από την πρώτη μη φυσιολογική κυτταρολογία μέχρι τη βιοψία (παρουσιάζοντας παρόμοια PPV με την επαναλαμβανόμενη κυτταρολογική εξέταση).

Στη μελέτη των Benevolo *et al.* (2011) διερευνήθηκε η αξία του HPV mRNA test ως δοκιμασία διαλογής των γυναικών με κυτταρολογία ASCUS ή LSIL και των γυναικών με θετικό HPV DNA test, όταν οι δύο τελευταίες εξετάσεις χρησιμοποιούνται ως πρωταρχικές εξετάσεις πληθυσμιακού ελέγχου. Χρησιμοποιήθηκε δείγμα 1201 γυναικών ηλικίας 18-83 ετών (μέσης ηλικίας 39.5 ετών), με τις εξετάσεις να πραγματοποιούνται σε διάφορες κλινικές της Ιταλίας (κατά την περίοδο 01/2004-12/2006). Στα πλαίσια της μελέτης, οι γυναίκες υποβλήθηκαν σε Παπ τεστ (LBC), HPV DNA test (HC2 ή PCR), καθώς και σε HPV mRNA testing με χρήση του PreTect™ HPV Proofer (NASBA). Το σύνολο του υπό μελέτη πληθυσμού (1201 γυναίκες) είχε διαθέσιμα αποτελέσματα και των τριών εξετάσεων. Μελετήθηκαν διάφορα σενάρια διαλογής: α) διαλογή των περιστατικών με κυτταρολογία ASCUS ή LSIL, ή αυτών με θετικό HPV DNA test με χρήση του HPV mRNA test, β) διαλογή των περιστατικών με κυτταρολογία ASCUS ή LSIL με χρήση του HPV DNA test, και γ) διαλογή των περιστατικών με θετικό HPV DNA test με χρήση της κυτταρολογικής εξέτασης. Συγκρίθηκαν έτσι οι αποδόσεις και των τριών μεθόδων στο στάδιο της διαλογής. Από τις 1201 γυναίκες, οι 688 παραπέμφθηκαν για κολποσκόπηση και οι 195 από αυτές διαγνώστηκαν με CIN2+ αλλοιώσεις (επιβεβαιωμένα CIN2+ με βιοψίες). Όσον αφορά στα περιστατικά με παθολογική κυτταρολογία (238 ASCUS, 472 LSIL, 157 HSIL+), το HPV mRNA test επέδειξε ευαισθησία 83% στα περιστατικά με κυτταρολογία ASCUS, 62% στα περιστατικά με LSIL και 93% στα περιστατικά με κυτταρολογία HSIL+, για την ανίχνευση CIN2+. Η ειδικότητά του HPV mRNA test ήταν 82%, 76% και 45% και η PPV 46%, 36% και 80% αντίστοιχα για τις ίδιες κυτταρολογικές κατηγορίες (ASCUS, LSIL και HSIL+ αντίστοιχα). Τα αντίστοιχα ποσοστά ευαισθησίας για το HPV DNA test ήταν 99% για τα ASCUS, 91% για τα LSIL και 96% για τα HSIL+ περιστατικά, για την ανίχνευση CIN2+, ενώ αντίστοιχα η ειδικότητα του ήταν 29%, 13% και 4% και η PPV 22%, 19% και 77%. Μέρος των CIN2+ που δεν ανιχνεύθηκαν με το HPV mRNA test μπορεί να αποδοθεί σε τύπους που δε συμπεριλαμβάνονταν στο συγκεκριμένο τεστ (NASBA). Εντούτοις, πρέπει να ληφθεί υπόψη πως η προσθήκη περισσότερων τύπων μπορεί να επηρεάσει αρνητικά το μέτρο της ειδικότητας. Σημαντικά σημεία για την αξιολόγηση ενός τεστ στο διαγνωστικό πλαίσιο της διαλογής είναι η μεγάλη τιμή της PPV καθώς και η μείωση των περιστατικών που παραπέμπονται σε κολποσκόπηση. Σύμφωνα λοιπόν με την ίδια μελέτη, το HPV DNA test ως δοκιμασία διαλογής οδήγησε σε μείωση των κολποσκοπήσεων της τάξης του 38% για τα περιστατικά με κυτταρολογία ASCUS και 15% για τα περιστατικά με κυτταρολογία LSIL, ενώ το HPV mRNA test μείωσε τις κολποσκοπήσεις κατά 79% και 69% στις περιπτώσεις ASCUS και LSIL αντίστοιχα. Στην περίπτωση της διαλογής των θετικών HPV DNA tests (όταν χρησιμοποιείται το HPV DNA test ως αρχική εξέταση πληθυσμιακού

ελέγχου), οι αντίστοιχες μειώσεις ήταν 63% για το HPV mRNA test (με ευαισθησία 68%) και 23% για την κυτταρολογική εξέταση (ASCUS+) (με ευαισθησία 92%). Συμπερασματικά, το HPV mRNA test αποτελεί μια καλύτερη δοκιμασία διαλογής των περιστατικών με κυτταρολογία ASCUS ή LSIL, συγκριτικά με το HPV DNA test. Επιπλέον, είναι περισσότερο αποδοτικό σε σχέση με την κυτταρολογία για τη διαλογή των θετικών HPV DNA γυναικών. Εν τούτοις, η χαμηλή του ευαισθησία στην τελευταία περίπτωση απαιτεί τη σχολαστική παρακολούθηση των περιστατικών με θετικό HPV DNA test και αρνητικό HPV mRNA test.

Στη μετα-ανάλυση των Verdoordt *et al.* (2013), διερευνήθηκε το δυναμικό του HPV mRNA testing με την τεχνική NASBA (Pretect HPV-Proofers και Nuclisens Easy Q tests) στο πλαίσιο της διαλογής περιστατικών με κυτταρολογία ASCUS ή LSIL. Πραγματοποιήθηκε επίσης σύγκριση με την εφαρμογή του HPV DNA test για τον ίδιο σκοπό. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση προήλθαν από τις βάσεις δεδομένων MEDLINE, EMBASE και Cochrane Library. Σε σύνολο 10 μελετών, η ευαισθησία του HPV mRNA testing, για την ανίχνευση περιστατικών CIN2+, ήταν 75.4% και 76.2% για τις περιπτώσεις ASCUS και LSIL αντίστοιχα, με την ειδικότητα να διαμορφώνεται στο 77.9% και 74.2%. Σχετικά με τη σύγκριση HPV DNA test (HC2) και HPV mRNA test για το συγκεκριμένο σκοπό, σε σύνολο 5 μελετών, το HPV mRNA test επέδειξε σημαντικά υψηλότερη ειδικότητα από το HC2 HPV DNA test (σχετική ειδικότητα 1.98 για τα ASCUS και 3.36 για τα LSIL), αλλά μικρότερη ευαισθησία (σχετική ευαισθησία 0.80 για τα ASCUS και 0.74 για τα LSIL). Η απόδοση του HPV mRNA test όσον αφορά στην ανίχνευση αλλοιώσεων CIN3+ ήταν: ευαισθησία 86.1% και ειδικότητα 79.9% για τη διαλογή περιστατικών ASCUS και ευαισθησία 81.0% και ειδικότητα 71.5% για τη διαλογή περιστατικών LSIL. Τα αντίστοιχα ποσοστά απόδοσης του HPV DNA test (HC2) ήταν ευαισθησία 95.7% και ειδικότητα 35.1% για τη διαλογή περιστατικών ASCUS και ευαισθησία 99.1% και 18.8% για τη διαλογή περιστατικών LSIL. Συμπερασματικά, η χρήση του HPV mRNA test μπορεί να συνεισφέρει στη μείωση της υπερδιάγνωσης περιπτώσεων με ασήμαντες κυτταρολογικές αλλοιώσεις. Εντούτοις, εξαιτίας της μικρότερης ευαισθησίας, αρνητικά αποτελέσματα του NASBA HPV mRNA test απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση.

### 3.8.5 Μελέτες σχετικά με την απόδοση του p16<sup>INK4a</sup>

#### **Αξιολόγηση της Απόδοσης της Δοκιμασίας στον Προληπτικό Έλεγχο Γενικά**

Η μεγαλύτερη και σημαντικότερη μελέτη σχετικά με την απόδοση του p16 στον προληπτικό πληθυσμιακό έλεγχο (και η μοναδική από άποψη έρευνας σε μεγάλο πληθυσμό screening) είναι η μελέτη των Ikenberg *et al.* (2013), γνωστή και ως PALMS STUDY (Primary ASC-US and LSIL Marker Study). Στη μελέτη αυτή εκτιμάται εάν η μέθοδος διπλής χρώσης με p16/Ki-67 μπορεί να παρέχει υψηλή ευαισθησία για την ανίχνευση CIN2+ διατηρώντας

παράλληλα την υψηλή της ειδικότητα, στα πλαίσια προληπτικού πληθυσμιακού ελέγχου. Στα πλαίσια της μελέτης, η τεχνική συγκρίνεται με το Παπ τεστ και το HPV DNA test. Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 27349 γυναίκες από 5 Ευρωπαϊκές χώρες, με το σύνολο των τριών τεστ να διεξάγεται για το σύνολο του δείγματος. Αναλυτικότερα, 12226 γυναίκες προέρχονταν από τη Γερμανία, 5250 από την Ιταλία, 4034 από τη Γαλλία, 3929 από την Ισπανία και 1910 από το Βέλγιο, με μέση ηλικία του συνόλου του δείγματος τα 39.9 έτη, με το 24.9% του δείγματος να είναι ηλικίας 18-29 ετών και το υπόλοιπο 75.1% να είναι ηλικίας μεγαλύτερης ή ίσης των 30 ετών. Τελικά, πλήρη σετ δεδομένων (που είχαν έγκυρα αποτελέσματα και για τα τρία τεστ) προέκυψαν για 25577 γυναίκες, με αποτελεσματική διεξαγωγή και των τριών τεστ, του p16/Ki-67 (CINtec Plus Kit, Roche, με θετικοποίηση για χρώση περισσότερων του ενός κυττάρων), του Παπ τεστ (με 9773 γυναίκες να κάνουν συμβατική κυτταρολογική εξέταση, 8708 να κάνουν LBC με διάλυμα ThinPrep και 7096 να κάνουν LBC με διάλυμα Surepath) και του HPV DNA test (HC2, HR-HPV, Qiagen). Όλες οι γυναίκες με θετικό αποτέλεσμα σε οποιαδήποτε από τις τρεις δοκιμασίες παραπέμφθηκαν σε κολποσκόπηση, εκτός των γυναικών με ηλικία μικρότερη των 30 ετών που είχαν θετικό μόνο το HPV DNA test. Τελικώς, έγιναν 3023 παραπομπές σε κολποσκόπηση, εκ των οποίων πραγματοποιήθηκαν οι 2301. Στα περιστατικά με θετική κολποσκόπηση λήφθηκε βιοψία (715 βιοψίες), από τις οποίες προέκυψαν 181 περιπτώσεις CIN2+. Συγκρίνοντας την απόδοση του p16/Ki-67 με αυτήν της κυτταρολογίας στο σύνολο του δείγματος, προέκυψε ότι το p16/Ki-67 επέδειξε μεγαλύτερη ευαισθησία για την ανίχνευση CIN2+ (86.7% έναντι 68.5%) και όχι σημαντικά μικρότερη ειδικότητα (95.2% έναντι 95.4%), με τις αντίστοιχες PPV να είναι 15.6% και 13.3%. Ειδικότερα στην ηλικιακή ομάδα των 18-29 ετών, τα ποσοστά αυτά όσον αφορά στην ευαισθησία, στην ειδικότητα και στην PPV διαμορφώνονται σε 89.4%, 92.0% και 16.1% αντίστοιχα για το p16/Ki-67 και σε 71.9%, 92.6% και 14.4% για το Παπ τεστ (για την ανίχνευση CIN2+). Συγκρίνοντας την απόδοση του p16/Ki-67 με αυτήν του HPV DNA test (HC2) για το υποσύνολο των γυναικών με ηλικία μεγαλύτερη ή ίση των 30 ετών (λαμβάνοντας υπόψη ότι το HPV DNA test δεν ενδείκνυται για ηλικίες μικρότερες των 30 ετών εξαιτίας του υψηλού επιπολασμού που παρουσιάζει στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα), το p16/Ki-67 επέδειξε μικρότερη ευαισθησία (84.7% έναντι 93.3%) αλλά μεγαλύτερη ειδικότητα (96.2% έναντι 93.0%) και PPV (15.3% έναντι 9.3%), στην ανίχνευση CIN2+ βλαβών. Τα αντίστοιχα ποσοστά για το Παπ τεστ προέκυψαν 65.9%, 96.3% και 12.5%. Στα πλαίσια της μελέτης αναφέρεται επίσης η παρατήρηση της μεγάλης μεταβλητότητας της απόδοσης μεταξύ των διαφορετικών τεχνικών υλοποίησης της κυτταρολογικής εξέτασης. Πιο συγκεκριμένα, η κυτταρολογία υγρής φάσης με ThinPrep επέδειξε σημαντικά υψηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα όσον αφορά στον εντοπισμό αλλοιώσεων CIN2+ σε σχέση με το SurePath (84.7% ευαισθησία και 95% ειδικότητα για το ThinPrep έναντι 58.5% ευαισθησία και 63.5% ειδικότητα για το SurePath). Η συμβατική κυτταρολογία επέδειξε σημαντικά χαμηλότερη ευαισθησία από το ThinPrep (63.5%), αλλά λίγο υψηλότερη ειδικότητα (97.5%). Συμπερασματικά, η

κυτταρολογία με διπλή χρώση p16/Ki-67 συνδυάζει σημαντικά υψηλότερη ευαισθησία και παρόμοια ειδικότητα συγκριτικά με το Παπ τεστ (συμβατικό ή υγρής φάσης) για την ανίχνευση CIN2+. Τα αποτελέσματα αυτά προτείνουν πως η συγκεκριμένη τεχνική μπορεί να έχει ένα πιθανό ρόλο στον προληπτικό πληθυσμιακό έλεγχο, ειδικά για νεαρές γυναίκες (κάτω των 30 ετών) όπου το HPV testing παρουσιάζει περιορισμούς.

Στη μελέτη των Nasioutziki *et al.* (2011) αξιολογήθηκε η απόδοση του βιοδείκτη p16<sup>INK4a</sup> στην ανίχνευση δυσκαρωτικών κυττάρων σε γυναίκες υψηλού κινδύνου. Το δείγμα της μελέτης περιλάμβανε 226 γυναίκες μέσης ηλικίας 29 ετών (με παρούσα ή προηγούμενη μόλυνση από τον ιό HPV, τρέχουσα ή προηγούμενη αλλοίωση CIN με ή χωρίς θεραπεία και καπνίστριες), οι οποίες εξετάστηκαν στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Θεσσαλονίκης κατά την περίοδο Ιανουάριο-Δεκέμβριο 2008, με το σύνολο των δειγμάτων να υποβάλλεται σε εξέταση p16 και HPV DNA testing. Από τις 226 γυναίκες της μελέτης, οι 157 είχαν φυσιολογική κυτταρολογία, οι 32 ASCUS, οι 28 LSIL και οι 9 HSIL κυτταρολογία. Από το σύνολο του πληθυσμού, 91 γυναίκες υποβλήθηκαν σε κολποσκόπηση και βιοψία όπου αυτό κρίθηκε απαραίτητο, στις 40 εκ των οποίων η ιστολογική διάγνωση έδειξε CIN. Το p16 (CINtec) θετικοποιήθηκε σε 54 περιπτώσεις του συνολικού πληθυσμού (στο 13% των περιπτώσεων με φυσιολογική κυτταρολογία, στο 44% των περιπτώσεων ASCUS, στο 46% των LSIL και στο 78% των HSIL), με το HPV DNA test (HC2, HR-HPV) να θετικοποιείται σε 91 περιπτώσεις (στο 20% των περιπτώσεων με φυσιολογική κυτταρολογία, στο 72% των περιπτώσεων ASCUS, στο 96% των LSIL και στο 100% των HSIL). Η απόδοση του p16 όσον αφορά στην ανίχνευση αλλοιώσεων CIN αποτυπώθηκε σε ευαισθησία της τάξης του 95%, ειδικότητα 92% και PPV 71%, ενώ για την ανίχνευση αλλοιώσεων CIN2+ τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 90%, 86% και 34%. Η απόδοση του HPV DNA test αποτυπώθηκε σε ευαισθησία 100%, ειδικότητα 78% και PPV 44% για την ανίχνευση CIN, καθώς και 100%, 74% και 21% αντίστοιχα για την ανίχνευση CIN2+. Ανάμεσα στα δύο τεστ παρατηρήθηκε συμφωνία της τάξης του 59% για τα θετικά αποτελέσματα και 78% για τα αρνητικά. Στα συμπεράσματα της μελέτης προέκυψε ότι το p16 μπορεί να βελτιώσει την ακρίβεια της κυτταρολογικής εξέτασης, ενώ το HPV DNA test μπορεί να αποβεί χρήσιμο στο στάδιο της διαλογής περιστατικών LSIL.

Η μετα-ανάλυση των Tsoumprou *et al.* (2009) αποτελεί μια από τις σημαντικότερες συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις σχετικά με την αξία της χρώσης με p16 στην κυτταρολογική και ιστολογική εξέταση. Συμπεριλήφθηκαν 61 μελέτες που αντλήθηκαν από τις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων Medline και Embase για την περίοδο 1998-2007, από τις οποίες 21 αφορούσαν την εφαρμογή του p16 στην κυτταρολογική εξέταση, 34 αφορούσαν την εφαρμογή του p16 στην ιστολογική εξέταση και 6 αφορούσαν και τις δύο περιπτώσεις (με το διαγνωστικό πλαίσιο των μελετών να σχετίζεται τόσο με τον προληπτικό έλεγχο όσο και με διαλογή περιστατικών με μη φυσιολογικά αποτελέσματα πληθυσμιακού ελέγχου). Ένα βασικό συμπέρασμα της μετα-ανάλυσης είναι πως το ποσοστό

των επιχρισμάτων που υπερεκφράζουν p16 αυξάνεται με τη σοβαρότητα της κυτταρολογικής αλλοίωσης. Μεταξύ των δειγμάτων με φυσιολογική κυτταρολογία, μόνο το 12% παρουσίασαν θετικό p16, συγκριτικά με το 45% των περιστατικών με ASCUS, το 45% των περιστατικών με LSIL και το 89% των περιστατικών με HSIL κυτταρολογία. Παρόμοια στην ιστολογία, το p16 ήταν θετικό για το 2% των φυσιολογικών βιοψιών, το 38% των περιστατικών με CIN1, το 68% των περιστατικών με CIN2 και το 82% των περιστατικών με CIN3. Η μελέτη περιορίστηκε κυρίως στην ανάλυση της σχέσης μεταξύ ενός θετικού p16 και του βαθμού της ενδοεπιθηλιακής αλλοίωσης σε κυτταρολογικά και ιστολογικά δείγματα. Ο λόγος που η μελέτη περιορίστηκε μόνο στο θέμα αυτό είναι διότι, όπως αναφέρεται, μέχρι το χρονικό διάστημα που πραγματοποιήθηκε η μετα-ανάλυση, πολύ λίγες μελέτες είχαν παρουσιαστεί στη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με άλλες κλινικές παραμέτρους της εφαρμογής του p16. Είναι χαρακτηριστικό πως μόνο 4 μελέτες είχαν δημοσιευθεί μέχρι το 2007 σχετικά με τη χρήση του p16 στη διαλογή γυναικών με παθολογική κυτταρολογία. Στις μελέτες αυτές αξιολογείται η απόδοση του p16 και του HPV DNA testing (HC2) για τη διαλογή περιστατικών με κυτταρολογία ASCUS ή LSIL (2 μελέτες για την κάθε περίπτωση). Το p16 παρουσίασε ευαισθησία 80-92%, ειδικότητα 49-52% και PPV 27-33% για την ανίχνευση CIN2+ σε περιστατικά με κυτταρολογία LSIL, με τα αντίστοιχα ποσοστά για το HPV DNA test (HC2) να είναι 100%, 7-17% και 21%. Στην περίπτωση περιστατικών ASCUS, το p16 παρουσίασε ευαισθησία 0-95%, ειδικότητα 56-93% και PPV 0-50%, στην ανίχνευση αλλοιώσεων CIN2+, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά για το HPV DNA test ήταν ευαισθησία 86-100%, ειδικότητα 21-31% και PPV 8-37%. Πέρα των ανωτέρω, αναφέρεται επίσης πως από τη μετα-ανάλυση 4 μελετών φαίνεται πως τα περιστατικά με CIN1 που έχουν θετικό p16 έχουν μια αξιοσημείωτα μεγαλύτερη πιθανότητα να εξελιχθούν σε CIN3, σε σχέση με εκείνα με αρνητικό p16. Η μελέτη σημειώνει πως παρά τη σημαντική αξία της μεθόδου, αυτή παρουσιάζει ένα σημαντικό μειονέκτημα: ακόμα και σήμερα δεν υπάρχει τυποποιημένη μεθοδολογία εφαρμογής της τεχνικής και της αξιολόγησης των ευρημάτων. Ένα από τα βασικά προβλήματα της μεθόδου είναι το γεγονός πως δεν υπάρχει συναίνεση σχετικά με τα κριτήρια και το κατώφλι θετικοποίησης. Παρατηρείται δε μεγάλη ετερογένεια σχετικά τόσο με τα κριτήρια όσο και με το κατώφλι θετικοποίησης που χρησιμοποιείται κάθε φορά, ως εκ τούτου η απόδοση της μεθόδου παρουσιάζει μεγάλη μεταβλητότητα μεταξύ των μελετών.

### **Αξιολόγηση της Δοκιμασίας για τη Διαλογή των ASCUS+ ή των HPV DNA+**

Στα πλαίσια της μελέτης PALMS που αναφέρθηκε ανωτέρω, οι Bergeron *et al.* (2015) αξιολόγησαν την απόδοση του p16/Ki-67 όσον αφορά στη διαλογή περιστατικών με κυτταρολογία ASCUS ή LSIL. Από το σύνολο του υπό μελέτη πληθυσμού της μελέτης PALMS (27349 γυναίκες (Ikenberg *et al.*, 2013)), χρησιμοποιήθηκαν στη συγκεκριμένη μελέτη 575 περιστατικά ASCUS και 529 περιστατικά LSIL, τα οποία παραπέμφθηκαν για κολποσκόπηση. Η ιστολογική επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων έγινε μέσω βιοψιών

κατευθυνόμενων από κολποσκόπηση. Το p16/Ki-67 επέδειξε ευαισθησία 94.4% και ειδικότητα 78.7% όσον αφορά στην ανίχνευση αλλοιώσεων CIN2+ για τις περιπτώσεις ASCUS και ευαισθησία 85.7% και ειδικότητα 53.3% για τις περιπτώσεις LSIL, με τα αντίστοιχα ποσοστά για το HPV DNA test (HC2) να είναι 100% και 60.4% αντίστοιχα για τις περιπτώσεις ASCUS και 98.4% και 15.6% αντίστοιχα για τις περιπτώσεις LSIL. Η PPV του p16/Ki-67 ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με την PPV του HPV DNA test (HC2), ειδικά για τα LSIL και για τα περιστατικά ASCUS για γυναίκες μικρότερες των 30 ετών. Η μελέτη καταλήγει στο συμπέρασμα πως η κυτταρολογία διπλής χρώσης p16/Ki-67 είναι αποτελεσματική για τη διαλογή των γυναικών με Παπ τεστ ASCUS ή LSIL και μπορεί να οδηγήσει στη μείωση των περιττών παραπομπών για κολποσκόπηση.

Στη μελέτη των Denton *et al.* (2010) διερευνήθηκε το δυναμικό των HPV DNA test (HC2) και p16 (CINtec p16 Cytology kit) σχετικά με τη διαλογή περιστατικών που ως αποτελέσματα κυτταρολογικής εξέτασης είχαν ASCUS ή LSIL (με την κυτταρολογική εξέταση να διεξάγεται με τη μέθοδο LBC). Η μελέτη αφορούσε 810 δείγματα τα οποία συλλέχθηκαν από 5 εργαστήρια σε Ιταλία και Ελβετία. Αναλυτικότερα, τα δείγματα περιλάμβαναν 385 περιστατικά ASCUS (από τα οποία επιβεβαιώθηκαν ιστολογικά 304 δείγματα που ήταν αρνητικά ή CIN1 και 81 CIN2/3) και 425 περιστατικά LSIL (από τα οποία επιβεβαιώθηκαν ιστολογικά 284 δείγματα που ήταν αρνητικά ή CIN1 και 141 CIN2/3). Το HPV DNA test (HC2) επέδειξε ευαισθησία 90.1% όσον αφορά στην ανίχνευση αλλοιώσεων CIN2+ στην κατηγορία ASCUS και 95.7% στην κατηγορία LSIL, με τα αντίστοιχα ποσοστά ειδικότητας να είναι 37.8% και 18.5%. Για την ερμηνεία της p16 ανοσοχρώσης, χρησιμοποιήθηκαν δύο διαφορετικά συστήματα ταξινόμησης. Σύμφωνα με το πρώτο, ένα δείγμα θεωρήθηκε θετικό όταν υπήρχε η παρουσία τουλάχιστον ενός ανοσοενεργού κυττάρου με μορφολογικές αλλοιώσεις, ενώ σύμφωνα με το δεύτερο σύστημα ένα δείγμα θεωρήθηκε θετικό όταν υπήρχε η παρουσία τουλάχιστον ενός ανοσοενεργού κυττάρου με αλλοιώσεις στον πυρήνα. Επιπλέον, η αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε από δύο παθολογοανατόμους (ένας για το κάθε σύστημα ταξινόμησης) και έναν κυτταροτεχνολόγο (ο οποίος ακολούθησε το πρώτο σύστημα ταξινόμησης). Όσον αφορά στη διαλογή περιστατικών με κυτταρολογία ASCUS, το p16 επέδειξε για την ανίχνευση CIN2+ ευαισθησία 76.5% στην περίπτωση που η ερμηνεία γινόταν από παθολόγους και η θετικοποίηση αφορούσε μορφολογικά χαρακτηριστικά, 78.8% στην περίπτωση που η ερμηνεία γινόταν από παθολόγους και η θετικοποίηση αφορούσε πυρηνικά χαρακτηριστικά, και 92.6% στην περίπτωση που η ερμηνεία γινόταν από κυτταροτεχνολόγους και η θετικοποίηση αφορούσε μορφολογικά χαρακτηριστικά. Τα αντίστοιχα ποσοστά για τα περιστατικά με LSIL ήταν 80.1%, 76.4% και 92.2%. Όσον αφορά στην ειδικότητα για αλλοιώσεις CIN2+, τα ποσοστά ήταν αντίστοιχα για τις προαναφερόμενες κατηγορίες 71.1%, 65.5% και 63.2% για τα περιστατικά ASCUS και 47.0%, 53.3% και 37.3% για τα περιστατικά LSIL. Καταδείχθηκε λοιπόν σαφής υπεροχή του p16 στον τομέα της ειδικότητας έναντι του HPV DNA test, με παρόμοια μάλιστα



απόδοση όσον αφορά στο μέτρο της ευαισθησίας, στη διαλογή των περιστατικών με κυτταρολογία ASCUS ή LSIL. Στο ίδιο συμπέρασμα έχουν κατέλξαν και άλλες μελέτες (Schledermann *et al.*, 2008; Szarewski *et al.*, 2008; Tsoumprou *et al.*, 2009).

Στη μελέτη της Carozzi (2007) χρησιμοποιήθηκαν 283 δείγματα τα οποία συλλέχθηκαν στα πλαίσια προγράμματος προληπτικού ελέγχου στην Ιταλία, με τις αντίστοιχες ασθενείς να παραπέμπονται σε κολποσκόπηση εξαιτίας αποτελεσμάτων ASCUS ή LSIL στην κυτταρολογική εξέταση (LBC, ThinPrep). Το σύνολο των δειγμάτων υποβλήθηκε τόσο σε HPV DNA test (HR-HPV) όσο και σε p16 για τον εντοπισμό αλλοιώσεων CIN2+. Αναλυτικότερα διερευνήθηκε το δυναμικό των HPV DNA test (QIAmp DNA Kit, Qiagen, PCR και ανίχνευση HR-HPV) και p16 (CINtec p16 cytology kit) για την παρακολούθηση των ασθενών και την πρόβλεψη κινδύνου εξέλιξης των αλλοιώσεων σε CIN2+. Οι ασθενείς που δεν ανήκαν στις κατηγορία CIN2+ υποβάλλονταν στη ρουτίνα παρακολούθησης (για διάστημα 36 μηνών, τελικά 238/252), με κάθε περίπτωση νέας μη φυσιολογικής κυτταρολογίας (ASCUS+) να παραπέμπεται εκ νέου σε κολποσκόπηση. Η επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων έγινε μέσω βιοψίας κατευθυνόμενη από κολποσκόπηση, με αρνητικό να θεωρείται ένα αποτέλεσμα αρνητικής κολποσκόπησης που δεν παρουσίαζε την ανάγκη πραγματοποίησης βιοψίας. Το HPV DNA test επέδειξε 89.2% ευαισθησία, 47.8% ειδικότητα και 15.8% PPV, ενώ τα στατιστικά μέτρα απόδοσής του p16 ήταν 88% ευαισθησία, 61.2% ειδικότητα και 30.5% PPV, με το p16 να έχει παρόμοια ευαισθησία αλλά μεγαλύτερη ειδικότητα σε σχέση με το HPV DNA test. Αναλυτικότερα, μετά από 36 μήνες, 215 από 252 ασθενείς υποβλήθηκαν σε HPV DNA test με τις 108 να δίνουν αρνητικό και τις 107 να δίνουν θετικό αποτέλεσμα. Οκτώ επίσης γυναίκες που είχαν αρνητικό HPV DNA test κατά τον προληπτικό έλεγχο εξακολούθησαν να παρουσιάζουν μη φυσιολογικά κυτταρολογικά αποτελέσματα (3 ASCUS, 3 LSIL και 2 HSIL) με την ιστολογική τους επιβεβαίωση να δίνει 2 CIN2, 3 CIN1 και 3 αρνητικά. Όσον αφορά στο p16 παρακολούθηθηκαν 66/79 αρχικά αρνητικές ασθενείς και 40/50 αρχικά θετικές και βρέθηκαν 3 περιστατικά CIN2 στην πρώτη ομάδα (αρχικά αρνητικές) και 6 περιστατικά CIN2 στη δεύτερη (αρχικά θετικές). Στα αποτελέσματα της μελέτης καταγράφηκε σημαντική υπερέκφραση του δείκτη σε εκείνη την ομάδα που οι αλλοιώσεις LSIL εξελίχθηκαν σε HSIL, σε σχέση με εκείνη την ομάδα που δεν καταγράφηκε καμία εξέλιξη. Αναγνωρίστηκε παράλληλα ως αρνητικό χαρακτηριστικό του HPV DNA test η παραπομπή σε περιττές κολποσκοπήσεις εξαιτίας της χαμηλής PPV που παρουσιάζει. Επίσης, καταδείχθηκε ότι η συνδυασμένη χρήση p16 και HPV DNA test μπορεί να είναι χρήσιμη στην ταυτοποίηση μικρής κλίμακας αλλοιώσεων που έχουν όμως υψηλό κίνδυνο εξέλιξης σε υψηλόβαθμες αλλοιώσεις.

Στη μελέτη των Tsoumprou *et al.* (2011) αξιολογήθηκε ο ρόλος των HPV DNA test (PCR) και p16 (CINtec) σχετικά με τη διαλογή περιστατικών LSIL (ως προς τον κίνδυνο ανάπτυξης αλλοιώσεων CIN2+) καθώς και ο ρόλος του p16 στη διαλογή περιστατικών με

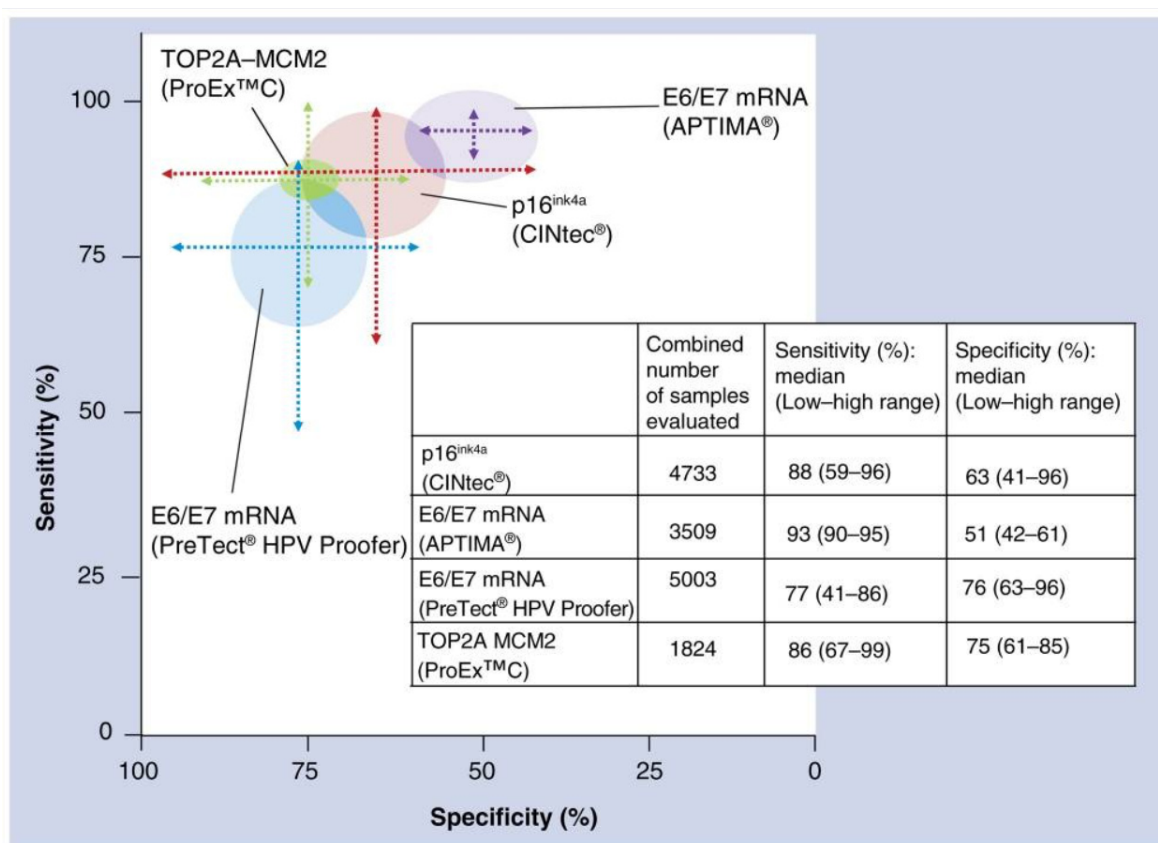
κυτταρολογία LSIL και θετικό HR-HPV. Τα δείγματα προέρχονταν από το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο των Ιωαννίνων, με το Παπ τεστ (LBC) να λαμβάνει χώρα κατά την περίοδο Οκτώβριος 2008-Φεβρουάριος 2010. Συγκεντρώθηκαν 126 περιστατικά με κυτταρολογία LSIL, στα οποία πραγματοποιήθηκε βιοψία κατευθυνόμενη από κολποσκόπηση. Για τη διαλογή των περιστατικών LSIL, το HR-HPV DNA test επέδειξε ευαισθησία 75%, ειδικότητα 64% και PPV 56%, στην ανίχνευση αλλοιώσεων CIN2+, με τα αντίστοιχα ποσοστά για το p16 να είναι 42%, 90% και 71% (θετικοποίηση για χρώση κυττάρων ή εμφανή σημάδια μορφολογικών πυρηνικών ανωμαλιών). Στην περίπτωση που το HPV DNA test περιορίστηκε στους τύπους 16/18 τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 44%, 90% και 73%. Επίσης, το p16 παρουσίασε PPV της τάξης του 70% για την ανίχνευση CIN2+ στα περιστατικά με LSIL κυτταρολογία και θετικό HR-HPV DNA. Ωστόσο, το ποσοστό αυτό δεν ήταν σημαντικά υψηλότερο από την PPV του HR-HPV DNA test μόνο του στην περίπτωση αυτή (56%). Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης δείχνουν πως τα δύο αυτά τεστ δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν αποτελεσματικά ως αποκλειστικά τεστ διαλογής των LSIL, αλλά έχοντας βοηθητικό ρόλο στο πλαίσιο της διαλογής.

Τέλος, αναφέρεται η μελέτη των Meyer *et al.* (2007), στην οποία αξιολογήθηκε η συσχέτιση ενός θετικού p16 με την ιστολογική διάγνωση μετά από 6 μήνες. Στη μελέτη συμμετείχαν 398 γυναίκες, με τις 163 από αυτές να παρουσιάζουν παθολογική κυτταρολογία. Από τις 163 γυναίκες με θετικό Παπ τεστ, οι 73 είχαν follow-up ιστολογία (βιοψία) μετά από 6 μήνες, εκ των οποίων 26 περιστατικά ήταν CIN 2/3. Από αυτά, το p16 ήταν αρχικά θετικό στα 21 περιστατικά επιδεικνύοντας ευαισθησία της τάξης του 81%, ενώ για τα 47 περιστατικά που είχαν ιστολογία CIN1- μετά από 6 μήνες, το p16 ήταν αρχικά αρνητικό για τα 29, επιδεικνύοντας ειδικότητα της τάξης του 62%. Τα αντίστοιχα ποσοστά για το HPV DNA test (HC2, HR-HPV) ήταν ευαισθησία 100% (26/26) και ειδικότητα 15% (7/47). Συμπερασματικά, το p16 επέδειξε μικρότερη ευαισθησία αλλά σημαντικά μεγαλύτερη ειδικότητα από το HPV DNA test (HC2).

### **3.8.6 Συγκριτικές Μελέτες μεταξύ πολλών Διαφορετικών Δοκιμασιών**

Όπως φαίνεται από τα ανωτέρω, οι περισσότερες μελέτες που αφορούν στην απόδοση του HPV DNA testing συγκρίνουν την απόδοση της δοκιμασίας με την κυτταρολογία (καθώς αυτές οι δύο μέθοδοι αποτελούν σήμερα τις βασικές μεθόδους πληθυσμιακού ελέγχου), ενώ οι μελέτες σχετικά με την απόδοση άλλων βιοδεικτών, όπως του HPV E6/E7 mRNA testing και του p16, συγκρίνουν την απόδοση των υπό μελέτη δοκιμασιών με τις δύο βασικές μεθόδους προληπτικού ελέγχου, δηλαδή με το HPV DNA testing και την κυτταρολογία. Πέρα από τις προαναφερόμενες μελέτες, έχουν επίσης πραγματοποιηθεί ορισμένες μελέτες οι οποίες συγκρίνουν την απόδοση πολλών διαφορετικών τεχνικών και εμπορικών δοκιμασιών σχετιζόμενων με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, με τις σημαντικότερες από αυτές να είναι οι μελέτες Predictors (Cuzick, 2016).

Η εργασία των Sahasrabudde *et al.* (2011) αποτελεί μια από τις καλύτερες ανασκοπήσεις σχετικά με τους διάφορους βιοδείκτες που υπάρχουν σήμερα διαθέσιμοι ή βρίσκονται σε ερευνητικό επίπεδο για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Στην ανασκόπηση αυτή δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στο HPV E6/E7 mRNA testing και στις διάφορες εμπορικές μορφές του, καθώς και στο p16. Τα γενικά συμπεράσματα της μελέτης όσον αφορά στις δύο συγκεκριμένες μεθόδους αποτυπώνονται στην Εικόνα 3.9, στην οποία απεικονίζεται η γραφική αναπαράσταση του εύρους της ευαισθησίας και ειδικότητας που παρουσιάζουν διάφορες σχετικές εμπορικές δοκιμασίες (APTIMA HPV mRNA, PreTect HPV mRNA (NASBA), p16 και βιοδείκτης TOP2A-MCM2) για την ανίχνευση CIN2+, όπως προκύπτει από την ανασκόπηση διαφόρων σχετικών μελετών. Στην Εικόνα 3.9 απεικονίζεται επίσης συγκριτικός πίνακας με την απόδοση των δοκιμασιών αυτών. Όπως αναφέρεται στη μελέτη, η διαφορά μεταξύ των δύο HPV mRNA tests οφείλεται στο γεγονός ότι το PreTect ανιχνεύει μόνο 5 HR-HPV τύπους (γονοτύπωση των HPV 16, 18, 31, 33, 45 με την τεχνική NASBA), ενώ το APTIMA ανιχνεύει 14 HR-HPV τύπους (ποιοτική ανίχνευση των HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 με ενίσχυση στόχου TMA και υβριδισμό).

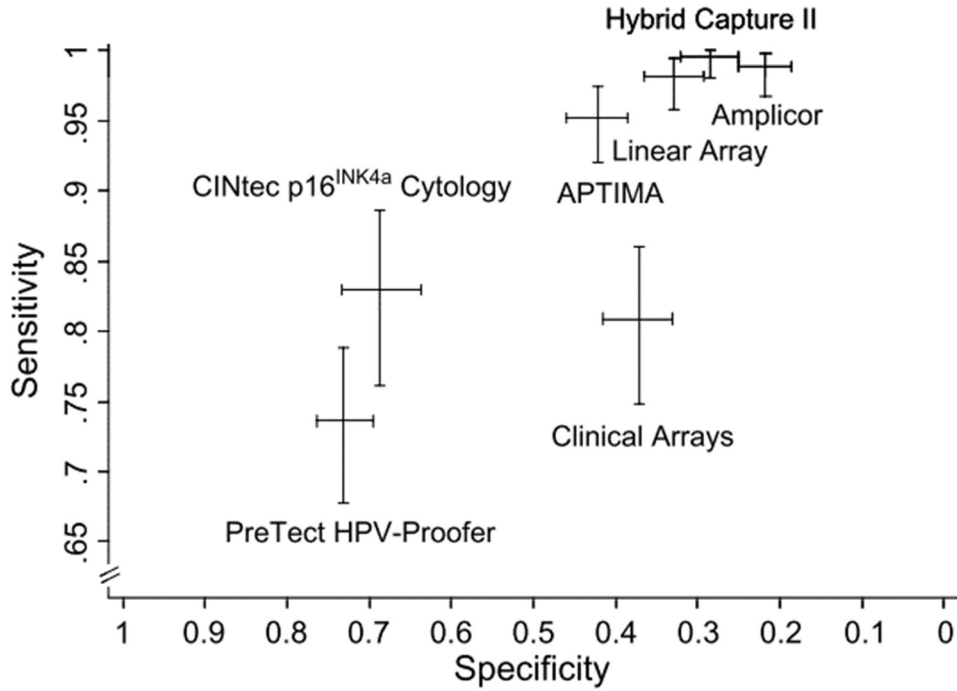


**Εικόνα 3.9** Γραφική αναπαράσταση του εύρους της ευαισθησίας και ειδικότητας που παρουσιάζουν οι εμπορικές δοκιμασίες APTIMA HPV mRNA, PreTect HPV mRNA, p16<sup>ink4a</sup> και TOP2A-MCM2, για την ανίχνευση CIN2+, όπως προκύπτει από την ανασκόπηση διαφόρων σχετικών μελετών (Sahasrabudde *et al.*, 2011)

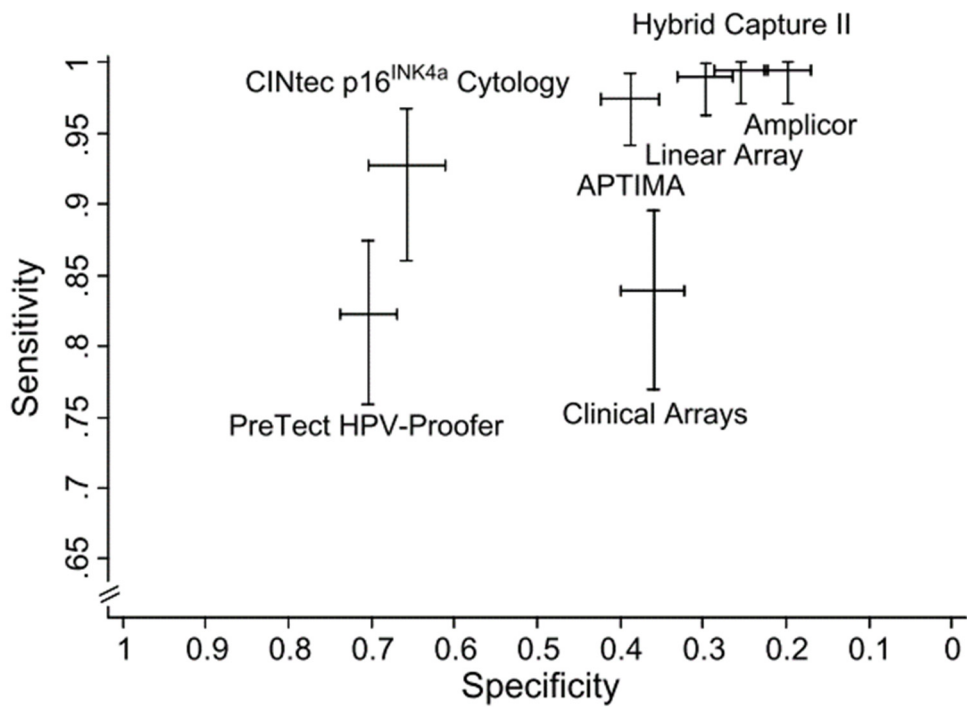
## Μελέτες Predictors

Η συγκεκριμένη ομάδα μελετών εντάσσεται σε μία ξεχωριστή υποενότητα διότι πρόκειται για μια μοναδική σειρά μελετών στις οποίες συγκρίνεται η απόδοση πολλών διαφορετικών μοριακών τεχνικών και βιοδεικτών για την ανίχνευση υψηλόβαθμων τραχηλικών ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων σε διάφορα σενάρια προληπτικού ελέγχου. Οι μελέτες Predictors (Cuzick, 2016) αποτελούν μοναδικές μελέτες όσον αφορά στο πλήθος των μοριακών τεχνικών και βιοδεικτών που συγκρίνονται μεταξύ τους, για τον λόγο αυτό γίνεται ιδιαίτερη αναφορά σε αυτές.

Η πρώτη μελέτη Predictors (Predictors 1 Study) είναι η μελέτη των Szarewski *et al.* (2008) στην οποία συγκρίνεται η απόδοση επτά διαφορετικών εμπορικών τεστ για την ανίχνευση υψηλόβαθμων αλλοιώσεων σε πληθυσμό που έχει παραπεμφθεί σε κολποσκόπηση εξαιτίας μη φυσιολογικής κυτταρολογίας. Στη μελέτη συμμετείχαν 953 γυναίκες, οι οποίες υποβλήθηκαν σε κολποσκόπηση (παραπομπή λόγω παθολογικής κυτταρολογίας) και λήψη βιοψίας όταν υπήρχε εμφανής αλλοίωση. Περίπου το 45% των γυναικών είχε φυσιολογική κολποσκόπηση ή αρνητική βιοψία, το 25% CIN1, το 8% CIN2 και το 20% CIN3+. Πιο συγκεκριμένα βρέθηκαν 273 (28.6%) CIN2+, εκ των οποίων τα 193 (20.2%) ήταν CIN3+. Το κολποτραχηλικό επίχρισμα (υγρής φάσης) των γυναικών χρησιμοποιήθηκε για τη διεξαγωγή 7 διαφορετικών τεστ: HC2 HR-HPV DNA test (Digene), AmpliCor HR-HPV DNA test (Roche), PreTect HPV-Proof HPV E6/E7 mRNA test (NorChip), APTIMA HPV E6/E7 mRNA test (Gen-Probe), Linear Array HPV DNA Genotyping test (Roche), Clinical-Arrays HPV DNA Genotyping test (Genomica), και CINtec p16<sup>INK4a</sup> Cytology (mtm Laboratories). Για την ανίχνευση CIN2+, το HC2 επέδειξε ευαισθησία 99.6%, ειδικότητα 28.4% και PPV 36.1%. Τα αντίστοιχα μεγέθη για το AmpliCor ήταν 98.9%, 21.7% και 33.5%, για το PreTect HPV-Proof 73.6%, 73.1% και 52.0%, για το APTIMA 95.2%, 42.2% και 39.9%. για το p16<sup>INK4a</sup> 83.0%, 68.7% και 52.3%, για το Linear Array 98.2%, 32.8% και 37.7% και για το Clinical-Arrays 80.9%, 37.1% και 33.0%. Επιπλέον, το επίχρισμα που λήφθηκε κατά την κολποσκόπηση χρησιμοποιήθηκε και για τη διεξαγωγή Παπ τεστ (ThinPrep), το οποίο επέδειξε ευαισθησία 93.8%, ειδικότητα 58.1% και PPV 47.3%. Η ευαισθησία και η ειδικότητα των υπό μελέτη δοκιμασιών παρουσιάζονται γραφικά στις παρακάτω εικόνες. Στην Εικόνα 3.10 παρουσιάζεται η ευαισθησία και η ειδικότητα των δοκιμασιών για την ανίχνευση CIN2+, ενώ στην Εικόνα 3.11 τα αντίστοιχα μέτρα για την ανίχνευση CIN3+ (απεικονίζονται τα εύρη ευαισθησίας και ειδικότητας για διάστημα εμπιστοσύνης 95%). Στη μελέτη παρουσιάζονται επίσης αποτελέσματα σχετικά με τη συμφωνία μεταξύ των δοκιμασιών. Μεταξύ ορισμένων τεστ διαπιστώθηκε σημαντική ασυμφωνία μεταξύ των αποτελεσμάτων τους, με πιο χαρακτηριστικό το γεγονός κάποια τεστ να ανιχνεύουν ορθά περιστατικά με CIN2+ που δεν βρίσκουν άλλα τεστ και ταυτόχρονα να χάνουν ορισμένα CIN2+ που βρίσκουν τα άλλα. Το γεγονός αυτό κάνει τις άμεσες συγκρίσεις μεταξύ των διαφόρων δοκιμασιών ιδιαίτερα πολύπλοκες.



**Εικόνα 3.10** Συνοπτική γραφική αναπαράσταση της ευαισθησίας και ειδικότητας των διαφόρων δοκιμασιών για την ανίχνευση CIN2+ σε πληθυσμό παραπομπής σε κολποσκόπηση (με διάστημα εμπιστοσύνης 95%) (Szarewski *et al.*, 2008)

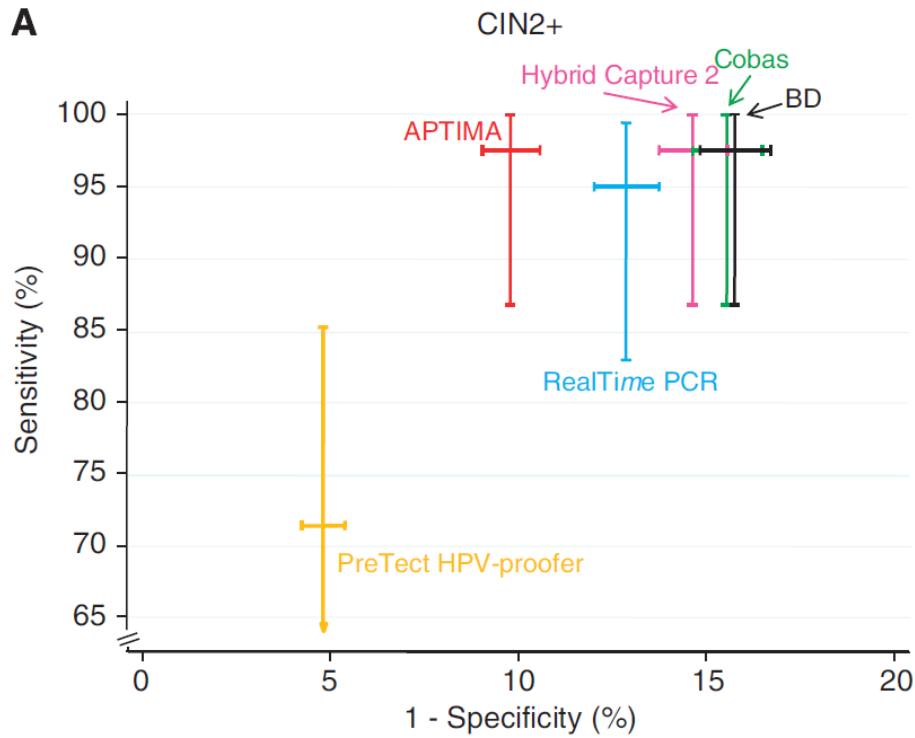


**Εικόνα 3.11** Συνοπτική γραφική αναπαράσταση της ευαισθησίας και ειδικότητας των διαφόρων δοκιμασιών για την ανίχνευση CIN3+ σε πληθυσμό παραπομπής σε κολποσκόπηση (με διάστημα εμπιστοσύνης 95%) (Szarewski *et al.*, 2008)

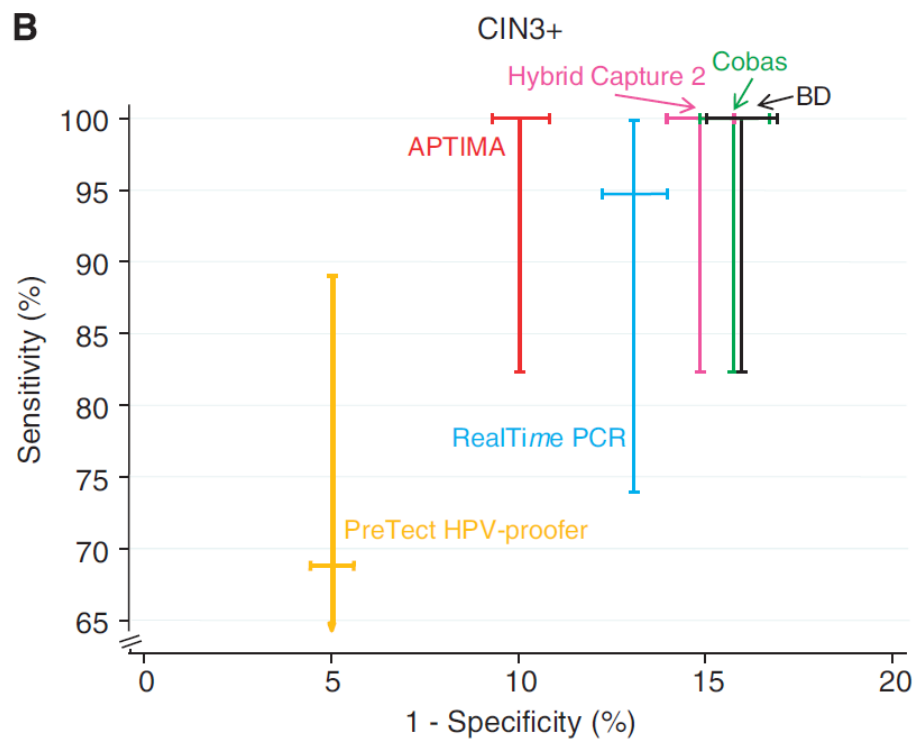
Στα πλαίσια της ίδιας μελέτης, το 2012 οι Szarewski *et al.* (2012) (Predictors 2 Study) σύγκριναν την απόδοση των εξής εμπορικών δοκιμασιών: HC2 (HR-HPV DNA test), Cobas HPV test (HR-HPV DNA test), PreTect HPV-Proofer (HPV E6/E7 mRNA test – NASBA), APTIMA HPV Assay (HPV E6/E7 mRNA test), Abbott RealTime HR-HPV Assay (HR-HPV DNA test), BD HPV test (HR-HPV DNA test) και CINtec p16<sup>INK4a</sup> cytology test. Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκε ένας πληθυσμός 1099 γυναικών, οι οποίες είχαν παραπεμφθεί για κολποσκόπηση λόγω παθολογικής κυτταρολογίας (παρόμοια με την Predictors 1 Study). Προέκυψαν 359 (32.7%) CIN2+, εκ των οποίων τα 224 (20.4%) ήταν CIN3+. Για την ανίχνευση CIN2+, το Hybrid Capture 2 επέδειξε ευαισθησία 96.3%, ειδικότητα 19.5% και PPV 37.4%. Τα αντίστοιχα ποσοστά για το Cobas ήταν 95.2%, 24.0% και 37.6%, για το BD HPV test 95.0%, 24.2% και 37.8%, για το Abbott RealTime 93.3%, 27.3% και 38.2%, για το APTIMA 95.3%, 28.8% και 39.3%, για το PreTect HPV-Proofer 74.1%, 70.8% και 55.4% και για το CINtec p16<sup>INK4a</sup> cytology 85.7%, 54.7% και 49.1%. Η διενέργεια Παπ τεστ κατά την κολποσκόπηση (με κατώφλι LSIL+) επέδειξε ευαισθησία 88.9%, ειδικότητα 58.1% και PPV 50.7%. Στη μελέτη αναφέρεται επίσης η απόδοση κάθε δοκιμασίας στην ανίχνευση CIN3+ (βλ. Πίνακα 3.8). Συμπερασματικά, τα HPV tests, με εξαίρεση το PreTect, παρουσιάζουν πολύ υψηλή ευαισθησία στην ανίχνευση CIN2+, αλλά χαμηλή ειδικότητα και PPV. Το PreTect αντίθετα παρουσιάζει χαμηλή ευαισθησία, αλλά την υψηλότερη ειδικότητα και PPV. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι ανιχνεύει μόνο τους 5 πιο επικίνδυνους HPV τύπους (NASBA). Τέλος, το p16 επέδειξε απόδοση παρόμοια με αυτή της κυτταρολογίας.

Στη μελέτη των Mesher *et al* (2013) συγκρίθηκαν διάφορες στρατηγικές διαλογής των γυναικών με παθολογική κυτταρολογία, χρησιμοποιώντας διάφορους συνδυασμούς διαφορετικών διαγνωστικών εξετάσεων (αναλυτικότερα των Hybrid Capture 2, Abbott Real-Time PCR, BD HPV test, Cobas HPV test, PreTect HPV-Proofer, APTIMA και p16<sup>INK4a</sup>, τα οποία χρησιμοποιήθηκαν και στην προηγούμενη μελέτη). Τα αποτελέσματα της συγκριτικής μελέτης των στρατηγικών διαλογής βασίστηκαν στο ιστολογικό αποτέλεσμα σε διάστημα 9 μηνών μετά τη διενέργεια των εξετάσεων. Το δείγμα περιλάμβανε 1228 γυναίκες που είχαν παραπεμφθεί για κολποσκόπηση εξαιτίας παθολογικής κυτταρολογίας. Προέκυψαν 97/1228 (7.9%) CIN3+ και 203/1228 (17%) CIN2+. Η μεμονωμένη εφαρμογή HPV testing με τα Hybrid Capture 2, Abbott RealTime PCR, BD HPV, Cobas HPV test ή APTIMA επέδειξε υψηλή ευαισθησία (99.0% - 100.0%) για την ανίχνευση CIN3+, αλλά χαμηλή ειδικότητα (23.3% - 34.7% για την ανίχνευση CIN2-). Τα σχετικά μεγέθη για τη μεμονωμένη εφαρμογή p16<sup>INK4a</sup> ήταν ευαισθησία 86.8% και ειδικότητα 50.7% και για το PreTect HPV-Proofer ήταν 85.1% και 73.2%, αντίστοιχα. Η εξέταση μόνο για τον τύπο HPV 16 επέδειξε εύρος ευαισθησίας 66.0%-75.5% και ειδικότητας 81.3% - 87.6%. Η ταυτόχρονη εξέταση (co-testing) για τον τύπο HPV 16 σε συνδυασμό με το p16<sup>INK4a</sup> επέδειξε υψηλή ευαισθησία για την ανίχνευση CIN3+ (78.7% - 98.0%) και ειδικότητα για την ανίχνευση CIN2- (58.6% - 81.5%), ως εκ τούτου μπορεί να αποτελέσει μια στρατηγική για τη μείωση των περιττών παραπομπών σε κολποσκόπηση.

Στη μελέτη των Cuzick *et al.* (2013) (Predictors 3 Study) συγκρίθηκαν 6 διαφορετικά HPV tests στα πλαίσια πληθυσμιακού ελέγχου. Συγκεκριμένα, συγκρίθηκαν τέσσερα HR-HPV DNA tests (HC2, Cobas HPV test, Abbott Real Time HR-HPV, BD HPV test) και δύο HPV mRNA tests (APTIMA HPV Assay και PreTect HPV Proofer (NASBA)). Στη μελέτη συμμετείχαν 6000 γυναίκες (μέσης ηλικίας 37 ετών), οι οποίες παρακολουθήθηκαν στα πλαίσια προγράμματος πληθυσμιακού ελέγχου. Από αυτές, οι 5682 είχαν φυσιολογική κυτταρολογία, επομένως δεν παραπέμφθηκαν για κολποσκόπηση. Από τις υπόλοιπες (με παθολογική κυτταρολογία), οι 143 έκαναν κολποσκόπηση και στις 119 από αυτές λήφθηκε βιοψία λόγω παθολογικών ευρημάτων. Προέκυψαν τελικά 40 CIN2+, εκ των οποίων τα 19 ήταν CIN3+. Όλα τα περιστατικά με CIN3+ είχαν θετικά αποτελέσματα σε όλα τα HPV tests, εκτός ένα που δεν ανιχνεύθηκε από το Abbot και πέντε που δεν ανιχνεύθηκαν από το PreTect. Στο σύνολο του πληθυσμού, τα ποσοστά θετικότητας για τα HPV DNA tests κυμάνθηκαν μεταξύ 13.4-16.3%, ενώ για το APTIMA ήταν 10.3% και για το PreTect ήταν 5.2%. Αναλυτικότερα, τα στατιστικά μέτρα απόδοσης (κατά σειρά ευαισθησία, ειδικότητα και PPV) για τα συγκρινόμενα τεστ και για την ανίχνευση CIN2+ ήταν για το BD 97.5%, 84.3%, και 4.0%, για το Cobas 97.5%, 84.5% και 4.1%, για το HC2 97.5%, 85.4% και 4.3% για το Abbott 95.0%, 87.2% και 4.7%, για το APTIMA 97.5%, 90.2% και 6.3% και για το PreTect 71.4%, 95.2% και 8.4%. Γενικότερα, όλα τα HPV tests εκτός του PreTect επέδειξαν υψηλή ευαισθησία στην ανίχνευση υψηλόβαθμων αλλοιώσεων, οδηγώντας στο συμπέρασμα πως ο συνδυασμός HPV testing και κυτταρολογίας (co-testing) δεν είναι απαραίτητος. Το PreTect HPV mRNA test (NASBA) παρουσίασε χαμηλότερη ευαισθησία αλλά σημαντικά υψηλότερη ειδικότητα σε σχέση με τα υπόλοιπα (όπως έδειξαν και οι μελέτες Predictors 1 και 2), ως εκ τούτου είναι περισσότερο κατάλληλο για το στάδιο της διαλογής παρά για τον πληθυσμιακό έλεγχο. Τέλος, το APTIMA HPV mRNA test παρουσίασε χαμηλότερο ποσοστό θετικότητας στα περιστατικά με αρνητική κυτταρολογία συγκριτικά με το ποσοστό θετικότητας των HPV DNA tests. Το APTIMA παρουσίασε την ίδια υψηλή ευαισθησία με τα HPV DNA tests αλλά ταυτόχρονα καλύτερη ειδικότητα από τα τελευταία, γεγονός που σημαίνει ότι εμφανίζει λιγότερες περιττές παραπομπές σε κολποσκόπηση, διατηρώντας ταυτόχρονα την υψηλή ακρίβεια στην ανίχνευση υψηλόβαθμων αλλοιώσεων. Στις Εικόνες 3.12 και 3.13 απεικονίζεται γραφικά η απόδοση των υπό μελέτη δοκιμασιών για την ανίχνευση CIN2+ και CIN3+, αντίστοιχα.



**Εικόνα 3.12** Συνοπτική γραφική αναπαράσταση της ευαισθησίας και ειδικότητας των διαφόρων δοκιμασιών για την ανίχνευση CIN2+ σε πληθυσμό screening (με διάστημα εμπιστοσύνης 95%) (Cuzick *et al.*, 2013)



**Εικόνα 3.13** Συνοπτική γραφική αναπαράσταση της ευαισθησίας και ειδικότητας των διαφόρων δοκιμασιών για την ανίχνευση CIN3+ σε πληθυσμό screening (με διάστημα εμπιστοσύνης 95%) (Cuzick *et al.*, 2013)



### 3.9 Πίνακες Ανασκόπησης της Απόδοσης των Διαγνωστικών Δοκιμασιών

Παρακάτω παρουσιάζονται συγκεντρωτικά σε πίνακες τα αποτελέσματα της ανασκόπησης σχετικά με την απόδοση (υπό όρους ευαισθησίας, ειδικότητας και θετικής προγνωστικής αξίας (PPV)) των διαφόρων σχετικών διαγνωστικών δοκιμασιών σε διάφορα σενάρια προληπτικού ελέγχου για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, σύμφωνα με τις μελέτες και μετα-αναλύσεις που παρουσιάστηκαν στην προηγούμενη ενότητα. Σκοπός των πινάκων ανασκόπησης είναι να παρουσιαστούν συγκεντρωμένα τα επιμέρους στοιχεία προκειμένου να είναι ευκολότερη η συνοπτική τους επισκόπηση. Στους πίνακες αυτούς παρουσιάζονται οι σχετικές μελέτες και μετα-αναλύσεις με χρονολογική σειρά.

**Πίνακας 3.2** Πίνακας μελετών σχετικά με την απόδοση των διαγνωστικών δοκιμασιών στον πληθυσμιακό έλεγχο (screening)

Μελέτη Συγγραφείς	Έτος	Υπό Μελέτη Πληθυσμός Γυναικών	Χώρα	Διαγνωστική Δοκιμασία	Τεχνική Υλοποίησης ή Εμπορικό Τεστ	Κατώφλι Θετικοποίησης Δοκιμασίας	Ανίχνευση/ Τελικό Σημείο Ιστολογίας	Στατιστικά Μέτρα Απόδοσης		
								Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)	PPV (%)
Kulasingam <i>et al.</i>	2002	4075 (μέση ηλικία 25 ετών)	ΗΠΑ	Παπ τεστ	LBC	ASCUS+	CIN3+	61.3	82.4	
Kulasingam <i>et al.</i>	2002	4075 (μέση ηλικία 25 ετών)	ΗΠΑ	HPV DNA test (HR-HPV)	PCR	≥1.0 pg/ml	CIN3+	88.2	78.8	
Kulasingam <i>et al.</i>	2002	4075 (μέση ηλικία 25 ετών)	ΗΠΑ	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2	≥1.0 pg/ml	CIN3+	90.8	72.6	
Coste <i>et al.</i>	2003	1757 (μέση ηλικία 33.3 ετών)	Γαλλία	Παπ τεστ	Συμβατικό	ASCUS+	CIN1+	72	94	
Coste <i>et al.</i>	2003	1757 (μέση ηλικία 33.3 ετών)	Γαλλία	Παπ τεστ	LBC (ThinPrep)	ASCUS+	CIN1+	66	91	
Coste <i>et al.</i>	2003	1757 (μέση ηλικία 33.3 ετών)	Γαλλία	Παπ τεστ	Συμβατικό	LSIL+	CIN1+	59	97	

Coste <i>et al.</i>	2003	1757 (μέση ηλικία 33.3 ετών)	Γαλλία	Παπ τεστ	LBC (ThinPrep)	LSIL+	CIN1+	53	96
Coste <i>et al.</i>	2003	1757 (μέση ηλικία 33.3 ετών)	Γαλλία	HPV DNA test (HR+LR HPV)	HC2 (probes A+B)	≥1 pg/ml	CIN1+	69	83
Coste <i>et al.</i>	2003	1757 (μέση ηλικία 33.3 ετών)	Γαλλία	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2 (probe B)	≥1 pg/ml	CIN1+	64	86
Coste <i>et al.</i>	2003	1757 (μέση ηλικία 33.3 ετών)	Γαλλία	Co-testing: Παπ τεστ (LBC) or HPV DNA test (HR-HPV)		ASCUS+ or (≥1 pg/ml)	CIN1+	59	96
Coste <i>et al.</i>	2003	1757 (μέση ηλικία 33.3 ετών)	Γαλλία	Παπ τεστ	Συμβατικό	HSIL+	CIN2+	51	99
Coste <i>et al.</i>	2003	1757 (μέση ηλικία 33.3 ετών)	Γαλλία	Παπ τεστ	LBC (ThinPrep)	HSIL+	CIN2+	51	99
Coste <i>et al.</i>	2003	1757 (μέση ηλικία 33.3 ετών)	Γαλλία	HPV DNA test (HR+LR HPV)	HC2 (probes A+B)	≥1 pg/ml	CIN2+	96	82
Coste <i>et al.</i>	2003	1757 (μέση ηλικία 33.3 ετών)	Γαλλία	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2 (probe B)	≥1 pg/ml	CIN2+	96	85
Coste <i>et al.</i>	2003	1757 (μέση ηλικία 33.3 ετών)	Γαλλία	Co-testing: Παπ τεστ (LBC) or HPV DNA test (HR-HPV)		HSIL+ or (≥1 pg/ml)	CIN2+	64	98
De Vuyst <i>et al.</i>	2005	653 (25-55 ετών)	Κένυα	Παπ τεστ	Συμβατικό	LSIL+	CIN2+	83.3	90.3
De Vuyst <i>et al.</i>	2005	653 (25-55 ετών)	Κένυα	VIA		Επαρκώς ορισμένες αλλοιώσεις	CIN2+	73.3	77.6

De Vuyst <i>et al.</i>	2005	653 (25-55 ετών)	Κένυα	HPV DNA test (HR+LR HPV)	PCR		CIN2+	96.3	55.8	
De Vuyst <i>et al.</i>	2005	653 (25-55 ετών)	Κένυα	HPV DNA test (HR-HPV)	PCR		CIN2+	94.4	69.3	
De Vuyst <i>et al.</i>	2005	653 (25-55 ετών)	Κένυα	Τραχηλογραφία			CIN2+	72.3	90.5	
De Vuyst <i>et al.</i>	2005	653 (25-55 ετών)	Κένυα	Παπ τεστ	Συμβατικό	LSIL+	CIN1+	68.1	94.6	
De Vuyst <i>et al.</i>	2005	653 (25-55 ετών)	Κένυα	VIA		Επαρκώς ορισμένες αλλοιώσεις	CIN1+	60.5	80.0	
De Vuyst <i>et al.</i>	2005	653 (25-55 ετών)	Κένυα	HPV DNA test (HR+LR HPV)	PCR		CIN1+	86.3	59.4	
De Vuyst <i>et al.</i>	2005	653 (25-55 ετών)	Κένυα	HPV DNA test (HR-HPV)	PCR		CIN1+	83.3	73.9	
De Vuyst <i>et al.</i>	2005	653 (25-55 ετών)	Κένυα	Τραχηλογραφία			CIN1+	52.6	93.2	
Mayrand <i>et al.</i>	2007	5059 (30-69 ετών) (focus on Pap group)	Καναδάς	Παπ τεστ	Συμβατικό	ASCUS+	CIN2+	55.4	96.8	7.1
Mayrand <i>et al.</i>	2007	5095 (30-69 ετών) (focus on HPV group)	Καναδάς	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2	≥1.0 pg/ml	CIN2+	94.6	94.1	6.4
Mayrand <i>et al.</i>	2007	9959 (ομαδοποιημένα δεδομένα και από τις δύο ομάδες)	Καναδάς	Παπ τεστ	Συμβατικό	ASCUS+	CIN2+	56.4	97.3	8.5
Mayrand <i>et al.</i>	2007	9959 (ομαδοποιημένα	Καναδάς	Παπ τεστ	Συμβατικό	LSIL+	CIN2+	42.2	99.1	17.5

		δεδομένα και από τις δύο ομάδες)								
Mayrand <i>et al.</i>	2007	9959 (ομαδοποιημένα δεδομένα και από τις δύο ομάδες)	Καναδάς	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2	≥1.0 pg/ml	CIN2+	97.4	94.3	7.0
Mayrand <i>et al.</i>	2007	9959 (ομαδοποιημένα δεδομένα και από τις δύο ομάδες)	Καναδάς	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2	≥2.0 pg/ml	CIN2+	81.1	95.5	9.1
Mayrand <i>et al.</i>	2007	9959 (ομαδοποιημένα δεδομένα και από τις δύο ομάδες)	Καναδάς	Co-testing: Παπ τεστ (CP) or HPV DNA test (HR-HPV)		(ASCUS+) or (≥1.0 pg/ml)	CIN2+	100	92.5	5.5
Naucler <i>et al.</i>	2009	6194 (32-38 ετών)	Σουηδία	Παπ τεστ	Συμβατικό	ASCUS+	CIN2+	71.3	98.6	42.5
Naucler <i>et al.</i>	2009	6089 (32-38 ετών)	Σουηδία	HPV DNA test (HR-HPV)	PCR		CIN2+	95.4	94.2	19.2
Naucler <i>et al.</i>	2009	6194 (32-38 ετών)	Σουηδία	Παπ τεστ	Συμβατικό	ASCUS+	CIN3+	74.0	98.2	25.3
Naucler <i>et al.</i>	2009	6089 (32-38 ετών)	Σουηδία	HPV DNA test (HR-HPV)	PCR		CIN3+	96.0	93.6	11.1
Naucler <i>et al.</i>	2009	6257 (32-38 ετών)	Σουηδία	Co-testing Παπ τεστ και HR-HPV DNA		ASCUS+	CIN2+	100%		18.3%
Naucler <i>et al.</i>	2009	6257 (32-38 ετών)	Σουηδία	Co-testing Παπ τεστ και HR-HPV DNA		ASCUS+	CIN3+	100%		10.5%
Naucler <i>et al.</i>	2009	6257 (32-38 ετών)	Σουηδία	HR-HPV DNA ακολουθούμενο			CIN2+	95.4%		38.1%

Naucler <i>et al.</i>	2009	6257 (32-38 ετών)	Σουηδία	από Παπ τεστ για τη διαλογή HR-HPV DNA ακολουθούμενο από Παπ τεστ για τη διαλογή			CIN3+	96.0%		22.0%
Rijkaart <i>et al.</i>	2012b	25658 (μέση ηλικία 44 ετών)	Ολλανδία	Παπ τεστ	Συμβατικό	ASCUS+	CIN2+	50.5	98.9	
Rijkaart <i>et al.</i>	2012b	25659 (μέση ηλικία 44 ετών)	Ολλανδία	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2	≥1.0 pg/ml	CIN2+	82.0	96.0	
Rijkaart <i>et al.</i>	2012b	25658 (μέση ηλικία 44 ετών)	Ολλανδία	Παπ τεστ	Συμβατικό	ASCUS+	CIN3+	64.6	98.7	
Rijkaart <i>et al.</i>	2012b	25659 (μέση ηλικία 44 ετών)	Ολλανδία	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2	≥1.0 pg/ml	CIN3+	91.9	95.6	
Cuzick <i>et al.</i>	2013	6000	Αγγλία	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2		CIN2+	97.5	85.4	4.3
Cuzick <i>et al.</i>	2013	6000	Αγγλία	HPV DNA test (HR-HPV)	Cobas HPV test		CIN2+	97.5	84.5	4.1
Cuzick <i>et al.</i>	2013	6000	Αγγλία	HPV DNA test (HR-HPV)	Abbott Real Time HR HPV		CIN2+	95.0	87.2	4.7
Cuzick <i>et al.</i>	2013	6000	Αγγλία	HPV DNA test (HR-HPV)	BD HPV test		CIN2+	97.5	84.3	4.0
Cuzick <i>et al.</i>	2013	6000	Αγγλία	HPV mRNA test	APTIMA HPV Assay		CIN2+	97.5	90.2	6.3
Cuzick <i>et al.</i>	2013	6000	Αγγλία	HPV mRNA test (NASBA)	Pretest HPV Proofer		CIN2+	71.4	95.2	8.4

Ikenberg <i>et al.</i>	2013	25577 (18-65 ετών)	Γερμανία, Ιταλία, Γαλλία, Ισπανία, Βέλγιο	Παπ τεστ (CP or LBC)	LBC με ThinPrep ή Surepath	ASCUS+	CIN2+	68.5	95.4	13.3
Ikenberg <i>et al.</i>	2013	25577 (18-65 ετών)	Γερμανία, Ιταλία, Γαλλία, Ισπανία, Βέλγιο	p16/Ki-67 test	CINtec Plus Kit, Roche	Παρουσία τουλάχιστον ενός κυττάρου με διπλή χρώση p16/Ki-67	CIN2+	86.7	95.2	15.6
Ikenberg <i>et al.</i>	2013	6372 (18-29 ετών)	Γερμανία, Ιταλία, Γαλλία, Ισπανία, Βέλγιο	Παπ τεστ (CP or LBC)	LBC με ThinPrep ή Surepath	ASCUS+	CIN2+	71.9	92.6	14.4
Ikenberg <i>et al.</i>	2013	6372 (18-29 ετών)	Γερμανία, Ιταλία, Γαλλία, Ισπανία, Βέλγιο	p16/Ki-67 test	CINtec Plus Kit, Roche	Παρουσία τουλάχιστον ενός κυττάρου με διπλή χρώση p16/Ki-67	CIN2+	89.4	92.0	16.1
Ikenberg <i>et al.</i>	2013	19205 (30-65 ετών)	Γερμανία, Ιταλία, Γαλλία, Ισπανία, Βέλγιο	Παπ τεστ (CP or LBC)	LBC με ThinPrep ή Surepath	ASCUS+	CIN2+	65.9	96.3	12.5
Ikenberg <i>et al.</i>	2013	19205 (30-65 ετών)	Γερμανία, Ιταλία, Γαλλία, Ισπανία, Βέλγιο	p16/Ki-67 test	CINtec Plus Kit, Roche	Παρουσία τουλάχιστον ενός κυττάρου με διπλή χρώση p16/Ki-67	CIN2+	84.7	96.2	15.3
Ikenberg <i>et al.</i>	2013	19205 (30-65 ετών)	Γερμανία, Ιταλία, Γαλλία, Ισπανία, Βέλγιο	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2	≥1.0 pg/ml	CIN2+	93.3	93.0	9.3

Wright <i>et al.</i>	2015	40901 (≥25 ετών)	ΗΠΑ	Παπ τεστ	LBC (ThinPrep)	ASCUS+	CIN2+	40.6	97.3	24.8
Wright <i>et al.</i>	2015	40901 (≥25 ετών)	ΗΠΑ	HPV DNA test (HR-HPV)	Cobas HPV test		CIN2+	69.1	94.0	20.2
Wright <i>et al.</i>	2015	40901 (≥25 ετών)	ΗΠΑ	Παπ τεστ (LBC) για 25-29 ετών και co-testing για ≥30 ετών)			CIN2+	55.5	95.0	19.5
Wright <i>et al.</i>	2015	40901 (≥25 ετών)	ΗΠΑ	Παπ τεστ	LBC (ThinPrep)	ASCUS+	CIN3+	47.8	97.1	17.0
Wright <i>et al.</i>	2015	40901 (≥25 ετών)	ΗΠΑ	HPV DNA test (HR-HPV)	Cobas HPV test		CIN3+	76.1	93.5	12.9
Wright <i>et al.</i>	2015	40901 (≥25 ετών)	ΗΠΑ	Παπ τεστ (LBC) για 25-29 ετών και co-testing για ≥30 ετών)			CIN3+	61.7	94.6	12.6

**Πίνακας 3.3** Πίνακας μετα-αναλύσεων σχετικά με την απόδοση των διαγνωστικών δοκιμασιών στον πληθυσμιακό έλεγχο (screening)

Μελέτη Συγγραφείς	Έτος	Σύνολο Μελετών	Συνολικός Πληθυσμός Γυναικών	Διαγνωστική Δοκιμασία	Τεχνική Υλοποίησης ή Εμπορικό Τεστ	Ανίχνευση/ Τελικό Σημείο Ιστολογίας	Στατιστικά Μέτρα Απόδοσης		
							Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)	PPV (%)
Sankaranarayanan <i>et al.</i>	2004	11	56939 (ηλικίας 25-65 ετών (Ινδία, Αφρική)	VILI		CIN2+	91.7	85.4	10.9
Sankaranarayanan <i>et al.</i>	2004	11	56939 (ηλικίας 25-65 ετών (Ινδία, Αφρική)	VIA		CIN2+	76.8	85.5	9.4
Villa and Denny	2006	4	15216 (ηλικίας >30 ετών, Μεξικό, Κόστα Ρίκα, Νότια Αφρική)	Παπ τεστ		CIN2+	57-80	88-99	
Villa and Denny	2006	4	15216 (ηλικίας >30 ετών, Μεξικό, Κόστα Ρίκα, Νότια Αφρική)	HPV DNA test	HC2	CIN2+	84-94	82-94	
Cuzick <i>et al.</i>	2008	31	Παγκόσμιο Επίπεδο	HPV DNA test	HC2	CIN2+	89.7	88.2	
Cuzick <i>et al.</i>	2008	8	Ευρώπη και Βόρεια Αμερική	HPV DNA test	HC2	CIN2+	98.1	91.7	



**Πίνακας 3.4** Πίνακας μελετών σχετικά με την απόδοση των διαγνωστικών δοκιμασιών για τη διαλογή των ASCUS+ ή των HPV DNA+ (triage)

Μελέτη Συγγραφείς	Έτος	Χώρα	Υπό Μελέτη Πληθυσμός Γυναικών		Δοκιμασία Διαλογής	Τεχνική Υλοποίησης ή Εμπορικό Τεστ	Κατώφλι Θετικοποίησης Δοκιμασίας	Ανίχνευση/ Τελικό Σημείο Ιστολογίας	Στατιστικά Μέτρα Απόδοσης		
			Πλήθος	Ομάδα Διαλογής					Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)	PPV (%)
Carozzi	2007	Ιταλία	283	ASCUS / LSIL	HPV DNA test (HR-HPV)	QIAmp DNA Kit	≥1.0 pg/ml	CIN2+	89.2	47.8	15.8
Carozzi	2007	Ιταλία	283	ASCUS / LSIL	p16	CINtec	Παρουσία ενός ανοσοαντιδρώντο ς κυττάρου	CIN2+	88.0	61.2	30.5
Meyer <i>et al.</i>	2007	ΗΠΑ	163	ASCUS+	p16	CINtec	Παρουσία ενός ανοσοαντιδρώντο ς κυττάρου	CIN2/3	81	62	
Meyer <i>et al.</i>	2007	ΗΠΑ	163	ASCUS+	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2	≥1.0 pg/ml	CIN2/3	100	15	
Mayrand <i>et al.</i>	2007	Καναδάς	9959	ASCUS	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2	≥1.0 pg/ml	CIN2+	53.8	98.7	14.9
Mayrand <i>et al.</i>	2007	Καναδάς	9959	HR-HPV DNA +	Παπ τεστ	Συμβατικό	ASCUS+	CIN2+	53.8	99.1	21.4
Denton <i>et al.</i>	2010	Ιταλία, Ελβετία, Αγγλία, Γερμανία	385	ASCUS	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2	≥1.0 pg/ml	CIN2+	90.1	37.8	
Denton <i>et al.</i>	2010	Ιταλία, Ελβετία, Αγγλία, Γερμανία	385	ASCUS	p16	CINtec p16 cytology	Ερμηνεία από παθολόγο – Παρουσία ενός κυττάρου με	CIN2+	76.5	71.1	

Denton <i>et al.</i>	2010	Ιταλία, Ελβετία, Αγγλία, Γερμανία	385	ASCUS	p16	CINtec p16 cytology	μορφολογικές αλλοιώσεις	Ερμηνεία από παθολόγο – Παρουσία ενός κυττάρου με nuclear score $\geq$ 2	CIN2+	78.8	65.5
Denton <i>et al.</i>	2010	Ιταλία, Ελβετία, Αγγλία, Γερμανία	385	ASCUS	p16	CINtec p16 cytology	Ερμηνεία από κυτταροτεχνολόγ ο – Παρουσία ενός κυττάρου με μορφολογικές αλλοιώσεις	Ερμηνεία από παθολόγο – Παρουσία ενός κυττάρου με nuclear score $\geq$ 2	CIN2+	92.6	63.2
Denton <i>et al.</i>	2010	Ιταλία, Ελβετία, Αγγλία, Γερμανία	425	LSIL	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2	$\geq$ 1.0 pg/ml		CIN2+	95.7	18.5
Denton <i>et al.</i>	2010	Ιταλία, Ελβετία, Αγγλία, Γερμανία	425	LSIL	p16	CINtec p16 cytology	Ερμηνεία από παθολόγο – Παρουσία ενός κυττάρου με μορφολογικές αλλοιώσεις	Ερμηνεία από παθολόγο – Παρουσία ενός κυττάρου με nuclear score $\geq$ 2	CIN2+	80.1	47.0
Denton <i>et al.</i>	2010	Ιταλία, Ελβετία, Αγγλία, Γερμανία	425	LSIL	p16	CINtec p16 cytology	Ερμηνεία από παθολόγο – Παρουσία ενός κυττάρου με nuclear score $\geq$ 2	Ερμηνεία από παθολόγο – Παρουσία ενός κυττάρου με nuclear score $\geq$ 2	CIN2+	76.4	53.3
Denton <i>et al.</i>	2010	Ιταλία, Ελβετία, Αγγλία, Γερμανία	425	LSIL	p16	CINtec p16 cytology	Ερμηνεία από κυτταροτεχνολόγ ο – Παρουσία ενός κυττάρου με μορφολογικές αλλοιώσεις	Ερμηνεία από παθολόγο – Παρουσία ενός κυττάρου με nuclear score $\geq$ 2	CIN2+	92.2	37.3

Sorbye <i>et al.</i>	2010	Νορβηγία	89	ASCUS	HPV mRNA test (NASBA)	PreTect HPV Proofer		CIN2+			50.6
Sorbye <i>et al.</i>	2010	Νορβηγία	97	LSIL	HPV mRNA test (NASBA)	PreTect HPV Proofer		CIN2+			66.0
Sorbye <i>et al.</i>	2010	Νορβηγία	63	ASC-H	HPV mRNA test (NASBA)	PreTect HPV Proofer		CIN2+			79.4
Sorbye <i>et al.</i>	2010	Νορβηγία	69	HSIL	HPV mRNA test (NASBA)	PreTect HPV Proofer		CIN2+			94.2
Sorbye <i>et al.</i>	2010	Νορβηγία	347	ASCUS+	HPV mRNA test (NASBA)	PreTect HPV Proofer		CIN2+			70.0
Benevolo <i>et al.</i>	2011	Ιταλία	238	ASCUS	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2 ή PCR		CIN2+	99	29	22
Benevolo <i>et al.</i>	2011	Ιταλία	472	LSIL	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2 ή PCR		CIN2+	91	13	19
Benevolo <i>et al.</i>	2011	Ιταλία	157	HSIL+	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2 ή PCR		CIN2+	96	4	77
Benevolo <i>et al.</i>	2011	Ιταλία	238	ASCUS	HPV mRNA test (NASBA)	PreTect HPV Proofer		CIN2+	83	82	46
Benevolo <i>et al.</i>	2011	Ιταλία	472	LSIL	HPV mRNA test (NASBA)	PreTect HPV Proofer		CIN2+	62	76	36
Benevolo <i>et al.</i>	2011	Ιταλία	157	HSIL+	HPV mRNA test (NASBA)	PreTect HPV Proofer		CIN2+	67	45	80
Benevolo <i>et al.</i>	2011	Ιταλία	937	HR-HPV DNA +	Παπ τεστ	LBC (ThinPrep)	ASCUS+	CIN2+	92	21	35

Benevolo <i>et al.</i>	2011	Ιταλία	937	HR-HPV DNA +	Παπ τεστ	LBC (ThinPrep)	LSIL+	CIN2+	79	55	44
Benevolo <i>et al.</i>	2011	Ιταλία	937	HR-HPV DNA +	Παπ τεστ	LBC (ThinPrep)	HSIL+	CIN2+	53	91	77
Benevolo <i>et al.</i>	2011	Ιταλία	937	HR-HPV DNA +	HPV mRNA test (NASBA)	PreTect HPV Proofer		CIN2+	68	72	53
Sorbye <i>et al.</i>	2011	Νορβηγία	225	LSIL	Επανάληψη Παπ τεστ	LBC (ThinPrep)	ASCUS+	CIN2+	85.7	54.4	38.4
Sorbye <i>et al.</i>	2011	Νορβηγία	225	LSIL	Επανάληψη Παπ τεστ	LBC (ThinPrep)	ASC-H+	CIN2+	33.9	97.6	82.6
Sorbye <i>et al.</i>	2011	Νορβηγία	297	LSIL	HPV mRNA test (NASBA)	PreTect HPV Proofer		CIN2+	94.2	86.0	67.0
Sorbye <i>et al.</i>	2011	Νορβηγία	297	LSIL	Co-testing: Παπ τεστ (LBC) or HPV mRNA test (NASBA)	ThinPrep OR PreTect HPV Proofer	ASCUS+	CIN2+		47.4	36.5
Sorbye <i>et al.</i>	2011	Νορβηγία	297	LSIL	Co-testing: Παπ τεστ (LBC) or HPV mRNA test (NASBA)	ThinPrep OR PreTect HPV Proofer	ASC-H+	CIN2+	98.6	83.8	64.8
Tsoumpou <i>et al.</i>	2011	Ελλάδα	126	LSIL	p16	CINtec	Χρώση κυττάρων με μορφολογικές πυρηνικές αλλοιώσεις	CIN2+	42	90	71
Tsoumpou <i>et al.</i>	2011	Ελλάδα	126	LSIL	HPV DNA test (HR-HPV)	CLART HPV 2 Genotyping (Γονοτύπωση 35 HPV τύπων)		CIN2+	75	64	56

Tsoumpou <i>et al.</i>	2011	Ελλάδα	126	LSIL	HPV DNA test (HPV 16/18)	CLART HPV 2 Genotyping (Γονοτύπωση 35 HPV τύπων)		CIN2+	44	90	73
Sorbye <i>et al.</i>	2013	Νορβηγία	964	ASCUS	Επανάληψη Παπ τεστ	LBC (ThinPrep)	ASCUS+	CIN2+			85.7
Sorbye <i>et al.</i>	2013	Νορβηγία	542	ASCUS	HPV mRNA test (NASBA)	PreTect HPV Proofer		CIN2+			79.2
Bergeron <i>et al.</i>	2015	Γερμανία, Ιταλία, Γαλλία, Ισπανία, Βέλγιο	575	ASCUS	p16/Ki-67	CINTec Plus Kit, Roche	Παρουσία τουλάχιστον ενός κυττάρου με διπλή χρώση p16/Ki-67	CIN2+	94.4	78.7	
Bergeron <i>et al.</i>	2015	Γερμανία, Ιταλία, Γαλλία, Ισπανία, Βέλγιο	575	ASCUS	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2	≥1.0 pg/ml	CIN2+	100	60.4	
Bergeron <i>et al.</i>	2015	Γερμανία, Ιταλία, Γαλλία, Ισπανία, Βέλγιο	529	LSIL	p16/Ki-67	CINTec Plus Kit, Roche	Παρουσία τουλάχιστον ενός κυττάρου με διπλή χρώση p16/Ki-67	CIN2+	85.7	53.3	
Bergeron <i>et al.</i>	2015	Γερμανία, Ιταλία, Γαλλία, Ισπανία, Βέλγιο	529	LSIL	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2	≥1.0 pg/ml	CIN2+	98.4	15.6	

**Πίνακας 3.5** Πίνακας μετα-αναλύσεων σχετικά με την απόδοση των διαγνωστικών δοκιμασιών για τη διαλογή των ASCUS+ ή των HPV DNA+ (triage)

Μελέτη Συγγραφείς	Έτος	Σύνολο Μελετών	Ομάδα διαλογής	Δοκιμασία Διαλογής	Τεχνική Υλοποίησης ή Εμπορικό Τεστ	Κατώφλι Θετικοποίησης Δοκιμασίας	Ανίχνευση/ Τελικό Σημείο Ιστολογίας	Στατιστικά Μέτρα Απόδοσης		
								Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)	PPV (%)
Arbyn <i>et al.</i>	2004	15	ASCUS	HPV DNA test	ViraPap, ViraType, HCT, HC2		CIN2+	84.4	72.9	30.1
Arbyn <i>et al.</i>	2004	8	ASCUS	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2		CIN2+	94.8	67.3	26.4
Arbyn <i>et al.</i>	2004	8	ASCUS	Επαναλαμβανόμενο Παπ τεστ	CP/LBC	ASCUS+	CIN2+	81.8	57.6	11.8
Arbyn <i>et al.</i>	2004	8	ASCUS	Επαναλαμβανόμενο Παπ τεστ	CP/LBC	LSIL+	CIN2+	45.7	89.1	23.2
Cuzick <i>et al.</i>	2008	22	ASCUS	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2		CIN2+	93.1	62.3	
Cuzick <i>et al.</i>	2008	9	ASCUS	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2		CIN3+	95.5	60.5	
Cuzick <i>et al.</i>	2008	11	LSIL	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2		CIN2+	97.2	30.6	
Cuzick <i>et al.</i>	2008	6	LSIL	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2		CIN3+	97.1	26.1	

Tsoumpou <i>et al.</i>	2009	2	ASCUS	p16	CIN Tec	CIN2+	0-95	56-93	0-50
Tsoumpou <i>et al.</i>	2009	2	ASCUS	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2	CIN2+	86-100	21-31	8-37
Tsoumpou <i>et al.</i>	2009	2	LSIL	p16	CIN Tec	CIN2+	80-92	49-52	27-33
Tsoumpou <i>et al.</i>	2009	2	LSIL	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2	CIN2+	100	7-17	21
Arbyn <i>et al.</i>	2013	10	ASCUS	Επαναλαμβανόμενο Παπ τεστ	ASCUS+	CIN2+	71.5	68.4	
Arbyn <i>et al.</i>	2013	4	ASCUS	Επαναλαμβανόμενο Παπ τεστ	ASCUS+	CIN3+	77.9	57.4	
Arbyn <i>et al.</i>	2013	6	ASCUS	Επαναλαμβανόμενο Παπ τεστ	LSIL+	CIN2+	44.1	90.1	
Arbyn <i>et al.</i>	2013	4	ASCUS	Επαναλαμβανόμενο Παπ τεστ	LSIL+	CIN3+	53.5	79.9	
Arbyn <i>et al.</i>	2013	10	ASCUS	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2	CIN2+	90.9	60.7	
Arbyn <i>et al.</i>	2013	4	ASCUS	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2	CIN3+	94.8	56.6	
Arbyn <i>et al.</i>	2013	6	LSIL	Επαναλαμβανόμενο Παπ τεστ	ASCUS+	CIN2+	77.1	51.2	
Arbyn <i>et al.</i>	2013	4	LSIL	Επαναλαμβανόμενο Παπ τεστ	ASCUS+	CIN3+	84.6	44.4	

Arbyn <i>et al.</i>	2013	4	LSIL	Επαναλαμβανόμενο Παπ τεστ		LSIL+	CIN2+	62.1	66.9
Arbyn <i>et al.</i>	2013	4	LSIL	Επαναλαμβανόμενο Παπ τεστ		LSIL+	CIN3+	71.6	61.8
Arbyn <i>et al.</i>	2013	6	LSIL	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2		CIN2+	96.2	27.7
Arbyn <i>et al.</i>	2013	4	LSIL	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2		CIN3+	97.5	24.8
Verdoot <i>et al.</i>	2013	10	ASCUS	HPV mRNA test (NASBA)	PreTect HPV Proofer και Nuclisens Easy Q tests		CIN2+	75.4	77.9
Verdoot <i>et al.</i>	2013	10	LSIL	HPV mRNA test (NASBA)	PreTect HPV Proofer και Nuclisens Easy Q tests		CIN2+	76.2	74.2
Verdoot <i>et al.</i>	2013	5	ASCUS	HPV mRNA test (NASBA)	PreTect HPV Proofer και Nuclisens Easy Q tests		CIN3+	86.1	79.9
Verdoot <i>et al.</i>	2013	5	LSIL	HPV mRNA test (NASBA)	PreTect HPV Proofer και Nuclisens Easy Q tests		CIN3+	81.0	71.5
Verdoot <i>et al.</i>	2013	5	ASCUS	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2		CIN3+	95.7	35.1
Verdoot <i>et al.</i>	2013	5	LSIL	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2		CIN3+	99.1	18.8



**Πίνακας 3.6** Πίνακας μελετών σχετικά με την απόδοση των διαγνωστικών δοκιμασιών στην παρακολούθηση μετά τη θεραπεία

Μελέτη	Υπό Μελέτη Πληθυσμός	Χώρα	Αιτία Θεραπείας	Διαγνωστική Δοκιμασία μετά τη Θεραπεία	Επίσκεψη μετά τη Θεραπεία	Κατώφλι Θετικοποίησης Δοκιμασίας	Ανίχνευση/ Τελικό Σημείο Ιστολογίας	Στατιστικά Μέτρα Απόδοσης	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)	PPV (%)
Sarian <i>et al.</i>	2004	107 (μέσης ηλικίας 34 ετών)	Βραζιλία	CIN2/3	Παπ τεστ	1 <sup>η</sup> επίσκεψη	ASCUS+	CIN2+	100	81	32
Sarian <i>et al.</i>	2004	107 (μέσης ηλικίας 34 ετών)	Βραζιλία	CIN2/3	Παπ τεστ	2 <sup>η</sup> επίσκεψη	ASCUS+	CIN2+	80	97	67
Sarian <i>et al.</i>	2004	107 (μέσης ηλικίας 34 ετών)	Βραζιλία	CIN2/3	HPV DNA test (HR-HPV)	1 <sup>η</sup> επίσκεψη	≥1 pg/ml	CIN2+	100	86	39
Sarian <i>et al.</i>	2004	107 (μέσης ηλικίας 34 ετών)	Βραζιλία	CIN2/3	HPV DNA test (HR-HPV)	2 <sup>η</sup> επίσκεψη	≥1 pg/ml	CIN2+	80	83	22
Sarian <i>et al.</i>	2004	107 (μέσης ηλικίας 34 ετών)	Βραζιλία	CIN2/3	Παπ τεστ and HPV DNA test (HR-HPV)	1 <sup>η</sup> επίσκεψη	ASCUS+ or ≥1 pg/ml	CIN2+	100	96	70
Sarian <i>et al.</i>	2004	107 (μέσης ηλικίας 34 ετών)	Βραζιλία	CIN2/3	Παπ τεστ and HPV DNA test (HR-HPV)	2 <sup>η</sup> επίσκεψη	ASCUS+ or ≥1 pg/ml	CIN2+	80	100	100
Sarian <i>et al.</i>	2004	107 (μέσης ηλικίας 34 ετών)	Βραζιλία	CIN2/3	Παπ τεστ or HPV DNA test (HR-HPV)	1 <sup>η</sup> επίσκεψη	ASCUS+ or ≥1 pg/ml	CIN2+	100	77	23
Sarian <i>et al.</i>	2004	107 (μέσης ηλικίας 34 ετών)	Βραζιλία	CIN2/3	Παπ τεστ or HPV DNA test (HR-HPV)	2 <sup>η</sup> επίσκεψη	ASCUS+ or ≥1 pg/ml	CIN2+	80	80	20
Costa <i>et al.</i>	2007	42 γυναίκες μέσης ηλικίας 40.5 ετών	Ιταλία	AIS	Παπ τεστ or HPV DNA test (HR-HPV)	1 <sup>η</sup> επίσκεψη	ASCUS+ or ≥1 pg/ml	Υπολειμματική /υποτροπιάζουσα νόσος	90	50	52.9

**Πίνακας 3.7** Πίνακας μετα-αναλύσεων σχετικά με την απόδοση των διαγνωστικών δοκιμασιών στην παρακολούθηση μετά τη θεραπεία

Μελέτη Συγγραφείς	Έτος	Σύνολο Μελετών	Αιτία Θεραπείας	Διαγνωστική Δοκιμασία μετά τη Θεραπεία	Τεχνική Υλοποίησης ή Εμπορικό Τεστ	Ανίχνευση/ Τελικό Σημείο Ιστολογίας	Στατιστικά Μέτρα Απόδοσης		
							Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)	PPV (%)
Paraskevaïdis <i>et al.</i>	2004	11	CIN2+	HPV DNA test (HR-HPV)		Υπολειμματική /υποτροπιάζουσα νόσος	47-100	44-95	
Villa and Denny	2006	10	CIN2+	HPV DNA test (HR-HPV)		CIN2/3	96.5	77.3	
Cuzick <i>et al.</i>	2008	16	CIN2+	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2/PCR	Υπολειμματική /υποτροπιάζουσα νόσος	94.4	75.0	
Cuzick <i>et al.</i>	2008	19	CIN2+	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2	CIN2+	89.7	88.2	
Cuzick <i>et al.</i>	2008	10	CIN2+	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2	CIN3+	90.3	90.6	
Costa <i>et al.</i>	2015		CIN2/3	Παπ τεστ		Υπολειμματική /υποτροπιάζουσα νόσος	70	78	
Costa <i>et al.</i>	2015		CIN2/3	HPV DNA test (HR-HPV)		Υπολειμματική /υποτροπιάζουσα νόσος	95	75	
Costa <i>et al.</i>	2015		CIN2/3	HPV DNA test (HR-HPV) or Παπ τεστ (co-testing)		Υπολειμματική /υποτροπιάζουσα νόσος	96	81	
Costa <i>et al.</i>	2015		AIS	Παπ τεστ		Υπολειμματική /υποτροπιάζουσα νόσος	60 (1η επίσκεψη)	69 (1η επίσκεψη)	55 (1η επίσκεψη)

					66 (2η επίσκεψη)	73 (2η επίσκεψη)	44 (2η επίσκεψη)
Costa <i>et al.</i>	2015	AIS	HPV DNA test (HR-HPV)	Υπολειμματική /υποτροπιάζουσα νόσος	90 (1η επίσκεψη) 84 (2η επίσκεψη)	58 (1η επίσκεψη) 59 (2η επίσκεψη)	64 (1η επίσκεψη) 42 (2η επίσκεψη)
Costa <i>et al.</i>	2015	AIS	HPV DNA test (HR-HPV) or Παπ τεστ (co-testing)	Υπολειμματική /υποτροπιάζουσα νόσος	90 (1η επίσκεψη) 100 (2η επίσκεψη)	50 (1η επίσκεψη) 52 (2η επίσκεψη)	52 (1η επίσκεψη) 40 (2η επίσκεψη)

**Πίνακας 3.8** Πίνακας μελετών σχετικά με την απόδοση των διαγνωστικών δοκιμασιών στον προληπτικό έλεγχο γενικά (μελέτες που δεν ανήκουν αποκλειστικά στο screening, στο triage ή στην παρακολούθηση μετά τη θεραπεία)

Μελέτη Συγγραφείς	Έτος	Υπό Μελέτη Πληθυσμός Γυναικών	Χώρα	Διαγνωστική Δοκιμασία	Τεχνική Υλοποίησης ή Εμπορικό Τεστ	Κατώφλι Θετικοποίηση ς Δοκιμασίας	Ανίχνευση/ Τελικό Σημείο Ιστολογίας	Στατιστικά Μέτρα Απόδοσης			Παρατηρήσεις
								Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)	PPV (%)	
Schiffman <i>et al.</i>	2000	8539 (μέση ηλικία 37 ετών)	Κόστα Ρίκα	Παπ τεστ	Συμβατικό	ASCUS+	CIN2+	77.7	94.2		Σύγκριση μεταξύ Παπ τεστ, HCT και HC2 (με διαφορετικά κατώφλια θετικοποίησης)
Schiffman <i>et al.</i>	2000	8539 (μέση ηλικία 37 ετών)	Κόστα Ρίκα	HPV DNA test (HR-HPV)	HCT	≥10.0 pg/ml	CIN2+	74.8	93.4		
Schiffman <i>et al.</i>	2000	1119 από το σύνολο των 8539	Κόστα Ρίκα	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2	≥1 pg/ml	CIN2+	88.4	89.0		
Schiffman <i>et al.</i>	2000	1119 από το σύνολο των 8539	Κόστα Ρίκα	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2	≥10 pg/ml	CIN2+	72.5	94.0		
Wright <i>et al.</i>	2000	1365 (35-65 ετών)	Νότια Αφρική	HPV DNA test	HC2 (Αυτόληψη)	≥1 pg/ml	CIN2+	66.1	82.9		Σύγκριση μεταξύ HPV DNA testing με αυτόληψη και HPV DNA testing με λήψη από κλινικό
Wright <i>et al.</i>	2000	1365 (35-65 ετών)	Νότια Αφρική	HPV DNA test	HC2 (Λήψη από κλινικό)	≥1 pg/ml	CIN2+	83.9	84.5		
Wright <i>et al.</i>	2000	1365 (35-65 ετών)	Νότια Αφρική	Παπ τεστ	Συμβατικό	LSIL+	CIN2+	67.9	87.7		
Belinson <i>et al.</i>	2003	8497 (μέση ηλικία 40.9 ετών)	Κίνα	HPV DNA test	Αυτόληψη		CIN2+	87.5	77.2		Σύγκριση μεταξύ HPV DNA testing με αυτόληψη και HPV DNA
Belinson <i>et al.</i>	2003	8497 (μέση ηλικία 40.9 ετών)	Κίνα	HPV DNA test	Λήψη από κλινικό		CIN2+	96.8	79.7		

Belinson <i>et al.</i>	2003	8497 (μέση ηλικία 40.9 ετών)	Κίνα	Παπ τεστ	LBC	ASCUS+	CIN2+	88.3	81.2	testing με λήψη από κλινικό
Coste <i>et al.</i>	2003	828	Γαλλία	Παπ τεστ	Συμβατικό	ASCUS+	CIN1+	95	60	Απόδοση δοκιμασιών σε πληθυσμό παραπομπής σε κολποσκόπηση (λόγω προηγούμενης παθολογικής κυτταρολογίας ή follow-up)
Coste <i>et al.</i>	2003	828	Γαλλία	Παπ τεστ	LBC (ThinPrep)	ASCUS+	CIN1+	92	58	
Coste <i>et al.</i>	2003	828	Γαλλία	Παπ τεστ	Συμβατικό	LSIL+	CIN1+	90	71	
Coste <i>et al.</i>	2003	828	Γαλλία	Παπ τεστ	LBC (ThinPrep)	LSIL+	CIN1+	85	70	
Coste <i>et al.</i>	2003	828	Γαλλία	HPV DNA test (HR+LR HPV)	HC2 (probes A+B)	≥1 pg/ml	CIN1+	82	74	
Coste <i>et al.</i>	2003	828	Γαλλία	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2 (probe B)	≥1 pg/ml	CIN1+	79	77	
Coste <i>et al.</i>	2003	828	Γαλλία	Co-testing: Παπ τεστ (LBC) or HPV DNA test (HR-HPV)		LSIL+ or (≥1 pg/ml)	CIN1+	87	66	
Coste <i>et al.</i>	2003	828	Γαλλία	Παπ τεστ	Συμβατικό	HSIL+	CIN2+	83	90	
Coste <i>et al.</i>	2003	828	Γαλλία	Παπ τεστ	LBC (ThinPrep)	HSIL+	CIN2+	79	89	
Coste <i>et al.</i>	2003	828	Γαλλία	HPV DNA test (HR+LR HPV)	HC2 (probes A+B)	≥1 pg/ml	CIN2+	81	50	
Coste <i>et al.</i>	2003	828	Γαλλία	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2 (probe B)	≥1 pg/ml	CIN2+	80	54	

Coste <i>et al.</i>	2003	828	Γαλλία	Co-testing: Παπ τεστ (LBC) or HPV DNA test (HR-HPV)		HSIL+ or (≥1 pg/ml)	CIN2+	82	86		
Szarewski <i>et al.</i>	2008	953	Αγγλία	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2	≥1 pg/ml	CIN2+	99.6	28.4	36.1	Predictors 1 study
Szarewski <i>et al.</i>	2008	953	Αγγλία	HPV DNA test (HR-HPV)	Amplicor		CIN2+	98.9	21.7	33.5	Σύγκριση διαφόρων δοκιμασιών σε πληθυσμό
Szarewski <i>et al.</i>	2008	953	Αγγλία	HPV DNA test (HR+LR HPV)	Linear Array (Γονοτύπωση 37 HPV τύπων)		CIN2+	98.2	32.8	37.7	παραπομπής σε κολποσκόπηση (953 γυναίκες με παραπομπή σε
Szarewski <i>et al.</i>	2008	953	Αγγλία	HPV DNA test (HR+LR HPV)	Clinical Arrays (Γονοτύπωση 35 HPV τύπων)		CIN2+	80.9	37.1	33.0	κολποσκόπηση λόγω παθολογικής κυτταρολογίας)
Szarewski <i>et al.</i>	2008	953	Αγγλία	HPV mRNA test (NASBA)	PreTect HPV- Proofer		CIN2+	73.6	73.1	52.0	
Szarewski <i>et al.</i>	2008	953	Αγγλία	HPV mRNA test	APTIMA HPV Assay		CIN2+	95.2	42.2	39.9	
Szarewski <i>et al.</i>	2008	953	Αγγλία	p16	CINtec		CIN2+	83.0	68.7	52.3	
Szarewski <i>et al.</i>	2008	953	Αγγλία	Παπ τεστ	LBC (ThinPrep)	LSIL+	CIN2+	93.8	58.1	47.3	
Szarewski <i>et al.</i>	2008	953	Αγγλία	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2	≥1 pg/ml	CIN3+	99.5	25.4	25.6	
Szarewski <i>et al.</i>	2008	953	Αγγλία	HPV DNA test (HR-HPV)	Amplicor		CIN3+	99.5	19.7	23.9	
Szarewski <i>et al.</i>	2008	953	Αγγλία	HPV DNA test (HR+LR HPV)	Linear Array (Γονοτύπωση 37 HPV τύπων)		CIN3+	99.0	29.6	26.9	

Szarewski <i>et al.</i>	2008	953	Αγγλία	HPV DNA test (HR+LR HPV)	Clinical Arrays (Γονοτύπωση 35 HPV τύπων)	CIN3+	83.9	36.0	24.0		
Szarewski <i>et al.</i>	2008	953	Αγγλία	HPV mRNA test (NASBA)	PreTect HPV-Proof	CIN3+	82.2	70.4	41.2		
Szarewski <i>et al.</i>	2008	953	Αγγλία	HPV mRNA test	APTIMA HPV Assay	CIN3+	97.4	38.8	28.9		
Szarewski <i>et al.</i>	2008	953	Αγγλία	p16	CINtec	CIN3+	92.7	65.8	41.6		
Szarewski <i>et al.</i>	2008	953	Αγγλία	Παπ τεστ	LBC (ThinPrep)	LSIL+	CIN3+	95.9	53.2	34.2	
Kaliterna, Lepej and Vince	2009	108	Κροατία	HPV DNA test (HR-HPV)	Abbott Real Time HPV test	CIN2+	100	75		Σύγκριση μεταξύ HC2 και Abbott Real Time HPV σε πληθυσμό 108 γυναικών	
Kaliterna, Lepej and Vince	2009	108	Κροατία	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2	CIN2+	88.2	79			
Trope <i>et al.</i>	2009	643 γυναίκες με ιστολογία CIN2+	Νορβηγία	HPV mRNA test (NASBA)	PreTect HPV Proof	CIN2+	64.1			Σύγκριση μεταξύ PreTect, AmpliCor και Linear Array σε έναν πληθυσμό 643 γυναικών με ιστολογία CIN2+ και έναν πληθυσμό 736 γυναικών με φυσιολογική κυτταρολογία	
Trope <i>et al.</i>	2009	643 γυναίκες με ιστολογία CIN2+	Νορβηγία	HPV DNA test (HR-HPV)	AmpliCor (ποιοτική ανίχνευση 13 HR HPV)	CIN2+	96.4				
Trope <i>et al.</i>	2009	643 γυναίκες με ιστολογία CIN2+	Νορβηγία	HPV DNA test (HR+LR HPV)	Linear Array (Γονοτύπωση 37 HPV τύπων)	CIN2+	98.4				
Trope <i>et al.</i>	2009	736 γυναίκες με φυσιολογική κυτταρολογία	Νορβηγία	HPV mRNA test (NASBA)	PreTect HPV Proof	CIN2+		96.7			

Trope <i>et al.</i>	2009	736 γυναίκες με φυσιολογική κυτταρολογία	Νορβηγία	HPV DNA test (HR-HPV)	Amplicor (ποιοτική ανίχνευση 13 HR HPV)		CIN2+		91.7		
Tsiodras <i>et al.</i>	2010	1270 (μέση ηλικία 34.2 ετών)	Ελλάδα	Παπ τεστ	LBC (ThinPrep)	ASCUS+	CIN2+	100	82.7	10.8	Σύγκριση μεταξύ Παπ τεστ (LBC), HC2 και HPV DNA testing με in-house PCR σε έναν πληθυσμό ευκαιριακού ελέγχου (1270 γυναίκες)
Tsiodras <i>et al.</i>	2010	1270 (μέση ηλικία 34.2 ετών)	Ελλάδα	Παπ τεστ	LBC (ThinPrep)	LSIL+	CIN2+	88.5	90.6	16.4	
Tsiodras <i>et al.</i>	2010	1270 (μέση ηλικία 34.2 ετών)	Ελλάδα	Παπ τεστ	LBC (ThinPrep)	HSIL+	CIN2+	80.8	100	100	
Tsiodras <i>et al.</i>	2010	1270 (μέση ηλικία 34.2 ετών)	Ελλάδα	HPV DNA test (HR+LR HPV)	HC2 (probe A (5 LR) + probe B (13 HR))	≥1 pg/ml	CIN2+	73.1	80.6	7.3	
Tsiodras <i>et al.</i>	2010	1270 (μέση ηλικία 34.2 ετών)	Ελλάδα	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2 (probe B, 13 HR)	≥1 pg/ml	CIN2+	73.1	86.7	10.3	
Tsiodras <i>et al.</i>	2010	1270 (μέση ηλικία 34.2 ετών)	Ελλάδα	HPV DNA test (HR+LR HPV)	in-house PCR (22 HPV τύποι)		CIN2+	100	70.2	6.5	
Tsiodras <i>et al.</i>	2010	1270 (μέση ηλικία 34.2 ετών)	Ελλάδα	HPV DNA test (HPV 16/18/31/33)	in-house PCR (HPV 16/18/31/33)		CIN2+	80.8	92.9	19.3	
Tsiodras <i>et al.</i>	2010	1270 (μέση ηλικία 34.2 ετών)	Ελλάδα	Παπ τεστ	LBC (ThinPrep)	ASCUS+	CIN3+	100	82.0	6.2	
Tsiodras <i>et al.</i>	2010	1270 (μέση ηλικία 34.2 ετών)	Ελλάδα	Παπ τεστ	LBC (ThinPrep)	LSIL+	CIN3+	93.3	90.0	10.0	
Tsiodras <i>et al.</i>	2010	1270 (μέση ηλικία 34.2 ετών)	Ελλάδα	Παπ τεστ	LBC (ThinPrep)	HSIL+	CIN3+	93.3	99.4	66.7	



Tsiodras <i>et al.</i>	2010	1270 (μέση ηλικία 34.2 ετών)	Ελλάδα	HPV DNA test (HR+LR HPV)	HC2 (probe A (5 LR) + probe B (13 HR))	≥1 pg/ml	CIN3+	73.3	80.2	4.2	
Tsiodras <i>et al.</i>	2010	1270 (μέση ηλικία 34.2 ετών)	Ελλάδα	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2 (probe B, 13 HR)	≥1 pg/ml	CIN3+	73.3	86.1	5.9	
Tsiodras <i>et al.</i>	2010	1270 (μέση ηλικία 34,2 ετών)	Ελλάδα	HPV DNA test (HR+LR HPV)	in-house PCR (22 HPV τύποι)		CIN3+	100	69.6	3.8	
Tsiodras <i>et al.</i>	2010	1270 (μέση ηλικία 34,2 ετών)	Ελλάδα	HPV DNA test (HPV-16/18/31/33)	in-house PCR (HPV 16/18/31/33)		CIN3+	100	92.5	13.8	
Coquillard, Palao and Patterson	2011	2049	ΗΠΑ	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2	≥1.0 pg/ml	CIN2+	89	35	43	Σύγκριση μεταξύ HPV DNA test και HPV mRNA Flow-FISH test σε έναν πληθυσμό ευκαιριακού ελέγχου (2049 γυναίκες)
Coquillard, Palao and Patterson	2011	2049	ΗΠΑ	HPV mRNA test (Flow-FISH)	HPV OncoTect E6/E7 mRNA		CIN2+	84	85	78	
Nasioutziki <i>et al.</i>	2011	226 γυναίκες υψηλού κινδύνου	Ελλάδα	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2	≥1.0 pg/ml	CIN1+	100	78	44	Σύγκριση μεταξύ HPV DNA test και p16 σε έναν πληθυσμό υψηλού κινδύνου για CIN2+
Nasioutziki <i>et al.</i>	2011	226 γυναίκες υψηλού κινδύνου	Ελλάδα	p16	CINTec	Nuclear score>2	CIN1+	95	92	71	
Nasioutziki <i>et al.</i>	2011	226 γυναίκες υψηλού κινδύνου	Ελλάδα	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2	≥1.0 pg/ml	CIN2+	100	74	21	
Nasioutziki <i>et al.</i>	2011	226 γυναίκες υψηλού κινδύνου	Ελλάδα	p16	CINTec	Nuclear score>2	CIN2+	90	86	34	

Spathis <i>et al.</i>	2012	1173 (μέσης ηλικίας 38.2 ετών)	Ελλάδα	Παπ τεστ	LBC (ThinPrep)	ASCUS+	CIN2+	97.0	67.4	37.5	Σύγκριση μεταξύ Παπ τεστ (LBC), HPV DNA Genotyping και HPV mRNA Flow-FISH σε έναν πληθυσμό ευκαιριακού ελέγχου (1173 γυναίκες)
Spathis <i>et al.</i>	2012	1173 (μέσης ηλικίας 38.2 ετών)	Ελλάδα	Παπ τεστ	LBC (ThinPrep)	ASC-H+	CIN2+	72.1	96.4	80.2	
Spathis <i>et al.</i>	2012	1173 (μέσης ηλικίας 38.2 ετών)	Ελλάδα	HPV DNA test (HR+LR HPV)	CLART HPV 2 Genotyping (Γονοτύπωση 35 HPV τύπων)		CIN2+	92.4	51.3	27.9	
Spathis <i>et al.</i>	2012	1173 (μέσης ηλικίας 38.2 ετών)	Ελλάδα	HPV DNA test (HR types)	CLART HPV 2 Genotyping (Γονοτύπωση 35 HPV τύπων)		CIN2+	89.9	57.4	29.8	
Spathis <i>et al.</i>	2012	1173 (μέσης ηλικίας 38.2 ετών)	Ελλάδα	HPV DNA test (HPV 16 ή 18)	CLART HPV 2 Genotyping (Γονοτύπωση 35 HPV τύπων)		CIN2+	55.8	87.1	46.6	
Spathis <i>et al.</i>	2012	1173 (μέσης ηλικίας 38.2 ετών)	Ελλάδα	HPV mRNA test (Flow-FISH)	HPV OncoTect E6/E7 mRNA		CIN2+	85.8	81.6	48.6	
Szarewski <i>et al.</i>	2012	1099	Αγγλία	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2	≥1 pg/ml	CIN2+	96.3	19.5	37.4	Predictors 2 study
Szarewski <i>et al.</i>	2012	1099	Αγγλία	HPV DNA test (HR-HPV)	Cobas HPV test		CIN2+	95.2	24.0	37.6	Σύγκριση διαφόρων δοκιμασιών σε πληθυσμό παραπομπής σε κολποσκόπηση (1099 γυναίκες με παραπομπή σε κολποσκόπηση λόγω
Szarewski <i>et al.</i>	2012	1099	Αγγλία	HPV DNA test (HR-HPV)	Abbott RealTime PCR		CIN2+	93.3	27.3	38.2	
Szarewski <i>et al.</i>	2012	1099	Αγγλία	HPV DNA test (HR-HPV)	BD HPV		CIN2+	95.0	24.2	37.8	
Szarewski <i>et al.</i>	2012	1099	Αγγλία	HPV mRNA test (NASBA)	PreTect HPV-Proofer		CIN2+	74.1	70.8	55.4	

Szarewski <i>et al.</i>	2012	1099	Αγγλία	HPV mRNA test	APTIMA HPV Assay		CIN2+	95.3	28.8	39.3	παθολογικής κυτταρολογίας)
Szarewski <i>et al.</i>	2012	1099	Αγγλία	p16	CINtec		CIN2+	85.7	54.7	49.1	
Szarewski <i>et al.</i>	2012	1099	Αγγλία	Παπ τεστ	LBC (ThinPrep)	LSIL+	CIN2+	88.9	58.1	50.7	
Szarewski <i>et al.</i>	2012	1099	Αγγλία	HPV DNA test (HR-HPV)	HC2	≥1 pg/ml	CIN3+	98.7		24.0	
Szarewski <i>et al.</i>	2012	1099	Αγγλία	HPV DNA test (HR-HPV)	Cobas HPV test		CIN3+	97.3		23.9	
Szarewski <i>et al.</i>	2012	1099	Αγγλία	HPV DNA test (HR-HPV)	Abbott RealTime PCR		CIN3+	97.3		24.7	
Szarewski <i>et al.</i>	2012	1099	Αγγλία	HPV DNA test (HR-HPV)	BD HPV		CIN3+	97.8		24.2	
Szarewski <i>et al.</i>	2012	1099	Αγγλία	HPV mRNA test (NASBA)	PreTect HPV-Proofer		CIN3+	80.3		37.7	
Szarewski <i>et al.</i>	2012	1099	Αγγλία	HPV mRNA test	APTIMA HPV Assay		CIN3+	97.8		25.1	
Szarewski <i>et al.</i>	2012	1099	Αγγλία	p16	CINtec		CIN3+	90.2		32.2	
Szarewski <i>et al.</i>	2012	1099	Αγγλία	Παπ τεστ	LBC (ThinPrep)	LSIL+	CIN3+	92.9		33.1	

### 3.10 Συμπεράσματα και Συζήτηση

Σήμερα γίνεται μεγάλη ερευνητική προσπάθεια για την εύρεση της βέλτιστης στρατηγικής δευτερογενούς πρόληψης για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Η βέλτιστη στρατηγική αφορά αφενός στην επιλογή της εξέτασης που θα χρησιμοποιηθεί ως πρωταρχική στον πληθυσμιακό έλεγχο (κυτταρολογία, HPV DNA ή co-testing), αφετέρου στη βέλτιστη διαχείριση των γυναικών με θετικά αποτελέσματα στην αρχική εξέταση ελέγχου.

Αν και το Παπ τεστ παραμένει το βασικό εργαλείο προληπτικού ελέγχου, η αξιολόγηση των κολποτραχηλικών επιχρισμάτων είναι μία εργασία που απαιτεί κόπο, επηρεάζεται από τον υποκειμενικό παράγοντα και είναι αντικείμενο διαγνωστικού λάθους. Ως αποτέλεσμα, πολλές περιπτώσεις καρκίνου του τραχήλου της μήτρας οφείλονται σε υποεκτίμηση των αλλοιώσεων που παρατηρούνται στην κυτταρολογική εξέταση. Επιπλέον, οι γυναίκες που έχουν ένα μη φυσιολογικό αποτέλεσμα του τεστ Παπανικολάου συχνά απογοητεύονται και δεν συμμορφώνονται με τις ακόλουθες προσκλήσεις για συμπληρωματικές εξετάσεις.

Σήμερα διαθέτουμε ποικίλες καινοτόμες μοριακές τεχνικές και βιοδείκτες για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, όπως το HPV DNA testing, το HPV E6/E7 mRNA testing και η υπερέκφραση της p16. Οι νέες αυτές τεχνικές στοχεύουν στη βελτίωση της δευτερογενούς πρόληψης, είτε αντικαθιστώντας το Παπ τεστ, είτε λειτουργώντας επιβοηθητικά για την υποστήριξη της διάγνωσης. Ωστόσο, κάθε μια από τις μεθόδους παρουσιάζει τη δική της απόδοση, τα δικά της πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Όπως προκύπτει από την ανασκόπηση των σχετικών μελετών, η απόδοση των υπό μελέτη δοκιμασιών διαφέρει σε σημαντικό βαθμό, επηρεαζόμενη από την επίπτωση της νόσου και τον επιπολασμό της HPV λοίμωξης στο κάθε υπό ανάλυση πληθυσμιακό δείγμα. Οι διαγνωστικές δοκιμασίες πάσχουν από το φαινόμενο της χαμηλής ειδικότητας όταν παρουσιάζουν υψηλή ευαισθησία ή της χαμηλής ευαισθησίας όταν παρουσιάζουν υψηλή ειδικότητα. Επιπλέον, οι προσπάθειες που έχουν γίνει για τον συνδυασμό των διαφόρων δοκιμασιών δεν έχουν οδηγήσει μέχρι στιγμής σε επιθυμητά αποτελέσματα, καθώς, όπως προκύπτει από τις διάφορες μελέτες, η αύξηση της ευαισθησίας οδηγεί σε μείωση της ειδικότητας ή το αντίθετο. Ως εκ τούτου, ακόμα και σήμερα δεν υπάρχει μια ιδανική διαγνωστική δοκιμασία για τον αποτελεσματικό πληθυσμιακό έλεγχο και κυρίως για τη βέλτιστη διαχείριση των γυναικών με θετικό αποτέλεσμα στην αρχική εξέταση προληπτικού ελέγχου. Σήμερα, αποτελεί κοινή πεποίθηση ότι η μεμονωμένη εφαρμογή των δοκιμασιών, ενώ προσφέρει άλλοτε άλλου βαθμού προστασία αγέλης, δεν επιτρέπει τον αξιόπιστο προσδιορισμό κινδύνου σε ατομικό επίπεδο των γυναικών.

Πάρα πολλές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί σχετικά με την εφαρμογή του HPV DNA testing για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Οι κύριες ενδείξεις εφαρμογής του HPV DNA test στην κλινική πράξη είναι ο πληθυσμιακός έλεγχος (screening), η διαχείριση περιστατικών με κυτταρολογία ASCUS ή LSIL (triage) και η

παρακολούθηση ασθενών μετά τη θεραπεία έτσι ώστε να αποφευχθεί το ενδεχόμενο υποτροπής. Η εφαρμογή του HPV DNA testing στον πληθυσμιακό έλεγχο έχει αξιολογηθεί σε μεγάλες επιστημονικές μελέτες, οι οποίες δείχνουν ότι η εξέταση αυτή παρουσιάζει μεγαλύτερη ευαισθησία από την κυτταρολογία και ο κίνδυνος ανάπτυξης υψηλόβαθμων αλλοιώσεων ή καρκίνου είναι μικρότερος μετά από ένα αρνητικό HPV DNA test παρά μετά από ένα αρνητικό Παπ τεστ. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών οδήγησαν τα τελευταία έτη στην υιοθέτηση του HPV DNA testing (είτε μόνο του είτε σε συνδυασμό με την κυτταρολογία) σε οργανωμένα προγράμματα πληθυσμιακού ελέγχου διαφόρων ανεπτυγμένων χωρών. Ωστόσο, το HPV DNA testing παρουσιάζει αρκετά χαμηλή ειδικότητα (χαμηλότερη από την κυτταρολογία), γεγονός που εγείρει σοβαρά προβλήματα στη διαχείριση των περιστατικών με θετικό αποτέλεσμα. Στην περίπτωση του HPV-βασιζόμενου πληθυσμιακού ελέγχου, η κολποσκόπηση των HPV DNA θετικών γυναικών δεν αποτελεί επιλογή, καθώς η υψηλή ευαισθησία της μεθόδου σε συνδυασμό με τη χαμηλή ειδικότητα οδηγεί σε σημαντικά αυξημένο πλήθος περιττών παραπομπών σε κολποσκόπηση. Ακόμα και σήμερα, δεν υπάρχει μια βέλτιστη στρατηγική για τη διαχείριση των περιστατικών αυτών. Σημειώνεται δε πως ο HPV-βασιζόμενος πληθυσμιακός έλεγχος δεν είναι ενδεδειγμένος για τις γυναίκες κάτω των 30 ετών, λόγω του υψηλού επιπολασμού της HPV λοίμωξης στις ηλικίες αυτές (οι γυναίκες νεαρής ηλικίας παρουσιάζουν δυσανάλογα υψηλό ποσοστό αλλοιώσεων που υποστρέφουν αυτόματα λόγω ισχυρού ανοσοποιητικού συστήματος στις ηλικίες αυτές). Όσον αφορά στην περίπτωση της διαχείρισης των γυναικών με κυτταρολογία ASCUS ή LSIL, οι διάφορες μελέτες δείχνουν πως η χρήση του HPV DNA test σε ασθενείς με κυτταρολογική διάγνωση ASCUS προσφέρει μεγάλη ευαισθησία για την ανίχνευση υψηλόβαθμων αλλοιώσεων (CIN2+), ενώ στα περιστατικά με LSIL οι ενδείξεις δείχνουν πως η χρήση της δοκιμασίας για τη διαλογή τους δεν είναι αποτελεσματική λόγω της αυξημένης συχνότητας παρουσίας τύπων υψηλού κινδύνου σε αυτή την κατηγορία κυτταρολογικών ευρημάτων. Ακόμα και στην πρώτη περίπτωση όμως (διαλογή των ASCUS), η μέθοδος δεν είναι ιδανική καθώς παρουσιάζει χαμηλή ειδικότητα, η οποία οδηγεί σε αυξημένο πλήθος περιττών κολποσκοπήσεων.

Τα τελευταία έτη έχουν δημοσιευθεί πολλές εργασίες οι οποίες δείχνουν ότι το HPV E6/E7 mRNA testing αποτελεί μια καλύτερη μέθοδο από το HPV DNA testing. Τα HPV mRNA tests που ανιχνεύουν τους τύπους υψηλού κινδύνου (Flow-FISH, APTIMA) παρουσιάζουν παρόμοια ευαισθησία σε σχέση με τα HPV DNA tests, αλλά υψηλότερη ειδικότητα. Επίσης, τα HPV mRNA tests που κάνουν γονοτύπωση των 5 πιο επικίνδυνων τύπων υψηλού κινδύνου (NASBA) παρουσιάζουν πολύ υψηλή ειδικότητα, ως εκ τούτου είναι πιο αποτελεσματικά για τη διαλογή των ASCUS/LSIL. Τα ανωτέρω οφείλονται στο γεγονός ότι ο εντοπισμός της ύπαρξης αντιγράφων mRNA των E6/E7 αποτελεί πιο ακριβή μέθοδο ενδεικτική της εξέλιξης προς κακοήθεια, συγκριτικά με την ανίχνευση του HPV DNA. Αυτό αποδίδεται, πρώτον, στο ότι οι διαθέσιμες τεχνικές ανίχνευσης του HPV DNA έχουν επικεντρωθεί στην ανίχνευση της L1 δομικής περιοχής του ιού. Η πρωτεΐνη όμως

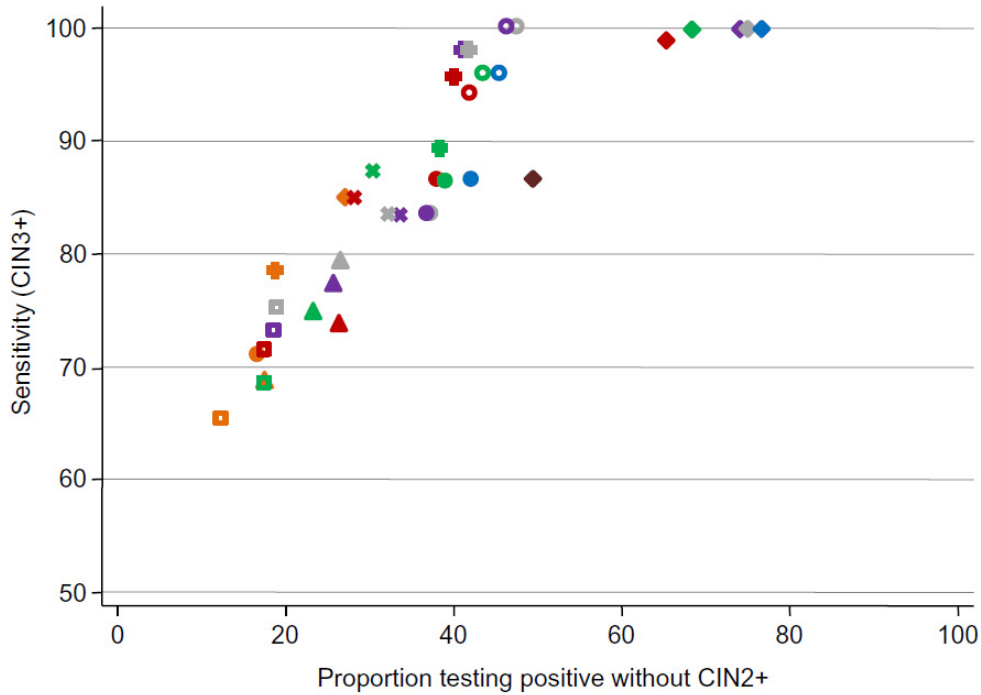
αυτή εκφράζεται αργά στον κύκλο ζωής του ιού στα υψηλής διαφοροποίησης παραβασικά κύτταρα, και δε σχετίζεται με το μηχανισμό ογκογένεσης. Έτσι, οι διαθέσιμες τεχνικές ανίχνευσης του HPV DNA δεν ανιχνεύουν τη δραστηριότητα των ογκοπρωτεϊνών E6/E7 του HPV, που επί της ουσίας, αποτελεί το μοναδικό μέτρο της εξέλιξης των καρκινικών αλλαγών στο κύτταρο. Σε περίπτωση, δε, απώλειας της L1 περιοχής εξαιτίας της ενσωμάτωσης του ιϊκού γονιδιώματος σε αυτό του ξενιστή, οι τεχνικές HPV DNA testing θα καθορίσουν λανθασμένα το δείγμα σαν αρνητικό, παρά το γεγονός ότι μπορεί να υπάρχει επιθετική δραστηριότητα, που μπορεί να οδηγήσει σε κυτταρικές αλλαγές προκαλούμενες από τις ογκοπρωτεΐνες E6/E7.

Στο ίδιο πλαίσιο εντάσσεται και η εφαρμογή του βιοδείκτη p16, ο οποίος αποτελεί τον πιο σημαντικό και ευρέως χρησιμοποιούμενο βιοδείκτη για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Το p16 παρουσιάζει παρόμοια ευαισθησία αλλά μεγαλύτερη ειδικότητα σε σχέση με το HPV DNA test. Αν και ορισμένες μελέτες υποστηρίζουν την εφαρμογή της μεθόδου για τον αποτελεσματικότερο πληθυσμιακό έλεγχο συγκριτικά με την κυτταρολογία και το HPV DNA testing, εν τούτοις η βασική εφαρμογή της μεθόδου είναι η διαλογή των περιστατικών με κυτταρολογία ASCUS/LSIL. Μάλιστα, ορισμένες μελέτες δείχνουν πως ο συνδυασμός HPV DNA testing και p16 οδηγεί σε ένα αποδοτικό σχήμα, με μειωμένες περιττές παραπομπές σε κολποσκόπηση, για τη διαχείριση των ASCUS/LSIL. Παρά ταύτα, η μέθοδος παρουσιάζει ένα σημαντικό μειονέκτημα: ακόμα και σήμερα δεν υπάρχει τυποποιημένη μεθοδολογία εφαρμογής της τεχνικής και της αξιολόγησης των ευρημάτων. Ένα από τα βασικά προβλήματα της μεθόδου είναι το γεγονός πως δεν υπάρχει συναίνεση σχετικά με τα κριτήρια και το κατώφλι θετικοποίησης. Παρατηρείται δε μεγάλη ετερογένεια σχετικά τόσο με τα κριτήρια όσο και με το κατώφλι θετικοποίησης που χρησιμοποιείται κάθε φορά, ως εκ τούτου η απόδοση της μεθόδου παρουσιάζει μεγάλη μεταβλητότητα μεταξύ των μελετών. Σε γενικές γραμμές, οι μέχρι τώρα έρευνες έχουν καταδείξει ότι η τεχνική δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά ως αποκλειστικό τεστ, αλλά έχοντας βοηθητικό ρόλο (κυρίως στο πλαίσιο της διαλογής), παρουσιάζοντας αυξημένη χρησιμότητα στη μείωση των παραπομπών για κολποσκόπηση.

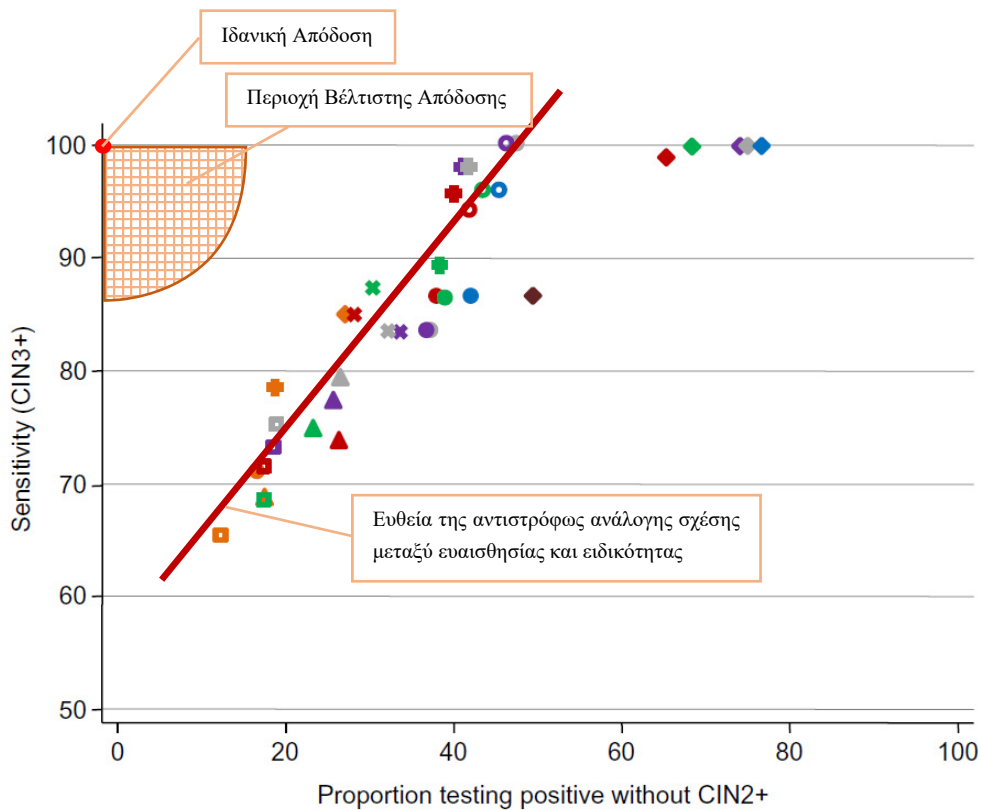
Παρά τις ερευνητικές προσπάθειες που έχουν πραγματοποιηθεί τα τελευταία έτη, μέχρι σήμερα δεν έχει βρεθεί ένα βέλτιστο σχήμα διαχείρισης των γυναικών με θετικά αποτελέσματα εξετάσεων στον προληπτικό πληθυσμιακό έλεγχο. Σήμερα, οι ευρέως αποδεκτές επιλογές στη διαχείριση των περιστατικών με κυτταρολογία ASCUS ή LSIL είναι είτε η άμεση παραπομπή σε κολποσκόπηση, είτε η συστηματική παρακολούθηση με επαναλαμβανόμενα Παπ τεστ. Στην περίπτωση των HR-HPV θετικών γυναικών, η ευρέως αποδεκτή επιλογή διαλογής είναι η εφαρμογή κυτταρολογίας, τα αποτελέσματα της οποίας διαχειρίζονται όπως αναφέρθηκε ανωτέρω. Η πολιτική της άμεσης παραπομπής για κολποσκόπηση μπορεί να οδηγήσει σε υπερφόρτωση των κλινικών κολποσκόπησης, καθώς και σε περιττές θεραπείες λόγω ανεπαίσθητων κολποσκοπικών ευρημάτων. Οι περιττές

θεραπείες δεν είναι ελεύθερες κινδύνου, καθώς έχουν συνδεθεί με πλήθος μαιευτικών και αναπαραγωγικών προβλημάτων (Kyrgiou *et al.*, 2006). Από την άλλη πλευρά, η πολιτική του επαναλαμβανόμενου Παπ τεστ εμπεριέχει τον κίνδυνο να μην εντοπιστεί μια υψηλού βαθμού αλλοίωση (η οποία μπορεί να οδηγήσει ακόμα και σε καρκίνο), αυξάνει τα ποσοστά μη συμμόρφωσης, αυξάνει το κόστος των οργανωμένων προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου, αυξάνει το ψυχολογικό και κοινωνικό φορτίο των γυναικών και τελικά κλονίζει την αξιοπιστία των οργανωμένων προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου. Σημειώνεται δε, πως το πλήθος των αλλοιώσεων CIN1 κατά μεγάλο ποσοστό υποστρέφει, με αποτέλεσμα, αφενός τα περιστατικά τα οποία δεν κινδυνεύουν με CIN2+ να πρέπει να ακολουθήσουν μια λιγότερο επιθετική πολιτική παρακολούθησης, αφετέρου να κρίνεται ιδιαίτερα αναγκαία η εύρεση και αντιμετώπιση των περιστατικών με κυτταρολογία ASCUS ή LSIL ή των HR-HPV θετικών γυναικών που βρίσκονται σε κίνδυνο παρουσίας CIN2+.

Είναι επομένως μείζονος σημασίας να βρεθεί μια μέθοδος η οποία να παρουσιάζει υψηλή ευαισθησία στην ανίχνευση CIN2+, προκειμένου να μην χαθούν περιστατικά με ASCUS ή LSIL κυτταρολογία (ή και HR-HPV DNA+) τα οποία υποκρύπτουν υψηλόβαθμες ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις, και ταυτόχρονα να παρουσιάζει αρκετά υψηλή ειδικότητα, τέτοια ώστε να περιορίζονται στο ελάχιστο δυνατό οι περιττές κολποσκοπήσεις. Δυστυχώς μέχρι σήμερα τέτοια μέθοδος δεν υπάρχει. Αυτό το γεγονός φαίνεται χαρακτηριστικά από τα αποτελέσματα της μελέτης των Mesher *et al* (2013) (μελέτη Predictors, βλ. ενότητα 3.8.6) στην οποία διερευνήθηκαν 37 διαφορετικές στρατηγικές διαλογής γυναικών με χαμηλού βαθμού αλλοιώσεις στην κυτταρολογία, χρησιμοποιώντας 7 διαφορετικές δοκιμασίες (4 HPV DNA tests, 2 HPV mRNA tests και το p16), καθώς και διάφορους συνδυασμούς αυτών. Η απόδοση των 37 αυτών στρατηγικών διαλογής, υπό όρους ευαισθησίας για την ανίχνευση CIN3+ και ειδικότητας για την ανίχνευση <CIN2, απεικονίζεται στην Εικόνα 3.14 (κάθε σημείο απεικονίζει την ευαισθησία και την ειδικότητα κάθε μιας εκ των στρατηγικών διαλογής· για περισσότερες λεπτομέρειες ο αναγνώστης παραπέμπεται στη σχετική μελέτη). Είναι χαρακτηριστικό ότι όλες οι δοκιμασίες καθώς και οι διάφοροι συνδυασμοί τους βρίσκονται πάνω σε μια νοητή ευθεία γραμμή η οποία ορίζει μια αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ ευαισθησίας και ειδικότητας (Εικόνα 3.15). Καμία μέθοδος δεν ξεφεύγει σημαντικά από αυτή τη γραμμή προς την περιοχή βέλτιστης απόδοσης (υψηλή ευαισθησία και υψηλή ειδικότητα, βλ. Εικόνα 3.15), σε τέτοιο βαθμό ώστε να μπορεί να προκύψει το συμπέρασμα ότι η μέθοδος αυτή υπερέχει ξεκάθαρα από τις υπόλοιπες. Ως εκ τούτου, δεν υπάρχει μέχρι σήμερα ιδανική μέθοδος διαλογής. Το ίδιο συμπέρασμα προκύπτει από τα αποτελέσματα των υπολοίπων μελετών Predictors (βλ. ενότητα 3.8.6 και Εικόνες 3.10-3.13), τόσο για τη διαλογή όσο και για το screening. Ακριβώς στο σημείο αυτό στοχεύει η παρούσα διατριβή, σκοπός της οποίας είναι ο ευφυής υπολογιστικός συνδυασμός των αποτελεσμάτων διαφόρων δοκιμασιών και άλλων δεδομένων, προκειμένου να δημιουργηθεί μια μέθοδος η οποία θα παρουσιάζει απόδοση εντός της περιοχής βέλτιστης απόδοσης.



**Εικόνα 3.14** Ευαισθησία (CIN3+) και 1-Ειδικότητα (<CIN2) για 37 διαφορετικές στρατηγικές διαλογής περιστατικών με χαμηλόβαθμες αλλοιώσεις στην κυτταρολογία. Για λεπτομέρειες σχετικά με τη στρατηγική που αντιπροσωπεύει το κάθε σημείο, ο αναγνώστης παραπέμπεται στη σχετική μελέτη (Mesher *et al.*, 2013)



**Εικόνα 3.15** Ευθεία που αντιπροσωπεύει την αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ ευαισθησίας και ειδικότητας των διαφόρων στρατηγικών διαλογής και περιοχή βέλτιστης απόδοσης



# 4

## **Ευφυή Συστήματα Υποστήριξης Κλινικής Απόφασης: Επισκόπηση και Προοπτικές στην Παθολογία και τον Καρκίνο του Τραχήλου της Μήτρας**

Οι πρόοδοι στους τομείς της επιστήμης των υπολογιστών και της τεχνητής νοημοσύνης επέτρεψαν την ανάπτυξη υπολογιστικών συστημάτων τα οποία μπορούν να υποστηρίξουν την κλινική διάγνωση, τη θεραπευτική απόφαση και συνολικά τη διαχείριση των ασθενών. Τα Συστήματα Υποστήριξης Κλινικής Απόφασης (Clinical Decision Support Systems, CDSS) είναι υπολογιστικά συστήματα τα οποία βασίζονται σε μαθηματικά εργαλεία, στατιστικές μεθόδους, μεθόδους επεξεργασίας ιατρικών δεδομένων και μεθόδους Μηχανικής Μάθησης και Αναγνώρισης Προτύπων για την κωδικοποίηση της διαθέσιμης γνώσης και την επίλυση σύνθετων προβλημάτων που προκύπτουν στην κλινική πράξη (Berner, 2007). Μέχρι σήμερα έχουν αναπτυχθεί διάφορα τέτοια συστήματα που καλύπτουν ευρύ φάσμα εφαρμογών, από την υποβοήθηση της διάγνωσης έως τη μοντελοποίηση της πιθανότητας εμφάνισης διαφόρων ασθενειών και τη μοντελοποίηση της

αποτελεσματικότητας διαφόρων θεραπευτικών σχημάτων. Για το σκοπό αυτό, τα CDSS χρησιμοποιούν τόσο εξατομικευμένα δεδομένα του ασθενή, ιατρικής φύσεως (όπως αποτελέσματα εξετάσεων, ιατρικό ιστορικό) ή μη (όπως δημογραφικά δεδομένα, δεδομένα τρόπου ζωής), όσο και δεδομένα σχετικά με διάφορους παράγοντες κινδύνου και αποτελεσματικότητας των σχημάτων διαχείρισης ή θεραπείας. Βασιζόμενα σε σύνθετους αλγορίθμους, τα ευφυή CDSS έχουν τη δυνατότητα να συνδυάσουν με έναν μη γραμμικό πολύπλοκο τρόπο ένα πλήθος διαφορετικών δεδομένων που χαρακτηρίζουν τον ασθενή, όπως προσωπικά δεδομένα (ιατρικό ιστορικό, δημογραφικά δεδομένα, δεδομένα τρόπου ζωής, κ.λπ.), δεδομένα σχετικά με την ασθένεια (αποτελέσματα ιατρικών εξετάσεων, πορεία της ασθένειας, κ.λπ.), καθώς και δεδομένα σχετικά με το θεραπευτικό/διαχειριστικό σχήμα (επιλογή σχήματος παρακολούθησης ή θεραπείας, δοσολογία φαρμάκου, κ.λπ.). Με τον τρόπο αυτό, τα CDSS δύναται να παρέχουν στους κλινικούς εξατομικευμένες εκτιμήσεις ή συστάσεις, ή και ακόμα διαγνωστικές ή προγνωστικές προβλέψεις, για την υποβοήθηση της λήψης της κλινικής απόφασης και την εξατομικευμένη διαχείριση των ασθενών.

Τα τελευταία έτη έχουν παρουσιαστεί πλήθος τέτοιων συστημάτων για την υποστήριξη της κλινικής απόφασης στην ανίχνευση, στην έγκαιρη διάγνωση και πρόγνωση του καρκίνου. Όσον αφορά στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, ένα ευφύες CDSS μπορεί να υποστηρίξει τους κλινικούς για τη βέλτιστη επιλογή και ενίσχυση πρωτοκόλλων παρακολούθησης και θεραπείας γυναικών με υπόνοια ενδοεπιθηλιακής αλλοίωσης ή καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, ή για την ορθολογιστική επιλογή των γυναικών που χρήζουν συστηματικής παρακολούθησης ή και επανάληψης θεραπείας μετά από θεραπεία για υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις. Η πλειοψηφία των δημοσιευμένων μελετών σχετικά με την ανάπτυξη και εφαρμογή ευφύων υπολογιστικών συστημάτων στο πλαίσιο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας αφορά σε συστήματα υποστήριξης διάγνωσης (Computer Aided Diagnosis, CAD) που βασίζονται σε τεχνικές ανάλυσης ιατρικής εικόνας για την ανάλυση κυτταρολογικών ή κολποσκοπικών εικόνων. Τα συστήματα αυτά στοχεύουν αποκλειστικά στη βελτίωση της κυτταρολογικής και της κολποσκοπικής διάγνωσης. Από την άλλη πλευρά, διάφορα CDSS Βιοπληροφορικής έχουν παρουσιαστεί τα τελευταία έτη σχετικά με την πρόβλεψη και πρόγνωση διαφόρων μορφών καρκίνου και τη βέλτιστη διαχείριση των ασθενών. Ωστόσο, πολύ λίγα σχετικά CDSS έχουν παρουσιαστεί μέχρι σήμερα που αφορούν στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

Στο παρόν κεφάλαιο πραγματοποιείται αρχικά επισκόπηση ορισμένων CDSS που έχουν αναπτυχθεί για την πρόγνωση, τη διάγνωση και τη διαχείριση διαφόρων μορφών καρκίνου, εκτός του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Σκοπός είναι να παρουσιαστούν σχετικά CDSS που έχουν εφαρμογή σε άλλους καρκίνους προκειμένου να γίνει καλύτερα αντιληπτό το πλαίσιο χρήσης των συστημάτων αυτών. Στη συνέχεια πραγματοποιείται παρουσίαση των σχετικών συστημάτων που έχουν αναπτυχθεί για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Το κεφάλαιο ολοκληρώνεται με την παράθεση των προοπτικών που έχουν τα CDSS στον προληπτικό έλεγχο για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

## 4.1 Ευφυή Συστήματα Υποστήριξης Κλινικής Απόφασης για τη Διάγνωση, την Πρόγνωση και την Κλινική Διαχείριση του Καρκίνου

Για τη διάγνωση και τη διαχείριση μιας ασθένειας ο ιατρός στηρίζεται, στις περισσότερες περιπτώσεις, στο ιστορικό και την κλινική εικόνα του ασθενούς, στην οπτική εξέταση των απεικονιστικών εξετάσεων καθώς και στα αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων. Υπάρχουν όμως περιπτώσεις που η επιβεβαίωση της διάγνωσης και η επιλογή σχημάτων παρακολούθησης και θεραπείας είναι ιδιαίτερα δύσκολη διαδικασία, απαιτώντας υψηλή εξειδίκευση και εμπειρία, ή ακόμη και εφαρμογή επεμβατικών μεθοδολογιών (βιοψία), όπως ακριβώς συμβαίνει στην περίπτωση της διαχείρισης γυναικών με παθολογικό Παπ τεστ (όπως παρουσιάστηκε στα προηγούμενα κεφάλαια). Τα υπολογιστικά συστήματα υποστήριξης απόφασης μπορούν να ενισχύσουν τη διαγνωστική ικανότητα των ιατρών και να τους υποστηρίξουν στη λήψη της απόφασης τους για τη βέλτιστη εξατομικευμένη διαχείριση των ασθενών. Τα τελευταία χρόνια έχουν υλοποιηθεί διάφορα τέτοια συστήματα προκειμένου να αντιμετωπίσουν μέρος, από την πλειάδα, των ιατρικών προβλημάτων. Στη συστηματική ανασκόπηση των Kawamoto *et al.* (2005) μελετήθηκε η εφαρμογή 70 τέτοιων συστημάτων στην κλινική πράξη, με το συμπέρασμα της μελέτης να είναι πως το 68% των συστημάτων αυτών συντελούν σημαντικά στη βελτίωση των κλινικών αποφάσεων. Μια πιο στοχευμένη συστηματική ανασκόπηση εκτελέστηκε από τους Lisboa & Taktak (2006), οι οποίοι μελέτησαν τη χρήση των τεχνητών νευρωνικών δικτύων σε συστήματα υποστήριξης λήψης απόφασης για έγκαιρη ανίχνευση και παρακολούθηση καρκίνου. Οι τελευταίοι, ομοίως με τους Kawamoto *et al.* (2005), κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η χρήση τέτοιου είδους υπολογιστικών μοντέλων οδηγεί σε αύξηση του οφέλους για την παροχή υγειονομικής περίθαλψης και ειδικότερα για την έγκαιρη διάγνωση, πρόγνωση και θεραπεία του καρκίνου.

Στο σημείο αυτό πρέπει να επισημανθούν ορισμένες έννοιες σχετικά με τα συστήματα αυτά. Αρχικά πρέπει να σημειωθεί η διαφορά μεταξύ των Συστημάτων Υποστήριξης Κλινικής Απόφασης (Clinical Decision Support Systems, CDSS) (Berner, 2007) και των Συστημάτων Υποστήριξης Διάγνωσης (Computer Aided Diagnosis, CAD) (Doi, 2007). Τα τελευταία, αν και ανήκουν στο γενικότερο πλαίσιο της υποστήριξης απόφασης, αφορούν σχεδόν αποκλειστικά σε συστήματα επεξεργασίας και ανάλυσης ιατρικής εικόνας και άλλων βιοσημάτων για τη βελτίωση της ανίχνευσης και την έγκαιρη διάγνωση ασθενειών. Σήμερα, όταν αναφερόμαστε σε CDSS, αναφερόμαστε σε συστήματα τα οποία βασίζονται σε πλήθος ετερογενών δεδομένων (και όχι μόνο ιατρικής εικόνας και βιοσημάτων) για την εξαγωγή πληροφορίας η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί στο γενικότερο πλαίσιο της υποστήριξης της λήψης απόφασης (και όχι μόνο για την έγκαιρη διάγνωση).

Τα CDSS μπορούν να διαχωριστούν σε δύο βασικές κατηγορίες με βάση τον τρόπο λειτουργίας τους: στα έμπειρα συστήματα και στα ευφυή συστήματα (Berner, 2007).

Τα έμπειρα CDSS βασίζονται αποκλειστικά σε μια βάση δεδομένων και σε ένα μηχανισμό εξαγωγής συμπερασμάτων από τη βάση αυτή. Η βάση δεδομένων περιέχει δεδομένα από παλαιότερα σχετικά περιστατικά (προϋπάρχουσα πληροφορία) η οποία αναπαριστά την εμπειρία και τη γνώση που ήδη κατέχουμε σχετικά με το πρόβλημα. Για τον λόγο αυτό, η βάση αυτή ονομάζεται βάση γνώσης ή βάση εμπειρίας. Ο μηχανισμός συμπερασμάτων συσχετίζει τα δεδομένα του ασθενή με τα δεδομένα της βάσης γνώσης. Κατά βάση, ο μηχανισμός εξαγωγής συμπερασμάτων αλληλοεπιδρά με την προϋπάρχουσα πληροφορία όπως αυτή είναι καταγεγραμμένη στη βάση γνώσης (εμπειρία) προκειμένου να συσχετίσει τα δεδομένα ενός νέου περιστατικού με την προϋπάρχουσα πληροφορία και να εξάγει συμπεράσματα για το περιστατικό αυτό. Συνήθως, ο μηχανισμός εξαγωγής συμπερασμάτων των συστημάτων αυτών βασίζεται σε απλές τεχνικές, όπως σε κανόνες τύπου IF-THEN και σε πιθανοτικές συσχετίσεις ανάμεσα στα δεδομένα (στατιστικά μοντέλα). Με τον τρόπο αυτό, τα συστήματα αυτά παρέχουν εξειδικευμένες ιατρικές γνώσεις για πολύ συγκεκριμένα γεγονότα και ερμηνεύουν τα εισαγόμενα δεδομένα του ασθενή με βάση τα δεδομένα που υπάρχουν ήδη στη βάση γνώσης.

Τα ευφυή CDSS βασίζονται σε τεχνικές Μηχανικής Μάθησης και Αναγνώρισης Προτύπων (όπως τεχνητά νευρωνικά δίκτυα, γενετικοί αλγόριθμοι, κ.λπ.), οι οποίες εφαρμόζονται προκειμένου οι υπολογιστές να «μάθουν» (εκπαιδευτούν) από την εμπειρία του παρελθόντος όπως αυτή είναι καταγεγραμμένη στη βάση γνώσης. Χρησιμοποιούν μεν τη βάση γνώσης (την εμπειρία) για την εκπαίδευσή τους, αλλά μετά από τη διαδικασία μάθησης επιδεικνύουν ένα είδος νοημοσύνης, «μαθαίνοντας» ουσιαστικά πως θα κρίνουν νέα περιστατικά με βάση αντίστοιχα παλαιότερα. Τα ευφυή συστήματα ανιχνεύουν μοτίβα στα κλινικά δεδομένα του ασθενή και μπορούν να εξάγουν πληροφορία για περιστατικά για τα οποία δεν υπάρχει αντίστοιχη προηγούμενη γνώση/εμπειρία στη βάση γνώσης.

Τα ευφυή CDSS υπερέχουν ξεκάθαρα έναντι των έμπειρων. Τα έμπειρα CDSS είναι σχετικά απλά, τόσο στην υλοποίησή τους, όσο και στην εφαρμογή τους. Αν και συνεχίζουν να εφαρμόζονται ακόμα και σήμερα, χρησιμοποιούνται κυρίως σε απλές εφαρμογές, όπως παραδείγματος χάριν στην εκτίμηση κινδύνου με βάση στατιστικά μοντέλα. Από την άλλη πλευρά, τα ευφυή CDSS είναι πιο σύνθετα και περισσότερο εξελιγμένα, ενώ χαρακτηρίζονται κυρίως από την ικανότητά τους να εξάγουν ακριβή συμπεράσματα και επιτυχείς προβλέψεις για περιστατικά για τα οποία δεν υπάρχει αντίστοιχη προηγούμενη γνώση. Για τους παραπάνω λόγους, στο παρόν κεφάλαιο (και συνολικά στην παρούσα διατριβή) ασχολούμαστε αποκλειστικά με ευφυή συστήματα υποστήριξης απόφασης και εκτίμησης κινδύνου που βασίζονται σε τεχνικές μηχανικής μάθησης και αναγνώρισης προτύπων.

Η μηχανική μάθηση έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως στην υποβοήθηση της διάγνωσης και ανίχνευσης του καρκίνου στην ιατρική απεικονιστική (CAD). Είναι σχετικά πρόσφατη η προσπάθεια των ερευνητών να εφαρμόσουν τη μηχανική μάθηση στην πρόβλεψη και πρόγνωση του καρκίνου. Οι βασικοί στόχοι των ευφυών συστημάτων πρόβλεψης και πρόγνωσης του καρκίνου διαφοροποιούνται από τους στόχους των συστημάτων υποστήριξης διάγνωσης, αν και εν τέλει και τα δύο είδη προβλέπουν στο γενικότερο πλαίσιο της έγκαιρης ανίχνευσης του καρκίνου. Τα ευφυή συστήματα πρόβλεψης και πρόγνωσης του καρκίνου αφορούν στην εκτίμηση του κινδύνου (risk assessment) παρουσίας ή ανάπτυξης κακοήθειας, στην εκτίμηση του κινδύνου επανεμφάνισης του καρκίνου (υποτροπή) μετά από θεραπεία, καθώς και στην πρόβλεψη του αποτελέσματος μετά τη διάγνωση ή τη θεραπεία (προσδόκιμο ζωής, επιβιωσιμότητα, εξέλιξη, αποτελεσματικότητα θεραπείας ή φαρμακευτικής αγωγής, κ.λπ.). Τα ευφυή CDSS βασίζονται στον συνδυασμό διαφόρων δεδομένων (ιατρικών ή μη) που χαρακτηρίζουν κάθε ασθενή (προφίλ ασθενούς) με στόχο την εξαγωγή εκτιμήσεων κινδύνου για την υποστήριξη των κλινικών στην έγκαιρη ανίχνευση, παρακολούθηση και εξατομικευμένη διαχείριση ατόμων που βρίσκονται σε κίνδυνο ανάπτυξης ή παρουσίας ή υποτροπής καρκίνου.

Αν και η ανάπτυξη συστημάτων υποστήριξης κλινικής απόφασης με εφαρμογή στον καρκίνο είναι ραγδαία την τελευταία 20ετία, εν τούτοις η πλειοψηφία τους αφορά σε CAD ή σε έμπειρα CDSS. Στη σχετική ανασκόπηση των Cruz & Wishart (2006), αναφέρεται πως αν και μέχρι το 2006 υπήρχαν πάνω από 1500 δημοσιευμένες εργασίες σχετικά με την εφαρμογή τεχνικών μηχανικής μάθησης στον καρκίνο, εν τούτοις η συντριπτική πλειοψηφία τους αφορά στη χρήση ευφυών τεχνικών στην αναγνώριση, ταξινόμηση, ανίχνευση ή χαρακτηρισμό όγκων ή άλλων κακοηθειών σε ιατρικές εικόνες (CAD). Μόνο 103 εργασίες είχαν δημοσιευθεί μέχρι το 2006 σχετικά με την εφαρμογή τεχνικών μηχανικής μάθησης για την πρόβλεψη και την πρόγνωση διαφόρων μορφών καρκίνου. Από την ανασκόπηση αυτή, οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η εφαρμογή τεχνικών μηχανικής μάθησης μπορεί να βελτιώσει ουσιαστικά την πρόβλεψη υποτροπών και την πρόγνωση διαφόρων μορφών καρκίνου σε ποσοστό της τάξης 15-25%.

Μια πιο πρόσφατη ανασκόπηση των εφαρμογών μηχανικής μάθησης για την πρόγνωση και πρόβλεψη του καρκίνου είναι αυτή των Kourou *et al.* (2015), η οποία επικεντρώνεται στις σχετικές εργασίες που δημοσιεύθηκαν την περίοδο 2010-2015. Όπως χαρακτηριστικά αναφέρεται στην ανασκόπηση, αν και τα τελευταία έτη έχουν δημοσιευθεί αρκετές μελέτες σχετικά με τη χρήση τεχνικών μηχανικής μάθησης για την υποστήριξη απόφασης στην πρόβλεψη και πρόγνωση του καρκίνου, πολύ λίγες είναι αυτές που έχουν εφαρμογή στην κλινική πράξη. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι αρκετές σχετικές μελέτες εμφανίζουν διάφορα προβλήματα, με κυριότερο το μικρό μέγεθος του πληθυσμού στον οποίον βασίζονται για την ανάπτυξη των μοντέλων και την επικύρωσή τους. Οι μελέτες αυτές έχουν εν τέλει περισσότερο ερευνητικό χαρακτήρα σχετικά με την εφαρμογή των μεθόδων

μηχανικής μάθησης στην πρόβλεψη και πρόγνωση του καρκίνου, παρουσιάζοντας μόνο τη δυναμική των ευφυών μοντέλων στα σχετικά προβλήματα. Πολύ λίγες είναι οι σχετικές μελέτες που παρουσιάζουν ολοκληρωμένα ευφυή CDSS για την πρόβλεψη και την πρόγνωση του καρκίνου με εφαρμογή στην κλινική πράξη. Γενικότερα, όπως επισημαίνεται στην ανασκόπηση, το μικρό πλήθος των διαθέσιμων περιστατικών/δειγμάτων αποτελεί ένα ιδιαίτερα σημαντικό πρόβλημα στην ανάπτυξη ευφυών CDSS για τον καρκίνο. Παρά ταύτα, το τελικό συμπέρασμα της ανασκόπησης είναι πως υπάρχουν πλέον αρκετά στοιχεία για την αδιαμφισβήτητη κλινική αξία των συστημάτων αυτών. Είναι πλέον σαφές πως η ενσωμάτωση πολυδιάστατων ετερογενών δεδομένων σε συνδυασμό με την εφαρμογή ευφυών τεχνικών για την επιλογή χαρακτηριστικών και την ταξινόμηση μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη σημαντικών εργαλείων για τη βελτίωση της πρόβλεψης, της διάγνωσης, της πρόγνωσης και την υποστήριξη της κλινικής απόφασης στον τομέα του καρκίνου.

Στη συνέχεια της παρούσας ενότητας παρουσιάζονται ορισμένες δημοσιευμένες μελέτες που χρησιμοποιούν μεθόδους μηχανικής μάθησης, στη μορφή ολοκληρωμένων και αυτόνομων συστημάτων υποστήριξης κλινικής απόφασης, για τη βελτίωση της διάγνωσης, πρόγνωσης και κλινικής διαχείρισης διαφόρων τύπων καρκίνου. Στόχος αυτής της καταγραφής δεν είναι ασφαλώς μια εξαντλητική παρουσίαση των αντίστοιχων συστημάτων, αλλά μια συνοπτική παρουσίαση των διαθέσιμων εφαρμοσμένων μεθόδων και τεχνικών, καθώς και η ανίχνευση της δυναμικής και αποτελεσματικότητάς των συστημάτων αυτών σε σχέση με παραδοσιακά πρωτόκολλα διαχείρισης. Σκοπός είναι να παρουσιαστούν σχετικά CDSS που έχουν εφαρμογή σε άλλους καρκίνους προκειμένου να γίνει καλύτερα αντιληπτό το πλαίσιο χρήσης των συστημάτων αυτών. Για περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με τεχνικές μηχανικής μάθησης και ευφυή CDSS που έχουν εφαρμογή στην πρόβλεψη και πρόγνωση του καρκίνου, ο ενδιαφερόμενος αναγνώστης παραπέμπεται στις προαναφερόμενες ανασκοπήσεις (Cruz & Wishart, 2006; Kourou *et al.*, 2015).

### **Ενδεικτικές Μελέτες σχετικά με Ευφυή CDSS Πρόβλεψης και Πρόγνωσης Διαφόρων Τύπων Καρκίνου (εκτός Καρκίνου του Τραχήλου της Μήτρας)**

Οι περισσότερες μελέτες σχετικά με την εφαρμογή τεχνικών μηχανικής μάθησης και την ανάπτυξη CDSS για την πρόβλεψη και πρόγνωση του καρκίνου αφορούν στον καρκίνο του μαστού και στον καρκίνο του προστάτη.

Όσον αφορά στον καρκίνο του μαστού, αναφέρεται αρχικά η μελέτη των Burnside *et al.* (2009) στην οποία διερευνήθηκε κατά πόσο ένα Μπεϋζιανό δίκτυο που έχει εκπαιδευτεί σε μια μεγάλη βάση δεδομένων, η οποία περιλαμβάνει παράγοντες κινδύνου και ευρήματα που έχουν εντοπιστεί από ακτινολόγους σε διαδοχικές κλινικές εξετάσεις μαστογραφίας, δύναται να ξεπεράσει την απόδοση των ακτινολόγων στην ταξινόμηση των μαστογραφικών ευρημάτων ως καλοηθών ή κακοηθών. Η απόδοση του μοντέλου εκτιμήθηκε συγκρινόμενη με τα αποτελέσματα κλινικών αποφάσεων ομάδας οκτώ ακτινολόγων, οδηγώντας σε

αυξημένη ευαισθησία (90.0% έναντι 85.3%) και ειδικότητα (93.0% έναντι 88.1%). Η συγκεκριμένη μελέτη συμπέρανε ότι τα Μπεϋζιανά δίκτυα μπορούν να αποτελέσουν ένα χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο στην υπηρεσία των ακτινολόγων προκειμένου να βελτιωθεί η ερμηνεία της μαστογραφίας. Στη μελέτη των Jerez-Aragonés *et al.* (2003) παρουσιάστηκε ένα μοντέλο υποστηρίξης απόφασης σχετικά με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας του καρκίνου του μαστού και την πιθανότητα υποτροπής. Το μοντέλο συνδυάζει έναν αλγόριθμο δέντρου απόφασης με τεχνητά νευρωνικά δίκτυα. Για την εκπαίδευση του χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα σχετικά με τον όγκο, το θεραπευτικό σχήμα καθώς και διαφόρων παραγόντων κινδύνου. Το σύστημα επέδειξε ευαισθησία και ειδικότητα για την ανίχνευση υποτροπής εύρους 79-88% και 95-97% αντίστοιχα, για διαφορετικά χρονικά διαστήματα παρακολούθησης. Από τους ίδιους συγγραφείς παρουσιάστηκε στη συνέχεια ένα σύστημα τεχνητών νευρωνικών δικτύων σε συνδυασμό με Μπεϋζιανά δίκτυα προκειμένου να προσδιοριστεί η πιθανότητα υποτροπής των ασθενών μετά από χειρουργική επέμβαση, με τα αποτελέσματα εφαρμογής του μοντέλου να είναι αξιόπιστα αφού επέδειξαν μικρό ποσοστό λάθους όσον αφορά στην ταξινόμηση των περιστατικών και στο συσχετισμό χαρακτηριστικών του ασθενούς με αντίστοιχη πιθανότητα υποτροπής (Gómez-Ruiz *et al.*, 2004). Ένα ακόμα προγνωστικό μοντέλο ποσοτικής εκτίμησης του κινδύνου υποτροπής του καρκίνου του μαστού αναπτύχθηκε με χρήση τεχνικών νευρωνικών δικτύων, στηριζόμενο σε βάση δεδομένων 2441 ασθενών οι οποίες υποβλήθηκαν σε χειρουργική εκτομή κατά το διάστημα 1974-2002 (De Laurentiis *et al.*, 1999). Η αξιολόγηση του μοντέλου έγινε μέσω της σύγκρισής του με το συνήθως χρησιμοποιούμενο αλγόριθμο σταδιοποίησης TNM (Tumor-Node-Metastasis) και με τη χρήση του μέτρου της AUC (Area Under Curve). Το προτεινόμενο σύστημα παρουσίασε υψηλότερη απόδοση έναντι του TNM όσον αφορά στην προγνωστική ακρίβεια (0.726 και 0.677 αντίστοιχα), αναδεικνύοντας τη χρησιμότητά του ειδικά για τον εντοπισμό ασθενών που έχουν ταξινομηθεί στην ίδια κλάση από τον αλγόριθμο TNM αλλά παρουσιάζουν μεγάλες διαφορές στον κίνδυνο υποτροπής. Η μελέτη των Çakır & Demirel (2011) αφορά στην επιλογή της καταλληλότερης θεραπείας του καρκίνου του μαστού. Στη μελέτη εφαρμόστηκαν τεχνικές εξόρυξης γνώσης και μοντέλα μηχανικής μάθησης προκειμένου να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα ορισμένων θεραπευτικών μεθόδων (θεραπεία με ακτινοβολία, χημειοθεραπεία, ορμονοθεραπεία, αγωγή με ταξιμοφαίνη). Το σύστημα παρουσίασε ακρίβεια της τάξης του 95% για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της ακτινοθεραπείας, 92% για τη χορήγηση ταμοξιφαίνης, 95% για την ορμονοθεραπεία και 98% για τη χημειοθεραπεία. Η συγκεκριμένη μελέτη ανέδειξε τη διαδικασία της εξόρυξης δεδομένων ως ένα αποδοτικό εργαλείο στην υπηρεσία των ιατρών προκειμένου να υποστηρίξουν την απόφασή τους σχετικά με την επιλεγθείσα κάθε φορά θεραπευτική μέθοδο.

Ανάλογες προσπάθειες έχουν καταβληθεί για τον καρκίνο του προστάτη, ως εξέλιξη των συμβατικών στατιστικών μεθόδων στην Ουρολογική Ογκολογία (όπως η πολυπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση). Στην περίπτωση του καρκίνου του προστάτη,

τα ευφυή CDSS εφαρμόζονται τόσο στο στάδιο της διάγνωσης και του προληπτικού ελέγχου, όσο και σε αυτά της σταδιοποίησης και της πρόγνωσης της εξέλιξης της νόσου. Τα περισσότερα σχετικά συστήματα βασίζονται στο συνδυασμό διαφόρων παραγόντων κινδύνου (με το ειδικό προστατικό αντιγόνο PSA (Prostate-Specific Antigen) να αποτελεί κοινή μεταβλητή στο σύνολο των μελετών) χρησιμοποιώντας Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα (ΤΝΔ). Στη σχετική ανασκόπηση των Anagnostou *et al.* (2003), σε σύνολο 12 δημοσιευμένων μελετών σχετικά με τη βελτίωση της διάγνωσης τα ΤΝΔ επέδειξαν ευαισθησία εύρους 72-95% και ειδικότητα 32-97%, σε σύνολο 6 μελετών σχετικά με τη σταδιοποίηση της νόσου τα ΤΝΔ επέδειξαν ευαισθησία εύρους 79-100% και ειδικότητα 48-81%, ενώ σε σύνολο 7 μελετών για την περίπτωση της πρόγνωσης τα ΤΝΔ επέδειξαν ευαισθησία εύρους 31-74% και ειδικότητα 78-95%. Τα συστήματα που αναπτύχθηκαν επέδειξαν χρησιμότητα σε διάφορες λειτουργίες, όπως στην έγκαιρη διάγνωση, στην πρόβλεψη της έκβασης της θεραπείας, στη μείωση των περιττών βιοψιών καθώς και στην πρόβλεψη της εξάπλωσης της νόσου στους λεμφαδένες. Σε γενικές γραμμές, τα ΤΝΔ παρουσίασαν υψηλότερη απόδοση σε όλες τις περιπτώσεις συγκριτικά με το πρωτόκολλο εφαρμογής του PSA.

Πέρα από τον καρκίνο του μαστού και του προστάτη, αντίστοιχα συστήματα έχουν αναπτυχθεί και για άλλους τύπους καρκίνου, σε αρκετά μικρότερο όμως βαθμό. Στη μελέτη των Hanai *et al.* (2003) παρουσιάζεται ένα προγνωστικό μοντέλο βασισμένο σε ΤΝΔ για την πρόβλεψη της επιβίωσης μετά από χειρουργική θεραπεία μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα. Για την ανάπτυξη του μοντέλου χρησιμοποιήθηκαν δημογραφικά στοιχεία των ασθενών (ηλικία, φύλο, κάπνισμα), κλινικο-παθολογικές μεταβλητές (μέγεθος του όγκου, παθολογικό στάδιο, κ.α.), καθώς και ανοσοϊστοχημικές μεταβλητές (p27, p53, pRB κ.α.). Το παρουσιαζόμενο προγνωστικό μοντέλο επέδειξε ακρίβεια πρόβλεψης της επιβίωσης στην 5ετία ίση με 87%, έναντι 78% της συμβατικής στατιστικής μεθόδου. Επιπλέον, το ΤΝΔ επέδειξε καλύτερες επιδόσεις στην πρόβλεψη της επιβίωσης για 1 ή 3 έτη, σε σχέση με στατιστικές μεθόδους. Παραθέτοντας αποτελέσματα από παλαιότερες μελέτες πάνω σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, οι συγγραφείς αναφέρουν ότι όχι μόνο τα ΤΝΔ αποτελούν δυνητικά χρησιμότερο εργαλείο από τις συμβατικές στατιστικές μεθόδους πρόβλεψης της επιβίωσης των ασθενών αυτών, αλλά και ότι η χρήση των σχετικών μοριακών δεικτών ως μεταβλητών εισόδου στο παρόν μοντέλο ενίσχυσε σημαντικά την προβλεπτική του ικανότητα.

Παρόμοια με την περίπτωση του καρκίνου του πνεύμονα, έχουν παρουσιαστεί προγνωστικά μοντέλα για την πρόβλεψη της επιβίωσης ασθενών που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση για τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Σε μια τέτοια μελέτη (Bottaci *et al.*, 1997) χρησιμοποιήθηκε ένα πολυεπίπεδο νευρωνικό δίκτυο εμπρόσθιας τροφοδότησης με 42 κλινικοπαθολογικές μεταβλητές εισόδου. Τα δεδομένα προέρχονταν από την πενταετή παρακολούθηση 334 ασθενών, με το μοντέλο να εφαρμόζεται σε δύο



διαφορετικά ιατρικά κέντρα, επιτυγχάνοντας στο πρώτο συνολική ακρίβεια μεγαλύτερη από 80%, μέση ευαισθησία 60% και ειδικότητα 88%, και στο δεύτερο 90%, 79% και 75%, αντίστοιχα, παρουσιάζοντας σημαντικά καλύτερη απόδοση σε σχέση με συμβατικές μεθόδους όπως το σύστημα ταξινόμησης Dukes που ορίζει 4 στάδια καρκίνου με διαφορετικά ποσοστά πενταετούς επιβίωσης. Στη μελέτη των Grumett, Snow, & Kerr (2003), χρησιμοποιήθηκε για τον ίδιο σκοπό ένα ΤΝΔ, σε μια βάση δεδομένων από 403 ασθενείς, με την αξιολόγηση του μοντέλου να γίνεται μέσω της σύγκρισης με τη συμβατική μέθοδο της λογιστικής παλινδρόμησης. Το σύστημα οδήγησε σε AUC της τάξης του 78%, ευαισθησία ίση με 95%, ειδικότητα ίση με 32% για την εύρεση θανάτου και 37% για την εύρεση επιβίωσης, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό AUC για το μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης ήταν 66%, επιβεβαιώνοντας για ακόμα μια φορά την υπεροχή των ΤΝΔ έναντι των συμβατικών μεθόδων.

Τέτοιου είδους μελέτες υφίστανται και στην περίπτωση της λευχαιμίας. Χαρακτηριστικά αναφέρεται η μελέτη των Pedreira *et al.* (2009), οι οποίοι ανέπτυξαν ένα ευφυές σύστημα για τη βέλτιστη επιλογή των θεραπευτικών στρατηγικών και την εκτίμηση του κινδύνου υποτροπής σε παιδιά που πάσχουν από οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία. Το σύστημα υλοποιήθηκε με χρήση τεχνητών νευρωνικών δικτύων σε συνδυασμό με εξελιγμένες τεχνικές επιλογής χαρακτηριστικών και παρουσίασε ιδιαίτερα υψηλή απόδοση συγκρινόμενο με τα συμβατικά πρωτόκολλα ταξινόμησης και παρακολούθησης των ασθενών. Το μοντέλο βασίστηκε σε 189 χαρακτηριστικά των ασθενών, τα οποία περιλάμβαναν δημογραφικά δεδομένα, κλινικά δεδομένα, αποτελέσματα εξετάσεων, καθώς και δεδομένα σχετικά με την απόκριση στη θεραπεία. Η βάση δεδομένων για την ανάπτυξη του συστήματος περιλάμβανε δεδομένα από 158 παιδιά που νοσηλεύτηκαν τη δεκαετία 1993 – 2004 στα δύο κύρια Πανεπιστημιακά Νοσοκομεία του Ρίο ντε Τζανέιρο. Η απόδοση του συστήματος ήταν ιδιαίτερα υψηλή, αφού ένα ποσοστό της τάξης του 98.2% χαρακτηρίστηκε ορθά ως υψηλού κινδύνου για υποτροπή, με τη συμβατική μέθοδο (πρωτόκολλο ταξινόμησης BFM95) να θεωρεί σημαντική μερίδα του συνόλου αυτού μεσαίου κινδύνου, αδυνατώντας έτσι να εντοπίσει το ενδεχόμενο υποτροπής. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός πως ενώ με το συμβατικό πρωτόκολλο παρακολούθησης το 35% των ασθενών μεσαίου κινδύνου εμφάνισε υποτροπή μέσα σε μια περίοδο 5 χρόνων, το ευφυές CDSS που αναπτύχθηκε ανέχνησε τα άτομα που εμφάνισαν υποτροπή σε ποσοστό της τάξης του 98.2% και τους ταξινόμησε στην ομάδα υψηλού κινδύνου για μια πιο στοχευμένη θεραπεία.

Στη μελέτη των Exarchos, Goletsis, & Fotiadis (2012) παρουσιάζεται ένα πολυπαραμετρικό σύστημα υποστήριξης απόφασης για την πρόβλεψη επανεμφάνισης του καρκίνου του στόματος. Στόχος της μελέτης ήταν ο προσδιορισμός των παραγόντων που υπαγορεύουν την εξέλιξη του πλακώδους καρκινώματος του στόματος και ακολούθως η πρόβλεψη των πιθανών υποτροπών (τοπικών ή μεταστατικών) της νόσου με χρήση ενός

συστήματος ταξινόμησης. Για την ανάπτυξη του συστήματος χρησιμοποιήθηκαν τόσο μεμονωμένα όσο και συνδυαστικά, πέντε διαφορετικοί αλγόριθμοι ταξινόμησης (Μπεϋζιανά Δίκτυα, Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα, Μηχανές Υποστήριξης Διανυσμάτων, Δέντρα Αποφάσεων και Τυχαία Δάση). Το σύστημα βασίστηκε σε μια πληθώρα ετερογενών δεδομένων (κλινικά, απεικονιστικά και γονιδιώματος). Για την ανάπτυξη του συστήματος χρησιμοποιήθηκε βάση δεδομένων 41 ασθενών από κλινικές της Ιταλίας και της Ισπανίας, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία πλακώδους καρκινώματος του στόματος, με τους 13 να παρουσιάζουν υποτροπή. Από τη μεμονωμένη χρήση των αλγόριθμων προέκυψε η αποδοτικότερη χρήση των γονιδιωματικών δεδομένων στην είσοδο, ενώ από τη συνδυαστική τους προσέγγιση επιτεύχθηκε ακρίβεια της τάξης του 100%.

Στη μελέτη των Stojadinovic *et al.* (2009) παρουσιάζεται ένα Μπεϋζιανό δίκτυο το οποίο χρησιμοποιείται για την υποστήριξη της απόφασης αφαίρεσης του θυρεοειδούς ή όχι σε ασθενείς με θυρεοειδικούς όζους. Αν και η πλειονότητα των όζων του θυρεοειδούς είναι καλοήθεις, ένα μικρό ποσοστό παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο κακοήθειας και επομένως πρέπει να αφαιρεθεί. Η κυτταρολογία με παρακέντηση λεπτής βελόνας (FNA cytology) αποτελεί το μόνο αξιόπιστο διαγνωστικό εργαλείο για θυρεοειδικούς όζους. Ωστόσο, περίπου 20% των ασθενών που υποβάλλονται σε FNA παρουσιάζουν απροσδιόριστη κυτταρολογία· οι ασθενείς αυτοί υποβάλλονται σε αφαίρεση του θυρεοειδούς με σκοπό την ιστολογική διάγνωση. Η πλειοψηφία αυτών ωστόσο (70-80%) παρουσιάζει τελικά καλοήθεις όζους. Με σκοπό την υποστήριξη της απόφασης για αφαίρεση ή όχι του θυρεοειδούς και κυρίως τη μείωση των περιττών χειρουργικών επεμβάσεων σε ασθενείς με απροσδιόριστη κυτταρολογία FNA, οι συγγραφείς ανέπτυξαν ένα Μπεϋζιανό δίκτυο το οποίο βασίζεται σε κλινικά, απεικονιστικά, κυτταρολογικά και παθολογικά χαρακτηριστικά (όπως η ηλικία, το μέγεθος του όζου, απεικονιστικά χαρακτηριστικά από υπέρηχο, αποτελέσματα σάρωσης ηλεκτρικής εμπέδησης, αποτελέσματα κυτταρολογίας FNA, κ.α.). Χρησιμοποιήθηκαν 216 ασθενείς με θυρεοειδικούς όζους (109 εκ των οποίων παρουσίασαν απροσδιόριστη κυτταρολογία FNA), οι οποίοι υποβλήθηκαν πριν από τη θυρεοειδεκτομή σε υπέρηχο θυρεοειδούς, σάρωση ηλεκτρικής εμπέδησης και κυτταρολογική εξέταση FNA. Το Μπεϋζιανό δίκτυο παρουσίασε ευαισθησία 82%, ειδικότητα 77%, θετική προγνωστική αξία 83% και αρνητική προγνωστική αξία 79% στην ανίχνευση κακοήθειας, οδηγώντας στο συμπέρασμα πως μπορεί να προβλέπει ικανοποιητικά την κακοήθεια των θυρεοειδικών όζων και να μειώσει περιττές θυρεοειδεκτομές.

Το CDSS που παρουσιάζεται στη μελέτη των Loke, Chew, & Yap (2011) αποσκοπεί στην υποστήριξη απόφασης για την επαναχορήγηση ή μη φαρμακευτικής αγωγής όταν έχει προηγηθεί ανεπιθύμητη αντίδραση στα πλαίσια χημειοθεραπείας. Για την ανάπτυξη του συστήματος χρησιμοποιήθηκε γενετικός αλγόριθμος ως μέθοδος επιλογής χαρακτηριστικών σε συνδυασμό με ταξινομητή Bayes. Αξιολογήθηκαν με χρήση του γενετικού αλγορίθμου 53 σχετικά χαρακτηριστικά των ασθενών, εκ των οποίων τα 8 (ηλικία, χημειοθεραπευτικό

φάρμακο, επίπεδο αλβουμίνης, επίπεδο ερυθρών αιμοσφαιρίων, επίπεδο αιμοπεταλίων, μη φυσιολογικό επίπεδο λευκών αιμοσφαιρίων, μη φυσιολογικό επίπεδο αλκαλικής φωσφατάσης και μη φυσιολογικό επίπεδο αλανινικής αμινοτρασφεράσης) ταυτοποιήθηκαν ως κλινικοί προγνωστικοί δείκτες για την κατάσταση του ασθενή σε σχέση με την επαναχορήγηση του φαρμάκου. Χρησιμοποιώντας τα 8 αυτά χαρακτηριστικά, το μοντέλο παρουσίασε ευαισθησία 67% και ειδικότητα 80% στην ανίχνευση ασθενών που πρέπει να υποβληθούν ξανά σε θεραπεία. Το συγκεκριμένο σύστημα παρουσιάζει αυξημένη χρησιμότητα αν ληφθεί υπόψη η έλλειψη σχετικών κατευθυντήριων οδηγιών καθώς και το γεγονός ότι στη συμβατική της εκδοχή η σχετική απόφαση βασίζεται μόνο στην εμπειρία του ιατρικού προσωπικού.

Όσον αφορά στους καρκίνους του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος, μέχρι σήμερα έχουν παρουσιαστεί εργασίες σχετικά με τον καρκίνο των ωοθηκών και τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, με τις τελευταίες να παρουσιάζονται στην επόμενη ενότητα. Ο καρκίνος των ωοθηκών παρουσιάζει υψηλό ποσοστό θνησιμότητας, κυρίως λόγω του γεγονότος ότι ανιχνεύεται σε προχωρημένα στάδια. Για τον συγκεκριμένο καρκίνο δεν υπάρχουν δοκιμασίες προληπτικού ελέγχου, ενώ τα κλασικά εργαλεία ανίχνευσης του παρουσιάζουν χαμηλή ευαισθησία. Καινοτόμες μέθοδοι όπως οι DNA μικροσυστοιχίες και τεχνικές πρωτεομικής δείχνουν ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν αποτελεσματικά για την έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου των ωοθηκών, ωστόσο τα δεδομένα που προκύπτουν από τις τεχνικές αυτές είναι δύσκολο να αναλυθούν και απαιτούν πολύ εξειδικευμένο προσωπικό. Στο πλαίσιο αυτό, στη μελέτη των T. Z. Tan *et al.* (2008) παρουσιάζεται ένα ευφυές CDSS το οποίο συνδυάζει δεδομένα από μικρο-συστοιχίες γονιδιακής έκφρασης, δεδομένα πρωτεομικής και αποτελέσματα αιματολογικών αναλύσεων χρησιμοποιώντας ένα ασαφές τεχνητό νευρωνικό δίκτυο συμπληρωματικής εκμάθησης για την έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου των ωοθηκών. Η απόδοση του συστήματος ήταν ιδιαίτερα υψηλή αφού επέδειξε ευαισθησία της τάξης του 95%, ειδικότητα 57% και ακρίβεια 79% στην ανίχνευση καρκίνου των ωοθηκών. Το καινοτόμο αυτό σύστημα αποτελεί ένα πολλά υποσχόμενο εργαλείο για την έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου των ωοθηκών. Ένα παρόμοιο νευροασαφές δίκτυο παρουσιάζεται στην εργασία των Wang, Quek, & See Ng (2014), το οποίο συνδυάζει αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων και άλλων κλινικών δεδομένων για την έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου των ωοθηκών.

Από την ανωτέρω επισκόπηση προκύπτει πως η λύση των ευφυών CDSS έχει εφαρμοστεί ευρέως σε όλες τις μορφές καρκίνου, με την πλειονότητα των εφαρμογών να εντοπίζεται στις περιπτώσεις του καρκίνου του μαστού και του προστάτη. Δεν μπορούσε λοιπόν να αποτελεί εξαίρεση η περίπτωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, με την παρουσίαση αντίστοιχων συστημάτων να ακολουθεί στην επόμενη ενότητα.

## 4.2 Εφαρμογές Συστημάτων Υποστήριξης Κλινικής Απόφασης στην Παθολογία και τον Καρκίνο του Τραχήλου της Μήτρας

Αναζητώντας σχετικές μελέτες στις βάσεις δεδομένων PubMed, Scopus και Google Scholar χρησιμοποιώντας συνδυασμούς από τους όρους “machine learning”, “decision support”, “intelligent systems”, “neural networks”, “risk assessment”, “cervical cancer”, και “cervical intraepithelial lesions”, διαπιστώθηκε πως η συντριπτική πλειοψηφία των δημοσιευμένων εργασιών σχετικά με την εφαρμογή τεχνικών μηχανικής μάθησης στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας αφορά σε συστήματα υποστήριξης διάγνωσης (CAD) τα οποία χρησιμοποιούνται για την ανάλυση κυτταρολογικών, ιστολογικών και κολποσκοπικών εικόνων. Τα συστήματα αυτά χρησιμοποιούν τεχνικές ψηφιακής επεξεργασίας εικόνας, μηχανικής όρασης και μηχανικής μάθησης προκειμένου να αναλύσουν ιατρικές εικόνες σχετικές με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (κυτταρολογικές, ιστολογικές και κολποσκοπικές εικόνες), με στόχο την υποστήριξη της κυτταρολογικής, ιστολογικής και κολποσκοπικής διάγνωσης. Στον τομέα αυτό αναφέρονται ενδεικτικά οι εξής εργασίες: (Doornewaard *et al.*, 1999; Jondet, Agoli-Agbo, & Dehennin, 2010; Lange & Ferris, 2005; Nieminen *et al.*, 2003; Park *et al.*, 2011; PRISMATIC Project Management Team, 1999; Sokouti, Haghypour, & Tabrizi, 2014; Srinivasan *et al.*, 2009). Στην ανασκόπηση των Jusman, Ng, & Abu Osman (2014) παρουσιάζονται διάφορες σχετικές μελέτες και αναλύονται οι τεχνικές υπολογιστικής νοημοσύνης που χρησιμοποιούνται για την ανάπτυξη συστημάτων ψηφιακής επεξεργασίας εικόνας με στόχο την υποβοήθηση της κυτταρολογικής, ιστολογικής και κολποσκοπικής διάγνωσης. Στις μελέτες CAD συγκαταλέγονται επίσης και μελέτες οι οποίες χρησιμοποιούν τεχνικές μηχανικής μάθησης για την ανάλυση άλλων σχετικών με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σημάτων (εκτός εικόνας), όπως για παράδειγμα η μελέτη των Kelly *et al.* (2010) η οποία αφορά στην υποστήριξη της κυτταρολογικής διάγνωσης μέσω της εφαρμογής ταξινομητών για την ταξινόμηση σημάτων φασματοσκοπίας ATR-FTIR σε κυτταρολογικά δείγματα.

Πέρα από τα συστήματα CAD και τις εφαρμογές επεξεργασίας ιατρικής εικόνας, πάρα πολύ λίγες είναι οι εργασίες που έχουν δημοσιευθεί σχετικά με την ανάπτυξη μη-σχετικών με ανάλυση εικόνας CDSS για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, όπως CDSS για την εκτίμηση του κινδύνου παρουσίας ή ανάπτυξης υψηλόβαθμων ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων, CDSS για την υποστήριξη της απόφασης στη διαχείριση γυναικών με παθολογική κυτταρολογία, κ.λπ.. Μέχρι το τέλος του 2016, αν εξαιρεθούν οι δημοσιεύσεις που προέκυψαν από την παρούσα διατριβή καθώς και οι δημοσιεύσεις της ομάδας των ιατρών με τους οποίους υπήρχε συνεργασία για τη διεξαγωγή της παρούσας διατριβής (Bountris *et al.*, 2014, 2015b, 2015c, 2015d, 2016, 2015a, Karakitsos *et al.*, 2011, 2012;

Kyrgiou *et al.*, 2016; Pouliakis *et al.*, 2015; Tamposis *et al.*, 2015), μόνο 6 μελέτες βρέθηκαν σχετικά με την ανάπτυξη διαφορετικών CDSS για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Από τα συστήματα αυτά, ένα είναι διαχειριστικό CDSS (δεν βασίζεται σε ευφυείς τεχνικές), ένα αφορά σε ένα εμπειρικό μοντέλο, ένα είναι ένα μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης για την εκτίμηση κινδύνου και τα υπόλοιπα 3 αφορούν στην εφαρμογή τεχνικών μηχανικής μάθησης (ευφυή CDSS).

Στις εργασίες των Waghlikar *et al.* (2012, 2013, 2014) παρουσιάζεται ένα διαχειριστικό CDSS για την τυποποίηση των αποτελεσμάτων του Παπ τεστ και την αυτοματοποιημένη εξαγωγή σε υπολογιστή των σύνθετων κατευθυντήριων οδηγιών για τη διαχείριση περιστατικών με θετικά αποτελέσματα εξετάσεων στον πληθυσμιακό έλεγχο. Το σύστημα αποσκοπεί στην ερμηνεία αναφορών ελεύθερου κειμένου από το Παπ τεστ μέσω τεχνικών επεξεργασίας φυσικής γλώσσας (Natural Language Processing, NLP) και στην αυτοματοποιημένη εξαγωγή συστάσεων ανάλογα με τις ιδιαιτερότητες κάθε ασθενούς με βάση τις ισχύουσες στην Αμερική κατευθυντήριες οδηγίες. Σκοπός του συστήματος είναι να παρουσιάσει (σε υπολογιστή) γρήγορα στον γιατρό συστάσεις με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες. Το σύστημα ενσωματώνει τις ισχύουσες Αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες και βασίζεται αποκλειστικά σε αυτές, χωρίς να εφαρμόζει κάποια ευφυή τεχνική. Η χρησιμότητα του έγκειται στο γεγονός ότι αυτοματοποιεί τις σύνθετες Αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση γυναικών με παθολογική κυτταρολογία ή θετικό HPV DNA testing, παρέχοντας έτσι ολοκληρωμένη καθοδήγηση στους κλινικούς ιατρούς.

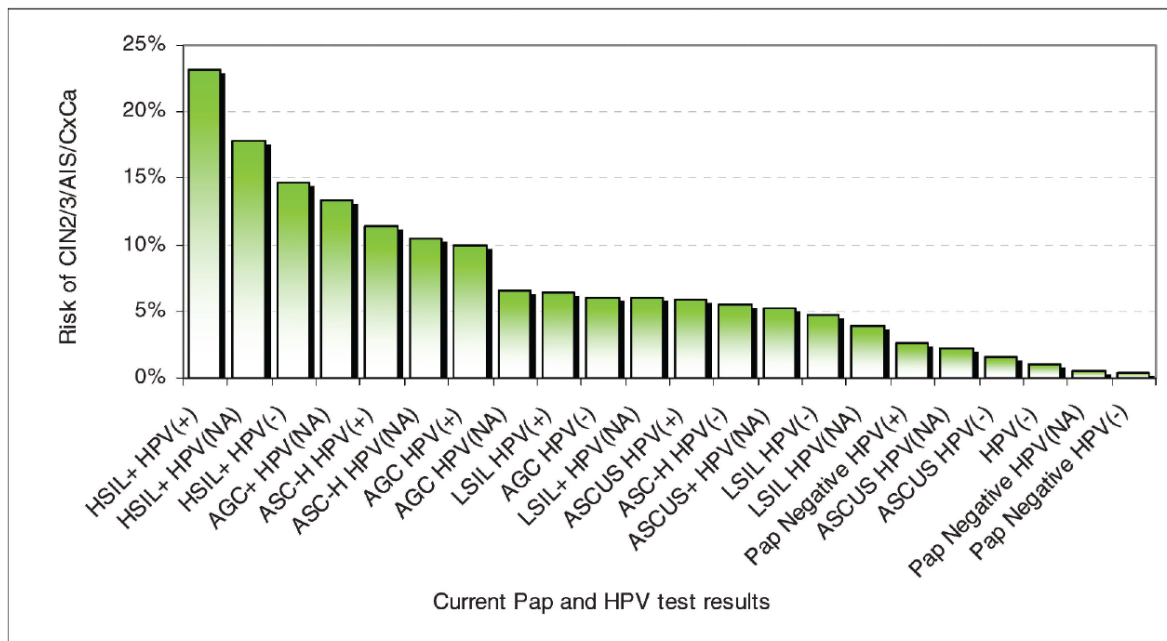
Στη μελέτη των Price *et al.* (2003) παρουσιάζεται ένα εμπειρικό Μπεϋζιανό δίκτυο (η σχεδίαση του βασίστηκε στην εμπειρία των χρηστών και όχι σε δεδομένα εκπαίδευσης) για την υποστήριξη της ιστολογικής διάγνωσης. Σε αντίθεση με τις περισσότερες μελέτες σχετικές με την ιστολογική διάγνωση, το συγκεκριμένο CDSS δε βασίζεται στην ανάλυση ιστολογικών εικόνων, αλλά σε διάφορα μορφολογικά χαρακτηριστικά των κυττάρων, τα οποία καταχωρούνται στο σύστημα από τον παθολογοανατόμο. Σκοπός του συστήματος είναι να βοηθήσει τον παθολογοανατόμο στην ταξινόμηση προκαρκινικών αλλοιώσεων (CIN1, CIN2 και CIN3). Το σύστημα δοκιμάστηκε σε πολύ λίγα περιστατικά (50) και η χρήση του έδειξε πως μπορεί να βελτιώσει την αναπαραγωγικότητα των αποτελεσμάτων μεταξύ διαφορετικών παθολογοανατόμων. Επιπλέον, με τη χρήση του συστήματος ήταν δυνατή η σύγκριση των ατομικών παρατηρήσεων, η αντίληψη του κατά πόσο καθεμιά από αυτές συμβάλλει στη γενικότερη ασυμφωνία των διαγνώσεων, καθώς και του πως ερμηνεύονταν διαγνωστικά διαφορετικά χαρακτηριστικά (όπως ο πυρηνικός πολυμορφισμός). Στα συμπεράσματα της μελέτης προέκυψε ότι συστήματα αυτού του είδους μπορούν να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο όχι μόνο στην υποστήριξη της διάγνωσης αλλά και στη μελέτη του διαγνωστικού πρωτοκόλλου, στην εκπαίδευση, στην αυτοαξιολόγηση και στον ποιοτικό έλεγχο.

Στη μελέτη των Mitra, Mitra, & Pal (2000) παρουσιάζεται ένα σύστημα το οποίο βασίζεται σε τεχνητά νευρωνικά δίκτυα και γενετικούς αλγορίθμους για τη βελτίωση της σταδιοποίησης διηθητικού καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Στην εργασία αυτή ωστόσο οι συγγραφείς εστιάζουν αποκλειστικά στις τεχνικές μηχανικής μάθησης και δεν αναφέρονται λεπτομέρειες σχετικά με το πώς το σύστημα μπορεί να υποστηρίξει τον παθολογοανατόμο στο να ορίσει ορθότερα το στάδιο του καρκίνου.

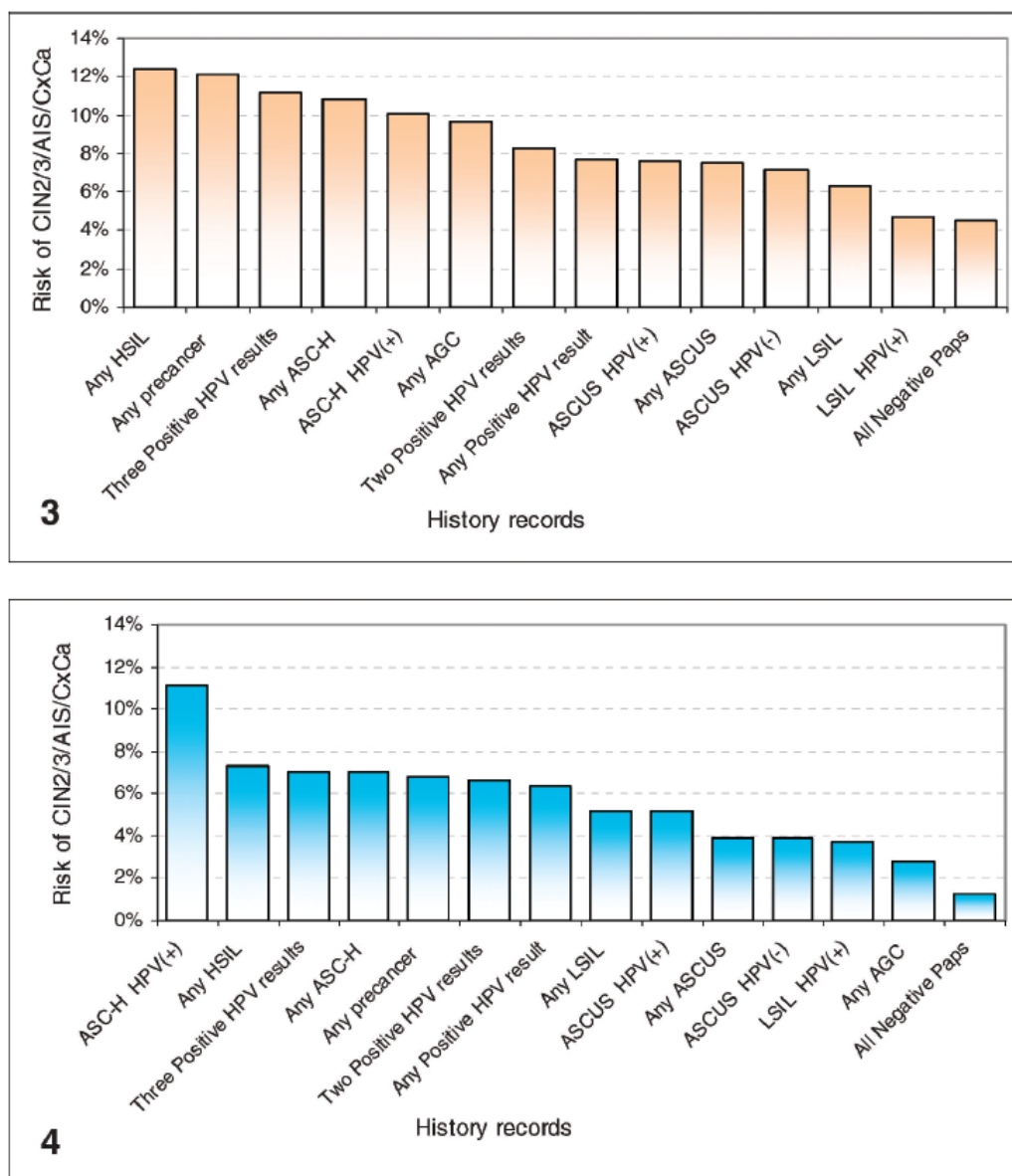
Στη μελέτη των Kusy, Obrzut, & Kluska (2013) παρουσιάζεται ένα σύστημα το οποίο βασίζεται σε τεχνητά νευρωνικά δίκτυα και γενετικό προγραμματισμό για την πρόβλεψη ανεπιθύμητων παρενεργειών ή επιπλοκών σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε ριζική υστερεκτομή μετά από επιβεβαιωμένο καρκίνο τραχήλου μήτρας. Το σύστημα συνδυάζει 10 κλινικές παραμέτρους των ασθενών (όπως ηλικία, δείκτης μάζας-σώματος, στάδιο του καρκίνου, ιστορικό, κ.α.) για την πρόβλεψη διαφόρων μετεγχειρητικών παρενεργειών ή επιπλοκών, όπως αιμάτωμα, υψηλός πυρετός, κατακράτηση ούρων, καρδιοπνευμονικά προβλήματα, κ.α. Για την εκπαίδευση και τη δοκιμή του συστήματος χρησιμοποιήθηκαν 107 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε ριζική υστερεκτομή, οι 47 εκ των οποίων παρουσίασαν παρενέργειες ή επιπλοκές. Το σύστημα παρουσίασε ακρίβεια της τάξης του 72% στην πρόβλεψη των γυναικών που εμφάνισαν ανεπιθύμητες παρενέργειες ή επιπλοκές.

Όσον αφορά στην εκτίμηση του κινδύνου ανάπτυξης υψηλόβαθμων ενδοεπιθηλιακών βλαβών και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, μέχρι σήμερα (εξαιρουμένων των δικών μας δημοσιεύσεων που αναφέρθηκαν ανωτέρω) μόνο ένα σχετικό ευφυές CDSS έχει παρουσιαστεί στη διεθνή βιβλιογραφία: το μοντέλο πληθυσμιακού ελέγχου για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας του Pittsburgh (Pittsburgh Cervical Cancer Screening Model, PCCSM) (Austin, Oniόsko, & Druzdzal, 2010). Το PCCSM είναι ένα δυναμικό Μπεϋζιανό δίκτυο το οποίο υπολογίζει ποσοτικές εκτιμήσεις κινδύνου για ανάπτυξη CIN2/3, AIS και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας για γυναίκες που παρακολουθούνται στα πλαίσια προληπτικού πληθυσμιακού ελέγχου. Το Μπεϋζιανό δίκτυο αποτελείται από 19 μεταβλητές, συμπεριλαμβανομένου του αποτελέσματος της κυτταρολογίας, του αποτελέσματος του HR-HPV DNA testing (θετικό/αρνητικό), αποτελέσματα βιοψιών (εφόσον είναι διαθέσιμα), δεδομένων από το ιστορικό της ασθενούς (όπως ιστορικό άλλων σεξουαλικών μεταδιδόμενων νοσημάτων, ιστορικό καρκίνου, ιστορικό κυτταρολογίας, ιστορικό θεραπείας, κ.α.), καθώς και άλλων δεδομένων (όπως η χρήση αντισυλληπτικών, η ηλικία, κ.α.). Για την κατασκευή του μοντέλου χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από 375,441 ασθενείς, τα οποία συγκεντρώθηκαν την περίοδο 2005-2008 στο νοσοκομείο Magee-Womens Hospital (MWH) του Pittsburgh (Pennsylvania, USA). Επίσης, για τη δοκιμή του μοντέλου χρησιμοποιήθηκαν επιπλέον δεδομένα από 45,930 ασθενείς. Το μοντέλο συνδυάζει τις 19 μεταβλητές που χαρακτηρίζουν την κάθε ασθενή προκειμένου να εξάγει την εκτίμηση του κινδύνου για ανάπτυξη CIN2, CIN3, AIS και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, για διάφορα διαστήματα, από τη στιγμή διενέργειας των εξετάσεων έως και 3 έτη μετά από

αυτή. Το συγκεκριμένο σύστημα χρησιμοποιήθηκε για την εξαγωγή εκτιμήσεων κινδύνου για διάφορους συνδυασμούς κυτταρολογικών και HPV DNA αποτελεσμάτων. Στην Εικόνα 4.1 απεικονίζονται οι εκτιμήσεις κινδύνου ανάπτυξης CIN2+ σε ορίζοντα 2ετίας για διάφορους συνδυασμούς αποτελεσμάτων κυτταρολογίας και HPV DNA testing. Στην Εικόνα 4.2 απεικονίζεται ο κίνδυνος ανάπτυξης CIN2+ σε διάστημα 2 ετών για γυναίκες με κυτταρολογία ASCUS και θετικό HPV DNA testing (πάνω εικόνα), καθώς και ο κίνδυνος για γυναίκες με κυτταρολογία ASCUS και αρνητικό HPV DNA testing (κάτω εικόνα), για διάφορες περιπτώσεις ιστορικού εξετάσεων. Όπως αναφέρουν οι συγγραφείς, διάφορα μαθηματικά μοντέλα έχουν παρουσιαστεί στη διεθνή βιβλιογραφία για την εκτίμηση του κινδύνου ανάπτυξης υψηλόβαθμων αλλοιώσεων και καρκίνου, με σκοπό την αξιολόγηση διαφόρων στρατηγικών πληθυσμιακού ελέγχου και πρόληψης. Ωστόσο, τα μοντέλα αυτά είναι στατιστικά μοντέλα, βασίζονται σε επιδημιολογικά δεδομένα και έχουν περισσότερο χαρακτήρα επιδημιολογικής ανάλυσης της νόσου και προσομοίωσης της φυσικής της ιστορίας (ενδεικτικά αναφέρονται τα μοντέλα των Castle *et al.* (2007) και Siebert *et al.* (2006)). Το PCCSM αποτελεί το πρώτο σχετικό μοντέλο που έχει παρουσιαστεί στη διεθνή βιβλιογραφία το οποίο ενσωματώνει στοιχεία από το προσωπικό ιστορικό της ασθενούς για την εκτίμηση του μελλοντικού κινδύνου. Υπό την έννοια αυτή, το PCCSM αποτελεί την πρώτη προσπάθεια για την εξατομικευμένη εκτίμηση κινδύνου για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.



**Εικόνα 4.1** Εκτιμήσεις κινδύνου % του μοντέλου PCCSM για ανάπτυξη CIN2+ σε ορίζοντα 2ετίας για διάφορους συνδυασμούς αποτελεσμάτων κυτταρολογίας και HPV DNA testing (Austin *et al.*, 2010)



**Εικόνα 4.2** Αποτελέσματα μοντέλου PCCSM. Πάνω: κίνδυνος % ανάπτυξης CIN2+ σε οριζόντια 2ετίας για γυναίκες με κυτταρολογία ASCUS και θετικό HPV DNA testing, για διάφορες περιπτώσεις ιστορικού εξετάσεων. Κάτω: κίνδυνος % ανάπτυξης CIN2+ σε οριζόντια 2ετίας για γυναίκες με κυτταρολογία ASCUS και αρνητικό HPV DNA testing, για διάφορες περιπτώσεις ιστορικού εξετάσεων (Austin *et al.*, 2010)

Η μελέτη των Austin *et al.* (2010) έδειξε ότι είναι εφικτός ο ποσοτικός προσδιορισμός του κινδύνου για ανάπτυξη CIN2+. Ωστόσο, τόσο η μελέτη όσο και το ίδιο το μοντέλο παρουσιάζουν ορισμένα βασικά προβλήματα/μειονεκτήματα. Το βασικό μειονέκτημα είναι ότι το μοντέλο εξάγει αποκλειστικά και μόνο τον ποσοτικό κίνδυνο για ανάπτυξη CIN2+ σε βάθος χρόνου, χωρίς να γίνεται ξεκάθαρο πως ο κλινικός γιατρός πρέπει να διαχειριστεί την ποσότητα αυτή. Για παράδειγμα, όπως φαίνεται στην Εικόνα 4.2 (πάνω εικόνα), το PCCSM αναφέρει πως μια γυναίκα με κυτταρολογία ASCUS και θετικό HPV DNA testing ενέχει κίνδυνο της τάξης του 8% να αναπτύξει CIN2+ σε βάθος διετίας, ενώ μια γυναίκα με κυτταρολογία HSIL ενέχει αντίστοιχα κίνδυνο της τάξης του 12%. Τα αποτελέσματα αυτά



από μόνα τους δεν υποστηρίζουν τον γιατρό για την εξατομικευμένη διαχείριση γυναικών με παθολογία τραχήλου. Το σύστημα δεν παρέχει κατώφλια για τον κίνδυνο, πάνω από τα οποία ο γιατρός πρέπει να προβεί σε άμεσες ενέργειες και κάτω από τα οποία μπορεί να ακολουθήσει μια λιγότερο επιθετική πολιτική παρακολούθησης. Επιπλέον, το σύστημα δεν ταξινομεί τις γυναίκες σε ομάδες κινδύνου και δεν παρέχει συστάσεις για τη βέλτιστη διαχείριση τους. Ένα άλλο βασικό μειονέκτημα του PCCSM είναι ότι χρησιμοποιεί αποτελέσματα μόνο δύο εργαστηριακών εξετάσεων: το αποτέλεσμα της κυτταρολογίας και το αποτέλεσμα του HR-HPV DNA testing ως θετικό ή αρνητικό. Δεν χρησιμοποιούνται άλλες βασικές εργαστηριακές εξετάσεις (όπως το HPV mRNA testing) και κυρίως δεν ελέγχεται ο τύπος του ιού στην περίπτωση θετικού HPV DNA testing, πληροφορία η οποία είναι ιδιαιτέρως σημαντική καθώς όπως αναλύθηκε προηγουμένως κάθε τύπος παρουσιάζει διαφορετικό ογκογόνο δυναμικό. Υπό το πρίσμα αυτό, το PCCSM αποτελεί ένα αρκετά απλό μοντέλο για την εξατομικευμένη εκτίμηση του κινδύνου. Είναι επίσης χαρακτηριστικό πως, σύμφωνα με τους συγγραφείς, οι βασικοί προγνωστικοί δείκτες του μοντέλου για τον υπολογισμό του ρίσκου ανάπτυξης CIN2+ είναι ο βαθμός της αλλοίωσης προηγούμενου Παπ τεστ και το πλήθος προηγούμενων θετικών HPV DNA tests, και όχι άλλα κλινικά στοιχεία της ασθενούς (για τον λόγο αυτό στην Εικόνα 4.2 παρουσιάζεται η εκτίμηση του κινδύνου με βάση μόνο το ιστορικό αποτελεσμάτων κυτταρολογίας και HPV DNA testing και όχι με βάση άλλα κλινικά δεδομένα). Η πληροφορία αυτή ωστόσο είναι ήδη γνωστή, καθώς ως γνωστό ο βαθμός της κυτταρολογικής αλλοίωσης συνδέεται άμεσα με τις τραχηλικές αλλοιώσεις, ενώ πολλαπλά προηγούμενα θετικά HPV DNA tests παραπέμπουν σε εμμένουσα λοίμωξη, η οποία μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη υψηλόβαθμων αλλοιώσεων ή καρκίνου. Τέλος, τονίζεται πως σε καμία από τις μελέτες PCCSM δεν παρουσιάζονται αποτελέσματα σχετικά με την ακρίβεια, την ευαισθησία και την ειδικότητα του συστήματος να ανιχνεύσει ή να προβλέψει CIN2+. Η αξιολόγηση του μοντέλου έγινε επαληθεύοντας τις εκτιμήσεις του με τη διαίσθηση εμπειρογνομόνων για μεμονωμένες περιπτώσεις ασθενών, οδηγώντας μεν σε ενθαρρυντικά αποτελέσματα, αλλά με την απαίτηση για περαιτέρω επίσημη επικύρωση.

Με βάση τα ανωτέρω, η χρησιμότητα του συγκεκριμένου συστήματος στην κλινική πράξη φαίνεται να είναι περιορισμένη, ενώ ταυτόχρονα είναι αμφισβητήσιμη. Τα ανωτέρω σχετικά με το PCCSM επισημαίνονται και στη μελέτη των Charlton *et al.* (2013), οι οποίοι προσπάθησαν να κατασκευάσουν ένα παρόμοιο μοντέλο. Οι τελευταίοι διερεύνησαν τη δυνατότητα πρόβλεψης γυναικών με κυτταρολογία ASCUS/LSIL οι οποίες βρίσκονται σε κίνδυνο ανάπτυξης CIN2/3 ή AIS, με βάση ένα μοντέλο πρόβλεψης κινδύνου. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε από το Τμήμα Επιδημιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Harvard σε συνεργασία με το Νοσοκομείο Brigham and Women's Hospital της Βοστώνης. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 1072 γυναίκες με κυτταρολογία ASCUS ή LSIL, οι οποίες παρακολούθηθηκαν κατά μέσο όρο για δύο επισκέψεις. Σε κάθε επίσκεψη, πραγματοποιήθηκε κολποσκόπηση και λήψη βιοψίας στην περίπτωση εύρεσης

κολποσκοπικών αλλοιώσεων. Τελικώς, από τις 1072 γυναίκες, στις 93 βρέθηκε CIN2/3 ή AIS. Οι συγγραφείς ανέπτυξαν ένα στατιστικό μοντέλο πολυπαραγοντικής λογιστικής παλινδρόμησης για τον υπολογισμό της πιθανότητας μιας ασθενούς με ASCUS/LSIL να έχει ή να αναπτύξει CIN2/3 ή AIS. Το μοντέλο βασίστηκε σε μεταβλητές και παράγοντες κινδύνου οι οποίοι είναι γνωστοί ότι συσχετίζονται με την ανάπτυξη υψηλόβαθμων αλλοιώσεων και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Πιο συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκαν οι εξής μεταβλητές: ηλικία, κάπνισμα, χρήση αντισυλληπτικών χαπιών, ιστορικό HPV λοιμώξεων, προηγούμενα Παπ τεστ ή βιοψίες, καθώς και το αποτέλεσμα της κυτταρολογίας τη στιγμή που πραγματοποιήθηκε η παραπομπή σε κολποσκόπηση (ASCUS ή LSIL). Τα μισά περιστατικά χρησιμοποιήθηκαν για την κατασκευή του μοντέλου (σύνολο εκπαίδευσης), ενώ τα άλλα μισά για τη δοκιμή του (σύνολο δοκιμής). Το μοντέλο παρουσίασε πολύ χαμηλή απόδοση στην ανίχνευση CIN2/3 και AIS. Ελεγχόμενο με βάση το εμβαδό κάτω από την καμπύλη ROC (Area Under Curve, AUC), το μοντέλο παρουσίασε  $AUC=0.63$  για το σύνολο εκπαίδευσης και  $AUC=0.53$  για το σύνολο δοκιμής (με την τιμή της τυχαίας ταξινόμησης να είναι  $AUC=0.5$ ), υποδεικνύοντας πως παρουσιάζει πολύ κακή διακριτική ικανότητα μεταξύ των περιπτώσεων χωρίς ή με CIN2/3 ή AIS. Γενικότερα, παρουσιάστηκε χαμηλή συμφωνία μεταξύ της πραγματικής κατάστασης και της πρόβλεψης του μοντέλου, τόσο για τις γυναίκες του συνόλου εκπαίδευσης όσο και για αυτές του συνόλου δοκιμής. Ως εκ τούτου, οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η συγκεκριμένη προσέγγιση μοντελοποίησης του κινδύνου μέσω πολυπαραγοντικής λογιστικής παλινδρόμησης δεν είναι σε θέση να αποδώσει ακριβή πιθανότητα κινδύνου σε σύγκριση με τον πραγματικό κίνδυνο. Οι συγγραφείς σημειώνουν επίσης πως ένα άλλο συμπέρασμα της μελέτης τους είναι πως η χρήση μόνο αποτελεσμάτων βασικών εργαστηριακών εξετάσεων (κυτταρολογία και HPV DNA testing ως θετικό/αρνητικό) και δεδομένων δημογραφικού χαρακτήρα και τρόπου ζωής, δεν επαρκούν για την κατασκευή ενός αποδοτικού μοντέλου εκτίμησης κινδύνου. Είναι απαραίτητη η χρήση επιπλέον δεδομένων και κυρίως δεδομένων που σχετίζονται πιο άμεσα με τη νόσο, όπως αποτελέσματα επιπλέον εργαστηριακών εξετάσεων (π.χ. p16), καθώς και αναλυτικά δεδομένα σχετικά με τον HPV, όπως ο τύπος του ιού και η ενσωμάτωση του ιού στο ανθρώπινο γονιδίωμα (HPV mRNA testing). Σημειώνεται πως για το συγκεκριμένο μοντέλο χρησιμοποιήθηκαν μόνο 6 μεταβλητές, τη στιγμή που το PCCSM χρησιμοποιεί 19. Οι συγγραφείς κλείνουν την εργασία τους επισημαίνοντας πως ένα αποδοτικό μοντέλο εκτίμησης κινδύνου μπορεί να βελτιώσει ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας, όπως αυτό του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

### 4.3 Προκλήσεις και Προοπτικές

Όπως παρουσιάστηκε στα Κεφάλαια 2 και 3 της παρούσας διατριβής, η εξατομικευμένη διαχείριση γυναικών με παθολογία τραχήλου αποτελεί μια ιδιαίτερος σημαντική αλλά ταυτόχρονα δύσκολη και πολύπλοκη υπόθεση. Τα εργαλεία που είναι διαθέσιμα για την εργασία αυτή δεν εξυπηρετούν στον απαιτούμενο βαθμό: από τη μία πλευρά οι σχετικές καινοτόμες μοριακές εξετάσεις και οι βιοδείκτες παρουσιάζουν περιορισμένη απόδοση (είτε χαμηλή ευαισθησία, είτε χαμηλή ειδικότητα), ενώ από την άλλη η άμεση παραπομπή σε κολποσκόπηση και η θεραπεία ανεπαίσθητων κολποσκοπικών ευρημάτων συνοδεύεται με εμφάνιση τόσο ψυχολογικών όσο και παθολογικών προβλημάτων για την ασθενή. Τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της νόσου και τα μειονεκτήματα που παρουσιάζουν τα διαθέσιμα εργαλεία αντιμετώπισης της, καθιστούν απολύτως αναγκαία την υποστήριξη της απόφασης για την έγκαιρη και έγκυρη ανίχνευση γυναικών που βρίσκονται σε κίνδυνο ανάπτυξης ή παρουσίας ή υποτροπής υψηλόβαθμων αλλοιώσεων ή καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, καθώς και για την αποτελεσματική διαχείριση αυτών με παθολογία τραχήλου. Η εξατομικευμένη εκτίμηση του κινδύνου υψηλόβαθμων αλλοιώσεων ή καρκίνου αποτελεί μια σημαντική προσέγγιση προς την κατεύθυνση αυτή.

Οι Castle *et al.* (2007) (Τμήμα Επιδημιολογίας και Πρόληψης Καρκίνου του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου των ΗΠΑ και Ευρωπαϊκό Ινστιτούτο Ογκολογίας) αναφέρουν χαρακτηριστικά: «Ένα μοντέλο διαχείρισης κινδύνου για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, βασιζόμενο σε κλινικά χαρακτηριστικά που αντιστοιχούν στον κίνδυνο παρουσίας θεραπεύσιμου καρκίνου (CIN3), μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερη κατανομή πόρων, αυξημένη ασφάλεια για τις γυναίκες που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο και αυξημένη ευεξία για τις γυναίκες με χαμηλότερο κίνδυνο».

Ομοίως, οι Charlton *et al.* (2013) (Τμήμα Επιδημιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Harvard) αναφέρουν: «Εάν ήμασταν σε θέση να προβλέψουμε τον κίνδυνο που έχει μια γυναίκα με χαμηλόβαθμες κυτταρολογικές αλλοιώσεις να αναπτύξει υψηλόβαθμη δυσπλασία ή καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, θα μπορούσαμε να βελτιώσουμε την εμπειρία των ασθενών, να εκθέσουμε λιγότερους ασθενείς σε επίπονες και χρονοβόρες διαδικασίες, καθώς και να μειώσουμε το κόστος της υγειονομικής περίθαλψης». Οι τελευταίοι αναφέρουν χαρακτηριστικά πως τα μοντέλα εκτίμησης κινδύνου θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στην περίπτωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας για την υποβοήθηση των κλινικών ιατρών στη διαχείριση ασθενών με παθολογική κυτταρολογία και τη βελτίωση της κλινικής απόφασης, όπως ακριβώς έχουν χρησιμοποιηθεί σε άλλες ασθένειες, με χαρακτηριστική την καρδιαγγειακή νόσο (Charlton *et al.*, 2013).

Σε αυτά τα πλαίσια και λαμβάνοντας υπόψη αφενός την πολυπλοκότητα που χαρακτηρίζει μια σχετική κλινική απόφαση και αφετέρου τις ιδιαιτερότητες του προβλήματος, η δημιουργία ενός ευφυούς συστήματος υποστήριξης κλινικής απόφασης

παρουσιάζει αυξημένη χρησιμότητα στην καθημερινή πρακτική διαχείρισης της συγκεκριμένης νόσου. Άλλωστε, τα συστήματα αυτού του είδους παρουσιάζουν αυξημένη ενσωμάτωση στην ιατρική καθημερινότητα, με τη συγκεκριμένη ενσωμάτωση να ενισχύεται από τις τάσεις αυξημένης χρήσης των υπολογιστών και της μηχανικής μάθησης στη διαχείριση των ασθενειών και ενίσχυση της προληπτικής ιατρικής, έτσι ώστε ασθενείς, ιατροί, οικονομολόγοι και σχεδιαστές στρατηγικών της υγείας να ενεργούν προβλεπτικά και όχι διορθωτικά.

Με βάση όσα παρουσιάστηκαν ανωτέρω στο παρόν κεφάλαιο γίνεται σαφές πως υπάρχουν πολλές προοπτικές για την εφαρμογή ευφυών συστημάτων υποστήριξης κλινικής απόφασης στην παθολογία τραχήλου της μήτρας, με βασική ανάγκη την εξατομικευμένη διαχείριση γυναικών με παθολογία τραχήλου. Μέσω της εξαγωγής εκτιμήσεων κινδύνου για υψηλόβαθμες αλλοιώσεις ή καρκίνο (CIN2+), ένα ευφύες CDSS μπορεί να υποστηρίξει τους κλινικούς ιατρούς στην έγκαιρη ανίχνευση, παρακολούθηση και εξατομικευμένη διαχείριση γυναικών που βρίσκονται σε κίνδυνο παρουσίας ή ανάπτυξης ή υποτροπής CIN2+ αλλοιώσεων. Με τον τρόπο αυτό, ένα τέτοιο σύστημα αποσκοπεί στη βελτίωση της πρόληψης, στην υποστήριξη της επιλογής και ενίσχυσης πρωτοκόλλων παρακολούθησης και θεραπείας γυναικών με υπόνοια ενδοεπιθηλιακής αλλοίωσης ή καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, καθώς και στην ορθολογιστική επιλογή των γυναικών που χρήζουν συστηματικής παρακολούθησης ή και επανάληψης θεραπείας λόγω υπολειμματικής ή υποτροπιάζουσας νόσου. Αν και η ανάγκη για εξατομικευμένη διαχείριση είναι επιτακτική, σε αντίθεση με άλλες νόσους ή με άλλες μορφές καρκίνου (όπως παρουσιάστηκε στην ενότητα 4.1), πολύ λίγες σχετικές εφαρμογές έχουν παρουσιαστεί μέχρι σήμερα για την παθολογία και τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, με καμία όμως από αυτές να αποτελεί μια ολοκληρωμένη λύση. Το μοντέλο PCCSM, το αποτελεί την πρώτη προσπάθεια για την εκτίμηση του κινδύνου CIN2+ αλλοιώσεων, αποτελεί μια αρκετά απλουστευμένη υλοποίηση, ενώ η εφαρμογή του στην πράξη είναι αρκετά περιορισμένη και αμφισβητήσιμη. Από την άλλη πλευρά, οι προσπάθειες που έχουν γίνει για την υλοποίηση άλλων σχετικών μοντέλων δεν έχει οδηγήσει στα επιθυμητά αποτελέσματα (βλ. Charlton *et al.* (2013)). Σημειώνεται πως στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν παρουσιαστεί ορισμένες μελέτες για τη μοντελοποίηση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, ωστόσο τα μοντέλα αυτά είναι στατιστικά μοντέλα, βασίζονται σε επιδημιολογικά δεδομένα και έχουν περισσότερο χαρακτήρα επιδημιολογικής ανάλυσης της νόσου και προσομοίωσης της φυσικής της ιστορίας και όχι εξατομικευμένης διαχείρισης των ασθενών. Σκοπός των μοντέλων αυτών είναι η αξιολόγηση παραγόντων κινδύνου, η μελέτη της φυσικής ιστορίας της νόσου καθώς και η αξιολόγηση διαφόρων στρατηγικών προληπτικού ελέγχου. Σχετικά, αναφέρονται ενδεικτικά οι μελέτες των Castle *et al.* (2007) και Siebert *et al.* (2006).

Είναι χαρακτηριστικό ότι στο σύνολο τους οι συγγραφείς των σχετικών μελετών αναφέρουν την αναγκαιότητα ανάπτυξης ολοκληρωμένων και αποδοτικών υπολογιστικών

μοντέλων για την εκτίμηση του κινδύνου και την υποστήριξη της απόφασης στον τομέα της παθολογίας και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Προσδοκώντας στην κάλυψη αυτής της αναγκαιότητας, η παρούσα διατριβή στοχεύει στην ανάπτυξη αλγορίθμων υπολογιστικής νοημοσύνης και ευφυών συστημάτων εκτίμησης κινδύνου και υποστήριξης κλινικής απόφασης για την έγκαιρη διάγνωση και την εξατομικευμένη διαχείριση γυναικών με ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις τραχήλου μήτρας. Σύμφωνα με τις γνώσεις μας, δεν έχουν παρουσιαστεί μέχρι σήμερα στη σχετική βιβλιογραφία, στην παγκόσμια αγορά και σε σχετικά ερευνητικά προγράμματα παρόμοια ευφυή μοντέλα και παρόμοιο ολοκληρωμένο ευφυές πληροφοριακό σύστημα για την εξατομικευμένη διαχείριση γυναικών με παθολογία τραχήλου και την έγκαιρη και έγκυρη ανίχνευση αυτών που βρίσκονται σε κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου, όπως αυτά που παρουσιάζονται στην παρούσα διατριβή.



# 5

## Ιατρικά Δεδομένα και Παρουσίαση του Ιατρικού Προβλήματος

Η παρούσα διατριβή δεν θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί χωρίς την ουσιαστική συμμετοχή και συνεργασία ιατρών διαφόρων ειδικοτήτων: γυναικολόγων, κυτταρολόγων, παθολογοανατόμων και μοριακών βιολόγων, οι οποίοι με την παροχή των ιατρικών δεδομένων και την καθοδήγηση τους συνέβαλαν τα μέγιστα στην επιτυχή ολοκλήρωση της έρευνας και της διατριβής.

Η μελέτη βασίστηκε σε έναν πληθυσμό γυναικών οι οποίες είχαν παραπεμφθεί για κολποσκόπηση (πληθυσμός διαλογής). Για το μεγαλύτερο μέρος της μελέτης (ανάλυση των δεδομένων και ανάπτυξη των αλγορίθμων και των ευφών μοντέλων - Κεφάλαια 5 έως και 10) χρησιμοποιήθηκαν 740 περιστατικά με διαθέσιμα τα αποτελέσματα πέντε διαγνωστικών εξετάσεων (Παπ τεστ, HPV DNA, HPV mRNA Genotyping, HR-HPV mRNA, και p16). Για τα 544 από αυτά υπήρχε διαθέσιμο το αποτέλεσμα της ιστολογικής εξέτασης (μέσω λήψης βιοψιών), ενώ στα υπόλοιπα 196 δεν πραγματοποιήθηκε βιοψία καθώς υπήρξε αρνητική κυτταρολογία και κολποσκόπηση (τα περιστατικά αυτά θεωρήθηκαν ως κλινικώς αρνητικά). Στο Κεφάλαιο 11 χρησιμοποιείται ένας διαφορετικός πληθυσμός, αποτελούμενος από 3572 περιστατικά για την επικύρωση του βέλτιστου ευφούς μοντέλου.

## 5.1 Ιατρικά Δεδομένα: Περιγραφή και Οργάνωση

Σχεδόν το σύνολο των ιατρικών δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα διατριβή συλλέχθηκαν στα πλαίσια τριών ερευνητικών έργων: του έργου “HPVGuard” (Συνεργασία 2011-2013, ΓΓΕΤ), του έργου “ΑΚΑΚΟΣ” (ΠΕΠ Αττικής 2000-2006, ΓΓΕΤ) και του έργου: “Μελέτη και αξιολόγηση μεθοδολογιών που ενέχονται στην πρόγνωση της επιτυχίας υποχρεωτικού εμβολιασμού για την HPV λοίμωξη” (Υγεία Πρόνοια 2000-2006, Υπουργείο Υγείας). Συντονιστής των τριών αυτών ερευνητικών προγραμμάτων και υπεύθυνος για τη συλλογή των δεδομένων υπήρξε το Εργαστήριο Διαγνωστικής Κυτταρολογίας της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (Ε.Κ.Π.Α.), Π.Γ.Ν. “ΑΤΤΙΚΟΝ” (Διευθυντής: Καθ. Πέτρος Καρακίτσος). Ένας από τους βασικούς σκοπούς των ερευνητικών έργων ήταν η μελέτη διαφόρων ιατρικών εξετάσεων που υπάρχουν σήμερα διαθέσιμες για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

Διάφοροι φορείς της ελληνικής ιατρικής κοινότητας συμμετείχαν στη συλλογή των δεδομένων, με κυριότερους: το Εργαστήριο Διαγνωστικής Κυτταρολογίας του Ε.Κ.Π.Α., Π.Γ.Ν. “ΑΤΤΙΚΟΝ”, τη Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και την Ελληνική Ακαδημαϊκή Ομάδα Μελετών Παθολογίας Τραχήλου (Hellenic Cervical Pathology Academic Study Group - HeCPA Study Group). Το HeCPA Study Group, με επικεφαλής τον Καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Ευάγγελο Παρασκευαΐδη, αποτέλεσε την ομάδα των γυναικολόγων οι οποίοι ήταν υπεύθυνοι για την παρακολούθηση των γυναικών και τη λήψη γυναικολογικών δειγμάτων (κολποτραχηλικά επιχρίσματα, βιοψίες). Τα δείγματα που λαμβάνονταν από τις παρακολουθούμενες γυναίκες προωθούνταν σε διάφορα εργαστήρια για τη διεξαγωγή διαγνωστικών και ιστολογικών εξετάσεων. Το κύριο μέρος των διαγνωστικών εξετάσεων πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Διαγνωστικής Κυτταρολογίας του Π.Γ.Ν. “ΑΤΤΙΚΟΝ” υπό την επίβλεψη του διευθυντή του εργαστηρίου Καθηγητή Κυτταρολογίας Ε.Κ.Π.Α. κ. Πέτρου Καρακίτσου, ενώ το κύριο μέρος των παθολογοανατομικών εξετάσεων πραγματοποιήθηκε στο Β΄ Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής του Π.Γ.Ν. “ΑΤΤΙΚΟΝ” (Διευθυντής Αν. Καθ. Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α. Ιωάννης Παναγιωτίδης). Το σύνολο των ιατρικών δεδομένων (αποτελέσματα κυτταρολογικών, μοριακών και παθολογοανατομικών εξετάσεων, ιστορικού και παρακολούθησης των γυναικών, κτλ.) συγκεντρώθηκε και καταγράφηκε από τον Καθηγητή Π. Καρακίτσο και την ομάδα του, οι οποίοι με τον τρόπο αυτό συνέβαλαν ουσιαστικά στη μελέτη. Σημειώνεται πως η μελέτη έχει την έγκριση της Επιτροπής Βιοηθικής τόσο του Π.Γ.Ν. “ΑΤΤΙΚΟΝ” όσο και της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Τα ιατρικά δεδομένα προήλθαν από γυναίκες οι οποίες εντάχθηκαν στα ερευνητικά προγράμματα που αναφέρθηκαν ανωτέρω. Οι συμμετέχουσες υπέγραψαν σχετικό έγγραφο συγκατάθεσης (Informed Patient Consent, ICON), επιτρέποντας τη χρήση των δεδομένων των εξετάσεών τους για ερευνητικούς σκοπούς. Όλα τα ιατρικά δεδομένα (αποτελέσματα



μοριακών και κυτταρολογικών εξετάσεων, ημερομηνία και αριθμός επίσκεψης, ηλικία ασθενούς κτλ.) καταχωρήθηκαν και αποθηκεύτηκαν στη βάση δεδομένων του Εργαστηρίου Διαγνωστικής Κυτταρολογίας του Π.Γ.Ν. “ΑΤΤΙΚΟΝ”. Η εξαγωγή των προς επεξεργασία δεδομένων από τη συνολική βάση αφορούσε μόνο ανώνυμα δεδομένα.

Στη βάση δεδομένων του εργαστηρίου υπάρχουν καταχωρημένες πάνω από 10.000 σειρές εξετάσεων. Οι περισσότερες από αυτές αφορούν γυναίκες οι οποίες στα πλαίσια του πληθυσμιακού ελέγχου έκαναν Παπ τεστ ή και ορισμένα εκ των επικουρικών τεστ. Ωστόσο, ο πληθυσμός ο οποίος χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη δεν αφορούσε το σύνολο των γυναικών που υπήρχαν καταχωρημένες στη βάση δεδομένων, αλλά αφορούσε αποκλειστικά γυναίκες οι οποίες παραπέμφθηκαν για κολποσκόπηση. Η παραπομπή πραγματοποιήθηκε για δύο λόγους: α) είτε διότι είχαν ένα προηγούμενο θετικό τεστ Παπανικολάου, β) είτε το προηγούμενο Παπ τεστ τους ήταν αρνητικό αλλά δέχθηκαν εθελοντικά την κολποσκοπική εξέταση και την εφαρμογή των επιπλέον εξετάσεων για άλλους λόγους, όπως για παράδειγμα γυναίκες με υψηλού κινδύνου ιό HPV ή γυναίκες που παρακολουθούνταν μετά από θεραπεία (follow-up). Ο πληθυσμός αυτός αφορά γυναίκες που βρίσκονται σε πραγματικό κίνδυνο για ανάπτυξη υψηλόβαθμων τραχηλικών βλαβών και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και επομένως χρήζουν συστηματικής παρακολούθησης και ειδικής διαχείρισης. Σε αυτές τις περιπτώσεις υπάρχει η ανάγκη για υποβοήθηση και βελτίωση της διαχείρισης των γυναικών αυτών, είτε μέσω της εφαρμογής εξελιγμένων ιατρικών τεχνικών, είτε μέσω της εφαρμογής συστημάτων υποστήριξης απόφασης.

Για κάθε ένα περιστατικό του υπό μελέτη πληθυσμού πραγματοποιήθηκαν οι εξετάσεις:

1. **Παπ τεστ LBC (ThinPrep® Pap test, Hologic, U.S.A.)**, με ταξινόμηση σύμφωνα με το σύστημα Bethesda 2001 (TBS2001 system),
2. **HPV DNA Genotyping test (CLART® HPV 2 kit, Clinical Arrays, Genomica, Spain)**, το οποίο ανιχνεύει 35 τύπους του ιού HPV με HPV DNA μικροσυστοιχίες
3. **HPV E6/E7 mRNA 5-type Genotyping test with NASBA technique (NucliSENS EasyQ® HPV v1, BioMerieux, France)**, το οποίο ανιχνεύει την έκφραση των E6/E7 mRNA για τους τύπους του ιού: 16, 18, 31, 33 και 45,
4. **HR-HPV E6/E7 mRNA test with Flow-FISH (HPV OncoTect™ E6/E7 mRNA kit, IncellDx, U.S.A.)**, το οποίο μέσω τεχνικής κυτταρομετρίας ροής (Flow Cytometry) επιτρέπει την ανίχνευση της έκφρασης των E6/E7 mRNA των ιών υψηλού κινδύνου, και
5. **p16<sup>INK4a</sup> (CINtec® PLUS Cytology kit, Roche, U.S.A.)**, το οποίο ανιχνεύει την ανοσοκυτταροχημική υπερέκφραση της ογκοπρωτεΐνης p16.



Για κάθε ένα περιστατικό, όλες οι ανωτέρω διαγνωστικές δοκιμασίες πραγματοποιήθηκαν από ένα και μόνο κολποτραχηλικό επίχρισμα. Τα κολποτραχηλικά δείγματα λήφθηκαν με τη μέθοδο της κυτταρολογίας υγρής φάσης (ThinPrep LBC), εξετάστηκαν κυτταρολογικά και το εναπομένον υλικό χρησιμοποιήθηκε για τη διεξαγωγή των μοριακών εξετάσεων και βιοδεικτών. Τα αποτελέσματα των κυτταρολογικών εξετάσεων αξιολογήθηκαν από έμπειρους κυτταρολόγους.

Το αποτέλεσμα της κυτταρολογίας (Παπ τεστ) κάθε γυναίκας εκφράστηκε σύμφωνα με το σύστημα Bethesda 2001 ως ακολούθως (βλ. επίσης ενότητα 3.2.4):

- i. εντός φυσιολογικών ορίων (αρνητικό αποτέλεσμα για ενδοεπιθηλιακή βλάβη ή κακοήθεια) - within normal limits (**WNL**),
- ii. άτυπα πλακώδη κύτταρα (**ASC**):
  - a. απροσδιορίστου σημασίας - atypical squamous cells of undetermined significance (**ASCUS**),
  - b. που δεν αποκλείουν την ύπαρξη υψηλού βαθμού πλακώδους ενδοεπιθηλιακής βλάβης - atypical squamous cells which cannot exclude high grade SIL (**ASC-H**),
- iii. χαμηλού βαθμού πλακώδη ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση - low-grade squamous intraepithelial lesion (**LSIL**),
- iv. υψηλού βαθμού πλακώδη ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση - high-grade squamous intraepithelial lesion (**HSIL**),
- v. άτυπα αδενικά κύτταρα - atypical glandular cells (**AGC**),
- vi. αδenoκαρκίνωμα in situ (**AIS**), και
- vii. διηθητικός καρκίνος (**CxCa**) - πλακώδες καρκίνωμα ή Αδenoκαρκίνωμα - squamous cell carcinoma (**SCC**) or adenocarcinoma (**Adeno-Ca**).

Όσον αφορά στο HPV DNA test, θεωρήθηκαν ως υψηλού κινδύνου high-risk (HR) οι τύποι HPV 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73, 82 and 85, ενώ ως χαμηλού κινδύνου low-risk (LR) θεωρήθηκαν οι τύποι HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 62, 71, 72, 81, 83, 84 and 89 (Chranioti *et al.*, 2012; Dunne *et al.*, 2007). Είναι γνωστό πως η πιθανότητα να προκληθεί προκαρκινική βλάβη ή καρκίνος του τραχήλου της μήτρας από χαμηλού κινδύνου ιό HPV είναι πολύ μικρή, ωστόσο το συγκεκριμένο HPV DNA test που χρησιμοποιήθηκε ανιχνεύει ταυτόχρονα τόσο τους υψηλού όσο και τους χαμηλού κινδύνου τύπους του ιού. Καθώς υπήρχε διαθέσιμη η πληροφορία αυτή, στην παρούσα μελέτη αναλύθηκαν και χρησιμοποιήθηκαν όλοι οι τύποι που ανιχνεύει το CLART® HPV 2 kit.

Στην περίπτωση που το Παπ τεστ ανέδειξε ASCUS ή κάποια χειρότερη αλλοίωση (ASCUS+) ή στην περίπτωση που βρέθηκαν ύποπτες αλλοιώσεις κατά τη διάρκεια της κολποσκοπικής εξέτασης, πραγματοποιήθηκε λήψη βιοψίας από τον τράχηλο. Σε περιπτώσεις που εμφανίστηκε υψηλόβαθμη τραχηλική βλάβη ή καρκίνος πραγματοποιήθηκε κωνοειδής εκτομή, από την οποία λήφθηκαν δείγματα για βιοψία.

Σημειώνεται πως η λήψη βιοψιών πραγματοποιήθηκε μόνο στις περιπτώσεις που είτε το Παπ τεστ βγήκε θετικό είτε βρέθηκαν ύποπτες αλλοιώσεις κατά τη διάρκεια της κολποσκόπησης. Στην περίπτωση που ένα αρνητικό Παπ τεστ ακολουθήθηκε από μια αρνητική κολποσκόπηση (ή το αντίστροφο), δεν λήφθηκε βιοψία και τα περιστατικά αυτά θεωρήθηκαν ως «Κλινικώς Αρνητικά».

Οι βιοψίες οι οποίες προέρχονταν είτε από κολποσκοπήσεις είτε από κωνοειδείς εκτομές εξετάστηκαν από παθολογοανατόμους. Η ιστολογική διάγνωση κάθε περιστατικού χρησιμοποιήθηκε ως το «Gold Standard» της παρούσας μελέτης. Ανάλογα με το αποτέλεσμα της ιστολογικής διάγνωσης, τα περιστατικά ταξινομήθηκαν στις 4 ακόλουθες κατηγορίες (βλ. Κεφ. 2):

- i. χωρίς ένδειξη κακοήθειας (**Αρνητική ιστολογία**),
- ii. τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία βαθμού I - cervical intraepithelial neoplasia grade I (**CIN1**),
- iii. τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία βαθμού II ή III - cervical intraepithelial neoplasia grade II or III (**CIN2/3**), και
- iv. διηθητικός καρκίνος (**CxCa**) - πλακώδες καρκίνωμα ή αδenoκαρκίνωμα - squamous cell carcinoma (**SCC**) or adenocarcinoma (**Adeno-Ca**).

Αν και υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ του πλακώδους καρκινώματος και του αδenoκαρκινώματος (διαφορές οι οποίες επιφέρουν και διαφορετική θεραπεία), στη μελέτη τα τοποθετήσαμε στην ίδια κατηγορία (διηθητικός καρκίνος) καθώς δεν υπήρχαν αρκετά περιστατικά τέτοια ώστε να δημιουργηθούν δύο διαφορετικές κατηγορίες καρκινωμάτων. Άλλωστε, βασικός σκοπός της μελέτης είναι η έγκαιρη και έγκυρη ανίχνευση υψηλόβαθμων τραχηλικών νεοπλασιών (CIN2/3) και καρκίνου (ήτοι CIN2+), και όχι η επιμέρους τυποποίηση διηθητικών καρκινωμάτων.

Για την ανάλυση των δεδομένων και την ανάπτυξη των αλγορίθμων και των ευφύων μοντέλων που παρουσιάζονται στην παρούσα διατριβή, από το συνολικό πλήθος των διαθέσιμων περιστατικών που υπήρχαν στη βάση δεδομένων, εξαιρέθηκαν περιστατικά που είχαν ελλιπή δεδομένα εξετάσεων, όπως παραδείγματος χάριν περιπτώσεις όπου το αποτέλεσμα κάποιας εκ των δοκιμασιών ή της βιοψίας κρίθηκε ως «μη αποδεκτό» ή ως «ανεπαρκές υλικό». Επιπροσθέτως, εξαιρέθηκαν τα περιστατικά με κυτταρολογική διάγνωση ASC-H, AGC και AIS καθώς το πλήθος αυτών ήταν ιδιαίτερα μικρό και επομένως δεν κατέστη δυνατό να χρησιμοποιηθούν για περαιτέρω ανάλυση. Τελικώς, συγκεντρώθηκαν και μελετήθηκαν 740 περιστατικά με πλήρεις σειρές εξετάσεων. Από αυτά, στα 544 υπήρχε διαθέσιμο το αποτέλεσμα της ιστολογικής εξέτασης, ενώ στα υπόλοιπα 196 δεν πραγματοποιήθηκε βιοψία καθώς το Παπ τεστ βρέθηκε αρνητικό και στην κολποσκόπηση δεν βρέθηκε οπτική αλλοίωση. Οι περιπτώσεις αυτές θεωρήθηκε ότι έχουν αρνητική ιστολογία («Κλινικά Αρνητικές»). Στον Πίνακα 5.1 απεικονίζονται τα αποτελέσματα των κυτταρολογικών και των ιστολογικών εξετάσεων των 740 περιστατικών.

**Πίνακας 5.1** Υπό μελέτη πληθυσμός. Σχέση μεταξύ κυτταρολογίας και ιστολογίας των περιστατικών της βάσης δεδομένων.

	Παπ Τεστ					Σύνολο
	<i>WNL</i>	<i>ASCUS</i>	<i>LSIL</i>	<i>HSIL</i>	<i>CxCa</i>	
<b>Ιστολογική Εξέταση</b>						
<i>Κλινικός Αρνητική</i>	196	0	0	0	0	196 (26.5%)
<i>Αρνητική</i>	35	60	22	5	0	122 (16.5%)
<i>CINI</i>	31	66	142	22	0	261 (35.3%)
<i>CIN2/3</i>	3	13	27	93	0	136 (18.4%)
<i>CxCa</i>	0	1	2	7	15	25 (3.4%)
<b>Σύνολο</b>	265 (35.8%)	140 (18.9%)	193 (26.1%)	127 (17.2%)	15 (2%)	740

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, ο υπό μελέτη πληθυσμός αφορά πληθυσμό παραπομπής σε κολποσκόπηση (πληθυσμός διαλογής). Από τα 740 περιστατικά του υπό μελέτη πληθυσμού, τα 475 παραπέμφθηκαν για κολποσκόπηση λόγω παθολογικών ευρημάτων στην κυτταρολογία (ASCUS+), ενώ τα 265 που παρουσίασαν αρνητική κυτταρολογία παραπέμφθηκαν είτε διότι αφορούσαν γυναίκες με υψηλού κινδύνου HPV τύπο, είτε αφορούσαν γυναίκες που βρίσκονταν υπό παρακολούθηση (π.χ. follow-up). Στον υπό μελέτη πληθυσμό, το ποσοστό των CIN2+ αλλοιώσεων στα περιστατικά με κυτταρολογία ASCUS και LSIL είναι 10% και 15% αντίστοιχα, ενώ το ποσοστό των περιστατικών με HSIL κυτταρολογία στα οποία η ιστολογία είναι χαμηλότερη από CIN2 είναι 21%. Τα ποσοστά αυτά βρίσκονται σε συμφωνία με τα αντίστοιχα ποσοστά που αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία, όπως παρουσιάζεται αναλυτικά στη σχετική εργασία των Bountris *et al.* (2014). Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως σύμφωνα με τις πλέον πρόσφατες και μεγαλύτερες μετα-αναλύσεις σχετικά με τη διαλογή των ASCUS και LSIL, σε παγκόσμιο επίπεδο, το ποσοστό των CIN2+ σε περιστατικά με κυτταρολογία ASCUS κυμαίνεται κατά μέσο όρο στο 10%, ενώ στα περιστατικά με κυτταρολογία LSIL κυμαίνεται στο 17% (Arbyn *et al.*, 2013; J. Bentley *et al.*, 2012; Cuzick *et al.*, 2008a). Επομένως, ο υπό μελέτη πληθυσμός αποτελεί αντιπροσωπευτικό δείγμα ενός πληθυσμού παραπομπής σε κολποσκόπηση (πληθυσμός διαλογής) (βλ. σχετικά Κεφ. 3).

Τέλος, πρέπει να σημειωθεί το εξής: τα αναφερόμενα περιστατικά (Πίνακας 5.1) αποτέλεσαν την κύρια βάση δεδομένων της παρούσας διατριβής. Η βάση αυτή χρησιμοποιήθηκε τόσο για την ανάλυση των δεδομένων όσο για την κατασκευή των ευφώνων αλγορίθμων και μοντέλων που παρουσιάζονται στην παρούσα διατριβή (Κεφάλαια 5 έως και 10). Ως εκ τούτου, στα επόμενα κεφάλαια, όπου αναφερόμαστε σε δεδομένα, αναφερόμαστε στα περιστατικά αυτά. Εξαιρέση αποτελούν οι εργασίες που παρουσιάζονται στα Κεφάλαια 11 και 12 όπου, όπως παρουσιάζεται σε αυτά, χρησιμοποιείται διαφορετικός πληθυσμός.

## 5.2 Προεπεξεργασία των Ιατρικών Δεδομένων

Προκειμένου να είναι δυνατή η ανάλυση και επεξεργασία των ιατρικών δεδομένων πραγματοποιήθηκε αρχικά μετασχηματισμός της ιατρικής πληροφορίας σε μαθηματική πληροφορία, ήτοι κωδικοποίηση της ιατρικής πληροφορίας σε νούμερα.

Για κάθε ένα περιστατικό του υπό μελέτη πληθυσμού δημιουργήθηκε ένα διάγραμμα χαρακτηριστικών το οποίο αποτελείται από 49 μεταβλητές. Οι μεταβλητές αυτές προκύπτουν από τα αποτελέσματα των 5 δοκιμασιών, επομένως εκφράζουν τις εξετάσεις αυτές.

Το αποτέλεσμα της κυτταρολογικής εξέτασης (Παπ τεστ) κωδικοποιήθηκε σύμφωνα με το σύστημα Bethesda 2001, όπως παρουσιάστηκε ανωτέρω. Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, εξαιρέθηκαν από τη μελέτη περιστατικά με κυτταρολογία ASC-H, AGC και AIS, καθώς υπήρχαν διαθέσιμα πολύ λίγα περιστατικά με αυτά τα αποτελέσματα κυτταρολογίας. Ως εκ τούτου, το αποτέλεσμα του Παπ τεστ κάθε γυναίκας κωδικοποιήθηκε ως ακολούθως: 1=WNL, 2=ASCUS, 3=LSIL, 4=HSIL και 5=CxCa (Πίνακας 5.3).

Το αποτέλεσμα του HPV DNA Genotyping test κωδικοποιήθηκε με χρήση 35 μεταβλητών, μία μεταβλητή (θετικό/αρνητικό) για κάθε έναν τύπο του ιού που ανιχνεύει το τεστ. Επιπλέον, δημιουργήθηκαν ορισμένες πρόσθετες τεχνητές μεταβλητές προκειμένου να εκφραστούν έμμεσες πληροφορίες που εξάγονται από την εξέταση σχετικά με τον ιό HPV, όπως παραδείγματος χάριν η παρουσία τύπου υψηλού ή χαμηλού κινδύνου. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 5.3, οι πρόσθετες τεχνητές μεταβλητές πρακτικώς αφορούν στην ομαδοποίηση των τύπων του ιού σε ομάδες με κοινά χαρακτηριστικά (χαμηλού κινδύνου, υψηλού κινδύνου, πολύ υψηλού κινδύνου τύποι, κ.λπ.).

Ομοίως με το αποτέλεσμα του HPV DNA test, το αποτέλεσμα του HPV E6/E7 mRNA NASBA test κωδικοποιήθηκε με χρήση 5 μεταβλητών, μία μεταβλητή (θετικό/αρνητικό) για κάθε έναν τύπο του ιού που ανιχνεύει η εξέταση. Επιπλέον, δημιουργήθηκε και μια πρόσθετη μεταβλητή η οποία εκφράζει εάν η εξέταση βγήκε θετική ή αρνητική για οποιονδήποτε τύπο. Για τις εξετάσεις HR-HPV E6/E7 mRNA with Flow-FISH και p16 χρησιμοποιήθηκε μια μεταβλητή ανάλογα με το αποτέλεσμα της εκάστοτε εξέτασης (θετικό/αρνητικό).

Οι 49 μεταβλητές οι οποίες προκύπτουν από τα 5 τεστ παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 5.3. Οι μεταβλητές αυτές χαρακτηρίζουν κάθε περιστατικό (εκφράζουν τα αποτελέσματα των εξετάσεων κάθε ασθενούς) και επομένως αποτελούν μεταβλητές εισόδου (μεταβλητές διανύσματος χαρακτηριστικών). Είναι σημαντικό να παρατηρηθεί πως όλες οι μεταβλητές είναι δυαδικές ή κατηγορικές, επομένως απαιτείται η ανάλυση και επεξεργασία των δεδομένων χρησιμοποιώντας κατάλληλους αλγορίθμους.

Για πρακτικούς λόγους, στη συνέχεια της παρούσας διατριβής υιοθετούνται τα παρακάτω ακρωνύμια/συντομογραφίες για την αναφορά των μοριακών εξετάσεων και βιοδεικτών (Πίνακας 5.2).

**Πίνακας 5.2** Σύντομη ονομασία των μοριακών εξετάσεων και βιοδεικτών

<b>Δοκιμασία</b>	<b>Σύντομη Ονομασία</b>
HPV DNA Genotyping test (Clinical Arrays, CLART <sup>®</sup> HPV 2 kit, Genomica, Spain)	HPV DNA test
HPV E6/E7 mRNA 5-type Genotyping test with NASBA (NucliSENS EasyQ <sup>®</sup> HPV v1.1, BioMerieux, France)	NASBA
HR-HPV E6/E7 mRNA test with Flow-FISH (HPV OncoTect <sup>™</sup> E6/E7 mRNA kit, IncellDx, CA, U.S.A.)	FLOW
p16 <sup>INK4a</sup> (CINtec+ Cytology Kit)	p16

Για κάθε ένα περιστατικό χρησιμοποιήθηκε ως μεταβλητή εξόδου (ή μεταβλητή στόχος) το αποτέλεσμα της ιστολογικής εξέτασης, καθώς αυτό εκφράζει την πραγματική κατάσταση του τραχήλου κάθε γυναίκας (Gold Standard). Στην παρούσα διατριβή το αποτέλεσμα της ιστολογικής εξέτασης κωδικοποιήθηκε με δύο τρόπους (χρησιμοποιήθηκε κάθε φορά ένας από τους δύο ανάλογα με την περίπτωση). Ο πρώτος αφορά την κατηγοριοποίηση των περιστατικών σε 4 κλάσεις, όπως αυτές προκύπτουν απευθείας από το αποτέλεσμα της ιστολογικής εξέτασης:

**Κλάση 1:** Αρνητικό ή Κλινικά Αρνητικό,

**Κλάση 2:** CIN1,

**Κλάση 3:** CIN2/3,

**Κλάση 4:** Διηθητικός Καρκίνος CxCa (Πλακώδες καρκίνωμα ή Αδενοκαρκίνωμα).

Ο δεύτερος τρόπος αφορά την κατηγοριοποίηση των περιστατικών σε 2 κλάσεις:

**Κλάση 1:** CIN1- (CIN1 ή Αρνητικό ή Κλινικά Αρνητικό)

**Κλάση 2:** CIN2+ (CIN2/3 ή CxCa)

Ο δεύτερος τρόπος κωδικοποίησης χρησιμοποιήθηκε διότι οι υπό μελέτη δοκιμασίες (με εξαίρεση το Παπ τεστ) εξάγουν αποτελέσματα σε δυαδική μορφή (θετικό/αρνητικό), επομένως προκειμένου να είναι δυνατή η αξιολόγηση τους πρέπει να συγκριθούν τα αποτελέσματα τους με το αποτέλεσμα της ιστολογίας σε δυαδική μορφή. Το CIN2 αποτελεί το ιστολογικό κατώφλι απόφασης για θεραπεία καθώς οι γυναίκες που φέρουν CIN2 ή CIN3 είναι αυτές που βρίσκονται σε πραγματικό κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο τραχήλου της μήτρας. Τα περιστατικά με CIN2+ παραπέμπονται άμεσα για κολποσκόπηση και θεραπεία, επομένως απαιτείται η έγκαιρη και έγκυρη ανίχνευση τους. Αντιθέτως, τα περιστατικά που παρουσιάζουν βλάβες CIN1 τίθενται υπό παρακολούθηση. Για τον λόγο αυτό είναι ευρέως αποδεκτό να ταξινομείτε η ιστολογία (για συγκριτικούς λόγους) σε CIN1- και CIN2+.

**Πίνακας 5.3** Μεταβλητές που προκύπτουν από τις διαγνωστικές εξετάσεις και χαρακτηρίζουν κάθε ασθενή (Μεταβλητές Διανύσματος Χαρακτηριστικών)

Όνομασία Μεταβλητής	Περιγραφή	Εύρος τιμών
<i>Παπ τεστ (LBC, ThinPrep)</i>	Το αποτέλεσμα της κυτταρολογικής εξέτασης (LBC, ThinPrep) σύμφωνα με το σύστημα Bethesda 2001	1=WNL 2=ASCUS 3=LSIL 4=HSIL 5=CxCa (SCC ή Adeno-Ca))
<i>HPV DNA test</i>	Το αποτέλεσμα του HPV DNA Genotyping test (Clinical Arrays - CLART® HPV 2) εκφρασμένο ως θετικό ή αρνητικό	0 εάν το αποτέλεσμα της εξέτασης είναι αρνητικό, 1 εάν βρέθηκε ένας ή περισσότεροι τύποι
<i>HPV DNA Genotypes: HPV-6, HPV-11, HPV-16, HPV-18, HPV-26, HPV-31, HPV-33, HPV-35, HPV-39, HPV-40, HPV-42, HPV-43, HPV-44, HPV-45, HPV-51, HPV-52, HPV-53, HPV-54, HPV-56, HPV-58, HPV-59, HPV-61, HPV-62, HPV-66, HPV-68, HPV-70, HPV-71, HPV-72, HPV-73, HPV-81, HPV-82, HPV-83, HPV-84, HPV-85, HPV-89</i>	Το αποτέλεσμα του HPV DNA Genotyping test (Clinical Arrays - CLART® HPV 2) για κάθε έναν από τους 35 τύπους του ιού ξεχωριστά (35 μεταβλητές/χαρακτηριστικά)	0 εάν ο συγκεκριμένος τύπος δεν βρέθηκε από το τεστ, 1 εάν ο συγκεκριμένος τύπος βρέθηκε από το τεστ
<i>HR-HPV DNA</i>	Η ύπαρξη ή όχι υψηλού κινδύνου τύπου του ιού HPV High risk (HR) τύποι HPV: 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73, 82 και 85	0 εάν δεν βρέθηκε κανένας τύπος υψηλού κινδύνου, 1 εάν βρέθηκε έστω και ένας τύπος υψηλού κινδύνου
<i>LR-HPV DNA</i>	Η ύπαρξη ή όχι χαμηλού κινδύνου τύπου του ιού HPV Low risk (LR) θεωρήθηκαν οι τύποι HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 62, 71, 72, 81, 83, 84 and 89	0 εάν δεν βρέθηκε κανένας τύπος χαμηλού κινδύνου, 1 εάν βρέθηκε έστω και ένας τύπος χαμηλού κινδύνου

<b>VHR-HPV DNA</b>	Η ύπαρξη ή όχι ενός εκ των πολύ υψηλού κινδύνου τύπων του ιού HPV Very high risk (VHR) τύποι HPV: 16, 18, 31, 33, 45	0 εάν δεν βρέθηκε κανένας τύπος πολύ υψηλού κινδύνου, 1 εάν βρέθηκε έστω και ένας τύπος πολύ υψηλού κινδύνου
<b>HR w/o VHR HPV DNA</b>	Η ύπαρξη ή όχι υψηλού κινδύνου τύπου του ιού HPV, εξαιρουμένων των τύπων VHR	0 εάν δεν βρέθηκε κανένας τύπος, 1 εάν βρέθηκε έστω και ένας τύπος
<b>HPV E6/E7 mRNA NASBA test (NASBA)</b>	Το αποτέλεσμα του HPV E6/E7 mRNA test (Genotyping) with NASBA technique (NucliSENS EasyQ® HPV) εκφρασμένο ως θετικό ή αρνητικό	0 εάν το αποτέλεσμα της εξέτασης είναι αρνητικό για όλους τους τύπους του ιού που ελέγχει το τεστ, 1 εάν το αποτέλεσμα της εξέτασης είναι θετικό έστω και για έναν τύπο
<b>NASBA HPV 16 (N16)</b>	Το αποτέλεσμα της εξέτασης HPV E6/E7 mRNA with NASBA (εν συντομία NASBA) για τον τύπο HPV 16	0 εάν το αποτέλεσμα για HPV 16 είναι αρνητικό, 1 εάν το αποτέλεσμα για HPV 16 είναι θετικό
<b>NASBA HPV 18 (N18)</b>	Το αποτέλεσμα της εξέτασης NASBA για τον τύπο HPV 18	0 εάν το αποτέλεσμα για HPV 18 είναι αρνητικό, 1 εάν το αποτέλεσμα για HPV 18 είναι θετικό
<b>NASBA HPV 31 (N31)</b>	Το αποτέλεσμα της εξέτασης NASBA για τον τύπο HPV 31	0 εάν το αποτέλεσμα για HPV 31 είναι αρνητικό, 1 εάν το αποτέλεσμα για HPV 31 είναι θετικό
<b>NASBA HPV 33 (N33)</b>	Το αποτέλεσμα της εξέτασης NASBA για τον τύπο HPV 33	0 εάν το αποτέλεσμα για HPV 33 είναι αρνητικό, 1 εάν το αποτέλεσμα για HPV 33 είναι θετικό
<b>NASBA HPV 45 (N45)</b>	Το αποτέλεσμα της εξέτασης NASBA για τον τύπο HPV 45	0 εάν το αποτέλεσμα για HPV 45 είναι αρνητικό, 1 εάν το αποτέλεσμα για HPV 45 είναι θετικό
<b>HR-HPV E6/E7 mRNA Flow-FISH test (FLOW)</b>	Το αποτέλεσμα του HR-HPV E6/E7 mRNA test with Flow-FISH (HPV OncoTect™ E6/E7 mRNA kit)	0 εάν το αποτέλεσμα της εξέτασης είναι αρνητικό, 1 εάν είναι θετικό
<b>p16</b>	Το αποτέλεσμα της ανοσοκυτταροχημικής εξέτασης για το p16 <sup>INK4a</sup>	0 εάν το αποτέλεσμα της εξέτασης είναι αρνητικό, 1 εάν είναι θετικό



## 5.3 Παρουσίαση του Ιατρικού Προβλήματος και Στατιστική Ανάλυση των Δεδομένων

Ο πληθυσμιακός έλεγχος με χρήση του τεστ Παπανικολάου έχει μειώσει δραματικά τα ποσοστά του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (Cervical Cancer, CxCa) παγκοσμίως. Προς το παρόν, σε πολλές χώρες η πρόληψη του CxCa είναι βασισμένη σε συχνά και επαναλαμβανόμενα τεστ Παπανικολάου, ακολουθούμενα από κολποσκόπηση και εάν χρειαστεί από ιστολογική εξέταση στο βιολογικό υλικό της βιοψίας. Ωστόσο, η αξιολόγηση των κυτταρολογικών επιχρισμάτων του τραχήλου της μήτρας αποτελεί μια δύσκολη διεργασία και μπορεί να επιτευχθεί μόνο από πολύ καλά εκπαιδευμένο ιατρικό προσωπικό. Ως εκ τούτου, η ερμηνεία τους επηρεάζεται από υποκειμενικούς παράγοντες και είναι επιρρεπής σε διαγνωστικά σφάλματα.

Αν και το Παπ τεστ είναι το μοναδικό διαθέσιμο ιατρικό τεστ το οποίο προσδιορίζει τον βαθμό επικινδυνότητας των τραχηλικών βλαβών, δεν αποτελεί εντούτοις την ιδανική μέθοδο. Τα δεδομένα από χώρες με καλά οργανωμένα προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου και από τα αντίστοιχα αρχεία νεοπλασιών δείχνουν ότι για τη συντριπτική πλειοψηφία των γυναικών που ενώ συμμετείχαν σε οργανωμένα προγράμματα ανέπτυξαν καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, αιτία είναι η υποεκτίμηση των περιπτώσεων που είχαν τουλάχιστον ένα μη φυσιολογικό τεστ Παπανικολάου. Επιπλέον, οι γυναίκες που έχουν ένα μη φυσιολογικό αποτέλεσμα του τεστ Παπανικολάου συχνά απογοητεύονται και δεν συμμορφώνονται με τις ακόλουθες προσκλήσεις για συμπληρωματικές εξετάσεις.

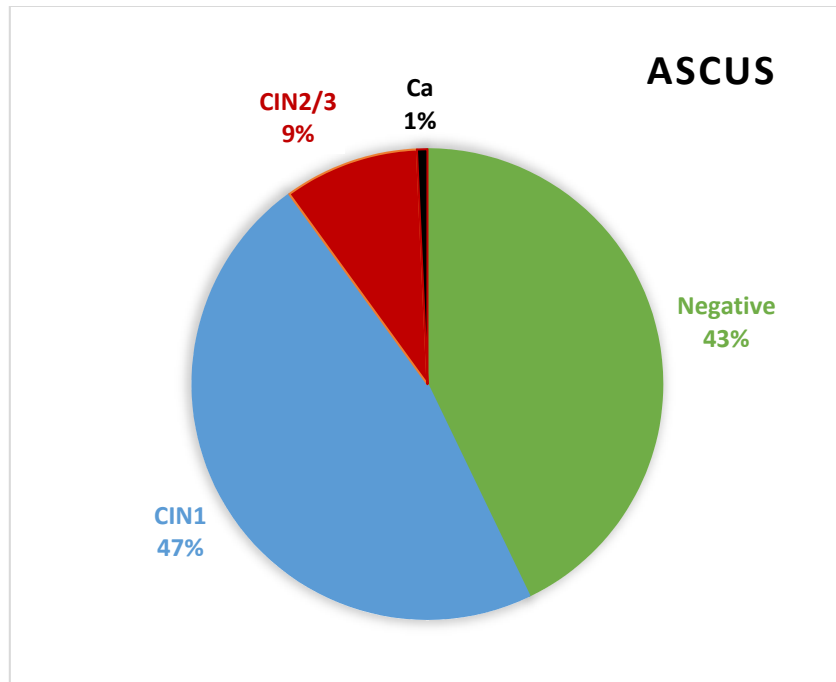
Σήμερα, παρά τις προόδους στον προληπτικό πληθυσμιακό έλεγχο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, δεν υπάρχει κοινή συναίνεση για τη βέλτιστη διαχείριση των γυναικών με μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις διαγνωστικές εξετάσεις. Ένα σημαντικό ποσοστό χαμηλόβαθμων κυτταρολογικών αλλοιώσεων (ASCUS ή LSIL) υποκρύπτει υψηλόβαθμες τραχηλικές ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες (CIN2 ή CIN3). Αυτές οι γυναίκες βρίσκονται σε πραγματικό κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο, καθώς η επικρατούσα πρακτική ορίζει ότι το HSIL είναι το κατώφλι απόφασης πέρα από το οποίο ένα περιστατικό παραπέμπεται σε κολποσκόπηση και βιοψία, ενώ τα περιστατικά με ASCUS ή LSIL τίθενται υπό συστηματική παρακολούθηση. Αντίστοιχα, το ιστολογικό κατώφλι απόφασης για θεραπεία είναι το CIN2, καθώς μόνο τα περιστατικά CIN2+ απαιτούν άμεση θεραπεία, ενώ περιστατικά που παρουσιάζουν βλάβες CIN1 τίθενται υπό παρακολούθηση. Από την άλλη πλευρά δεν είναι σπάνιο το φαινόμενο γυναίκες με κυτταρολογική διάγνωση HSIL να έχουν στην πραγματικότητα CIN1 ή ακόμα και μια αρνητική ιστολογία. Οι γυναίκες αυτές εκτίθενται στα σωματικά και ψυχολογικά επακόλουθα που προκύπτουν από περιττές κολποσκοπήσεις και θεραπείες.

Σήμερα, οι ευρέως αποδεκτές επιλογές στη διαχείριση των ASCUS και LSIL είναι είτε η άμεση παραπομπή σε κολποσκόπηση, είτε η συστηματική παρακολούθηση με

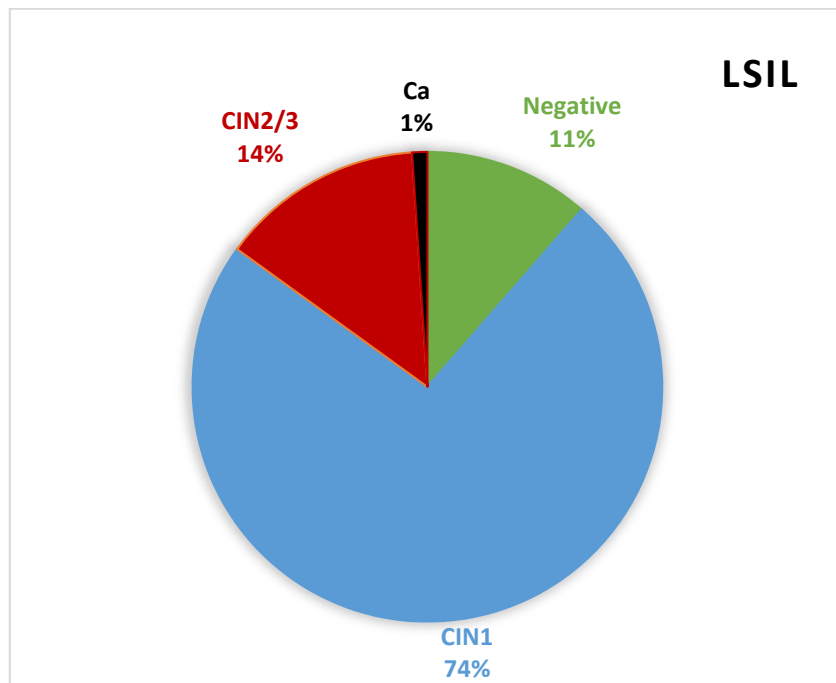
επαναλαμβανόμενα Παπ τεστ. Όπως παρουσιάστηκε αναλυτικά στο Κεφάλαιο 3, η πολιτική της άμεσης παραπομπής για κολποσκόπηση μπορεί εύκολα να έχει ως αποτέλεσμα την υπερφόρτωση των κλινικών κολποσκόπησης, καθώς και την υπερβολική παρέμβαση και/ή υπερθεραπεία σε περίπτωση της παραμικρής μη φυσιολογικής ένδειξης στην κολποσκόπηση. Οι γυναίκες αυτές εκτίθενται στα σωματικά και ψυχολογικά επακόλουθα της περιττής θεραπείας, η οποία μάλιστα σε εγκυμονούσες γυναίκες εμπεριέχει τον κίνδυνο του πρόωρου τοκετού. Επιπλέον, η προσέγγιση της άμεσης κολποσκόπησης φαίνεται να έχει αξιοσημείωτο ψυχολογικό κόστος στις γυναίκες, οι οποίες αντιδρούν με ανησυχία, φόβο και ενίοτε με πανικό. Η κολποσκόπηση προκαλεί ανησυχία τόσο για την ίδια τη διαδικασία, όσο και για το αποτέλεσμα της. Από την άλλη πλευρά, η πολιτική του επαναλαμβανόμενου Παπ τεστ εμπεριέχει τον κίνδυνο να μην εντοπιστούν πραγματικά HSIL, αυξάνουν τα ποσοστά μη συμμόρφωσης (non-conformance rates), αυξάνουν το κόστος των οργανωμένων προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου, αυξάνουν το ψυχολογικό και κοινωνικό φορτίο των γυναικών και τελικά κλονίζουν την αξιοπιστία των οργανωμένων προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου.

Μελετώντας τον Πίνακα 5.1, ο οποίος απεικονίζει τη σχέση μεταξύ κυτταρολογίας και ιστολογίας του υπό μελέτη πληθυσμού (πληθυσμός παραπομπής σε κολποσκόπηση), διαπιστώνονται τα προβλήματα τα οποία αναφέρονται ανωτέρω. Από τα 140 περιστατικά με κυτταρολογία ASCUS, τα 13 βρέθηκαν με CIN2/3 βλάβη, ενώ βρέθηκε και 1 με καρκίνο, δηλαδή το 10% των περιστατικών ASCUS υπόθαλπε CIN2+. Από τα 193 περιστατικά με LSIL, στα 27 βρέθηκε CIN2/3 και σε 2 καρκίνος (15% των περιστατικών LSIL υπόθαλπε CIN2+). Τα ποσοστά αυτά έρχονται σε συμφωνία με τη διεθνή βιβλιογραφία: σύμφωνα με τις πλέον πρόσφατες και μεγαλύτερες μετα-αναλύσεις, τα αντίστοιχα ποσοστά για τα ASCUS βρίσκονται κατά μέσο όρο γύρω στο 10%, ενώ για τα LSIL στο 17% (Arbyn *et al.*, 2013; J. Bentley *et al.*, 2012; Cuzick *et al.*, 2008a). Από την άλλη πλευρά, από τα 127 περιστατικά με HSIL κυτταρολογία, τα 25 διαγνώστηκαν με CIN1, ενώ 5 με αρνητική ιστολογία.

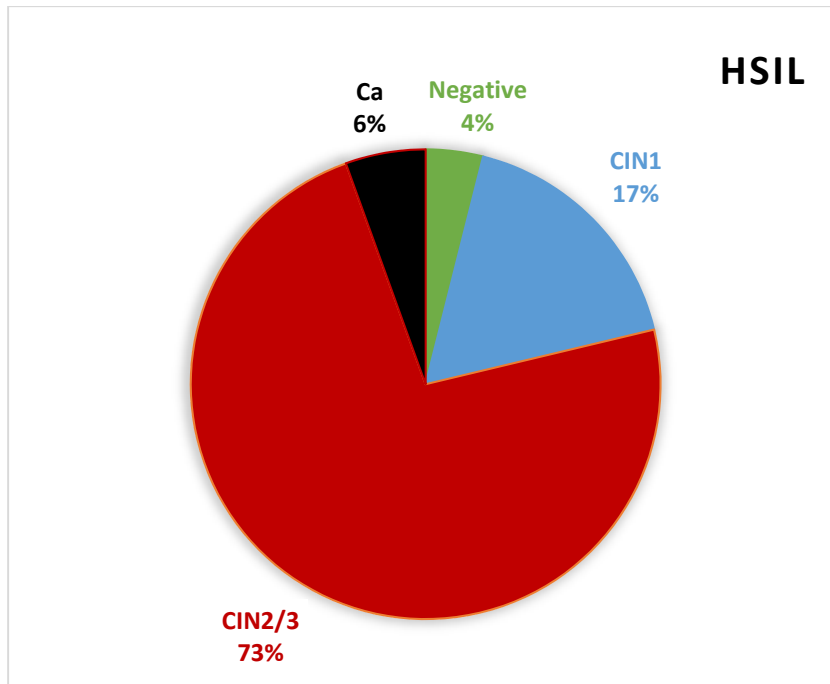
Συμπερασματικά, το 13% των περιστατικών με κυτταρολογία ASCUS ή LSIL βρέθηκε να έχει CIN2+, ενώ το 21% των περιστατικών με κυτταρολογία HSIL τελικώς είχε μια χαμηλόβαθμη βλάβη. Στην πρώτη περίπτωση οι γυναίκες βρίσκονται σε άμεσο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου (εφόσον που δεν ανιχνευθούν και θεραπευτούν εγκαίρως), ενώ στη δεύτερη υπόκεινται στα σωματικά και ψυχολογικά βάρη που φέρουν οι περιττές κολποσκοπήσεις και θεραπείες. Τα ποσοστά αυτά, σε συνδυασμό με τα συμπεράσματα που προκύπτουν από τα παρακάτω γραφήματα, έρχονται να αναδείξουν τη σοβαρότητα του προβλήματος και την ανάγκη για την εφαρμογή εξελιγμένων τεχνικών που θα υποστηρίξουν τον κλινικό γιατρό στη λήψη καλύτερης απόφασης για τη βέλτιστη διαχείριση κάθε μιας γυναίκας ξεχωριστά (όπως παρουσιάστηκε στην ενότητα 4.3).



Γράφημα 5.1 Ιστολογικά αποτελέσματα των περιστατικών με κυτταρολογία ASCUS



Γράφημα 5.2 Ιστολογικά αποτελέσματα των περιστατικών με κυτταρολογία LSIL



**Γράφημα 5.3** Ιστολογικά αποτελέσματα των περιστατικών με κυτταρολογία HSIL

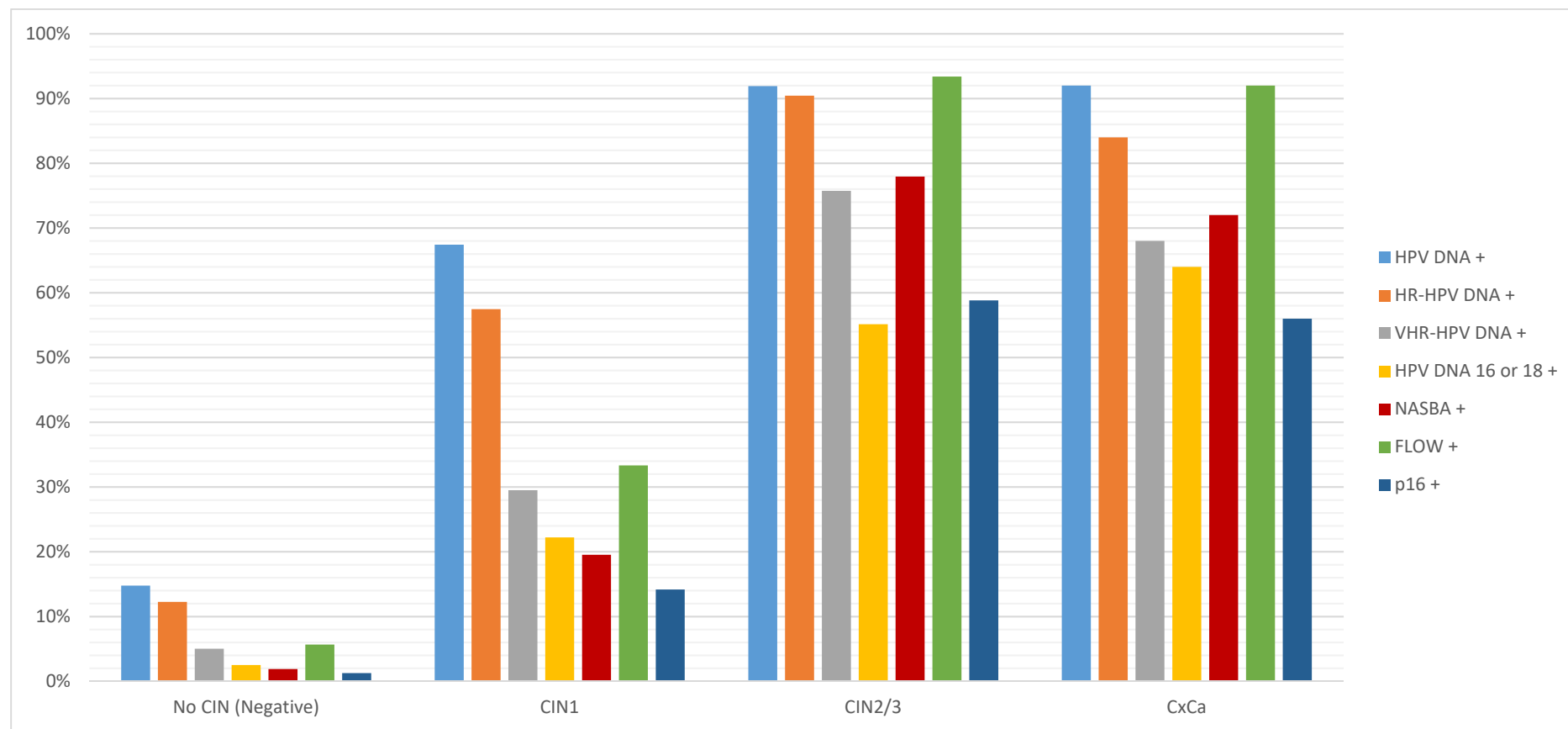
Στο ανωτέρω πλαίσιο, την τελευταία δεκαετία εμφανίστηκαν διάφορες νέες τεχνικές (μοριακές και γονιδιακές εξετάσεις, βιοδείκτες, κτλ.) οι οποίες στοχεύουν είτε στην αντικατάσταση του Παπ τεστ είτε στην υποστήριξη της διάγνωσης λειτουργώντας ως επικουρικές/συμπληρωματικές εξετάσεις (βλ. Κεφ. 3). Ωστόσο, οι τεχνικές αυτές παρουσιάζουν διάφορα μειονεκτήματα, με κυριότερα τα εξής:

- α. Οι τεχνικές αυτές δεν παρέχουν σαφή πληροφορία για τον επιμέρους τύπο της αλλοίωσης (το Παπ τεστ παραμένει ακόμα και σήμερα η μόνη μέθοδος που παρέχει την πληροφορία αυτή), καθώς οι περισσότερες αφορούν εξετάσεις σχετικά με τον ιό HPV (HPV DNA, HPV mRNA) ή σχετίζονται με καρκινικούς βιοδείκτες (p16). Ως εκ τούτου, αν και η πληροφορία που παρέχουν είναι σημαντική, δεν είναι αρκετή για να τα καταστήσει ικανά να αντικαταστήσουν το Παπ τεστ. Όπως έχει αναφερθεί, η λοίμωξη με υψηλού κινδύνου ιό HPV αποτελεί προϋπόθεση για την ανάπτυξη ενδοεπιθηλιακών τραχηλικών βλαβών, επομένως ένα θετικό HR-HPV DNA test προδιαθέτει τον κλινικό για την εύρεση αλλοιώσεων. Ωστόσο, τα τεστ που σχετίζονται με τον ιό HPV δεν παρέχουν πληροφορία σχετικά με τη σοβαρότητα της βλάβης, της διάκρισης δηλαδή μεταξύ CIN1 και CIN2+. Το ίδιο ισχύει και για άλλες επιβοηθητικές τεχνικές, όπως για παράδειγμα η υπερέκφραση ογκοπρωτεϊνών.

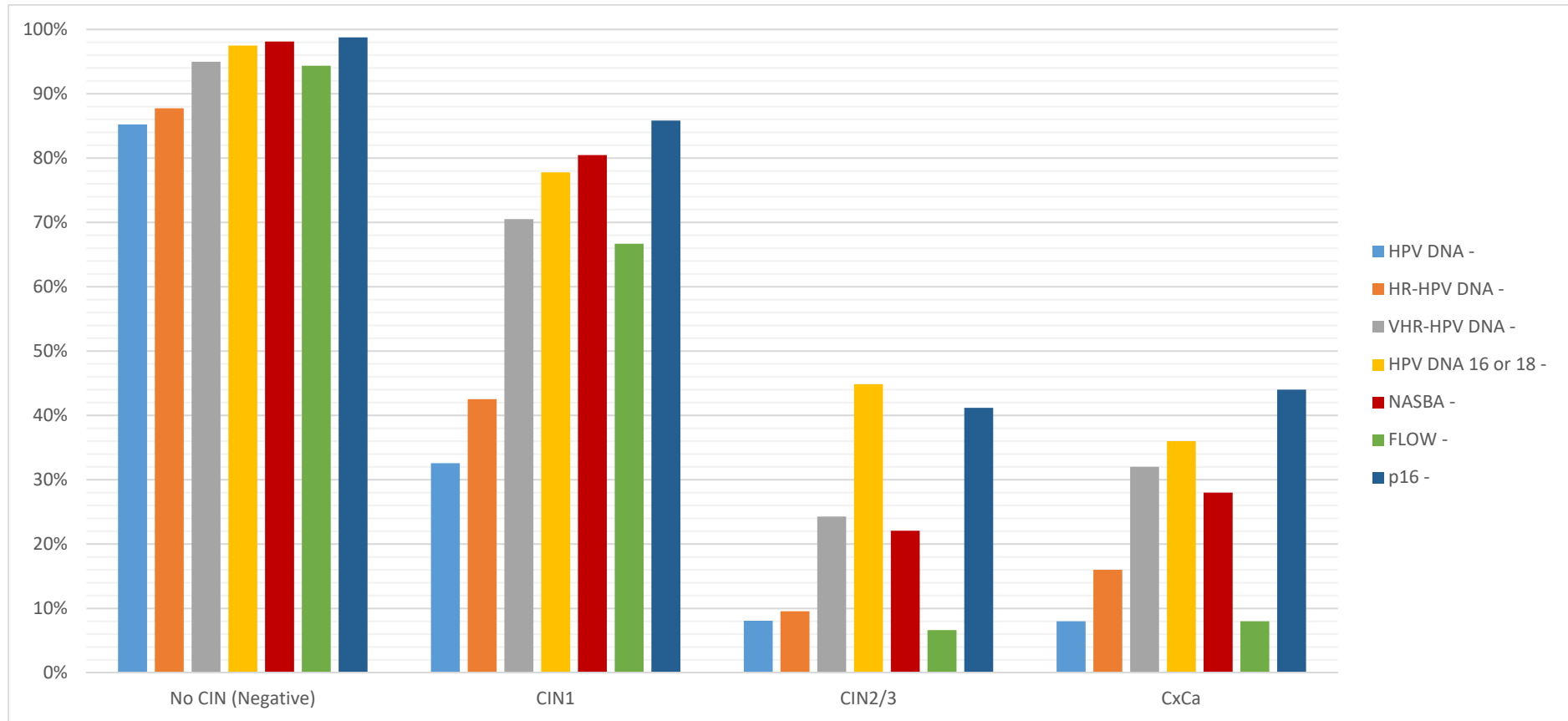
β. Οι τεχνικές αυτές, όπως και το Παπ τεστ, παρουσιάζουν είτε υψηλή ευαισθησία είτε υψηλή ειδικότητα, με αποτέλεσμα να μην υπάρχει σήμερα διαθέσιμη μια ιδανική εξέταση. Το πρόβλημα της υψηλής ειδικότητας-χαμηλής ευαισθησίας ή της χαμηλής ειδικότητας-υψηλής ευαισθησίας είναι το σημαντικότερο πρόβλημα που παρουσιάζουν οι δοκιμασίες σχετικά με τον ιό HPV και τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν δημοσιευθεί πάρα πολλές μελέτες με σκοπό τη σύγκριση των διαθέσιμων δοκιμασιών για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (βλ. Κεφ. 3). Το σύνολο αυτών αναφέρουν πως τα τεστ αυτά πάσχουν από το φαινόμενο της χαμηλής ειδικότητας όταν παρουσιάζουν υψηλή ευαισθησία ή της χαμηλής ευαισθησίας όταν παρουσιάζουν υψηλή ειδικότητα, για την ανίχνευση CIN2+ βλαβών. Επιπλέον, οι προσπάθειες που έχουν γίνει για τον συνδυασμό των διαφόρων τεστ, δεν έχουν οδηγήσει μέχρι στιγμής στα επιθυμητά αποτελέσματα, καθώς όπως προκύπτει από διάφορες μελέτες, η αύξηση της ευαισθησίας συνήθως οδηγεί σε μείωση της ειδικότητας και το αντίθετο (βλ. Κεφάλαιο 3).

Τα προβλήματα των μοριακών τεχνικών και των βιοδεικτών εμφανίζονται και στον υπό μελέτη πληθυσμό. Παρακάτω, παρουσιάζεται το ποσοστό των θετικών και αρνητικών αποτελεσμάτων των υπό μελέτη δοκιμασιών ανά ιστολογική κατηγορία. Τα γραφήματα αυτά υποδεικνύουν πόσο καλά οι υπό μελέτη δοκιμασίες ανιχνεύουν τις διάφορες ιστολογικές κατηγορίες, άρα ανταποκρίνονται στην ευαισθησία και ειδικότητα των διαφόρων τεχνικών. Ειδικά για το HPV DNA test έχουν υπολογιστεί διάφορες υποκατηγορίες. Όπως μπορεί να παρατηρηθεί, στα περιστατικά με CIN2+ το HPV DNA test είναι θετικό σε ποσοστό άνω του 90%, γεγονός που σημαίνει πως παρουσιάζει πολύ μεγάλη ευαισθησία στην ανίχνευση CIN2+. Ταυτόχρονα όμως εμφανίζει θετικά αποτελέσματα στα περιστατικά με CIN1 σε ποσοστό άνω του 60%, γεγονός που υποδηλώνει ότι η ειδικότητα στην ανίχνευση CIN2+ είναι χαμηλή. Ως εκ τούτου, μπορούμε να συμπεράνουμε πως το HPV DNA testing δεν εξυπηρετεί στη διαλογή των περιστατικών με ASCUS+ κυτταρολογία αφού δεν μπορεί να διαχωρίσει ικανοποιητικά τα CIN1 από τα CIN2+. Παρόμοια αποτελέσματα με αυτά του HPV DNA test εμφανίζουν και τα υπόλοιπα τεστ. Ωστόσο, εάν τα συγκρίνουμε μεταξύ τους παρατηρούμε πως εμφανίζουν αρκετές διαφορές, με το κάθε ένα να υπερτερεί σε σχέση με τα άλλα σε ορισμένες περιπτώσεις, αλλά κανένα να μην υπερτερεί σημαντικά στο σύνολο.

Οφείλουμε ωστόσο να παρατηρήσουμε πως το HR-HPV E6/E7 mRNA (FLOW) παρουσιάζει καλύτερη απόδοση συγκριτικά με τις υπόλοιπες μοριακές δοκιμασίες, καθώς εμφανίζει συνολικά τα μεγαλύτερα ποσοστά θετικότητας στα περιστατικά CIN2+, ενώ ταυτόχρονα εμφανίζει πολύ υψηλό ποσοστό αρνητικότητας στα περιστατικά CIN1- (αρνητική ιστολογία και CIN1).



Γράφημα 5.4 Ποσοστό θετικών αποτελεσμάτων των υπό μελέτη μοριακών δοκιμασιών και βιοδεικτών ανά ιστολογική κατηγορία

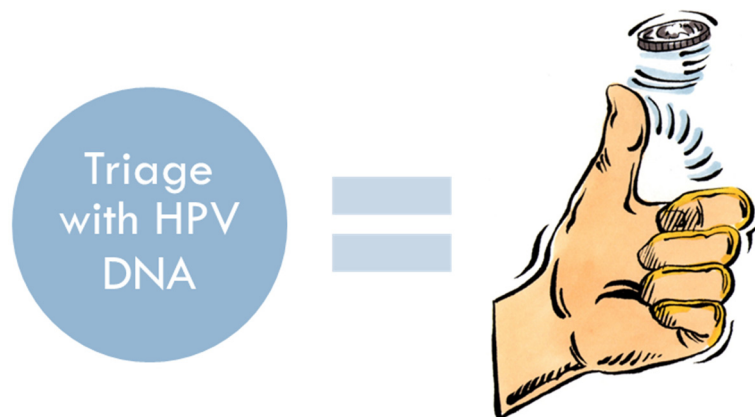


**Γράφημα 5.5** Ποσοστό αρνητικών αποτελεσμάτων των υπό μελέτη μοριακών δοκιμασιών και βιοδεικτών ανά ιστολογική κατηγορία

Πέρα από την ευαισθησία και ειδικότητα, ίσως μεγαλύτερη αξία για το συγκεκριμένο πρόβλημα έχει η θετική προγνωστική αξία (Positive Predictive Value, PPV). Η θετική προγνωστική αξία μίας εξέτασης στην ανίχνευση CIN2+ υποδεικνύει την πιθανότητα να υπάρχει CIN2+ δεδομένου ενός θετικού αποτελέσματος της εξέτασης (δεσμευμένη πιθανότητα  $P(CIN2+ | \text{Positive Test})$ ). Με δύο λόγια, η PPV αντιπροσωπεύει το πόσο πολύ μπορεί ο γιατρός να εμπιστευτεί ένα θετικό αποτέλεσμα μιας εξέτασης.

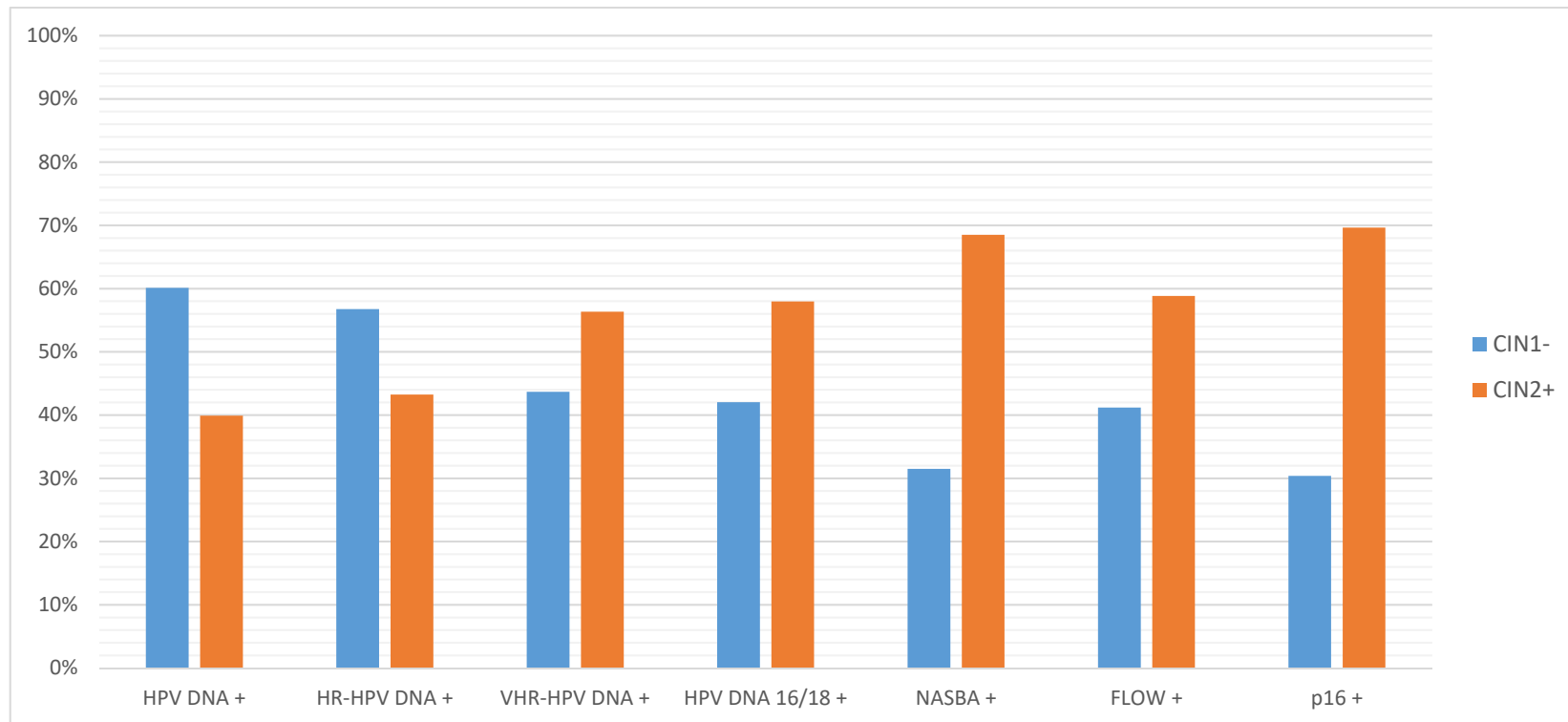
Στο Γράφημα 5.6 απεικονίζεται το ποσοστό των CIN1- και CIN2+ του υπό μελέτη πληθυσμού στα θετικά αποτελέσματα των μοριακών δοκιμασιών και βιοδεικτών. Το ποσοστό των CIN2+ αντιπροσωπεύει την PPV κάθε δοκιμασίας. Στο υπό μελέτη δείγμα, περίπου στο 60% των θετικών HPV DNA tests βρέθηκε CIN1-, ενώ μόνο στο 40% βρέθηκε CIN2+. Παραπλήσια είναι τα ποσοστά και για το HR-HPV DNA. Στα θετικά p16 και NASBA βρέθηκαν περισσότερα περιστατικά με CIN2+, αποτέλεσμα που σημαίνει πως τα δύο αυτά τεστ παρουσιάζουν καλύτερη PPV σε σχέση με τα υπόλοιπα. Ωστόσο, και τα 2 αυτά τεστ έχουν χαμηλή ευαισθησία, όπως φάνηκε από τα προηγούμενα γραφήματα, επομένως η υψηλή εμπιστοσύνη που παρέχουν όταν αυτά είναι θετικά αντισταθμίζεται από τη χαμηλή τους ικανότητα να ανιχνεύουν αποτελεσματικά μια υψηλόβαθμη αλλοίωση.

Στο Γράφημα 5.7 απεικονίζεται το ποσοστό των CIN1- και CIN2+ στα θετικά αποτελέσματα των δοκιμασιών, όσον αφορά στον υποπληθυσμό με κυτταρολογία ASCUS+. Στην περίπτωση αυτή, τόσο στα θετικά HPV DNA όσο και στα θετικά HR-HPV DNA, η αναλογία των επιβεβαιωμένων CIN1- και CIN2+ ήταν 50-50. Με δυο λόγια, στον υπό μελέτη πληθυσμό (πληθυσμός διαλογής ASCUS+), ένα θετικό HPV DNA test ή ακόμα και η ύπαρξη ενός υψηλού κινδύνου HPV τύπου, έχει πιθανότητα 50% να αντιστοιχεί σε CIN2+ και 50% σε αρνητική ιστολογία ή CIN1. Ως εκ τούτου, τολμούμε να πούμε πως η χρήση του HPV DNA testing στη διαλογή περιστατικών με κυτταρολογία ASCUS+ έχει την ίδια αποτελεσματικότητα με τη ρίψη ενός νομίσματος (και επομένως δεν μπορεί να δώσει καμία απολύτως πληροφορία στον κλινικό για τη διαλογή και διαχείριση γυναικών με ASCUS+).

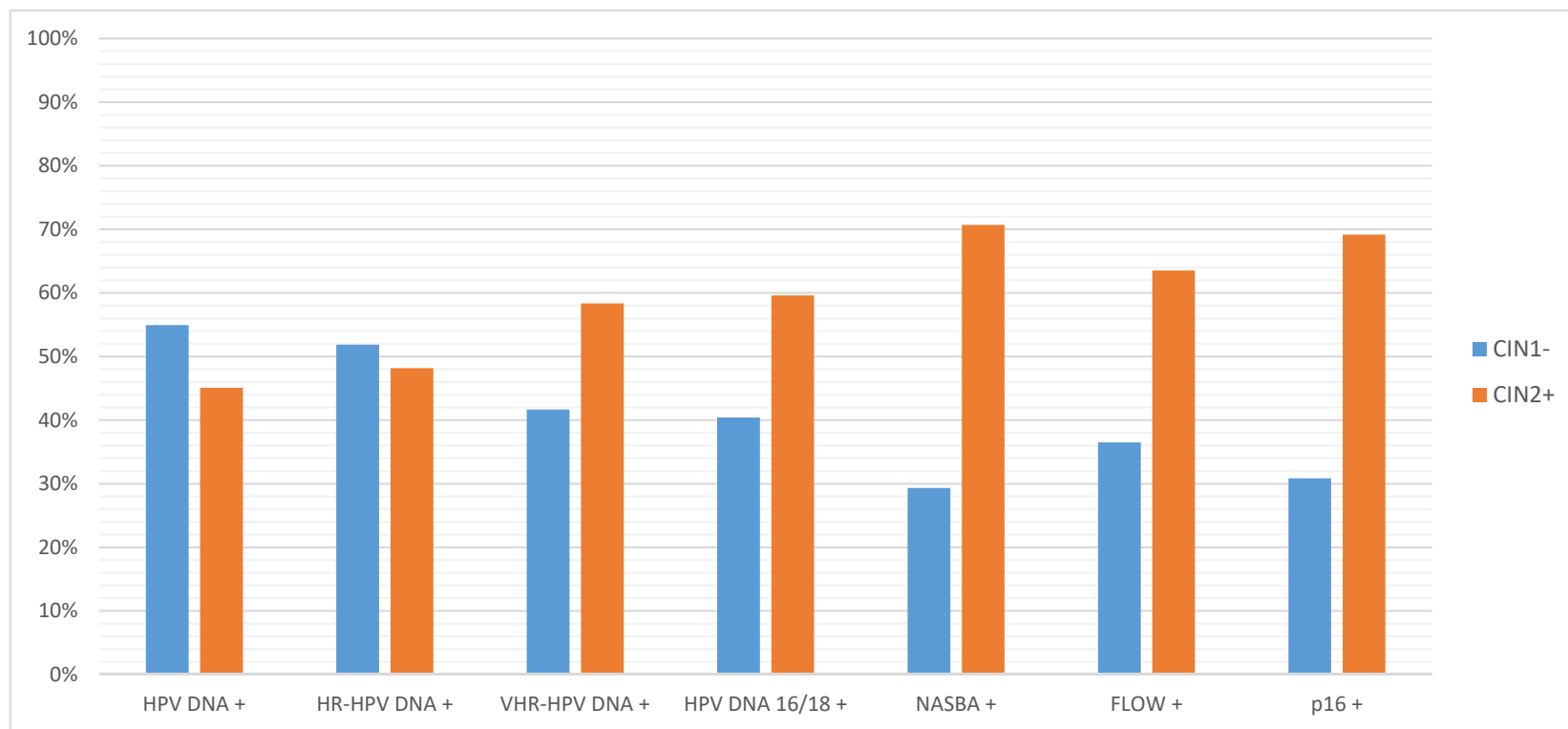


**Σχήμα 5.1** Η χρήση του HPV DNA testing στη διαλογή περιστατικών με κυτταρολογία ASCUS+ έχει την ίδια αποτελεσματικότητα με τη ρίψη ενός νομίσματος





**Γράφημα 5.6** Ποσοστό των CIN1- και CIN2+ στα θετικά αποτελέσματα των υπό μελέτη μοριακών δοκιμασιών και βιοδεικτών (όλος ο πληθυσμός)



**Γράφημα 5.7** Ποσοστό των CIN1- και CIN2+ στα θετικά αποτελέσματα των υπό μελέτη μοριακών δοκιμασιών και βιοδεικτών (στον πληθυσμό με κυτταρολογία ASCUS+)

Στη συνέχεια παρουσιάζεται συγκεντρωτικά η απόδοση των επιμέρους δοκιμασιών και διαφόρων βιοδεικτών στην ανίχνευση CIN2+ αλλοιώσεων. Για κάθε μια εξέταση υπολογίστηκε η ευαισθησία (sensitivity), η ειδικότητα (specificity), η θετική προγνωστική αξία (positive predictive value, PPV), καθώς και η αρνητική προγνωστική αξία (negative predictive value, NPV) των μεθόδων (βλ. Παράρτημα Α), για τον εντοπισμό υψηλόβαθμων βλαβών ή καρκίνου (CIN2+). Τα συγκεκριμένα μέτρα απόδοσης υπολογίστηκαν για το σύνολο των δεδομένων (740 περιστατικά).

Επιπλέον, υπολογίστηκε ο στατιστικός δείκτης Youden's Index ( $YI = \text{Sensitivity} + \text{Specificity} - 1$ ), ο οποίος συλλαμβάνει την απόδοση μιας διαγνωστικής εξέτασης συνδυάζοντας την ευαισθησία και την ειδικότητα. Θεωρείται ως ένα καθολικό μέτρο της απόδοσης μιας διαγνωστικής εξέτασης και χρησιμοποιείται για τη σύγκριση μεταξύ διαφορετικών εξετάσεων.

Σημειώνεται στο σημείο αυτό πως, για το συγκεκριμένο πρόβλημα, η ακρίβεια (accuracy) δεν είναι ένα αντιπροσωπευτικό μέτρο της αποτελεσματικότητας των ιατρικών ή τεχνολογικών τεχνικών στην ανίχνευση CIN2+ αλλοιώσεων, για τον λόγο αυτό στην παρούσα διατριβή δεν υπολογίζεται ούτε χρησιμοποιείται ως ένα μέτρο αξιολόγησης. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι από τη φύση του το πρόβλημα είναι ένα πρόβλημα με μη ισορροπημένες κλάσεις: ακόμα και σε έναν πληθυσμό παραπομπής σε κολποσκόπηση οι γυναίκες που εμφανίζουν CIN2+ είναι αρκετά λιγότερες σε σχέση με αυτές που παρουσιάζουν αρνητική ιστολογία ή CIN1. Καθώς το σημαντικό μέρος του προβλήματος είναι η έγκαιρη και έγκυρη ανίχνευση των γυναικών που υποθάλπουν CIN2+, τα μέτρα τα οποία δείχνουν την πραγματική απόδοση μιας εξέτασης ή μιας τεχνικής είναι κυρίως η ευαισθησία, η ειδικότητα και η θετική προγνωστική αξία που παρουσιάζει η μέθοδος στον εντοπισμό CIN2+ βλαβών. Το γεγονός αυτό παίζει ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στο πρόβλημα που αντιμετωπίζουμε: γίνεται σαφές από τα παραπάνω πως για το συγκεκριμένο πρόβλημα δεν υπάρχει ένα καθολικό μέτρο αξιολόγησης (ο Youden's Index αφορά μόνο την ευαισθησία και ειδικότητα), επομένως δεν μπορούμε να προβούμε σε άμεσες συγκρίσεις της συνολικής απόδοσης των τεχνικών.

Για τον υπολογισμό των μέτρων απόδοσης των διαφόρων εξετάσεων και βιοδεικτών, ορίστηκε αρχικά το πεδίο θετικότητας τους (Πίνακας 5.4). Ειδικότερα για το Παπ τεστ και το HPV DNA test χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικά κατώφλια θετικότητας, όπως παρουσιάζεται στον ακόλουθο πίνακα. Η χρήση διαφορετικών κατωφλίων θετικότητας για τις συγκεκριμένες εξετάσεις είναι μια συνήθης πρακτική καθώς οι εξετάσεις αυτές λαμβάνουν πολλαπλά επίπεδα αποτελεσμάτων. Σημειώνεται πως χρησιμοποιήθηκαν τα πιο διαδεδομένα με βάση τη βιβλιογραφία κατώφλια θετικότητας. Στα επόμενα κεφάλαια της παρούσας διατριβής χρησιμοποιούνται οι εξετάσεις, οι βιοδείκτες και οι ορισμοί θετικότητας αυτών, όπως παρουσιάζονται παρακάτω.

**Πίνακας 5.4** Ορισμός θετικότητας των διαφόρων δοκιμασιών και δεικτών

<b>Δοκιμασία</b>	<b>Ορισμός Θετικότητας</b>
Παπ τεστ (κατώφλι ASCUS+)	ASCUS ή χειρότερα
Παπ τεστ (κατώφλι LSIL+)	LSIL ή χειρότερα
Παπ τεστ (κατώφλι HSIL+)	HSIL ή χειρότερα
HPV DNA test	Ύπαρξη οποιουδήποτε τύπου HPV (από εκείνους που ανιχνεύει το HPV DNA Genotyping test)
HR-HPV DNA	Ύπαρξη ενός τουλάχιστον τύπου υψηλού κινδύνου (από εκείνους που ανιχνεύει το HPV DNA test)
VHR-HPV DNA	Ύπαρξη ενός τουλάχιστον τύπου πολύ υψηλού κινδύνου (16, 18, 31, 33, 45)
HPV DNA 16 or 18	Ύπαρξη του HPV 16 ή του HPV 18
HPV E6/E7 mRNA NASBA test (NASBA)	Ύπαρξη οποιουδήποτε τύπου από τους 16, 18, 31, 33 και 45 κατά την τεχνική NASBA
HR-HPV E6/E7 mRNA Flow-FISH test (FLOW)	Ανίχνευση της έκφρασης E6/E7 mRNA με την τεχνική της Κυτταρομετρίας Ροής (FLOW) για τύπους HPV υψηλού κινδύνου σε ποσοστό >1.5%
p16	Υπερέκφραση της ογκοπρωτεΐνης p16 <sup>INK4a</sup>

Με βάση τα ανωτέρω, η διαγνωστική απόδοση των επιμέρους δοκιμασιών και δεικτών στην ανίχνευση CIN2+ βλαβών παρουσιάζεται στον Πίνακα 5.5 και απεικονίζεται γραφικά στο Γράφημα 5.8.

Από τα αποτελέσματα του Πίνακα 5.5 μπορούμε να διαπιστώσουμε τα εξής:

- α. Η εξέταση με την καλύτερη ευαισθησία και NPV είναι το Παπ τεστ (με κατώφλι ASCUS+). Ωστόσο, η συγκεκριμένη εξέταση με το κατώφλι ASCUS+ παρουσιάζει πολύ χαμηλή ειδικότητα και PPV.
- β. Η εξέταση με την καλύτερη ειδικότητα και PPV (εξαιρουμένου του Παπ τεστ με κατώφλι HSIL+ καθώς τα περιστατικά αυτά ούτως ή άλλως παραπέμπονται για κολποσκόπηση) είναι το p16. Το p16 ωστόσο παρουσιάζει πολύ χαμηλή ευαισθησία και NPV.
- γ. Η εξέταση με τον καλύτερο Youden's index, δηλαδή αυτή που παρουσιάζει τα πιο ισορροπημένα αποτελέσματα μεταξύ ευαισθησίας και ειδικότητας, είναι το HR-HPV mRNA Flow-FISH test. Ωστόσο, η εξέταση αυτή παρουσιάζει χαμηλότερη PPV σε σχέση με άλλες δοκιμασίες.
- δ. Οι εξετάσεις και οι δείκτες με υψηλή ευαισθησία παρουσιάζουν χαμηλή ειδικότητα, ενώ αυτές με υψηλή ειδικότητα παρουσιάζουν χαμηλή ευαισθησία.

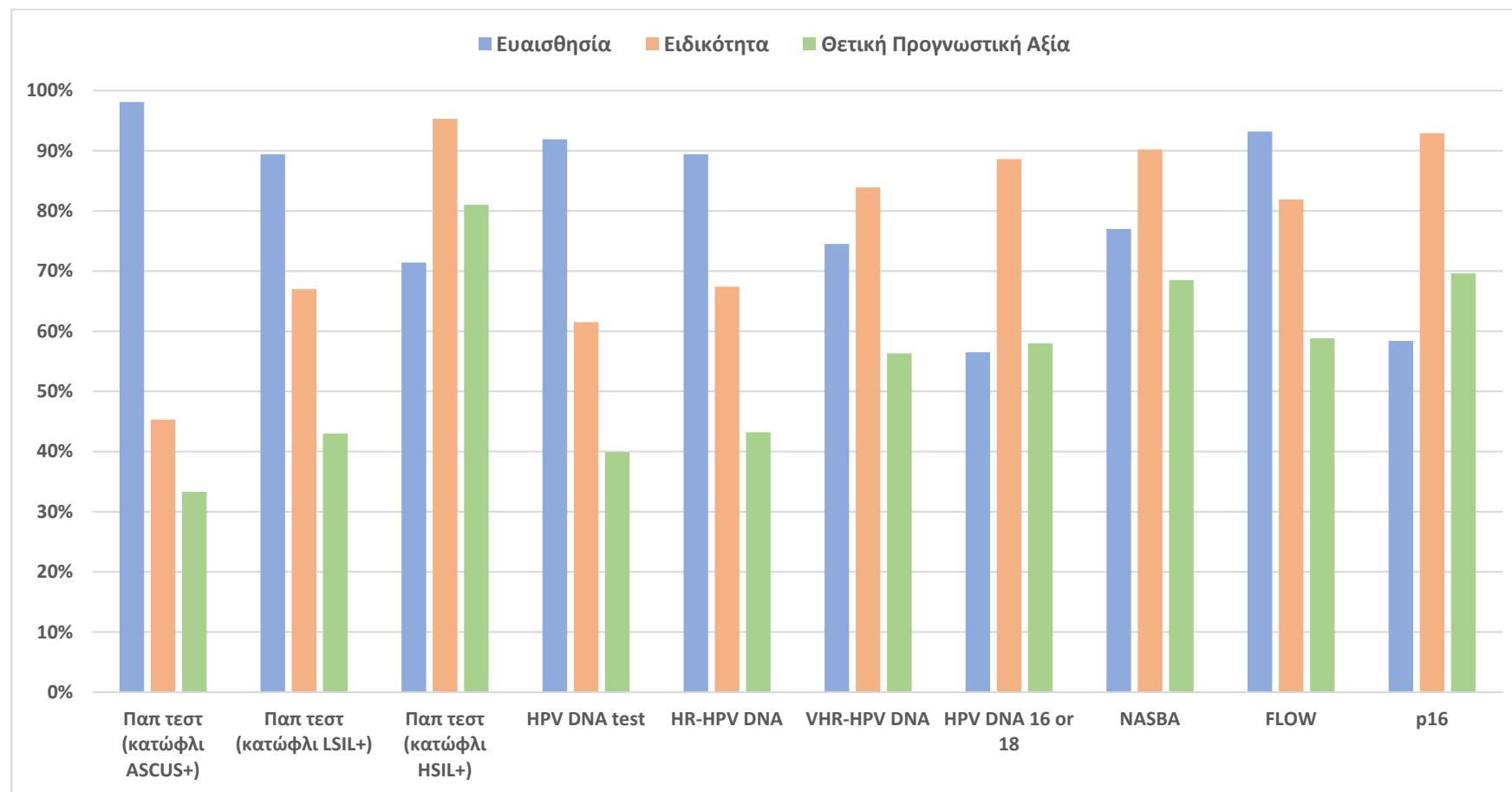
Τονίζεται ξανά πως τα συγκεκριμένα μέτρα απόδοσης αφορούν στην ανίχνευση CIN2+ στον υπό μελέτη πληθυσμό (740 περιστατικά, Πίνακας 5.1), ο οποίος αφορά πληθυσμό παραπομπής σε κολποσκόπηση. Αυτός είναι και ο λόγος που το Παπ τεστ παρουσιάζει τόσο υψηλή ευαισθησία.

Διαπιστώνουμε λοιπόν πως κάθε μια δοκιμασία παρουσιάζει τα δικά της πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα σε σχέση με τις υπόλοιπες, καμία όμως δεν υπερτερεί ξεκάθαρα. Το γεγονός δε πως δεν υπάρχει διαθέσιμο ένα καθολικό μέτρο αξιολόγησης (όπως αναλύθηκε ανωτέρω), δεν επιτρέπει να εξάγουμε σαφή συμπεράσματα από τα παρακάτω αποτελέσματα για το ποια μέθοδος είναι συνολικά καλύτερη σε σχέση με τις υπόλοιπες (ή ακόμα και να κάνουμε απευθείας συγκρίσεις μεταξύ τους). Τα ζητήματα αυτά αναδεικνύουν τη σημασία του προβλήματος που καλούμαστε να αντιμετωπίσουμε.

**Πίνακας 5.5** Διαγνωστική απόδοση ιατρικών εξετάσεων και βιοδεικτών για την ανίχνευση CIN2+ στον υπό μελέτη πληθυσμό

	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)	PPV (%)	NPV (%)	Youden's index
Παπ τεστ (κατώφλι ASCUS+)	98.1	45.3	33.3	98.9	0.43
Παπ τεστ (κατώφλι LSIL+)	89.4	67.0	43.0	96.0	0.56
Παπ τεστ (κατώφλι HSIL+)	71.4	95.3	81.0	92.3	0.67
HPV DNA test	91.9	61.5	39.9	96.5	0.53
HR-HPV DNA	89.4	67.4	43.3	95.8	0.57
VHR-HPV DNA	74.5	83.9	56.3	92.2	0.59
HPV DNA 16 or 18	56.5	88.6	58.0	88.0	0.45
HPV E6/E7 mRNA NASBA test (NASBA)	77.0	90.2	68.5	93.4	0.67
HR-HPV E6/E7 mRNA Flow-FISH test (FLOW)	93.2	81.9	58.8	97.7	0.75
p16	58.4	92.9	69.6	88.9	0.51

Μέτρα απόδοσης ανίχνευσης CIN2+ στον υπό μελέτη πληθυσμό (πληθυσμός παραπομπής σε κολποσκόπηση, 740 περιστατικά, Πίνακας 5.1)



**Γράφημα 5.8** Ευαισθησία, Ειδικότητα και Θετική Προγνωστική Αξία (PPV) των διαφόρων δοκιμασιών και δεικτών για την ανίχνευση CIN2+ στον υπό μελέτη πληθυσμό (πληθυσμός παραπομπής σε κολποσκόπηση, 740 περιστατικά, Πίνακας 5.1)

Όπως αναφέρθηκε ανωτέρω, και παρουσιάστηκε εκτενώς στο Κεφάλαιο 3, οι προσπάθειες που έχουν γίνει για τον συνδυασμό των διαφόρων εξετάσεων δεν έχουν οδηγήσει μέχρι στιγμής στα επιθυμητά αποτελέσματα, καθώς η αύξηση της ευαισθησίας οδηγεί σε μείωση της ειδικότητας ή το αντίθετο. Προκειμένου ναδειχθεί ότι το γεγονός αυτό ισχύει και στα διαθέσιμα δεδομένα, συνδυάστηκαν οι επιμέρους εξετάσεις χρησιμοποιώντας δύο συνδυαστικές προσεγγίσεις που ακολουθούνται σήμερα στη διεθνή βιβλιογραφία και υπολογίστηκαν τα μέτρα απόδοσης των συνδυασμών των επιμέρους εξετάσεων.

Πιο συγκεκριμένα, δύο διαφορετικές συνδυαστικές προσεγγίσεις λήφθηκαν υπόψη, η προσέγγιση του «λογικού OR» και η προσέγγιση του «λογικού AND». Κατά την πρώτη προσέγγιση (“OR”), μια γυναίκα θεωρείται ότι έχει θετικό αποτέλεσμα εξετάσεων όταν οποιοδήποτε από τα συνδυαζόμενα τεστ είναι θετικό. Κατά τη δεύτερη προσέγγιση (“AND”), μια γυναίκα θεωρείται ότι έχει θετικό αποτέλεσμα εξετάσεων, μόνο όταν όλα τα εφαρμοζόμενα τεστ είναι θετικά. Οι πίνακες που ακολουθούν παρουσιάζουν την απόδοση διάφορων συνδυασμών για τον εντοπισμό CIN2+ στον υπό μελέτη πληθυσμό.

Από τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής φαίνεται χαρακτηριστικά πως ο συνδυασμός των επιμέρους εξετάσεων με την προσέγγιση “OR” οδηγεί σε αύξηση της ευαισθησίας με ωστόσο ταυτόχρονη μείωση της ειδικότητας, ενώ η χρήση της προσέγγισης “AND” οδηγεί στο αντίθετο αποτέλεσμα, δηλαδή της αύξηση της ειδικότητας με ταυτόχρονη μείωση της ευαισθησίας. Είναι χαρακτηριστικό πως κανένας συνδυασμός δεν οδήγησε σε ταυτόχρονη αύξηση της ειδικότητας και της ευαισθησίας. Αξίζει ωστόσο να σημειωθεί πως ορισμένοι εκ των παρακάτω συνδυασμών οδήγησαν σε ελαφρώς αυξημένο Youden’s index (με καλύτερα αποτελέσματα να δίνει ο συνδυασμός «Παπ τεστ ASCUS+ and FLOW»), γεγονός που υποδεικνύει πως οι επιμέρους εξετάσεις έχουν την προοπτική να συνδυαστούν αποτελεσματικά οδηγώντας σε αυξημένη απόδοση.

**Πίνακας 5.6** Απόδοση συνδυασμού “OR” δύο δοκιμασιών για τον εντοπισμό CIN2+

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



**Πίνακας 5.7** Απόδοση συνδυασμού “OR” τριών ή παραπάνω δοκιμασιών για τον εντοπισμό CIN2+

Συνδυασμός	Κατώφλι Παπ τεστ	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)	PPV (%)	NPV (%)	Youden's index
Παπ τεστ or HPV DNA or NASBA	ASCUS+	99.4	36.6	30.4	99.5	0.36
Παπ τεστ or HPV DNA or NASBA	LSIL+	96.3	51.1	35.4	98.0	0.47
Παπ τεστ or HPV DNA or NASBA	HSIL+	96.3	59.1	39.5	98.3	0.55
Παπ τεστ or HPV DNA or FLOW	ASCUS+	100	35.1	30.0	100	0.35
Παπ τεστ or HPV DNA or FLOW	LSIL+	98.1	48.9	34.8	99.0	0.47
Παπ τεστ or HPV DNA or FLOW	HSIL+	98.1	56.0	38.3	99.1	0.54
Παπ τεστ or HPV DNA or p16	ASCUS+	99.4	37.5	30.7	99.5	0.37
Παπ τεστ or HPV DNA or p16	LSIL+	96.3	51.3	35.5	98.0	0.48
Παπ τεστ or HPV DNA or p16	HSIL+	96.3	58.9	39.4	98.3	0.55
Παπ τεστ or HPV DNA or NASBA or FLOW	ASCUS+	100	34.9	29.9	100	0.35
Παπ τεστ or HPV DNA or NASBA or FLOW	LSIL+	98.1	48.7	34.7	98.9	0.47
Παπ τεστ or HPV DNA or NASBA or FLOW	HSIL+	98.1	55.4	38.0	99.1	0.54
Παπ τεστ or HPV DNA or NASBA or FLOW or p16	ASCUS+	100	34.9	29.9	100	0.35
Παπ τεστ or HPV DNA or NASBA or FLOW or p16	LSIL+	98.1	48.0	34.4	98.9	0.46
Παπ τεστ or HPV DNA or NASBA or FLOW or p16	HSIL+	98.1	54.4	37.4	99.1	0.53
HPV DNA or NASBA or FLOW		98.1	56.1	38.3	99.1	0.54
HPV DNA or NASBA or p16		93.8	58.5	38.6	97.1	0.52
HPV DNA or NASBA or FLOW or p16		98.1	54.7	37.6	99.1	0.53
NASBA or FLOW or p16		98.1	76.7	53.9	99.3	0.75

**Πίνακας 5.8** Απόδοση συνδυασμού “AND” δύο δοκιμασιών για τον εντοπισμό CIN2+

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

**Πίνακας 5.9** Απόδοση συνδυασμού “AND” τριών ή παραπάνω δοκιμασιών για τον εντοπισμό CIN2+

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

HPV DNA and NASBA and FLOW and p16	45.3	98.8	91.3	86.7	0.44
NASBA and FLOW and p16	47.2	98.8	91.6	87.1	0.46

# 6

## **Αξιολόγηση και Κατάταξη των Δοκιμασιών με χρήση Αλγορίθμου Συλλογικής Κατάταξης Χαρακτηριστικών**

Όπως αναλύθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο (Ενότητα 5.3), δεν είναι δυνατή η συνολική συγκριτική αξιολόγηση των υπό μελέτη δοκιμασιών χρησιμοποιώντας μόνο τα μέτρα απόδοσης τους. Τα τεστ με υψηλή ευαισθησία παρουσιάζουν χαμηλή ειδικότητα, ενώ αυτά με υψηλή ειδικότητα παρουσιάζουν χαμηλή ευαισθησία. Επιπλέον, το γεγονός ότι για το συγκεκριμένο πρόβλημα δεν υπάρχει ένα καθολικό μέτρο αξιολόγησης, δεν επιτρέπει να προβούμε σε άμεσες συγκρίσεις της συνολικής απόδοσης των τεχνικών. Η εξέταση με την πιο «ισορροπημένη» απόδοση συνολικά είναι το Παπ τεστ με κατώφλι HSIL+. Ωστόσο, πρέπει να τονιστεί πως ούτως ή άλλως τα περιστατικά με κυτταρολογία HSIL+ θα παραπεμφθούν για κολποσκόπηση. Το ενδιαφέρον εντοπίζεται στα περιστατικά με κυτταρολογία ASCUS ή LSIL, όπου το Παπ τεστ εμφανίζει μεν υψηλή ευαισθησία, αλλά ταυτόχρονα εμφανίζει χαμηλή ειδικότητα και θετική προγνωστική αξία.

Η μεταβλητότητα των επιμέρους μέτρων απόδοσης των υπό μελέτη δοκιμασιών έχει ως αποτέλεσμα τη δυσκολία της άμεσης σύγκρισης των τελευταίων. Όπως παρουσιάστηκε και στο Κεφάλαιο 3, έχουν παρουσιαστεί πάρα πολλές μελέτες που στοχεύουν στη σύγκριση των διαθέσιμων δοκιμασιών για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Οι μελέτες αυτές στοχεύουν να διευκρινίσουν το ρόλο κάθε εξέτασης συγκρίνοντας την ευαισθησία, την ειδικότητα και τη θετική προγνωστική αξία των υπό μελέτη εξετάσεων στην ανίχνευση CIN2+. Το πρόβλημα το οποίο εντοπίζεται από την ανάλυση των μελετών αυτών είναι πως ανάλογα με το σημείο εστίασης της κάθε μελέτης, παρουσιάζονται μόνο τα θετικά σημεία των υπό μελέτη τεστ, ήτοι η υψηλή ευαισθησία, ή η υψηλή ειδικότητα ή η υψηλή θετική προγνωστική αξία ενός τεστ σε σύγκριση με τα υπόλοιπα. Επιπλέον, όπως παρουσιάστηκε στο Κεφάλαιο 3, σχεδόν το σύνολο των σχετικών μελετών κάνει συγκρίσεις μόνο μεταξύ δύο τεστ, ενώ πολύ λίγες μελέτες έχουν παρουσιαστεί μέχρι σήμερα που να συγκρίνουν παραπάνω από δύο τεστ (βλ. Κεφάλαιο 3, ενότητα 3.8.6). Επιπροσθέτως, οι μελέτες που συγκρίνουν δύο τεστ μεταξύ τους, συγκρίνουν σχεδόν πάντα το Παπ τεστ με ένα επιβοηθητικό τεστ (HPV DNA ή HPV mRNA ή κάποιον βιοδείκτη), ενώ μόνο οι μελέτες Predictors (βλ. Κεφάλαιο 3, ενότητα 3.8.6) συγκρίνουν την απόδοση πολλών διαφορετικών νέων επιβοηθητικών δοκιμασιών.

Καθώς όλα τα μέτρα απόδοσης είναι εξίσου σημαντικά, τίθεται το ερώτημα της συνολικής και άμεσης σύγκρισης των εξετάσεων. Μπορεί μια εξέταση να παρουσιάζει υψηλότερη ευαισθησία σε σύγκριση με μια άλλη, ωστόσο τίθεται το ερώτημα: είναι καλύτερη αυτή εάν παρουσιάζει χαμηλότερη ειδικότητα; Το ίδιο ισχύει και για το ανάστροφο ερώτημα της υψηλής ειδικότητας και χαμηλής ευαισθησίας. Οι μελέτες που έχουν παρουσιαστεί μέχρι σήμερα δεν απαντούν ευθέως στα ερωτήματα αυτά. Απεναντίας, εστιάζουν σε επιμέρους προβλήματα και στα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των τεστ. Επιπροσθέτως, καθώς οι μελέτες που συγκρίνουν το Παπ τεστ με ένα επιβοηθητικό τεστ χρησιμοποιούν διαφορετικούς πληθυσμούς, δε δύναται τα αποτελέσματά τους να χρησιμοποιηθούν για τη σύγκριση διαφορετικών επιβοηθητικών εξετάσεων. Και αν και γνωρίζουμε ότι η καλύτερη εξέταση παραμένει η κυτταρολογία, δεν γνωρίζουμε ακόμα και σήμερα ποια είναι η κατάταξη των επιβοηθητικών εξετάσεων ως προς τη συνολική απόδοσή τους. Επιπλέον, οι λίγες μελέτες που συγκρίνουν πολλά διαφορετικά επιβοηθητικά τεστ (βλ. Κεφάλαιο 3, ενότητα 3.8.6) περιορίζονται στην παρουσίαση των επιμέρους μέτρων απόδοσης, χωρίς να προχωρούν στην άμεση σύγκριση της συνολικής απόδοσης.

Τα ανωτέρω έχουν ως αποτέλεσμα πως ακόμα και σήμερα δεν υπάρχει μια συγκριτική κατάταξη των επιμέρους δοκιμασιών ως προς την ανίχνευση CIN2+ βλαβών. Ως εκ τούτου, ακόμα και σήμερα, ο ρόλος των επικουρικών δοκιμασιών (HPV DNA, HPV mRNA, βιοδείκτες κτλ.), παραμένει ασαφής. Αν και η αξία και η χρησιμότητά τους έχει αποδειχθεί, παραμένει θολός ο ρόλος που πρέπει να έχει κάθε εξέταση στην πρόληψη και διάγνωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Σε αυτό το θολό τοπίο συμβάλει και το γεγονός ότι για

το συγκεκριμένο θέμα έχουν δημοσιευθεί, και συνεχίζουν να δημοσιεύονται, πάρα πολλές μελέτες με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Είναι χαρακτηριστικό πως μόνο για το HPV DNA testing έχουν δημοσιευθεί μέχρι σήμερα στο PubMed 3473 μελέτες, οι περισσότερες εκ των οποίων δημοσιεύθηκαν μόλις την τελευταία πενταετία (2011-2016).

Στα ανωτέρω ερωτήματα ερχόμαστε να απαντήσουμε με την υλοποίηση ενός αλγορίθμου Συλλογικής Κατάταξης Χαρακτηριστικών (Ensemble Feature Ranking), ο οποίος χρησιμοποιείται τόσο για την άμεση σύγκριση των υπό μελέτη εξετάσεων όσο και για την άμεση σύγκριση των επιμέρους τύπων του ιού HPV. Οι υπό μελέτη εξετάσεις συγκρίνονται για τη συνολική τους αποτελεσματικότητα στην ανίχνευση CIN2+ βλαβών, ενώ οι επιμέρους τύποι του ιού HPV για τη συσχέτιση τους με CIN2+ βλάβες. Τονίζεται πως ο χρησιμοποιούμενος πληθυσμός αφορά πληθυσμό γυναικών που έχουν παραπεμφθεί για κολποσκόπηση, επομένως τα αποτελέσματα της σύγκρισης των δοκιμασιών αφορούν κυρίως την αξία των εξετάσεων στη διαλογή (triage).

## 6.1 Επιλογή Χαρακτηριστικών

Το πρόβλημα της Επιλογής Χαρακτηριστικών (Feature Selection, FS) στην ταξινόμηση προτύπων αποτελεί μέρος του γενικότερου προβλήματος της Αναγνώρισης Προτύπων και μπορεί σε ένα ευρύτερο πλαίσιο να οριστεί ως εξής: Μέσα από ένα σύνολο  $N$  χαρακτηριστικών να βρεθεί εκείνο το υποσύνολο των  $l$  χαρακτηριστικών που συνεισφέρουν τα μέγιστα στην απόδοση ενός υπό κατασκευή μοντέλου. Η διαδικασία της επιλογής χαρακτηριστικών αποσκοπεί στη δημιουργία ενός υποσυνόλου χαρακτηριστικών από το σύνολο των διαθέσιμων χαρακτηριστικών του προβλήματος, το οποίο θα χρησιμοποιηθεί τελικά για την κατασκευή ενός μοντέλου. Η χρήση μόνο των πιο σημαντικών χαρακτηριστικών είναι πολλές φορές μεγάλης αξίας για την κατασκευή ενός μοντέλου, καθώς έτσι μειώνεται η πολυπλοκότητα, μειώνεται ο χρόνος επεξεργασίας των δεδομένων και κυρίως αποτρέπεται το φαινόμενο της υπερπροσαρμογής (overfitting) (Theodoridis & Koutroumbas, 2009, Chapter 5).

Το ερώτημα που θέτει η διαδικασία επιλογής χαρακτηριστικών είναι το εξής: δοσμένου ενός αριθμού χαρακτηριστικών, πως μπορεί κανείς να επιλέξει τα πιο σημαντικά από αυτά, έτσι ώστε να μειώσει τον αριθμό τους και παράλληλα να διατηρήσει όσο το δυνατό περισσότερη χρήσιμη πληροφορία. Το πρόβλημα είναι διττό: από τη μια τα χαρακτηριστικά με την περισσότερη πληροφορία πρέπει να βρεθούν και να χρησιμοποιηθούν και από την άλλη τα άσχετα χαρακτηριστικά ή χαρακτηριστικά που μοιράζονται τις ίδιες πληροφορίες (περιττά) πρέπει να αποφευχθούν. Η χρήση άσχετων ή περιττών χαρακτηριστικών αυξάνει τη διαστασιμότητα του χώρου χαρακτηριστικών και κατ' επέκταση και την πολυπλοκότητα του προβλήματος, χωρίς να προσφέρει κάποιο κέρδος στην απόδοση. Ακόμα χειρότερα, η αύξηση της διαστασιμότητας του χώρου χαρακτηριστικών πολλές φορές οδηγεί σε μείωση

της απόδοσης, ένα φαινόμενο το οποίο είναι γνωστό ως η κατάρα της διαστασιμότητας (Theodoridis & Koutroumbas, 2009, Chapter 5). Ωστόσο, πρέπει να αναφερθεί πως συχνά χαρακτηριστικά που αποδίδουν χαμηλά ξεχωριστά, συνδυασμένα με άλλα δίνουν πολύ καλά αποτελέσματα.

Ο στόχος λοιπόν της επιλογής χαρακτηριστικών είναι να καθορίσει το ελάχιστο, αλλά επαρκές υποσύνολο χαρακτηριστικών που θα καταλήξει σε σχεδόν την ίδια πιθανοτική κατανομή των κλάσεων με αυτή που θα πρόκυπτε αν χρησιμοποιούνταν όλα τα χαρακτηριστικά. Το πρόβλημα είναι αρκετά πολύπλοκο καθώς ιδανικά θα έπρεπε να σχηματισθούν όλοι οι πιθανοί συνδυασμοί υποσυνόλων  $l$  χαρακτηριστικών από τα  $N$  χαρακτηριστικά που υπάρχουν αρχικά διαθέσιμα και ακολούθως να αξιολογηθεί το κάθε ένα υποσύνολο από αυτά ξεχωριστά, με στόχο την επιλογή του καλύτερου υποσυνόλου χαρακτηριστικών. Σε προβλήματα με πολλά χαρακτηριστικά, η αξιολόγηση όλων των δυνατών συνδυασμών δεν είναι εφικτή λόγω του τεράστιου πλήθους των συνδυασμών που υπάρχουν. Επειδή η εξαντλητική αναζήτηση όλων των υποψήφιων υποσυνόλων, παρόλο που θα έδινε το βέλτιστο αποτέλεσμα, είναι υπολογιστικά απαγορευτική, χρησιμοποιούνται ντετερμινιστικές ή στοχαστικές μέθοδοι αναζήτησης, όπως π.χ. ευριστικές, για την αποφυγή της εξαντλητικής αναζήτησης. Ως εκ τούτου, το πρόβλημα της επιλογής χαρακτηριστικών μπορεί να θεωρηθεί ως ένα πρόβλημα αναζήτησης, όπου κάθε κατάσταση στο χώρο αναζήτησης αντιπροσωπεύει ένα υποψήφιο υποσύνολο χαρακτηριστικών.

Η εύρεση και επιλογή των βέλτιστων χαρακτηριστικών/υποσυνόλου χαρακτηριστικών σε προβλήματα ταξινόμησης στα οποία τα δεδομένα αντιπροσωπεύονται από πλήθος χαρακτηριστικών είναι ιδιαίτερης σημασίας καθώς οδηγεί: α) στη βελτίωση της απόδοσης μέσω της αποφυγής της κατάρας της διαστασιμότητας, β) στη βελτίωση της γενίκευσης του μοντέλου μέσω της αποφυγής της υπερπροσαρμογής, γ) στη μείωση της πολυπλοκότητας του μοντέλου, και δ) στη μείωση του υπολογιστικού κόστους.

Λόγω της σημασίας αυτής, η επιλογή χαρακτηριστικών αποτελεί ιδιαίτερα σημαντικό κομμάτι της παρούσας διατριβής, τόσο στο παρόν κεφάλαιο, όσο και στα υπόλοιπα που ακολουθούν.

Πέρα από τα ανωτέρω πλεονεκτήματα, η διάκριση των πιο σημαντικών χαρακτηριστικών ως προς το αποτέλεσμα μιας διαδικασίας, είναι πιθανό να οδηγήσει στην καλύτερη διαίσθηση για το πραγματικό πρόβλημα, δίνοντας έτσι τη δυνατότητα στους ειδικούς του τομέα να το αντιμετωπίσουν πιο αποτελεσματικά. Το πλεονέκτημα αυτό είναι ιδιαίτερα χρήσιμο σε προβλήματα βιοπληροφορικής, όπου για παράδειγμα δίνεται η δυνατότητα να αναγνωριστούν γονίδια που σχετίζονται με διάφορες νόσους. Το πλεονέκτημα αυτό της επιλογής χαρακτηριστικών χρησιμοποιείται στη συνέχεια για την κατάταξη των υπό μελέτη εξετάσεων και των τύπων του ιού HPV.



## 6.2 Τεχνικές Επιλογής Χαρακτηριστικών

Οι τεχνικές επιλογής χαρακτηριστικών μπορούν να χωριστούν σε δύο βασικές κατηγορίες: στις τεχνικές κατάταξης χαρακτηριστικών (Feature Ranking, FR) και στις τεχνικές επιλογής υποσυνόλων χαρακτηριστικών (Feature Subset Selection, FSS) (Theodoridis & Koutroumbas, 2009, Chapter 5).

Στις τεχνικές κατάταξης χαρακτηριστικών (Theodoridis & Koutroumbas, 2009, Chapter 5), κάθε χαρακτηριστικό αξιολογείται ξεχωριστά ως προς τη σχέση του με τις κλάσεις του προβλήματος. Ακολούθως, τα χαρακτηριστικά κατατάσσονται και τα καλύτερα από αυτά επιλέγονται να σχηματίσουν το υποσύνολο χαρακτηριστικών το οποίο θα χρησιμοποιηθεί για την κατασκευή του μοντέλου. Στις τεχνικές αυτές, η επιλογή των χαρακτηριστικών λαμβάνει χώρα ανεξάρτητα από τον αλγόριθμο εκπαίδευσης του ταξινομητή, για τον λόγο αυτό ονομάζονται επίσης τεχνικές φιλτραρίσματος (filtering).

Κατά τη διαδικασία κατάταξης χαρακτηριστικών, υιοθετείται ένα μέτρο (κριτήριο) αξιολόγησης  $C(k)$  το οποίο υπολογίζεται για καθένα από τα χαρακτηριστικά ( $k=1,2,\dots,m$ ) ξεχωριστά. Στη συνέχεια τα χαρακτηριστικά κατατάσσονται σε φθίνουσα σειρά σύμφωνα με την αντίστοιχη τιμή του μέτρου  $C(k)$  και τα  $l$  χαρακτηριστικά με τις καλύτερες τιμές επιλέγονται να δημιουργήσουν το βέλτιστο υποσύνολο χαρακτηριστικών. Τα πιο συνήθη μέτρα που χρησιμοποιούνται ως κριτήρια αξιολόγησης στις μεθόδους φιλτραρίσματος σε προβλήματα ταξινόμησης είναι μέτρα απόστασης ή διαχωρισιμότητας των κλάσεων, μέτρα συσχέτισης και μέτρα της θεωρίας της πληροφορίας. Τα κριτήρια διαχωρισιμότητας των κλάσεων προσφέρουν ένα μέτρο της δυνατότητας κάθε ενός χαρακτηριστικού ξεχωριστά να διακρίνει τα πρότυπα των κλάσεων. Τα κριτήρια συσχέτισης προσφέρουν ένα μέτρο της συσχέτισης κάθε ενός χαρακτηριστικού με το υπό μελέτη πρόβλημα. Τέλος, τα μέτρα της θεωρίας της πληροφορίας μετρούν την ποσότητα και την ποιότητα της πληροφορίας που φέρει κάθε ένα χαρακτηριστικό σε σχέση με το υπό μελέτη πρόβλημα.

Οι τεχνικές επιλογής υποσυνόλων χαρακτηριστικών (FSS) (Theodoridis & Koutroumbas, 2009, Chapter 5), αναζητούν το βέλτιστο υποσύνολο χαρακτηριστικών ως προς την απόδοσή του στην ταξινόμηση. Οι τεχνικές αυτές, «περιτυλίγονται» γύρω από τον αλγόριθμο εκμάθησης που χρησιμοποιείται, έτσι ώστε να αξιολογηθούν τα υποψήφια υποσύνολα χαρακτηριστικών σύμφωνα με την απόδοση ταξινόμησής τους. Για τον λόγο αυτό, οι τεχνικές αυτές είναι γνωστές ως τεχνικές περιτυλίγματος (wrappers) (Kohavi & John, 1997). Οι μέθοδοι περιτυλίγματος χρησιμοποιούν τον ίδιο τον ταξινομητή για να αξιολογήσουν το κάθε υποσύνολο χαρακτηριστικών για την επιλογή του καλύτερου διανύσματος χαρακτηριστικών: κάθε υποσύνολο χαρακτηριστικών χρησιμοποιείται ως διάνυσμα εισόδου για την εκπαίδευση και τη δοκιμή ενός συγκεκριμένου ταξινομητή και ακολούθως εκτιμάται το σφάλμα ταξινόμησής του. Το υποσύνολο με το μικρότερο σφάλμα ταξινόμησης επιλέγεται ως το καλύτερο. Επομένως, η μέθοδος αυτή είναι εξαρτώμενη από

τον ταξινομητή και πραγματοποιείται για ένα συγκεκριμένο ταξινομητή μόνο. Οι αλγόριθμοι περιτυλίγματος αναφέρονται και ως αλγόριθμοι επιλογής υποσυνόλου (subset selection algorithms) επειδή εξετάζουν υποσύνολα χαρακτηριστικών και όχι κάθε χαρακτηριστικό ξεχωριστά. Στις μεθόδους περιτυλίγματος εξαιτίας των πολλών υπονήφιων υποσυνόλων χαρακτηριστικών χρησιμοποιούνται ευριστικές μέθοδοι για την εύρεση του βέλτιστου υποσυνόλου. Αυτοί οι αλγόριθμοι πλεονεκτούν σε σχέση με τους αλγόριθμους κατάταξης χαρακτηριστικών επειδή εκτός από τη σχέση των χαρακτηριστικών με τις κλάσεις του προβλήματος λαμβάνεται υπόψη και η συσχέτιση ανάμεσα στα ίδια τα χαρακτηριστικά. Η αδυναμία αυτών των τεχνικών έγκειται στο μεγάλο υπολογιστικό κόστος που απαιτείται για την αναζήτηση στους διάφορους συνδυασμούς χαρακτηριστικών που απαρτίζουν τα υποσύνολα.

Το βασικό πλεονέκτημα των μεθόδων φιλτραρίσματος έναντι των μεθόδων περιτυλίγματος είναι ότι διακρίνονται από απλότητα και έχουν χαμηλότερο υπολογιστικό κόστος και πολυπλοκότητα. Ιδιαίτερα στην περίπτωση δεδομένων υψηλών διαστάσεων, οι μέθοδοι περιτυλίγματος έχουν πολύ πιο υψηλό υπολογιστικό κόστος καθώς κάθε συνδυασμός χαρακτηριστικών πρέπει να αξιολογηθεί από τον ταξινομητή. Αντίθετα το φιλτράρισμα εκτελείται μόνο μία φορά και με το αποτέλεσμα μπορούν να δοκιμαστούν διάφοροι ταξινομητές. Οι μέθοδοι φιλτραρίσματος είναι εμπειρικά επιτυχείς αλγόριθμοι αφού ικανοποιούν το βασικό τους στόχο, την απομάκρυνση των άσχετων χαρακτηριστικών. Επιπλέον, οι μέθοδοι φιλτραρίσματος έχουν καλύτερες ιδιότητες γενίκευσης επειδή δεν εξαρτώνται από οποιοδήποτε αλγόριθμο εκμάθησης σε αντίθεση με τις μεθόδους περιτυλίγματος που έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα υπερπροσαρμογής (overfitting). Ωστόσο, για τον ίδιο ακριβώς λόγο το κύριο μειονέκτημα των μεθόδων φιλτραρίσματος είναι ότι αγνοούν την αλληλεπίδραση με τον ταξινομητή: ο καλύτερος συνδυασμός χαρακτηριστικών μπορεί να μην είναι ανεξάρτητος από τις επαγωγικές και αναπαραστατικές προτιμήσεις του αλγορίθμου μάθησης που θα χρησιμοποιηθεί για την κατασκευή του ταξινομητή. Αντιθέτως, οι μέθοδοι περιτυλίγματος έχουν καλύτερη απόδοση επειδή η FS βελτιστοποιείται ειδικά για τον επιλεγμένο ταξινομητή και κατά συνέπεια μπορούν να βρουν ένα μικρό υποσύνολο χαρακτηριστικών με μεγάλη ακρίβεια (Kohavi & John, 1997).

Στο παρόν κεφάλαιο χρησιμοποιούνται τεχνικές κατάταξης χαρακτηριστικών (τεχνικές φιλτραρίσματος) προκειμένου να αξιολογηθούν και καταταχθούν οι υπό μελέτη δοκιμασίες ως προς την αποτελεσματικότητά τους στην ανίχνευση CIN2+ αλλοιώσεων, καθώς και διάφοροι τύποι του ιού HPV ως προς τη συσχέτιση τους με CIN2+.

Στο Κεφάλαιο 10 υιοθετείται ένα πλαίσιο περιτυλίγματος μέσω γενετικών αλγορίθμων για την ταυτόχρονη εύρεση του βέλτιστου ταξινομητή και του βέλτιστου υποσυνόλου χαρακτηριστικών.

### 6.3 Πλαίσιο Συλλογικής Κατάταξης Χαρακτηριστικών

Όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω, οι τεχνικές επιλογής χαρακτηριστικών τύπου φιλτραρίσματος χρησιμοποιούν διάφορα στατιστικά μέτρα και μέτρα θεωρίας της πληροφορίας προκειμένου να αξιολογήσουν τα χαρακτηριστικά και εν συνεχεία να τα κατατάξουν. Ως εκ τούτου, οι τεχνικές αυτές μπορούν επιπροσθέτως να χρησιμοποιηθούν τόσο για την αξιολόγηση της σημαντικότητας συγκεκριμένων χαρακτηριστικών όσο και για τη σύγκριση μεταξύ τους.

Ένα πρόβλημα το οποίο υπάρχει με τις τεχνικές κατάταξης χαρακτηριστικών είναι το γεγονός πως κάθε μια από αυτές εξάγει διαφορετικές λίστες κατάταξης, και επομένως διαφορετικά υποσύνολα χαρακτηριστικών, καθώς κάθε τεχνική αξιολογεί τα χαρακτηριστικά χρησιμοποιώντας διαφορετικά μέτρα αξιολόγησης. Επιπροσθέτως, αν και έχουν προταθεί ορισμένες μέθοδοι οι οποίες θεωρούνται καλύτερες σε σχέση με τις υπόλοιπες, με τις πιο σημαντικές από αυτές να είναι η τεχνική ελάχιστου πλεονασμού και μέγιστης σχετικότητας mRMR (minimum redundancy maximum relevance) (Ding & Peng, 2005) και ο αλγόριθμος ReliefF (Robnik-Šikonja & Kononenko, 2003), εν τούτοις ακόμα και σήμερα δεν υπάρχει μια συνολικά βέλτιστη τεχνική φιλτραρίσματος. Ανάλογα με τα δεδομένα του προβλήματος, κάποιες τεχνικές προσφέρουν καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με τις υπόλοιπες. Για τον λόγο αυτό, συνήθως, δοκιμάζονται διάφορες τεχνικές και συγκρίνονται τα αποτελέσματα τους χρησιμοποιώντας ένα σύνολο ελέγχου. Βέλτιστη για το συγκεκριμένο πρόβλημα θεωρείται η τεχνική η οποία προσφέρει το υποσύνολο χαρακτηριστικών το οποίο οδηγεί στην καλύτερη απόδοση του μοντέλου κατά τη δοκιμή στο σύνολο ελέγχου.

Όταν το πρόβλημα αφορά στο βασικό στόχο, δηλαδή στη δημιουργία ενός βέλτιστου υποσυνόλου χαρακτηριστικών για την κατασκευή ενός μοντέλου, τότε ακολουθείται η προαναφερθείσα στρατηγική της δοκιμής διαφορών τεχνικών φιλτραρίσματος μέχρι να βρεθεί αυτή που ικανοποιεί τον σχεδιαστή του μοντέλου. Στην περίπτωση όμως που το πρόβλημα αφορά στη χρήση των λιστών κατάταξης που εξάγουν οι διάφορες μέθοδοι με σκοπό την αξιολόγηση και τη σύγκριση των χαρακτηριστικών, τίθεται ένα βασικό ερώτημα: ποια από τις λίστες αυτές είναι η εγκυρότερη; Σημειώνεται πως στην περίπτωση αυτή οι τεχνικές φιλτραρίσματος χρησιμοποιούνται αποκλειστικά για την εξαγωγή της κατάταξης των χαρακτηριστικών ως προς τη σημαντικότητα τους για το πρόβλημα και όχι για σκοπούς ταξινόμησης. Ως εκ τούτου, στην περίπτωση αυτή, δεν εισάγεται στο πρόβλημα κάποιο μοντέλο ταξινόμησης και επομένως οι μέθοδοι δεν μπορούν να συγκριθούν μεταξύ τους χρησιμοποιώντας έναν ταξινομητή και ένα σύνολο ελέγχου. Η χρήση οποιουδήποτε μοντέλου ταξινόμησης για το συγκεκριμένο πρόβλημα θα είχε ως αποτέλεσμα την εισαγωγή επαγωγικής μεροληψίας του ταξινομητή για τις τεχνικές με τις οποίες ο αλγόριθμος ταξινόμησης συνδυάζεται καλύτερα.

Για τους παραπάνω λόγους οι μέθοδοι φιλτραρίσματος χαρακτηριστικών δεν έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως για την αξιολόγηση και σύγκριση χαρακτηριστικών. Άλλωστε, για το σκοπό αυτό χρησιμοποιούνται τα κλασσικά μέτρα απόδοσης, όπως η ακρίβεια, η ειδικότητα και η ευαισθησία. Καθώς όμως υπάρχουν προβλήματα στα οποία τα κλασσικά μέτρα απόδοσης δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την άμεση σύγκριση χαρακτηριστικών (όπως συμβαίνει και στο υπό μελέτη πρόβλημα), τα τελευταία χρόνια έχουν δημοσιευθεί εργασίες που έχουν σκοπό την αξιολόγηση των εξαγόμενων λιστών κατάταξης και την εύρεση της εγκυρότερης σε σχέση με το πρόβλημα λίστας. Ορισμένες από τις εργασίες αυτές παρουσιάζουν μεθοδολογίες για την ανεξάρτητη και αμερόληπτη σύγκριση των λιστών κατάταξης που εξάγουν οι διάφορες τεχνικές φιλτραρίσματος. Πολύ πρόσφατα παρουσιάστηκε μια διαφορετική προσέγγιση: ο συνδυασμός των διαφορετικών αλγορίθμων κατάταξης χαρακτηριστικών μέσω συσσωμάτωσης των κατατάξεων (Prati, 2012). Εμπνευσμένος από τους αλγορίθμους συλλογικής μάθησης, ο R.C. Prati παρουσίασε έναν αλγόριθμο ο οποίος συσσωματώνει τις επιμέρους λίστες κατάταξης για να εξάγει μια μοναδική (τελική) λίστα η οποία είναι καλύτερη και περισσότερο εύρωστη σε σχέση με όλες τις επιμέρους λίστες. Όπως αποδεικνύεται στη σχετική μελέτη (Prati, 2012), η προσέγγιση αυτή οδηγεί σε βέλτιστα αποτελέσματα.

Το γενικό πλαίσιο της συλλογικής κατάταξης χαρακτηριστικών του R.C. Prati έχει ως ακολούθως (Prati, 2012):

1. Αρχικά εφαρμόζονται διάφορες τεχνικές κατάταξης χαρακτηριστικών και εξάγονται οι λίστες κατάταξης τους.
2. Οι λίστες κατάταξης συνδυάζονται στη συνέχεια εφαρμόζοντας τη μέθοδο ψηφοφορίας του Schulze με χρήση του ευριστικού συνόλου Schwartz, γνωστή και ως Διαδοχική Απόρριψη κατά Schwartz (Schwartz Sequential Dropping, SSD).
3. Η διαδοχική απόρριψη κατά Schwartz επιστρέφει μια ταξινομημένη λίστα από νικητές της ψηφοφορίας κατά Schulze, η οποία αποτελεί την τελική λίστα κατάταξης της προτεινόμενης μεθόδου.

Ο Prati χρησιμοποίησε 6 τεχνικές φιλτραρίσματος και 5 τεχνικές συνδυασμού αυτών, δημιουργώντας έτσι 11 λίστες κατάταξης. Στη συνέχεια αξιολόγησε τις λίστες αυτές χρησιμοποιώντας 3 διαφορετικούς αλγορίθμους ταξινόμησης, 39 διαφορετικά σύνολα δεδομένων και 3 διαφορετικά μέτρα απόδοσης, για να καταλήξει στο γεγονός πως η συσσωμάτωση των κατατάξεων με χρήση της τεχνικής SSD οδηγεί πάντα στην πιο εύρωστη κατάταξη των χαρακτηριστικών. Ως εκ τούτου, προτείνει το συγκεκριμένο πλαίσιο συλλογικής κατάταξης χαρακτηριστικών για τη δημιουργία μιας εύρωστης λίστας.

Βασιζόμενοι στην εργασία του R.C. Prati, υλοποιήθηκε ένα πλαίσιο συλλογικής κατάταξης χαρακτηριστικών για την αξιολόγηση και σύγκριση των 49 μεταβλητών του υπό μελέτη προβλήματος ως προς την αποτελεσματικότητα/σημαντικότητα τους στην ανίχνευση

και συσχέτιση CIN2+ βλαβών. Υιοθετήθηκαν 8 τεχνικές φιλτραρίσματος για τη μέτρηση: α) της δυνατότητας διαχωρισμού των κλάσεων (CIN1- και CIN2+), β) της συσχέτισης με CIN2+ βλάβες, και γ) της ποσότητας και ποιότητας της πληροφορίας που φέρουν οι μεταβλητές για την ανίχνευση CIN2+ βλαβών.

### 6.3.1 Τεχνικές Κατάταξης Χαρακτηριστικών Πλαισίου

Τα διαθέσιμα περιστατικά (βλ. Κεφάλαιο 5) χωρίστηκαν σε 2 κλάσεις (CIN1- και CIN2+) και αξιολογήθηκε ξεχωριστά κάθε μια από τις 49 μεταβλητές (χαρακτηριστικά) που χαρακτηρίζει κάθε περιστατικό (Πίνακας 5.3) εφαρμόζοντας τα ακόλουθα μέτρα και τους αλγορίθμους κατάταξης:

1. **Στατιστικό t-test:** Η πιο απλή τεχνική φιλτραρίσματος είναι η χρήση του στατιστικού ελέγχου υπόθεσης t-test για την αποτίμηση της διαχωριστικής ικανότητας κλάσεων του κάθε χαρακτηριστικού. Με χρήση του t-test καθορίζεται εάν οι κατανομές των τιμών ενός χαρακτηριστικού για δύο διαφορετικές κλάσεις είναι διακριτές. Η απόλυτη τιμή του στατιστικού t του t-test χρησιμοποιήθηκε ως μέτρο για την κατάταξη των 49 μεταβλητών (σε φθίνουσα σειρά).
2. **Στατιστικό  $\chi^2$  (Chi-Square)** (Prati, 2012): Ο έλεγχος  $\chi^2$  είναι ένα στατιστικό τεστ που χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό μίας στατιστικά σημαντικής σχέσης ανάμεσα σε μια μεταβλητή και στις κλάσεις. Σε αντίθεση με το t-test είναι ένας μη παραμετρικός στατιστικός έλεγχος και επομένως είναι καταλληλότερος για το πρόβλημα. Η τιμή του στατιστικού  $\chi^2$  κάθε ενός χαρακτηριστικού χρησιμοποιήθηκε για την κατάταξη τους (σε φθίνουσα σειρά).
3. **Κατάταξη χαρακτηριστικών με χρήση της καμπύλης ROC** (Theodoridis & Koutroumbas, 2009, Chapter 5): Σχεδιάζεται η καμπύλη ROC (βλ. Παράρτημα Α) κάθε μιας μεταβλητής σαν αυτή να ήταν ένα μοναδικό τεστ. Η περιοχή ανάμεσα στην καμπύλη ROC και την κλίση του τυχαίου ταξινομητή ονομάζεται περιοχή κάτω από την καμπύλη (Area Under Curve, AUC). Στην προκειμένη περίπτωση η περιοχή αυτή εκφράζει την αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των συναρτήσεων πυκνότητας πιθανότητας που περιγράφουν την κατανομή των δεδομένων ενός χαρακτηριστικού σε δύο κλάσεις. Ως εκ τούτου, η τιμή της AUC παρέχει ένα μέτρο της διαχωριστικής ικανότητας ενός χαρακτηριστικού μεταξύ των δύο κλάσεων. Οι 49 μεταβλητές κατατάσσονται με φθίνουσα σειρά με βάση την τιμή της AUC τους.

- 4. Κέρδος Πληροφορίας (Information Gain – IG):** Το κέρδος πληροφορίας είναι ένα μέτρο το οποίο χρησιμοποιείται ως κριτήριο διαχωρισμού στους κόμβους των δέντρων απόφασης, και πιο συγκεκριμένα στον αλγόριθμο ID3 (βλ. Παράρτημα Β). Το κέρδος πληροφορίας  $IG(S,A)$  αναπαριστά το κέρδος στην εντροπία της πληροφορίας (τη μείωση δηλαδή της εντροπίας) του συνόλου δεδομένων  $S$  εάν τα δεδομένα του συνόλου διαχωριστούν με βάση τις τιμές της μεταβλητής  $A$ . Η εντροπία  $E(S)$  αναπαριστά την ανομοιογένεια που υπάρχει σε ένα σύνολο δεδομένων  $S$  ως προς τις κλάσεις στις οποίες έχουν ομαδοποιηθεί τα δεδομένα. Επομένως, όσο μικρότερη είναι η εντροπία η οποία επιτυγχάνεται από τον διαχωρισμό των δεδομένων με βάση τη μεταβλητή  $A$ , τόσο καλύτερα η μεταβλητή αυτή διαχωρίζει τα δεδομένα στις σωστές κλάσεις. Το μέτρο αυτό παρέχει ένδειξη της αποτελεσματικότητας ενός χαρακτηριστικού να διαχωρίσει σωστά τα δεδομένα. Στην προκειμένη περίπτωση, η κατάταξη των χαρακτηριστικών λαμβάνει χώρα κατατάσσοντας τα χαρακτηριστικά σε φθίνουσα σειρά με βάση την τιμή του μέτρου IG.
- 5. Αναλογία Κέρδους Πληροφορίας (Gain Ratio – GR):** Το κέρδος πληροφορίας (IG) έχει το μειονέκτημα πως παρουσιάζει μεροληψία υπέρ των χαρακτηριστικών με μεγάλο πλήθος διακριτών τιμών (multi-valued features), ακόμη και εάν αυτά δεν παρέχουν περισσότερη πληροφορία. Προκειμένου να ξεπεραστεί η μεροληπτικότητα αυτή, έχει οριστεί το μέτρο της αναλογίας του κέρδους (GR), το οποίο αποτελεί παραλλαγή του IG και χρησιμοποιείται ως κριτήριο διαχωρισμού στον αλγόριθμο των δέντρων απόφασης C4.5 (βλ. Παράρτημα Β). Η αναλογία κέρδους μιας μεταβλητής  $A$  είναι η κανονικοποίηση του κέρδους πληροφορίας της μεταβλητής  $IG(S,A)$ , ως προς την εντροπία της μεταβλητής αυτής  $E(A)$ . Όπως και στην περίπτωση του IG, έτσι και εδώ η κατάταξη των χαρακτηριστικών λαμβάνει χώρα κατατάσσοντας τα χαρακτηριστικά σε φθίνουσα σειρά με βάση την τιμή του μέτρου GR.
- 6. Συμμετρική Αβεβαιότητα (Symmetric Uncertainty - SU) (Prati, 2012):** Το μέτρο αυτό αποτελεί, όπως το GR, ένα κανονικοποιημένο μέτρο του IG. Για τον υπολογισμό της συμμετρικής αβεβαιότητας κανονικοποιείται το κέρδος της πληροφορίας τόσο ως προς την εντροπία της μεταβλητής όσο και ως προς την εντροπία της κλάσης. Για την κατάταξη των χαρακτηριστικών, το μέτρο αυτό χρησιμοποιείται όπως το IG και το GR. Τα 3 αυτά μέτρα που βασίζονται στην εντροπία της πληροφορίας αποτελούν πρακτικώς μέτρα της ποσότητας και της ποιότητας της πληροφορίας που φέρουν οι μεταβλητές ως προς την ικανότητα τους να διαχωρίσουν ορθά τις 2 κλάσεις (CIN1- και CIN2+).

- 7. Αλγόριθμος ελάχιστου πλεονασμού και μέγιστης σχετικότητας mRMR (minimum redundancy maximum relevance) (Ding & Peng, 2005):** Αποτελεί μια μέθοδο βασισμένη στην αμοιβαία πληροφορία ανάμεσα σε κάθε χαρακτηριστικό/μεταβλητή και σε μια κλάση (κλάση στόχος), καθώς και στην αμοιβαία πληροφορία ανάμεσα στα ίδια τα χαρακτηριστικά. Στόχος του αλγόριθμου είναι να βρει τα χαρακτηριστικά εκείνα τα οποία παρουσιάζουν ταυτόχρονα την υψηλότερη συνάφεια (μέγιστη σχετικότητα) με την κλάση (relevant features) και τη μικρότερη συσχέτιση μεταξύ τους (redundant features). Προκειμένου να επιτευχθεί αυτό ορίζεται μια συνάρτηση βελτιστοποίησης, στόχος της οποίας είναι να βρεθεί το χαρακτηριστικό εκείνο το οποίο μεγιστοποιεί την αμοιβαία πληροφορία μεταξύ αυτού και της κλάσης και ταυτόχρονα ελαχιστοποιεί την αμοιβαία πληροφορία μεταξύ αυτού και των υπολοίπων που έχουν ήδη επιλεγεί. Αρχικά επιλέγεται το πιο συναφές χαρακτηριστικό, αυτό δηλαδή με τη μεγαλύτερη αμοιβαία πληροφορία με την κλάση. Το χαρακτηριστικό αυτό κατατάσσεται ως πρώτο και απομακρύνεται από το σύνολο των χαρακτηριστικών. Ο αλγόριθμος επαναλαμβάνεται για τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά. Σε κάθε επανάληψη επιλέγεται το χαρακτηριστικό που βελτιστοποιεί την ανωτέρω συνάρτηση, δηλαδή αυτό με τη μεγαλύτερη συνάφεια με την κλάση και ταυτόχρονα τη μικρότερη ομοιότητα με τα ήδη επιλεγμένα χαρακτηριστικά. Μέσω διαδοχικών επαναλήψεων δημιουργείται τελικά μια λίστα κατάταξης.
- 8. Αλγόριθμος ReliefF (Robnik-Šikonja & Kononenko, 2003):** Ο αλγόριθμος ReliefF αξιολογεί τα χαρακτηριστικά με βάση το πόσο διαφέρουν οι τιμές τους μεταξύ κοντινών δειγμάτων του συνόλου δεδομένων. Το σκεπτικό είναι ότι ένα χαρακτηριστικό με μεγάλη διακριτική ικανότητα πρέπει να λαμβάνει διαφορετικές τιμές μεταξύ κοντινών δειγμάτων που ανήκουν σε διαφορετικές κλάσεις, ενώ ταυτόχρονα πρέπει να λαμβάνει κοντινές τιμές για τα δείγματα τις ίδιας κλάσης. Προκειμένου να αξιολογηθεί κάθε ένα χαρακτηριστικό, ορίζεται ένα μέτρο  $W$  το οποίο υπολογίζει πόσο διαφέρουν οι τιμές κάθε ενός δείγματος από τα γειτονικά του (για το σκοπό αυτό χρησιμοποιείται ο αλγόριθμος των  $k$  κοντινών γειτόνων), λαμβάνοντας ταυτόχρονα υπόψη τις κλάσεις στις οποίες ανήκουν τα δείγματα. Όταν οι κοντινοί γείτονες ανήκουν στην ίδια κλάση απαιτείται η διαφορά των τιμών του χαρακτηριστικού να είναι μικρή, ενώ όταν οι κοντινοί γείτονες ανήκουν σε διαφορετική κλάση απαιτείται η διαφορά των τιμών να είναι μεγάλη. Όσο μεγαλύτερο είναι το μέτρο  $W$ , τόσο καλύτερη είναι η διακριτική ικανότητα του χαρακτηριστικού που ελέγχεται. Τελικώς, τα χαρακτηριστικά κατατάσσονται (σε φθίνουσα σειρά) με βάση τις τιμές του μέτρου  $W$ .

### 6.3.2 Συνδυασμός των Τεχνικών Κατάταξης Χαρακτηριστικών με χρήση της Μεθόδου Schulze

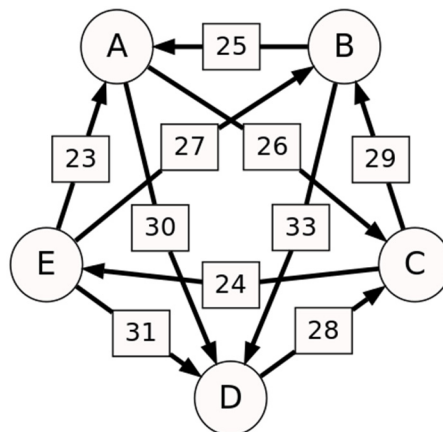
Κάθε μια από τις ανωτέρω τεχνικές κατάταξης χαρακτηριστικών παράγει τη δική της λίστα κατάταξης. Προκειμένου να συνδυαστούν οι λίστες αυτές, χρησιμοποιήθηκε στη συνέχεια η μέθοδος ψηφοφορίας του Schulze [Διαδοχική Απόρριψη κατά Schwartz (Schwartz Sequential Dropping - SSD)], σύμφωνα με το προτεινόμενο πλαίσιο συλλογικής κατάταξης χαρακτηριστικών του R.C. Prati (2012).

Η μέθοδος Schulze είναι ένα σύστημα ψηφοφορίας που αναπτύχθηκε το 1997 από τον Markus Schulze που επιλέγει έναν μοναδικό νικητή με τη χρήση ψήφων που εκφράζουν προτιμήσεις. Η μέθοδος μπορεί να χρησιμοποιηθεί επίσης για τη δημιουργία μιας ταξινομημένης λίστας από νικητές. Η μέθοδος Schulze είναι μια Condorcet μέθοδος που σημαίνει πως αν υπάρχει υποψήφιος που προτιμάται κατά ζεύγος από τους άλλους υποψηφίους, όταν συγκριθεί με κάθε άλλον διαδοχικά, η μέθοδος Schulze εξασφαλίζει ότι θα νικήσει αυτός. Έχουν προταθεί διάφορες ευριστικές τεχνικές για τη μέθοδο Schulze, με τις πιο σημαντικές την ευρετική του ισχυρότερου μονοπατιού και την ευρετική με χρήση του συνόλου Schwartz (Διαδοχική Απόρριψη κατά Schwartz). Στην προκειμένη περίπτωση χρησιμοποιείται η δεύτερη μέθοδος.

Για τον συνδυασμό των λιστών κατάταξης που εξάγουν οι διάφορες τεχνικές κατάταξης χαρακτηριστικών με χρήση της μεθόδου Schulze γίνονται αρχικώς οι εξής θεωρήσεις: α) τα χαρακτηριστικά θεωρούνται ως υποψήφιοι του συστήματος ψηφοφορίας, β) οι τεχνικές θεωρούνται ως ψηφοφόροι, και γ) η λίστα κατάταξης κάθε τεχνικής (ψηφοφόρου) θεωρείται ως μια ταξινομημένη λίστα προτίμησης των υποψηφίων. Για κάθε ζευγάρι  $f_x$  και  $f_y$  χαρακτηριστικών υπολογίζεται πόσες τεχνικές (ψηφοφόροι) κατατάσσουν το  $f_x$  πάνω από το  $f_y$  και πόσες κατατάσσουν το  $f_y$  πάνω από το  $f_x$ . Εάν η πρώτη τιμή είναι μεγαλύτερη τότε το  $f_x$  νικά το  $f_y$ , εάν η δεύτερη τιμή είναι μεγαλύτερη τότε το  $f_y$  νικά το  $f_x$ , και εάν οι δύο τιμές είναι ίσες τότε θεωρείται ότι υπάρχει ισοπαλία. Με βάση τους υπολογισμούς αυτούς (για όλα τα ζεύγη χαρακτηριστικών) κατασκευάζεται ένας κατευθυνόμενος γράφος ως εξής: κάθε χαρακτηριστικό αντιπροσωπεύεται με έναν κόμβο του γράφου και προστίθεται μια ακμή από τον κόμβο  $f_x$  προς τον  $f_y$  όταν το  $f_x$  νικά το  $f_y$ . Η ακμή (σύνδεση) εκφράζει το πλήθος των ψήφων με τις οποίες το  $f_x$  νικά το  $f_y$ . Ένα παράδειγμα ενός τέτοιου κατευθυνόμενου γράφου απεικονίζεται στην Εικόνα 6.1. Αυτή η διαδικασία οδηγεί σε ένα γράφο ο οποίος έχει πάντα τουλάχιστον ένα κυκλικό ή μοναδικό κομμάτι το οποίο δε νικείται από τα υπόλοιπα μέρη. Το σύνολο των υποψηφίων του μέρους αυτού του γράφου ονομάζεται σύνολο Schwartz. Το σύνολο Schwartz είναι το σύνολο των υποψηφίων που βρίσκονται στα εσώτερα ανίκητα σύνολα (όπου ένα ανίκητο σύνολο είναι ένα σύνολο υποψηφίων από τους οποίους κανένας δεν νικήθηκε από κάποιον έξω από εκείνο το σύνολο, ενώ ένα εσώτερο ανίκητο σύνολο είναι ένα ανίκητο σύνολο που δεν περιέχει ένα μικρότερο



ανίκητο σύνολο). Στη συνέχεια του αλγόριθμου, και αφού έχουν πρώτα αφαιρεθεί όλοι οι κόμβοι που δεν βρίσκονται μέσα στο σύνολο Schwartz, αφαιρούνται διαδοχικά οι πιο αδύναμοι σύνδεσμοι του συνόλου. Πιο συγκεκριμένα, αφαιρούνται διαδοχικά ακμές με σκοπό να σπάσουν όλοι οι κύκλοι του συνόλου Schwartz. Σε ένα κύκλο, η ακμή που συνδέει το  $f_x$  προς τον  $f_y$  αφαιρείται εάν το πλήθος των ψήφων με τις οποίες το  $f_x$  νικά το  $f_y$  είναι το μικρότερο σε σχέση με τις αντίστοιχες τιμές των λοιπών ακμών του κύκλου. Εάν υπάρχουν παραπάνω από μια ακμές με το ίδιο ελάχιστο πλήθος των ψήφων, τότε αυτές αφαιρούνται όλες μαζί. Η διαδικασία αυτή επαναλαμβάνεται έως ότου σπάσουν όλοι οι κύκλοι του συνόλου Schwartz και επομένως απομείνουν μόνο απομονωμένοι κόμβοι. Οι κόμβοι αυτοί αποτελούν τους νικητές της ψηφοφορίας. Συνήθως στο τέλος υπάρχει μόνο ένας νικητής, ενώ εάν υπάρχουν παραπάνω από ένας (ισοπαλία) τότε επιλέγεται ο μοναδικός νικητής της διαδικασίας με τυχαίο τρόπο. Ακολούθως, ο κόμβος νικητής απομακρύνεται από τον γράφο και η παραπάνω διαδικασία επαναλαμβάνεται οδηγώντας σε έναν νέο νικητή (νικητής δεύτερου γύρου, κ.ο.κ.). Η τελική λίστα κατάταξης δημιουργείται κατατάσσοντας τα χαρακτηριστικά σύμφωνα με τη σειρά (γύρο) που εμφανίστηκαν ως νικητές (ταξινομημένη λίστα νικητών).



Εικόνα 6.1 Παράδειγμα κατευθυνόμενου γράφου της μεθόδου Schulze

## 6.4 Αποτελέσματα

Στον Πίνακα 6.1 απεικονίζονται 8 λίστες κατάταξης (μια για κάθε από τις τεχνικές κατάταξης που παρουσιάστηκαν ανωτέρω) των 49 χαρακτηριστικών ως προς την αποτελεσματικότητα/σημαντικότητα τους στην ανίχνευση και συσχέτιση CIN2+ βλαβών (σε φθίνουσα σειρά). Για την τεχνική ReliefF, ορίστηκε ως πλήθος κοντινών γειτόνων η τιμή  $k=13$  (τιμή που χρησιμοποιείται ευρέως στον αλγόριθμο αυτό). Σημειώνεται πως οι τεχνικές κατάταξης εφαρμόστηκαν στα δεδομένα του υπό μελέτη πληθυσμού (πληθυσμός παραπομπής σε κολποσκόπηση, 740 περιστατικά, Πίνακας 5.1).

**Πίνακας 6.1** Επιμέρους λίστες κατάταξης των ιατρικών εξετάσεων και βιοδεικτών ως προς την αποτελεσματικότητα/σημαντικότητα τους στην ανίχνευση και συσχέτιση CIN2+ βλαβών (ξεχωριστά για κάθε μια από τις τεχνικές κατάταξης)

<b>Σειρά κατάταξης (σημαντικότητα)</b>	<b>T-test</b>	<b>Chi-Square</b>	<b>ROC</b>	<b>Information Gain</b>	<b>Gain Ratio</b>	<b>Symmetric Uncertainty</b>	<b>mRMR</b>	<b>Reliff</b>
1	HR-HPV mRNA test (FLOW)	Παπ τεστ (ThinPrep)	Παπ τεστ (ThinPrep)	Παπ τεστ (ThinPrep)	HR-HPV mRNA test (FLOW)	HR-HPV mRNA test (FLOW)	Παπ τεστ (ThinPrep)	Παπ τεστ (ThinPrep)
2	Παπ τεστ (ThinPrep)	HR-HPV mRNA test (FLOW)	HR-HPV mRNA test (FLOW)	HR-HPV mRNA test (FLOW)	HPV mRNA test (NASBA)	HPV mRNA test (NASBA)	HR-HPV mRNA test (FLOW)	HR-HPV mRNA test (FLOW)
3	HPV mRNA test (NASBA)	HPV mRNA test (NASBA)	HPV mRNA test (NASBA)	HPV mRNA test (NASBA)	NASBA HPV 16	p16 <sup>INK4a</sup>	p16 <sup>INK4a</sup>	p16 <sup>INK4a</sup>
4	HR-HPV DNA	p16 <sup>INK4a</sup>	HR-HPV DNA	VHR-HPV DNA	p16 <sup>INK4a</sup>	NASBA HPV 16	HPV mRNA test (NASBA)	HPV DNA test
5	HPV DNA test	NASBA HPV 16	p16 <sup>INK4a</sup>	p16 <sup>INK4a</sup>	VHR-HPV DNA	Παπ τεστ (ThinPrep)	HR-HPV DNA	LR-HPV DNA
6	p16 <sup>INK4a</sup>	VHR-HPV DNA	VHR-HPV DNA	NASBA HPV 16	HPV 16	VHR-HPV DNA	NASBA HPV 16	HPV mRNA test (NASBA)
7	VHR-HPV DNA	HPV 16	NASBA HPV 16	HR-HPV DNA	HPV 43	HR-HPV DNA	NASBA HPV 33	NASBA HPV 45
8	NASBA HPV 16	HR-HPV DNA	HPV DNA test	HPV DNA test	HPV 26	HPV 16	VHR-HPV DNA	HPV 6
9	HPV 16	HPV DNA test	HPV 16	HPV 16	NASBA HPV 33	HPV DNA test	NASBA HPV 31	HPV 83
10	HPV 62	NASBA HPV 31	NASBA HPV 31	NASBA HPV 31	HR-HPV DNA	NASBA HPV 33	HPV 16	HPV 53
11	NASBA HPV 31	NASBA HPV 33	HPV 31	NASBA HPV 33	Παπ τεστ (ThinPrep)	NASBA HPV 31	HPV DNA test	HR w/o VHR HPV DNA
12	NASBA HPV 33	HPV 33	HR w/o VHR HPV DNA	HPV 33	HPV DNA test	HPV 33	HPV 33	HR-HPV DNA

13	HPV 33	HPV 31	HPV 33	HPV 31	NASBA HPV 31	NASBA HPV 18	NASBA HPV 18	NASBA HPV 16
14	NASBA HPV 18	NASBA HPV 18	NASBA HPV 33	NASBA HPV 18	HPV 33	HPV 31	HPV 62	HPV 51
15	HPV 31	HR w/o VHR HPV DNA	NASBA HPV 18	HR w/o VHR HPV DNA	NASBA HPV 18	HPV 52	HPV 52	HPV 56
16	HPV 51	HPV 52	HPV 51	HPV 51	HPV 31	HPV 51	NASBA HPV 45	HPV 35
17	HR w/o VHR HPV DNA	HPV 51	HPV 66	HPV 52	HPV 45	NASBA HPV 45	HPV 31	HPV 66
18	HPV 52	NASBA HPV 45	HPV 62	NASBA HPV 45	HPV 52	HPV 62	HPV 51	NASBA HPV 31
19	NASBA HPV 45	HPV 58	LR-HPV DNA	HPV 62	NASBA HPV 45	HR w/o VHR HPV DNA	HPV 6	HPV 73
20	HPV 6	HPV 45	HPV 59	HPV 58	HPV 62	HPV 58	HPV 45	HPV 11
21	HPV 58	HPV 6	HPV 70	HPV 6	HPV 85	HPV 45	HPV 58	HPV 39
22	HPV 66	HPV 18	HPV 52	HPV 45	HPV 73	HPV 6	HPV 35	HPV 52
23	HPV 18	HPV 35	HPV 56	HPV 18	HPV 35	HPV 35	HPV 26	NASBA HPV 33
24	HPV 45	HPV 43	HPV 39	HPV 35	HPV 40	HPV 18	HPV 43	NASBA HPV 18
25	HPV 35	HPV 26	HPV 44	HPV 26	HPV 58	HPV 26	HR w/o VHR HPV DNA	HPV 62
26	HPV 53	HPV 62	HPV 53	HPV 43	HPV 51	HPV 43	HPV 18	HPV 59
27	LR-HPV DNA	HPV 53	HPV 84	HPV 53	HPV 6	HPV 66	HPV 66	HPV 31

28	HPV 70	LR-HPV DNA	HPV 85	LR-HPV DNA	HPV 18	HPV 53	HPV 73	VHR-HPV DNA
29	HPV 61	HPV 66	HPV 68	HPV 66	HR w/o VHR HPV DNA	HPV 73	HPV 61	HPV 42
30	HPV 26	HPV 73	NASBA HPV 45	HPV 61	HPV 82	LR-HPV DNA	HPV 53	HPV 68
31	HPV 85	HPV 61	HPV 54	HPV 73	HPV 61	HPV 61	HPV 82	HPV 58
32	HPV 43	HPV 82	HPV 26	HPV 82	HPV 66	HPV 82	LR-HPV DNA	HPV 54
33	HPV 73	HPV 40	HPV 6	HPV 70	HPV 70	HPV 70	HPV 70	HPV 26
34	HPV 82	HPV 70	HPV 58	HPV 40	HPV 81	HPV 40	HPV 40	HPV 43
35	HPV 44	HPV 81	HPV 43	HPV 81	HPV 83	HPV 81	HPV 81	HPV 85
36	HPV 81	HPV 83	HPV 73	HPV 85	HPV 53	HPV 85	HPV 85	HPV 81
37	HPV 40	HPV 56	HPV 18	HPV 44	HPV 44	HPV 44	HPV 44	HPV 40
38	HPV 56	HPV 44	HPV 40	HPV 56	LR-HPV DNA	HPV 83	HPV 83	HPV 45
39	HPV 39	HPV 42	HPV 11	HPV 83	HPV 39	HPV 56	HPV 56	HPV 44
40	HPV 83	HPV 39	HPV 82	HPV 42	HPV 56	HPV 42	HPV 42	HPV 82
41	HPV 42	HPV 85	HPV 83	HPV 39	HPV 42	HPV 39	HPV 39	HPV 84
42	HPV 59	HPV 59	HPV 81	HPV 59	HPV 54	HPV 54	HPV 54	HPV 70

43	HPV 54	HPV 54	HPV 45	HPV 54	HPV 11	HPV 59	HPV 59	HPV 61
44	HPV 11	HPV 11	HPV 61	HPV 11	HPV 59	HPV 11	HPV 11	HPV 18
45	HPV 68	HPV 84	HPV 35	HPV 68	HPV 84	HPV 84	HPV 68	HPV 33
46	HPV 84	HPV 68	HPV 42	HPV 84	HPV 68	HPV 68	HPV 84	HPV 16
47	HPV 72	HPV 72	HPV 71	HPV 89	HPV 71	HPV 72	HPV 71	HPV 71
48	HPV 71	HPV 89	HPV 72	HPV 71	HPV 89	HPV 71	HPV 72	HPV 72
49	HPV 89	HPV 71	HPV 89	HPV 72	HPV 72	HPV 89	HPV 89	HPV 89

Όπως φαίνεται από τον ανωτέρω πίνακα, κάθε μια τεχνική κατάταξης δημιουργεί διαφορετική λίστα κατάταξης καθώς χρησιμοποιεί διαφορετικά μέτρα προκειμένου να αξιολογήσει τα επιμέρους χαρακτηριστικά. Ως εκ τούτου, τα αποτελέσματα κάθε μιας τεχνικής ξεχωριστά φέρουν διαφορετικές πληροφορίες για τις επιμέρους εξετάσεις. Την καλύτερη διακριτική ικανότητα (Chi-Square, ROC, ReliefF) μεταξύ των 2 κλάσεων, δηλαδή το πόσο καλά η δοκιμασία διαχωρίζει σωστά τα CIN1- από τα CIN2+, την προσφέρει η κυτταρολογία (ThinPrep Παπ τεστ), με δεύτερη εξέταση να είναι το HR-HPV mRNA (FLOW). Η καλύτερη (μικρότερη) εντροπία ως προς τις 2 κλάσεις (Gain Ratio, Symmetric Uncertainty) παρουσιάζεται από το HR-HPV mRNA (FLOW), με δεύτερο το HPV mRNA (NASBA), γεγονός που δείχνει πως οι εξετάσεις που βασίζονται στο HPV mRNA παρέχουν την ποιοτικότερη πληροφορία για την ανίχνευση CIN2+ σε σχέση με τις υπόλοιπες. Αντίστοιχα, επιπλέον συμπεράσματα μπορούν να εξαχθούν από την περαιτέρω μελέτη των ανωτέρω αποτελεσμάτων.

Ωστόσο, σκοπός της μελέτης αυτής δεν είναι η αξιολόγηση των επιμέρους δοκιμασιών ως προς διαφορετικούς δείκτες ποιότητας της πληροφορίας, αλλά η συνολική αξιολόγηση και σύγκριση των εξετάσεων και των επιμέρους χαρακτηριστικών. Για τον λόγο αυτό, όπως παρουσιάστηκε και προηγουμένως, συνδυάστηκαν οι ανωτέρω λίστες κατάταξης των 8 τεχνικών με τη μέθοδο ψηφοφορίας του Schulze για την εξαγωγή μιας συνολικής συγκριτικής λίστας. Τα αποτελέσματα της μεθοδολογίας αυτής παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.2.

**Πίνακας 6.2** Κατάταξη των ιατρικών εξετάσεων και βιοδεικτών σύμφωνα με την αποτελεσματικότητα/σημαντικότητα τους στην ανίχνευση και συσχέτιση CIN2+ βλαβών, με βάση την παρουσιαζόμενη μεθοδολογία Συλλογικής Κατάταξης Χαρακτηριστικών

Σειρά κατάταξης	Ιατρικές Εξετάσεις και Βιοδείκτες
1	Παπ τεστ (ThinPrep)
2	HR-HPV mRNA test (FLOW)
3	HPV mRNA Genotyping test (NASBA)
4	p16 <sup>INK4a</sup>
5	HR-HPV DNA
6	NASBA HPV 16
7	VHR-HPV DNA
8	HPV DNA test (positive/negative)
9	HPV 16
10	NASBA HPV 31
11	NASBA HPV 33
12	HPV 33
13	NASBA HPV 18
14	HPV 31
15	HPV 51
16	HR w/o VHR HPV DNA
17	HPV 52
18	NASBA HPV 45
19	HPV 62
20	HPV 6
21	HPV 58
22	HPV 45
23	HPV 18

24	HPV 35
25	HPV 26
26	HPV 43
27	HPV 66
28	HPV 53
29	LR-HPV DNA
30	HPV 73
31	HPV 61
32	HPV 82
33	HPV 70
34	HPV 40
35	HPV 85
36	HPV 81
37	HPV 44
38	HPV 83
39	HPV 56
40	HPV 39
41	HPV 42
42	HPV 59
43	HPV 54
44	HPV 11
45	HPV 68
46	HPV 84
47	HPV 71
48	HPV 72
49	HPV 89

Εάν από την ανωτέρω τελική λίστα κατάταξης αφαιρέσουμε τις ιατρικές εξετάσεις και άλλους δείκτες και διατηρήσουμε μόνο τους τύπους HPV, προκύπτει η κατάταξη των τύπων HPV ως προς τη συσχέτιση τους με CIN2+ βλάβες (Πίνακας 6.3). Επιπροσθέτως, κατατάσσοντας μόνο τις υπό μελέτη δοκιμασίες, εξάγονται συμπεράσματα για το ποια είναι η βέλτιστη επιλογή μετά από ένα παθολογικό τεστ Παπανικολάου ή ενός θετικού HR-HPV DNA test, ανάλογα και με τις διαθέσιμες επιλογές του ιατρού, προκειμένου να επιτευχθεί το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα στην ανίχνευση CIN2+ βλαβών (Πίνακες 6.4 και 6.5).

**Πίνακας 6.3** Κατάταξη των HPV τύπων σύμφωνα με τη συσχέτιση τους με CIN2+ βλάβες

Σειρά κατάταξης	Τύποι HPV
1	HPV 16
2	HPV 33
3	HPV 31
4	HPV 51
5	HPV 52
6	HPV 62
7	HPV 6
8	HPV 58
9	HPV 45
10	HPV 18
11	HPV 35
12	HPV 26
13	HPV 43
14	HPV 66
15	HPV 53
16	HPV 73
17	HPV 61
18	HPV 82
19	HPV 70



20	HPV 40
21	HPV 85
22	HPV 81
23	HPV 44
24	HPV 83
25	HPV 56
26	HPV 39
27	HPV 42
28	HPV 59
29	HPV 54
30	HPV 11
31	HPV 68
32	HPV 84
33	HPV 71
34	HPV 72
35	HPV 89

**Πίνακας 6.4** Σειρά επιλογής δοκιμασιών για τη βέλτιστη διαλογή περιστατικών με παθολογική κυτταρολογία (για ανίχνευση CIN2+)

Σειρά βέλτιστης επιλογής	Δοκιμασία
1 <sup>η</sup>	HR-HPV mRNA test (FLOW)
2 <sup>η</sup>	HPV mRNA Genotyping test (NASBA)
3 <sup>η</sup>	p16 <sup>INK4a</sup>
4 <sup>η</sup>	HR-HPV DNA
5 <sup>η</sup>	HPV DNA test

**Πίνακας 6.5** Σειρά επιλογής δοκιμασιών για τη βέλτιστη διαλογή θετικών HR-HPV DNA περιστατικών (για ανίχνευση CIN2+)

Σειρά βέλτιστης επιλογής	Δοκιμασία
1 <sup>η</sup>	Παπ τεστ (ThinPrep)
2 <sup>η</sup>	HR-HPV mRNA test (FLOW)
3 <sup>η</sup>	HPV mRNA Genotyping test (NASBA)
4 <sup>η</sup>	p16 <sup>INK4a</sup>

## 6.5 Συζήτηση και Συμπεράσματα

Σήμερα, αν και υπάρχει διαθέσιμο πλήθος διαφορετικών εξετάσεων και μεθόδων για την ανίχνευση τραχηλικών ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών, δεν έχει ακόμα παρουσιαστεί μια μέθοδος που να θεωρείται βέλτιστη. Οι διαθέσιμες εξετάσεις και μέθοδοι παρουσιάζουν είτε υψηλή ευαισθησία είτε υψηλή ειδικότητα. Στο πλαίσιο αυτό τίθεται το ερώτημα της συνολικής σύγκρισης των μεθόδων μεταξύ τους, δηλαδή ποια μέθοδος είναι συνολικά καλύτερη από τις άλλες. Η παρουσιαζόμενη μεθοδολογία συλλογικής κατάταξης χαρακτηριστικών επιτρέπει να απαντήσουμε στο ερώτημα αυτό, καθώς το αποτέλεσμα αυτής είναι η άμεση συγκριτική κατάταξη των υπό μελέτη δοκιμασιών, βιοδεικτών καθώς και άλλων σχετιζόμενων με τον ιό HPV δεικτών, σχετικά με την αποτελεσματικότητα/σημαντικότητα τους στην ανίχνευση CIN2+ αλλοιώσεων και με τη συσχέτιση τους με τις βλάβες αυτές.

Από τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν στην προηγούμενη ενότητα, διαπιστώνουμε πως η κυτταρολογία (Παπ τεστ ThinPrep), παραμένει η καλύτερη μέθοδος για την ανίχνευση υψηλού κινδύνου τραχηλικών αλλοιώσεων ή καρκίνου (CIN2+). Το γεγονός αυτό έρχεται σε συμφωνία με πολλές άλλες μελέτες που έχουν δημοσιευθεί στη διεθνή βιβλιογραφία (βλ. Κεφάλαιο 3). Ωστόσο, καθώς η αξιολόγηση των κυτταρολογικών επιχρισμάτων πραγματοποιείται από ανθρώπινο δυναμικό και η ερμηνεία τους επηρεάζεται από υποκειμενικούς παράγοντες και είναι επιρρεπής σε διαγνωστικά σφάλματα, γίνεται σαφές πως η αποτελεσματικότητα της μεθόδου εξαρτάται τόσο από την εκπαίδευση, εμπειρία και ικανότητα του ιατρικού προσωπικού όσο και από την ποιότητα του κυτταρολογικού εργαστηρίου. Όσον αφορά στα δεδομένα τα οποία αναλύθηκαν στην παρούσα μελέτη, το σύνολο των τεστ Παπανικολάου πραγματοποιήθηκε από 2 εργαστήρια: το μεγαλύτερο μέρος από το Εργαστήριο Διαγνωστικής Κυτταρολογίας της Ιατρικής Σχολής του Ε.Κ.Π.Α. (Π.Γ.Ν. “ΑΤΤΙΚΟΝ”), το οποίο είναι το μοναδικό κυτταρολογικό εργαστήριο

στην Ελλάδα διαπιστευμένο από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO), και το υπόλοιπο από το Εργαστήριο Κλινικής Μοριακής Κυτταρολογίας της Β' Πανεπιστημιακής Κλινική Μαιευτικής-Γυναικολογίας Α.Π.Θ. (Γ.Π.Ν.Θ. «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»), το οποίο είναι κυτταρολογικό εργαστήριο διαπιστευμένο από τον φορέα UK NEQAS. Τόσο η εμπειρία και η ικανότητα του ιατρικού προσωπικού των εργαστηρίων αυτών όσο και η ποιότητα τους, η οποία αποδεικνύεται από τις διαπιστεύσεις τους, αποτέλεσαν σημαντικούς παράγοντες για την ιδιαίτερος υψηλή απόδοση που επιδεικνύει το Παπ τεστ στη μελέτη. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με το γεγονός ότι ο υπό μελέτη πληθυσμός αφορά πληθυσμό παραπομπής σε κολποσκόπηση, πρέπει να ληφθεί υπόψη για την οποιαδήποτε συζήτηση σχετικά με την κατάταξη του Παπ τεστ ως της καλύτερης μεθόδου για την ανίχνευση υψηλού κινδύνου τραχηλικών αλλοιώσεων και καρκίνου.

Ένας σημαντικός λόγος για τον οποίο το Παπ τεστ αναδεικνύεται πρώτο τόσο στην τελική λίστα συλλογικής κατάταξης όσο και στις περισσότερες από τις λίστες των επιμέρους τεχνικών κατάταξης χαρακτηριστικών, είναι το γεγονός ότι μεταξύ των υπό μελέτη δοκιμασιών, το Παπ τεστ είναι το μοναδικό το οποίο προσδιορίζει τον τύπο της αλλοίωσης. Η κατηγοριοποίηση των αλλοιώσεων σε διαφόρους βαθμούς σημαίνει πως το Παπ τεστ παρουσιάζει περισσότερους βαθμούς ελευθερίας από τα υπόλοιπα τεστ και επομένως τείνει να φέρει περισσότερη πληροφορία. Όταν δε η πληροφορία αυτή είναι σε παρόμοιο ποσοστό ορθή σε σχέση με την πληροφορία που φέρουν τα υπόλοιπα τεστ (όπως στην προκειμένη περίπτωση), τότε οι επιπλέον βαθμοί ελευθερίας που παρουσιάζει το Παπ τεστ έχουν ως αποτέλεσμα να προσδιορίζεται η ποιότητα και η ποσότητα της πληροφορίας του ως ανώτερη από την αντίστοιχη των υπολοίπων εξετάσεων. Αυτό ακριβώς το πλεονέκτημα αναδεικνύεται από το μέτρο του Κέρδους Πληροφορίας και τους αλγορίθμους mRMR και ReliefF.

Μια διαφορετική προσέγγιση για τη σύγκριση των εξετάσεων είναι να συγκρίνουμε τις εξετάσεις εξαιρώντας το πλεονέκτημα αυτό του Παπ τεστ. Το σενάριο αυτό υλοποιείται με τα μέτρα της Αναλογίας Κέρδους και Συμμετρικής Αβεβαιότητας, μέτρα τα οποία κανονικοποιούν το Κέρδος Πληροφορίας ούτως ώστε αυτό να μην παρουσιάζει μεροληψία υπέρ των εξετάσεων με μεγάλο πλήθος διακριτών τιμών (περισσότερους βαθμούς ελευθερίας από τα υπόλοιπα). Στην περίπτωση αυτή παρατηρούμε ότι την υψηλότερη κατάταξη καταλαμβάνουν πρώτο το HR-HPV mRNA test (FLOW) με δεύτερο το HPV mRNA Genotyping test (NASBA), γεγονός που σημαίνει πως το HPV mRNA φέρει την πιο ποιοτική πληροφορία σχετικά με τις CIN2+ βλάβες συγκριτικά με τις υπόλοιπες εξετάσεις (εάν εξαιρέσουμε το πλεονέκτημα των επιπλέον βαθμών ελευθερίας που παρουσιάζει το Παπ τεστ). Το γεγονός αυτό έχει και βιολογική βάση, καθώς όταν το mRNA του ιού εκφράζεται τότε υποδεικνύεται ότι η λοίμωξη έχει προοδεύσει (βλ. Κεφ. 2). Η ποιότητα και η ποσότητα της πληροφορίας που φέρει το HPV mRNA αναδεικνύεται και από τις άλλες τεχνικές αξιολόγησης. Παρατηρώντας τον Πίνακα 6.1 παρατηρούμε πως το HR-HPV

mRNA (FLOW) κατατάσσεται είτε πρώτο είτε δεύτερο, ενώ την τρίτη θέση λαμβάνει τις περισσότερες φορές το HPV mRNA Genotyping (NASBA). Και όταν συνδυαστούν τα αποτελέσματα των διαφορετικών τρόπων αξιολόγησης της πληροφορίας και προκύψει η τελική συλλογική λίστα κατάταξης, παρατηρούμε πως μετά το Παπ τεστ, δεύτερη καλύτερη μέθοδος είναι το HR-HPV mRNA (FLOW) και τρίτη το HPV mRNA Genotyping (NASBA). Ο λόγος που το HR-HPV mRNA (FLOW) κατατάσσεται καλύτερο από το HPV mRNA Genotyping (NASBA) οφείλεται ίσως στο γεγονός ότι το πρώτο ανιχνεύει το mRNA για όλους τους HR HPV τύπους, ενώ το δεύτερο μόνο για τους 5 πιο επικίνδυνους (16, 18, 31, 33 και 45).

Επιπλέον των ανωτέρω, παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον το γεγονός ότι το HPV DNA test και το HR HPV DNA κατατάσσονται χαμηλότερα από όλες τις υπόλοιπες εξετάσεις. Αυτό οφείλεται σε δύο λόγους: α) αφενός στο ότι το HPV DNA test και το HR HPV DNA παρουσιάζουν πολύ χαμηλή ειδικότητα και θετική προγνωστική αξία σε σχέση με τις άλλες δοκιμασίες (όπως παρουσιάστηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο), και β) αφετέρου στο ότι τα άλλα τεστ που κατατάσσονται σε αρκετά υψηλότερες θέσεις (Παπ τεστ και HPV mRNA-based tests) παρουσιάζουν παρόμοια υψηλή ευαισθησία και αρνητική προγνωστική αξία σε σχέση με το HPV DNA test και το HR HPV DNA. Καθώς λοιπόν το Παπ τεστ και τα HPV mRNA-based tests παρουσιάζουν παρόμοια ευαισθησία αλλά ταυτόχρονα πολύ καλύτερη ειδικότητα και θετική προγνωστική αξία από τα HPV DNA test και HR HPV DNA, καταλήγουμε στο συμπέρασμα πως τα πρώτα αποτελούν καλύτερες δοκιμασίες για την ανίχνευση CIN2+ βλαβών και ειδικά για τη διαλογή γυναικών που έχουν παραπεμφθεί σε κολποσκόπηση. Τονίζεται στο σημείο αυτό ξανά ότι ο υπό μελέτη πληθυσμός αφορά πληθυσμό γυναικών παραπομπής σε κολποσκόπηση (στάδιο διαλογής), επομένως η μελέτη εστιάζει στη βέλτιστη ανίχνευση CIN2+ βλαβών σε γυναίκες που έχουν παραπεμφθεί σε κολποσκόπηση λόγω παθολογικής κυτταρολογίας ή θετικού HR-HPV DNA testing (και άρα στη βέλτιστη διαχείριση των γυναικών αυτών).

Με βάση τα ανωτέρω και της τελικής κατάταξης που έλαβαν οι εξετάσεις και οι βιοδείκτες, καταλήγουμε τελικώς στην προτεινόμενη σειρά επιλογής των δοκιμασιών μετά από ένα θετικό αποτέλεσμα εξέτασης πληθυσμιακού ελέγχου (Παπ τεστ ή HPV DNA test). Όπως φαίνεται από τον Πίνακα 6.4, μετά από ένα παθολογικό τεστ Παπανικολάου, η επόμενη εξέταση που προτείνεται να πραγματοποιηθεί προκειμένου στη βέλτιστη διαλογή είναι το HR-HPV mRNA test. Σε περίπτωση που η εξέταση αυτή δεν είναι διαθέσιμη, τότε προτείνεται να πραγματοποιηθεί HPV mRNA Genotyping ή p16. Στην περίπτωση του πληθυσμιακού ελέγχου με βάση το HPV DNA testing (Πίνακας 6.5), τότε ένα θετικό HPV DNA (και κυρίως ένα θετικό HR-HPV DNA) πρέπει να παραπεμφθεί για κυτταρολογική εξέταση. Και εάν δεν υπάρχει η δυνατότητα ή η θέληση πραγματοποίησης Παπ τεστ (όπως παραδείγματος χάριν στην περίπτωση χωρών όπου δεν υπάρχει αρκετό πλήθος κυτταρολόγων να καλύψει τις ανάγκες των γυναικών ή στην περίπτωση ενός ποιοτικά κακού

κυτταρολογικού εργαστηρίου), τότε προτείνεται να γίνει αρχικά HR-HPV mRNA test και στη συνέχεια (εάν αυτό απαιτηθεί) HPV mRNA Genotyping.

Τέλος, όσον αφορά στην κατάταξη των τύπου του ιού HPV σε σχέση με τη συσχέτιση τους με CIN2+ βλάβες (Πίνακας 6.3), παρατηρείται πως η προτεινόμενη τεχνική κατάταξης ανέδειξε τον τύπο HPV 16 ως αυτόν με τη μεγαλύτερη σύνδεση με CIN2+ αλλοιώσεις (όπως άλλωστε γνωρίζουμε από τη διεθνή βιβλιογραφία, βλ. Κεφ. 2), και μετά από αυτόν κατέταξε ως δεύτερο και τρίτο τους τύπους HPV 31 και 33 αντίστοιχα. Επιπλέον, ο τύπος HPV 18, ο οποίος σύμφωνα με τη βιβλιογραφία θεωρείται από τους πλέον επικίνδυνους μαζί με τον 16, κατατάχθηκε ως 10<sup>ος</sup>. Τα αποτελέσματα αυτά οφείλονται στο γεγονός ότι ο επιπολασμός των διαφορετικών τύπων του ιού δεν είναι ίδιος σε όλες τις χώρες και όλες τις γεωγραφικές περιοχές. Πολλές μελέτες έχουν δείξει πως υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ διαφορετικών χωρών ακόμα και διαφορετικών επαρχιών εντός ίδιων χωρών (βλ. ενότητα 2.5.7). Το γεγονός ότι η προτεινόμενη μεθοδολογία κατέταξε μετά τον HPV 16 τους τύπους 31, 33 και 51 ως αυτούς με τη μεγαλύτερη συσχέτιση με CIN2+, ενώ ο τύπος 18 βρέθηκε πολύ χαμηλότερα, έρχεται σε συμφωνία με άλλες μελέτες που έχουν γίνει στην Ελλάδα και οι οποίες δείχνουν ότι ο επιπολασμός των διαφορετικών τύπων του ιού διαφέρει σημαντικά μεταξύ διαφορετικών περιοχών και διαφορετικών πληθυσμών εντός της χώρας (βλ. ενότητα 2.5.7). Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται να αναδείξουν ένα ακόμα σημαντικό πρόβλημα το οποίο έχουν να αντιμετωπίσουν οι κλινικοί ιατροί κατά τη διαλογή γυναικών με θετικά αποτελέσματα εξετάσεων στον πληθυσμιακό έλεγχο: τη διαφορετική σημασία και βαρύτητα που παρουσιάζουν οι διάφοροι τύποι του ιού κάτω από διαφορετικές συνθήκες.



# 7

## **Βελτίωση της Ανίχνευσης και του Προσδιορισμού Προκαρκινικών Αλλοιώσεων Τραχήλου της Μήτρας με χρήση Τεχνητών Νευρωνικών Δικτύων**

Όπως παρουσιάστηκε στα προηγούμενα κεφάλαια, αν και υπάρχουν διαθέσιμες πολλές ιατρικές εξετάσεις για την ανίχνευση προκαρκινικών αλλοιώσεων και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, δεν υπάρχει μέχρι σήμερα μια μέθοδος που να θεωρείται βέλτιστη. Κάθε εξέταση παρουσιάζει τη δική της απόδοση και έχει τα δικά της πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Με βάση το γεγονός αυτό, η παρούσα διατριβή στοχεύει στον κατάλληλο συνδυασμό των αποτελεσμάτων των επιμέρους ιατρικών εξετάσεων έτσι ώστε να εκμεταλλευτούμε τα πλεονεκτήματα κάθε μεθόδου και επομένως να παραχθούν πιο ακριβή διαγνωστικά αποτελέσματα. Όπως παρουσιάστηκε στο Κεφάλαιο 5, ο απλός συνδυασμός των δοκιμασιών δεν οδηγεί σε βελτίωση της διάγνωσης. Ο συνδυασμός με την προσέγγιση “OR” οδηγεί σε αύξηση της ευαισθησίας με ωστόσο ταυτόχρονη μείωση της ειδικότητας, ενώ η χρήση της προσέγγισης “AND” οδηγεί στο αντίθετο αποτέλεσμα, δηλαδή της αύξηση της ειδικότητας με ταυτόχρονη μείωση της ευαισθησίας. Επομένως, απαιτείται η χρήση

εξελιγμένων τεχνικών οι οποίες θα έχουν τη δυνατότητα να συνδυάσουν αποτελεσματικά τα αποτελέσματα των εξετάσεων. Για να επιτευχθεί ο σκοπός αυτός, στην παρούσα διατριβή υιοθετήθηκαν και εφαρμόστηκαν διάφορες τεχνικές Μηχανικής Μάθησης και μοντέλα Υπολογιστικής Νοημοσύνης. Υλοποιώντας και δοκιμάζοντας διάφορα μοντέλα σε συνδυασμό με τεχνικές επιλογής χαρακτηριστικών, καταλήξαμε στο γεγονός ότι η χρήση τεχνικών Μηχανικής Μάθησης οδηγεί σε αυξημένη ευαισθησία και ειδικότητα συγκριτικά με τις υπό μελέτη δοκιμασίες και τους απλούς συνδυασμούς τους.

Στο παρόν κεφάλαιο παρουσιάζεται η πρώτη προσπάθεια για τον ευφυή συνδυασμό των επιμέρους ιατρικών εξετάσεων. Κύριος στόχος της μελέτης που παρουσιάζεται στο κεφάλαιο αυτό είναι η βελτίωση της ανίχνευσης και του προσδιορισμού των ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών τραχήλου (CIN). Σκοπός είναι η κατασκευή ενός ευφυούς υπολογιστικού συστήματος το οποίο μέσω του συνδυασμού των αποτελεσμάτων των εξετάσεων θα προσδιορίζει με μεγάλη ακρίβεια την πραγματική ιστολογική κατάσταση του τραχήλου κάθε γυναίκας, δηλαδή θα εντοπίζει εάν υπάρχει κάποια βλάβη καθώς και τον βαθμό αυτής. Με δύο λόγια στοχεύουμε στην κατασκευή ενός συστήματος το οποίο, όπως ακριβώς το τεστ Παπανικολάου, θα παρέχει πληροφορίες σχετικά με την υφιστάμενη βλάβη, παρουσιάζοντας ταυτόχρονα σημαντικά καλύτερη απόδοση από αυτή του Παπ τεστ. Στο πλαίσιο αυτό υλοποιήθηκαν και δοκιμάστηκαν διάφορα ευφυή μοντέλα για την ταξινόμηση κάθε γυναίκας σε μια από τις 4 ιστολογικές κατηγορίες: Αρνητικό για κακοήθεια, CIN1, CIN2/3 και CxCa (πρόβλημα ταξινόμησης τεσσάρων κλάσεων). Τελικώς, κατασκευάστηκε ένα ευφύες υπολογιστικό σύστημα το οποίο βασίζεται σε δύο τεχνητά νευρωνικά δίκτυα: ένα Πιθανοτικό Τεχνητό Νευρωνικό Δίκτυο και ένα Πολυεπίπεδο Αντίληπτρο Πρόσθιας Τροφοδότησης. Το παρουσιαζόμενο σύστημα παρουσίασε υψηλότερη απόδοση συγκριτικά με το Παπ τεστ στον ακριβή προσδιορισμό των υφιστάμενων τραχηλικών αλλοιώσεων. Ταυτόχρονα, παρουσίασε υψηλή ευαισθησία, υψηλή ειδικότητα και υψηλή θετική και αρνητική προγνωστική αξία στην ανίχνευση CIN2+ βλαβών, ενώ συγκριτικά με τις επιμέρους εξετάσεις και τους απλούς συνδυασμούς τους παρουσίασε τα πιο ισορροπημένα αποτελέσματα με βάση τα εξεταζόμενα μέτρα απόδοσης.

Πριν την κατασκευή των μοντέλων ταξινόμησης και του τελικού συστήματος, είναι απαραίτητη η κατάλληλη προεπεξεργασία των ιατρικών δεδομένων και πιο συγκεκριμένα η εύρεση του κατάλληλου διανύσματος χαρακτηριστικών εισόδου. Η πρώτη ενότητα (7.1) του κεφαλαίου αυτού ασχολείται με το θέμα αυτό. Στη δεύτερη ενότητα (7.2) παρουσιάζονται τα μοντέλα ταξινόμησης που κατασκευάστηκαν, καθώς και η αρχιτεκτονική του ευφυούς υπολογιστικού συστήματος το οποίο αναπτύχθηκε στα πλαίσια της παρούσας μελέτης. Κατόπιν, στην ενότητα 7.3 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μελέτης. Το κεφάλαιο ολοκληρώνεται με την παράθεση συμπερασμάτων και τη σχετική συζήτηση (ενότητα 7.4).



## 7.1 Επιλογή Χαρακτηριστικών

Όπως παρουσιάστηκε στο Κεφάλαιο 6, η επιλογή των χαρακτηριστικών που θα χρησιμοποιηθούν για την κατασκευή ενός συστήματος ταξινόμησης είναι μια διαδικασία με ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο. Είναι σημαντικό για την κατασκευή του συστήματος ταξινόμησης να χρησιμοποιηθεί ένα υποσύνολο χαρακτηριστικών το οποίο δεν θα περιέχει χαρακτηριστικά που φέρουν την ίδια πληροφορία (περιττά) ή χαρακτηριστικά που δεν φέρουν καλή πληροφορία σε σχέση με το πρόβλημα (άσχετα). Η χρήση άσχετων ή περιττών χαρακτηριστικών αυξάνει τη διαστασιμότητα του χώρου χαρακτηριστικών και κατ'επέκταση την πολυπλοκότητα του ταξινομητή, χωρίς να προσφέρει κάποιο κέρδος στην απόδοση. Ακόμα χειρότερα, η χρήση άσχετων ή περιττών χαρακτηριστικών πολλές φορές οδηγεί σε μείωση της απόδοσης του ταξινομητή λόγω του φαινομένου της κατάρας της διαστασιμότητας. Στην προκειμένη περίπτωση το σύνολο χαρακτηριστικών εισόδου αποτελείται από τα 49 χαρακτηριστικά που παρουσιάστηκαν στην ενότητα 5.2. Τα χαρακτηριστικά αυτά, όπως παρουσιάστηκε στα προηγούμενα κεφάλαια, δεν έχουν όλα την ίδια βαρύτητα και δεν φέρουν την ίδια ποιότητα και ποσότητα πληροφορίας σε σχέση με το πρόβλημα. Για τον λόγο αυτό, είναι απαραίτητη η εύρεση ενός υποσυνόλου το οποίο θα περιέχει χαρακτηριστικά τα οποία αφενός θα πρέπει να φέρουν σημαντική πληροφορία αφετέρου δεν θα πρέπει να φέρουν την ίδια πληροφορία με τα υπόλοιπα.

Όπως αναφέρθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο, οι διαθέσιμοι αλγόριθμοι για τη συγκεκριμένη διαδικασία μπορούν να χωριστούν σε δύο κύριες κατηγορίες: τους αλγορίθμους που βασίζονται σε τεχνικές φιλτραρίσματος και σε αυτούς που βασίζονται σε τεχνικές περιτύλιξης. Στο παρόν κεφάλαιο, η διαδικασία της επιλογής των καλύτερων χαρακτηριστικών πραγματοποιήθηκε με χρήση τεχνικών φιλτραρίσματος για δύο λόγους. Ο πρώτος λόγος είναι η υπολογιστική απλότητα που παρουσιάζουν οι τεχνικές φιλτραρίσματος σε σχέση με τις τεχνικές περιτύλιξης (βλ. Κεφάλαιο 6). Οι τεχνικές περιτύλιξης είναι αρκετά πιο πολύπλοκες και έχουν πολύ πιο υψηλό υπολογιστικό κόστος σε σχέση με τις τεχνικές φιλτραρίσματος, καθώς οι διάφοροι συνδυασμοί χαρακτηριστικών πρέπει να αξιολογηθούν ξεχωριστά. Ακριβώς για τους λόγους αυτούς, πραγματοποιήθηκε ξεχωριστή μελέτη σχετικά με τις τεχνικές περιτύλιξης και η οποία παρουσιάζεται στο Κεφάλαιο 10. Ο δεύτερος, και κυριότερος, λόγος για τον οποίο επιλέξαμε στην παρούσα φάση την εφαρμογή τεχνικών φιλτραρίσματος, είναι το γεγονός ότι το πρόβλημα που αντιμετωπίζουμε στο παρόν κεφάλαιο είναι ένα πρόβλημα πολυκατηγορικής ταξινόμησης (πρόβλημα τεσσάρων κλάσεων). Η εφαρμογή τεχνικών περιτύλιξης σε προβλήματα πολυκατηγορικής ταξινόμησης μπορεί να γίνει μόνο με την αξιολόγηση της συνολικής ακρίβειας που επιτυγχάνεται από τη χρήση ενός δεδομένου υποσυνόλου χαρακτηριστικών. Ωστόσο, όπως αναλύθηκε στα δύο προηγούμενα κεφάλαια (και κυρίως στην ενότητα 5.3), για το συγκεκριμένο πρόβλημα, η ακρίβεια δεν είναι ένα αντιπροσωπευτικό μέτρο της αξίας μιας εξέτασης ή ενός υπολογιστικού συστήματος. Αντιπροσωπευτικά είναι μέτρα όπως η

ευαισθησία, η ειδικότητα και η θετική προγνωστική αξία στην ανίχνευση CIN2+ βλαβών, δηλαδή μέτρα που αφορούν στο δυαδικό πρόβλημα ταξινόμησης (CIN1- vs CIN2+), με το οποίο ασχολούμαστε σε επόμενα κεφάλαια. Για τους παραπάνω λόγους, στο παρόν κεφάλαιο εφαρμόζονται τεχνικές φιλτραρίσματος για την επιλογή χαρακτηριστικών, ενώ στο Κεφάλαιο 10 παρουσιάζεται η εφαρμογή τεχνικών περιτύλιξης για την επιλογή χαρακτηριστικών στο δυαδικό πρόβλημα ταξινόμησης (CIN1- vs CIN2+).

Για την υλοποίηση της επιλογής χαρακτηριστικών συνδυάστηκαν δύο διαφορετικές μέθοδοι φιλτραρίσματος: η τεχνική που χρησιμοποιεί την καμπύλη ROC και η μέθοδος του Ελάχιστου Πλεονασμού – Μέγιστης Συνάφειας (Minimum Redundancy - Maximum Relevance - mRMR) (βλ. Κεφ. 6). Η πρώτη μέθοδος χρησιμοποιεί ως κριτήριο το εμβαδόν της περιοχής ανάμεσα στην εμπειρική καμπύλη ROC και την κλίση του τυχαίου ταξινομητή (Area under ROC Curve, AUC) (βλ. Παράρτημα Α). Η περιοχή αυτή μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη μέτρηση της αλληλοεπικάλυψης μεταξύ των συναρτήσεων πυκνότητας πιθανότητας που περιγράφουν την κατανομή των δεδομένων ενός χαρακτηριστικού σε δύο κλάσεις. Το κριτήριο αυτό παρέχει ένα μέτρο της διαχωριστικής ικανότητας ενός χαρακτηριστικού μεταξύ δύο κλάσεων. Χρησιμοποιώντας το κριτήριο αυτό (όπως παρουσιάστηκε και στο Κεφάλαιο 6), μπορούμε να δημιουργήσουμε μια λίστα κατάταξης των χαρακτηριστικών με βάση τη διαχωριστική τους ικανότητα και εν συνεχεία να επιλέξουμε τα καλύτερα από αυτά προκειμένου να δημιουργήσουμε ένα βέλτιστο για το πρόβλημα υποσύνολο χαρακτηριστικών.

Η δεύτερη μέθοδος είναι το πρόσφατα προτεινόμενο πλαίσιο mRMR το οποίο έχει παρουσιάσει ιδιαίτερα αξιόπιστα αποτελέσματα. Πρόκειται ουσιαστικά για έναν αλγόριθμο ο οποίος βασίζεται στην ταυτόχρονη εξασφάλιση της μέγιστης συνάφειας (Maximum Relevance) των προς επιλογή χαρακτηριστικών με το στόχο της ταξινόμησης (κλάση στόχος) και του ελάχιστου πλεονασμού (Minimum Redundancy) μεταξύ των χαρακτηριστικών (Ding & Peng, 2005). Αναλυτικότερα, τίθενται από τη μέθοδο δύο διαφορετικές και ταυτόχρονες συνθήκες που πρέπει να πληρούνται από κάθε προς επιλογή χαρακτηριστικό. Έτσι, το κάθε χαρακτηριστικό του υποσυνόλου πρέπει να έχει όσο το δυνατό μεγαλύτερη συνάφεια με μια κλάση (κλάση στόχος) και ταυτόχρονα δύο χαρακτηριστικά του υποσυνόλου πρέπει να είναι όσο το δυνατό ανόμοια μεταξύ τους.

Η μαθηματική έκφραση της συνάφειας ενός υποσυνόλου χαρακτηριστικών με μια συγκεκριμένη κλάση ορίζεται από τη σχέση:

$$V(S) = \frac{1}{|S|} \sum_{X_i \in S} I(X_i; Y) \quad (7.1)$$

όπου  $S$  ένα υποσύνολο χαρακτηριστικών,  $Y$  η κλάση και  $I(X_i; Y)$  η συνάρτηση αμοιβαίας πληροφορίας μεταξύ ενός χαρακτηριστικού και της κλάσης.

Η συνάρτηση αμοιβαίας πληροφορίας  $I(i, j)$  ορίζεται ως:

$$I(i, j) = \iint p(i, j) \log \frac{p(i, j)}{p(i)p(j)} di dj \geq 0 \quad (7.2)$$

όπου  $p(i, j)$  η συνάρτηση της από κοινού κατανομής πιθανότητας (joint probability distribution function) των μεταβλητών  $i$  και  $j$  και  $p(i), p(j)$  οι συναρτήσεις των περιθώριων κατανομών πιθανότητας (marginal distribution probability functions) των μεταβλητών  $i$  και  $j$  αντίστοιχα.

Για τη συνθήκη ελάχιστου πλεονασμού χρησιμοποιείται η σχέση:

$$W(S) = \frac{1}{|S|} - \frac{1}{|S| - 1} \sum_{i=1}^{|S|} \sum_{j=1, j \neq i}^{|S|} I(X_i; X_j) \quad (7.3)$$

όπου  $I(X_i; X_j)$  είναι η συνάρτηση αμοιβαίας πληροφορίας μεταξύ δύο χαρακτηριστικών και  $W(S)$  είναι η συνάρτηση περιττής πληροφορίας του  $S$ .

Το τελικό υποσύνολο χαρακτηριστικών  $S^*$  που προκύπτει από τη μέθοδο είναι εκείνο που μεγιστοποιεί τη συνάφεια και ελαχιστοποιεί την περιττή πληροφορία:

$$S^* = \underset{S}{arg \max} (V(S) - W(S)) \quad (7.4)$$

Για να δημιουργηθεί το υποσύνολο  $S^*$  αρχικά επιλέγεται το πιο συναφές χαρακτηριστικό, αυτό δηλαδή με τη μεγαλύτερη αμοιβαία πληροφορία με την κλάση. Το χαρακτηριστικό αυτό κατατάσσεται ως πρώτο και απομακρύνεται από το σύνολο των χαρακτηριστικών. Ο αλγόριθμος επαναλαμβάνεται για τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά. Σε κάθε επανάληψη επιλέγεται το χαρακτηριστικό που βελτιστοποιεί την ανωτέρω συνάρτηση, δηλαδή αυτό με τη μεγαλύτερη συνάφεια με την κλάση και ταυτόχρονα τη μικρότερη ομοιότητα με τα ήδη επιλεγμένα χαρακτηριστικά. Μέσω διαδοχικών επαναλήψεων δημιουργείται μια λίστα κατάταξης χαρακτηριστικών. Από αυτή τη λίστα, επιλέγονται τελικά τα καλύτερα χαρακτηριστικά (αυτά που βρίσκονται υψηλότερα) για να σχηματίσουν το «βέλτιστο» υποσύνολο χαρακτηριστικών.

Το πλεονέκτημά της τεχνικής mRMR σε σχέση με τις υπόλοιπες μεθόδους φιλτραρίσματος είναι ότι υπολογίζει στην αξιολόγηση των χαρακτηριστικών τις συσχετίσεις που μπορεί να υπάρχουν ανάμεσα στα χαρακτηριστικά. Οι περισσότερες άλλες μέθοδοι φιλτραρίσματος, όπως η τεχνική ROC, δεν λαμβάνουν υπόψη τους τυχόν συσχετίσεις μεταξύ των χαρακτηριστικών και επομένως μπορεί να επιλέξουν χαρακτηριστικά τα οποία μπορεί να έχουν υψηλή συσχέτιση με ήδη επιλεγμένα. Αυτό όμως δεν είναι αποδοτικό καθώς δύο χαρακτηριστικά μπορεί να προσδίδουν καλή πληροφορία για σκοπούς ταξινόμησης όταν αντιμετωπίζονται χωριστά, ωστόσο εάν είναι αμοιβαία συσχετιζόμενα δεν θα προσδώσουν περισσότερη πληροφορία όταν αυτά συνδυαστούν σε ένα υποσύνολο

χαρακτηριστικών. Αυτά τα χαρακτηριστικά λόγω της υψηλής συσχέτισης μεταξύ τους είναι πλεονάζοντα/περιττά και δεν αποφέρουν ουσιαστικό κέρδος, παρά μόνο αυξάνουν την πολυπλοκότητα του προβλήματος (λόγω αύξησης της διάστασης του υποσυνόλου χαρακτηριστικών), επιβαρύνουν σημαντικά το υπολογιστικό κόστος, και μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση της απόδοσης εξαιτίας του φαινομένου της κατάρα της διαστασιμότητας. Για τον λόγο αυτό, σε περίπτωση που η μέθοδος φιλτραρίσματος δεν λαμβάνει υπόψη της τη συσχέτιση μεταξύ των χαρακτηριστικών, είναι πρακτικό κατά τη διαδικασία της κατάταξης των χαρακτηριστικών να εφαρμόζονται τεχνικές ετεροσυσχέτισης, οι οποίες ενσωματώνουν τη συσχετιζόμενη πληροφορία στη διαδικασία κατάταξης έτσι ώστε να αποφεύγεται η παρουσία συσχετισμένων χαρακτηριστικών στο τελικό υποσύνολο. Ο συντελεστής ετεροσυσχέτισης μεταξύ των χαρακτηριστικών μπορεί να χρησιμοποιηθεί, όπως αναλύεται παρακάτω, έτσι ώστε να εξαιρούνται χαρακτηριστικά που έχουν συσχετιστεί με αντίστοιχα τα οποία έχουν τοποθετηθεί στις υψηλότερες θέσεις της κατάταξης.

Έστω  $x_{nk}$ ,  $n=1,2,\dots,N$  και  $k=1,2,\dots,m$ , το  $k$ -στο χαρακτηριστικό του  $n$ -στου προτύπου. Ο συντελεστής ετεροσυσχέτισης μεταξύ δύο χαρακτηριστικών δίνεται από τη σχέση:

$$\rho_{ij} = \frac{\sum_{n=1}^N x_{ni}x_{nj}}{\sqrt{\sum_{n=1}^N x_{ni}^2 \sum_{n=1}^N x_{nj}^2}} \quad (7.5)$$

Χρησιμοποιώντας ένα κριτήριο  $C$  (στην προκειμένη περίπτωση το εμβαδό AUC), τα χαρακτηριστικά κατατάσσονται με φθίνουσα σειρά. Έστω  $i_1$  ο δείκτης του καλύτερου χαρακτηριστικού. Εν συνεχεία, υπολογίζεται ο συντελεστής ετεροσυσχέτισης μεταξύ του χαρακτηριστικού που έχει καταταχθεί ως το καλύτερο, με κάθε ένα από τα υπόλοιπα. Το δεύτερο πιο σημαντικό χαρακτηριστικό βρίσκεται με βάση τη σχέση:

$$i_2 = \max_j \{a_1 C(j) - a_2 |\rho_{i_1,j}|\}, \quad j \neq i_1 \quad (7.6)$$

όπου  $a_1$  και  $a_2$  είναι βάρη τα οποία καθορίζουν τη σχετική βαρύτητα που επιθυμούμε να δώσουμε στο κριτήριο  $C$  και στον συντελεστή ετεροσυσχέτισης.

Από το παραπάνω, γίνεται σαφές πως με τον τρόπο αυτό, κατά την επιλογή του δεύτερου πιο σημαντικού χαρακτηριστικού, λαμβάνεται υπόψη ταυτόχρονα τόσο η τιμή του κριτηρίου  $C$ , όσο και ο βαθμός ετεροσυσχέτισης μεταξύ του υπό μελέτη χαρακτηριστικού και του χαρακτηριστικού που ήδη έχει επιλεγεί από τον αλγόριθμο. Η διαδικασία αυτή γενικεύεται για  $k$  χαρακτηριστικά ως εξής:

$$i_k = \max_j \left\{ a_1 C(j) - \frac{a_2}{k-1} \sum_{r=1}^{k-1} |\rho_{i_r,j}| \right\}, \quad j \neq i_r, \quad r = 1, 2, \dots, k-1 \quad (7.7)$$

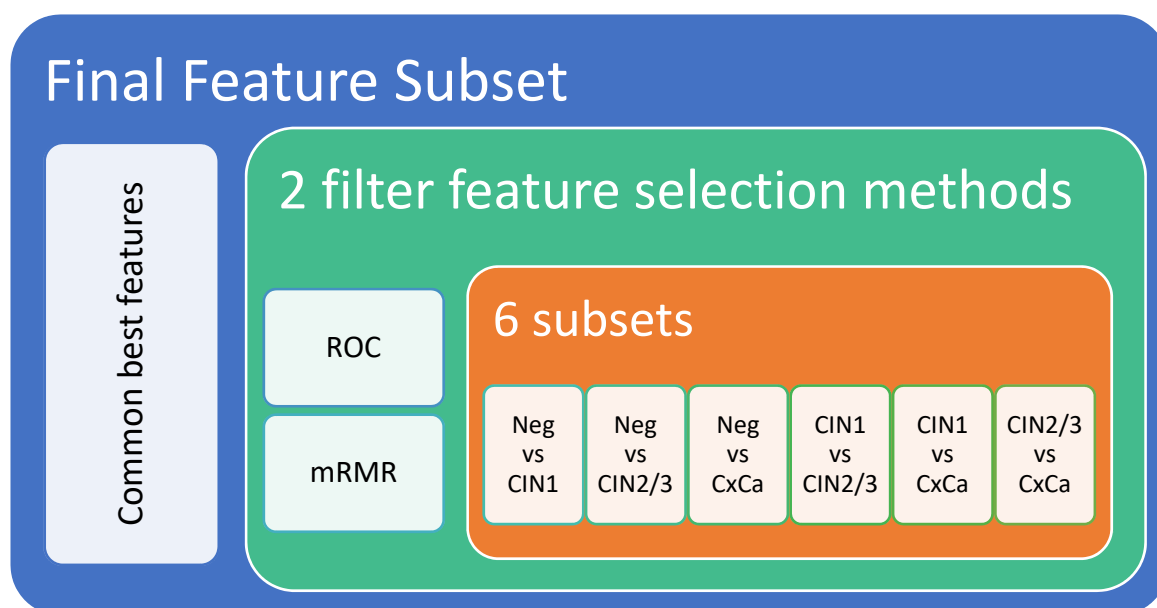
for  $k = 3, 4, \dots, m$

Η παραπάνω διαδικασία ενσωματώθηκε στην τεχνική ROC προκειμένου η λίστα κατάταξης των χαρακτηριστικών που εξάγει η τελευταία να ενσωματώνει την ετεροσυσχέτιση μεταξύ των χαρακτηριστικών.

Ένα σημαντικό στοιχείο της ανωτέρω μεθοδολογίας είναι πως χρησιμοποιώντας τον συντελεστή ετεροσυσχέτισης είναι δυνατό να προσδιορίσουμε ενδεικτικά το μέγεθος του «βέλτιστου» υποσυνόλου, δηλαδή το πλήθος των χαρακτηριστικών τα οποία συνθέτουν το τελικό υποσύνολο χαρακτηριστικών. Όσο προστίθενται χαρακτηριστικά στη λίστα κατάταξης τόσο μεγαλώνει η πιθανότητα τα επόμενα χαρακτηριστικά να παρουσιάζουν υψηλή ετεροσυσχέτιση σε σχέση με τα ήδη επιλεγμένα. Επομένως, θέτοντας ένα κατώφλι στον συντελεστή ετεροσυσχέτισης μπορούμε να αποκόψουμε από τη λίστα κατάταξης τα χαρακτηριστικά τα οποία παρουσιάζουν υψηλή συσχέτιση με τα ήδη επιλεγμένα πάνω από ένα βαθμό. Με τον τρόπο αυτό είναι δυνατή η εύρεση ενός υποσυνόλου χαρακτηριστικών τα οποία δεν θα παρουσιάζουν μεταξύ τους αμοιβαία πληροφορία.

Οι δύο αναφερόμενες μέθοδοι επιλογής χαρακτηριστικών αναφέρονται σε ένα πρόβλημα δύο κλάσεων. Ωστόσο, το προς επεξεργασία σύνολο δεδομένων αποτελείται από 4 κλάσεις. Για τον λόγο αυτό εφαρμόστηκε μια στρατηγική επιλογής χαρακτηριστικών παρόμοια με την «ένα προς ένα» στρατηγική ταξινόμησης σε προβλήματα πολλαπλών κλάσεων. Αναλυτικότερα, το αρχικό σύνολο δεδομένων διαιρέθηκε σε 6 υποσύνολα, ένα για κάθε ζεύγος κλάσεων. Στη συνέχεια εφαρμόστηκαν οι δύο μέθοδοι επιλογής χαρακτηριστικών σε κάθε ζεύγος κλάσεων, οδηγώντας σε 12 υποσύνολα χαρακτηριστικών (6 για κάθε από τις 2 μεθόδους). Τελικά, αναζητήθηκαν τα κοινά χαρακτηριστικά μεταξύ των 12 υποσυνόλων χαρακτηριστικών. Τα κοινά χαρακτηριστικά είναι αυτά που συνιστούν το τελικό υποσύνολο χαρακτηριστικών και το οποίο χρησιμοποιήθηκε για την ανάπτυξη του παρόντος συστήματος. Η μεθοδολογία αυτή για την εύρεση του τελικού υποσυνόλου χαρακτηριστικών απεικονίζεται στο Σχήμα 7.1.

Ο λόγος που ακολουθήθηκε η μεθοδολογία αυτή και όχι κάποια τεχνική συνδυασμού των υποσυνόλων χαρακτηριστικών (όπως π.χ. η μέθοδος Schulze που παρουσιάστηκε στο Κεφάλαιο 6), είναι το γεγονός ότι τα 12 υποσύνολα αναφέρονται σε διαφορετικά προβλήματα ταξινόμησης (6 διαφορετικά ζεύγη κλάσεων). Επομένως, δεν έχει βάση ο συνδυασμός των υποσυνόλων αλλά η εύρεση των χαρακτηριστικών αυτών που εμφανίζουν αξία σε όλα (ή στα περισσότερα) διαφορετικά υποπροβλήματα, δηλαδή η εύρεση των κοινών χαρακτηριστικών μεταξύ των διαφορετικών υποσυνόλων.



Σχήμα 7.1 Ένα-προς-ένα στρατηγική επιλογής χαρακτηριστικών

## 7.2 Μοντέλα Ταξινόμησης και Αρχιτεκτονική του Συστήματος Υποστήριξης Κλινικής Απόφασης

Για την κατασκευή του ευφυούς συστήματος υποστήριξης απόφασης υιοθετήθηκαν διάφορες τεχνικές Μηχανικής Μάθησης και Ταξινόμησης Προτύπων. Η Μηχανική Μάθηση αφορά στη δημιουργία μοντέλων που έχουν την ικανότητα να μαθαίνουν από την ήδη υπάρχουσα γνώση και να αξιοποιούν τη γνώση αυτή για τη λήψη απόφασης, την εξαγωγή συμπερασμάτων και την παροχή προβλέψεων. Μια από τις σημαντικότερες κατηγορίες προβλημάτων με τα οποία ασχολείται η Μηχανική Μάθηση είναι τα προβλήματα Ταξινόμησης Προτύπων. Η Ταξινόμηση Προτύπων στοχεύει στη χρήση μοντέλων για την ταξινόμηση ενός αντικειμένου σε μια κατηγορία. Τα μοντέλα αυτά, τα οποία ονομάζονται ταξινομητές, μπορεί να είναι απλά στατιστικά μοντέλα ή ευφυή μοντέλα τα οποία έχουν αποκτήσει γνώση με χρήση αλγορίθμων Μηχανικής Μάθησης. Στην παρούσα διατριβή χρησιμοποιήθηκαν ως ταξινομητές αποκλειστικά ευφυή μοντέλα Μηχανικής Μάθησης. Οι ταξινομητές αυτοί χαρακτηρίζονται κατά βάση από την αρχιτεκτονική σχεδίασης του συστήματος ταξινόμησης και τον αλγόριθμο εκμάθησης. Ο αλγόριθμος εκμάθησης χρησιμοποιείται προκειμένου να εκπαιδευτεί ο ταξινομητής και επομένως να αποκτήσει γνώση και την ικανότητα να ταξινομεί νέα δεδομένα που αφορούν στο πρόβλημα.

Στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν παρουσιαστεί διάφορα ευφυή μοντέλα ταξινόμησης, κάθε ένα από τα οποία παρουσιάζει συγκεκριμένα προτερήματα και μειονεκτήματα. Παρόλη την ανάπτυξη της επιστήμης των υπολογιστών και των μαθηματικών, δεν έχει παρουσιαστεί μέχρι σήμερα ένας βέλτιστος ταξινομητής. Ο κάθε προτεινόμενος αλγόριθμος

ταξινόμησης εξαρτάται άμεσα από τα δεδομένα εκπαίδευσης και τη φύση του προβλήματος στο οποίο καλείται να εφαρμοστεί. Επομένως, αν και έχουμε σήμερα διαθέσιμους πολλούς αλγόριθμους ταξινόμησης, από απλούς έως πολύ σύνθετους, δεν είναι δυνατό να γνωρίζουμε εκ των προτέρων ποιος από αυτούς θα παραγάγει τα βέλτιστα αποτελέσματα για το πρόβλημα το οποίο καλούμαστε να αντιμετωπίσουμε. Για τον λόγο αυτό, η συνήθης πρακτική είναι η δημιουργία και η δοκιμή διαφόρων μοντέλων ταξινόμησης έως ότου να βρεθεί ο βέλτιστος αλγόριθμος.

Στο πλαίσιο αυτό, για την ανάπτυξη του προτεινόμενου συστήματος, υλοποιήθηκαν και δοκιμάστηκαν σε αρχική φάση 6 ευρέως χρησιμοποιούμενα ευφυή μοντέλα ταξινόμησης:

- ο ταξινομητής  $k$  κοντινών γειτόνων ( $k$ -NN) (βλ. Παράρτημα Β),
- ο Μπεϋζιανός ταξινομητής Naïve Bayes (NB) (βλ. Παράρτημα Β),
- τα δέντρα ταξινόμησης (CART) (βλ. Παράρτημα Β), και
- τρεις τύποι Τεχνητών Νευρωνικών Δικτύων (ΤΝΔ) (βλ. Παράρτημα Β):
  - το Πολυεπίπεδο Αντίληπτρο - MultiLayer Perceptron Network (MLP),
  - το Δίκτυο Ακτινικής Βάσης - Radial Basis Function Network (RBF), και
  - το Πιθανοτικό Νευρωνικό Δίκτυο - Probabilistic Neural Network (PNN).

Οι ταξινομητές σχεδιάστηκαν έτσι ώστε να ταξινομήσουν τις εξεταζόμενες περιπτώσεις σε 4 κλάσεις, οι οποίες αντιστοιχούν στα αποτελέσματα της ιστολογικής εξέτασης, δηλαδή: Κλάση 1: Αρνητικό, Κλάση 2: CIN1, Κλάση 3: CIN2/3, και Κλάση 4: Καρκίνος (CxCa) (Πίνακας 7.1). Το υποσύνολο των χαρακτηριστικών που προέκυψε από την εφαρμογή της διαδικασίας επιλογής χαρακτηριστικών που παρουσιάστηκε στην προηγούμενη ενότητα, χρησιμοποιήθηκε ως είσοδος σε κάθε ταξινομητή. Επομένως, οι ταξινομητές δέχονται στην είσοδό τους μεταβλητές που αντιστοιχούν στα αποτελέσματα των εξετάσεων κάθε περιστατικού και εξάγουν ως έξοδο την (ιστολογική) κλάση ταξινόμησης, παρέχοντας έτσι ένα είδος πρόβλεψης για την πραγματική κατάσταση του τραχήλου κάθε εξεταζόμενης.

**Πίνακας 7.1** Κατανομή περιστατικών του συνόλου δεδομένων

	Παπ Τεστ					Σύνολο
	<i>WNL</i>	<i>ASCUS</i>	<i>LSIL</i>	<i>HSIL</i>	<i>CxCa</i>	
<b>Ιστολογική Εξέταση</b>						
<i>Αρνητική (ή Κλινικώς Αρνητική)</i>	231	60	22	5	0	318 (42.9%)
<i>CIN1</i>	31	66	142	22	0	261 (35.3%)
<i>CIN2/3</i>	3	13	27	93	0	136 (18.4%)
<i>CxCa</i>	0	1	2	7	15	25 (3.4%)
<b>Σύνολο</b>	265 (35.8%)	140 (18.9%)	193 (26.1%)	127 (17.2%)	15 (2%)	740

Το διαθέσιμο σύνολο δεδομένων (Πίνακας 7.1 και Πίνακας 5.1) διαιρέθηκε σε τρία υποσύνολα:

- α) στο σύνολο εκπαίδευσης (αποτελούμενο από 486 περιστατικά) που χρησιμοποιήθηκε για την εκπαίδευση των μοντέλων ταξινόμησης,
- β) στο σύνολο επικύρωσης-επαλήθευσης (αποτελούμενο από 126 περιστατικά) το οποίο χρησιμοποιήθηκε για την επιλογή των βέλτιστων παραμέτρων του εκάστοτε ταξινομητή, και
- γ) στο σύνολο ελέγχου (αποτελούμενο από 128 περιστατικά) το οποίο χρησιμοποιήθηκε για την τελική αξιολόγηση του εκάστοτε ταξινομητή.

Η επιλογή των περιστατικών κάθε υποσυνόλου πραγματοποιήθηκε με τυχαίο τρόπο, ωστόσο τα 3 υποσύνολα διαστρωματώθηκαν κατάλληλα έτσι ώστε η κατανομή των κλάσεων σε κάθε υποσύνολο να είναι παρόμοια με την κατανομή των κλάσεων στο αρχικό σύνολο δεδομένων, όπως αυτή απεικονίζεται στον Πίνακα 7.1. Ο λόγος που πραγματοποιήθηκε διαστρωμάτωση είναι το γεγονός ότι οι 4 κλάσεις είναι μη ισορροπημένες: η κλάση «Αρνητικό» αποτελεί το 43% του συνόλου δεδομένων, η κλάση «CIN1» το 35%, η κλάση «CIN2/3» το 18% και η κλάση «CxCa» το 3.4%. Για την ορθή κατασκευή και δοκιμή των υπό μελέτη ταξινομητών απαιτείται η διαφύλαξη της ύπαρξης κάθε κλάσης με περίπου ίσες αναλογίες σε όλα τα υποσύνολα. Κατά τη διαδικασία λοιπόν της κατασκευής των τριών υποσυνόλων επιλέχθηκαν περιστατικά με τυχαίο τρόπο μεν, αλλά τόσα από κάθε κλάση ώστε το κάθε υποσύνολο να περιέχει τελικά περίπου την ίδια ποσοστιαία κατανομή των κλάσεων με αυτή του αρχικού συνόλου. Με τον τρόπο αυτό, κάθε υποσύνολο αποτελεί αντιπροσωπευτικό δείγμα του υπό μελέτη πληθυσμού (Πίνακας 7.1).

Σε αρχική φάση, τα περιστατικά του συνόλου εκπαίδευσης δίδονται μαζί με τις πραγματικές τους κλάσεις (την πραγματική ιστολογική κατάσταση κάθε περιστατικού όπως αυτή προέκυψε από την ιστολογική εξέταση) σε κάθε ταξινομητή, ο οποίος εκπαιδεύεται με τα δεδομένα αυτά μέσω ενός αλγόριθμου μάθησης. Ο τρόπος αυτός εκπαίδευσης ενός μοντέλου ονομάζεται επιβλεπόμενη μάθηση και είναι η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για την εκπαίδευση όλων των ευφώνων μοντέλων που παρουσιάζονται στην παρούσα διατριβή. Εν συνεχεία, ο εκπαιδευμένος ταξινομητής δοκιμάζεται στο σύνολο επικύρωσης και ανάλογα με τα αποτελέσματα της ταξινόμησης, μεταβάλλονται οι παράμετροι του εκάστοτε μοντέλου προκειμένου να καταλήξουμε στη βέλτιστη σχεδίαση. Τέλος, το κάθε τελικό μοντέλο δοκιμάζεται στο σύνολο ελέγχου και με βάση τα αποτελέσματα ταξινόμησης αξιολογείται η απόδοση του εκάστοτε σχεδιαζόμενου ταξινομητή. Σημειώνεται πως τα περιστατικά του συνόλου επικύρωσης και του συνόλου ελέγχου δεν χρησιμοποιούνται κατά την εκπαίδευση και επομένως οι ταξινομητές δεν γνωρίζουν την πραγματική κλάση των περιστατικών των υποσυνόλων αυτών. Το σύνολο επικύρωσης χρησιμοποιείται ως μια πλατφόρμα δοκιμής για τη βέλτιστη ρύθμιση των παραμέτρων των ταξινομητών, ενώ το σύνολο ελέγχου χρησιμοποιείται για να αξιολογηθεί η τελική απόδοση ταξινόμησης των

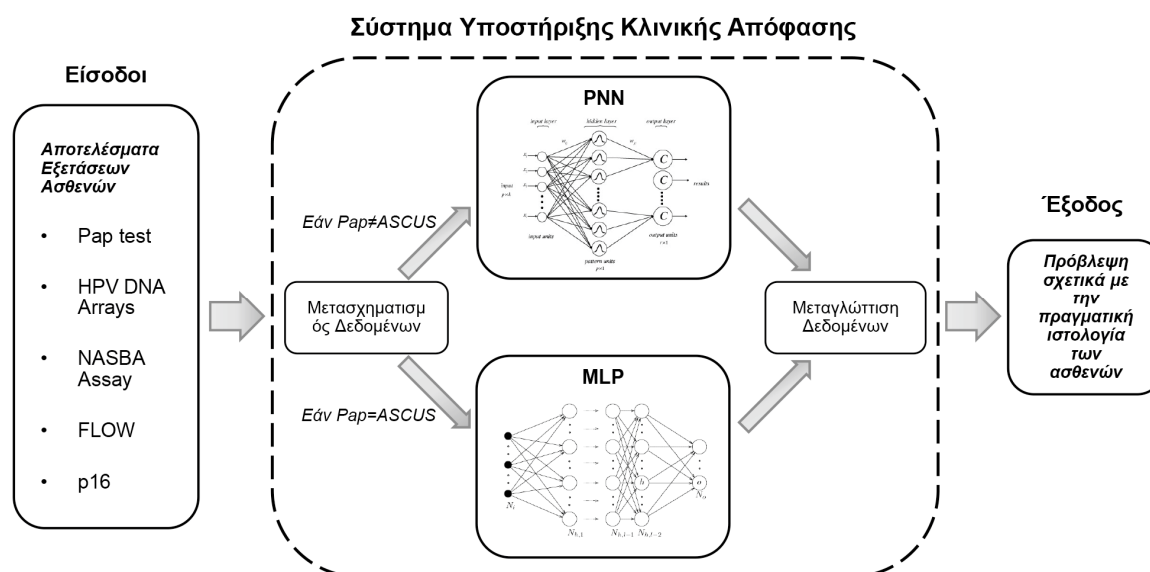


υλοποιημένων μοντέλων σε περιστατικά τα οποία δεν έχουν χρησιμοποιηθεί με κανένα τρόπο κατά τη διαδικασία της σχεδίασης.

Μέσα από μια διαδικασία σχεδίασης, εκπαίδευσης και αξιολόγησης πολλών και διαφόρων ταξινομητών, επιχειρήθηκε να διερευνηθεί η δυναμική αυτών των μοντέλων στη βελτίωση της ακρίβειας της διάγνωσης και πιο συγκεκριμένα στη βελτίωση της ανίχνευσης του βαθμού των τραχηλικών αλλοιώσεων. Ωστόσο, τα πρώτα δείγματα της εργασίας αυτής έδειξαν πως κανένας από τους ταξινομητές που υλοποιήθηκε δεν παρήγαγε εξαιρετική απόδοση όσον αφορά στη συνολική ταξινόμηση των περιστατικών στις 4 κλάσεις. Μέσω ενδεδειγμένης διερεύνησης των αποτελεσμάτων ταξινόμησης κάθε ενός μοντέλου, διαπιστώθηκε πως τα δίκτυα PNN επεδείξαν τα καλύτερα αποτελέσματα για τα περιστατικά με κυτταρολογία LSIL ή χειρότερη, και ειδικά για περιπτώσεις γυναικών με αποτελέσματα κυτταρολογικών εξετάσεων LSIL που «έκρυσαν» βλάβες τύπου CIN2 ή ακόμα χειρότερες (CIN2+). Εντούτοις, τα PNN δεν παρουσίασαν την επιθυμητή απόδοση στα περιστατικά όπου η κυτταρολογική εξέταση ήταν ASCUS. Σε αντίθεση με τα PNN, τα δίκτυα MLP παρουσίασαν την καλύτερη απόδοση για τα περιστατικά με ASCUS κυτταρολογία, παρόλο που η γενικότερη απόδοσή τους για το σύνολο των δεδομένων ήταν κατώτερη άλλων ταξινομητών. Οι παρατηρήσεις αυτές οδήγησαν στο σχεδιασμό μιας υβριδικής αρχιτεκτονικής δομής, με το συνδυασμό ενός PNN και ενός MLP.

Με βάση τα ανωτέρω σχεδιάστηκε ένα ευφύες υπολογιστικό σύστημα υποστήριξης κλινικής απόφασης, το οποίο βασίζεται σε Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα PNN και MLP (Clinical Decision Support System based on Artificial Neural Networks, ή εν συντομία CDSS.ANNs). Το σύστημα CDSS.ANNs αποτελείται από ένα δίκτυο PNN το οποίο είναι το κύριο υποσύστημα και ένα δίκτυο MLP το οποίο είναι το δευτερεύον. Το δίκτυο PNN χρησιμοποιείται για τη διαχείριση του συνόλου των περιπτώσεων, εκτός από εκείνες τις περιπτώσεις που το αποτέλεσμα του Παπ τεστ είναι ASCUS, με τη διαχείριση των συγκεκριμένων περιπτώσεων να είναι αρμοδιότητα του δικτύου MLP. Έτσι, ανάλογα με το αποτέλεσμα του Παπ τεστ, κάθε περίπτωση προωθείται προς επεξεργασία στο αντίστοιχο υποσύστημα. Το σχηματικό διάγραμμα αυτής της υβριδικής αρχιτεκτονικής παρουσιάζεται στην εικόνα που ακολουθεί, με την απόδοση του συνολικού συστήματος να είναι σαφώς καλύτερη από αυτή των μεμονωμένων ταξινομητών.

Η κατασκευή του συγκεκριμένου συστήματος και η βέλτιστη απόδοση του εξαρτάται άμεσα από την επιλογή των κατάλληλων παραμέτρων των επιμέρους δικτύων. Η ικανότητα ενός ΤΝΔ όσον αφορά στην επιτυχή εκμάθηση και ταξινόμηση εξαρτάται από ένα πλήθος παραγόντων, όπως ο τύπος του δικτύου, η δομή-τοπολογία του, ο χρησιμοποιούμενος αλγόριθμος εκμάθησης καθώς και τα χαρακτηριστικά των δεδομένων εισόδου. Για τον λόγο αυτό, στη συνέχεια γίνεται παρουσίαση των δικτύων που χρησιμοποιήθηκαν για την υλοποίηση του συστήματος και των παραμέτρων τους.



**Σχήμα 7.2** Αρχιτεκτονική του ευφυούς συστήματος υποστήριξης κλινικής απόφασης με βάση Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα PNN και MLP (CDSS.ANNs)

### 7.2.1 Πιθανοτικό Νευρωνικό Δίκτυο (PNN)

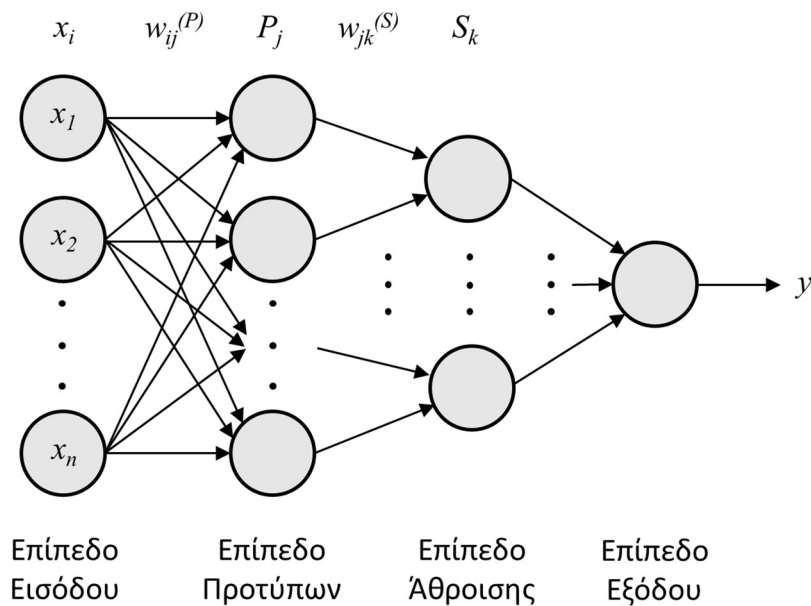
Τα Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα (ΤΝΔ) μπορούν να θεωρηθούν συστήματα παράλληλης σύνδεσης μεγάλου αριθμού απλών επεξεργαστών συνδεδεμένων μεταξύ τους. Κάθε επεξεργαστής αντιστοιχεί σε έναν τεχνητό νευρώνα, η λειτουργία του οποίου βασίζεται στις αρχές του βιολογικού νευρώνα του νευρικού συστήματος. Τα περισσότερα ΤΝΔ έχουν την ιδιότητα να εκπαιδεύονται, μαθαίνοντας από την εμπειρία, και να ταξινομούν τα εφαρμοζόμενα στην είσοδό τους δεδομένα. Τα ΤΝΔ διακρίνονται σε διάφορες κατηγορίες ανάλογα: α) με την τοπολογία και τη συνδεσμολογία των νευρώνων, και β) τον χρησιμοποιούμενο αλγόριθμο εκπαίδευσης. Υπάρχουν πολλά είδη ΤΝΔ και οι εφαρμογές τους αφορούν πολλούς τομείς, από τον αυτόματο έλεγχο έως την τεχνητή νοημοσύνη.

Το Πιθανοτικό Νευρωνικό Δίκτυο (Probabilistic Neural Network, PNN) είναι ένα πολυεπίπεδο τεχνητό νευρωνικό δίκτυο, ακτινικής βάσης, κατάλληλο για προβλήματα ταξινόμησης και πρόβλεψης (Specht, 1990). Τα δίκτυα αυτής της κατηγορίας χρησιμοποιούνται ευρέως σε προβλήματα αναγνώρισης προτύπων, μη γραμμικής χαρτογράφησης και εκτίμησης πιθανότητας συναρτήσεων συμμετοχής. Το δίκτυο PNN βασίζεται στη θεωρία της Μπεύζιανής (Bayesian) ταξινόμησης και σχετίζεται στενά με κλασικούς εκτιμητές συναρτήσεων πυκνότητας πιθανότητας. Η βασική λειτουργία του PNN είναι η εκτίμηση μιας συνάρτησης πυκνότητας πιθανότητας της κάθε κλάσης σύμφωνα με τα δείγματα εκπαίδευσης και με τη χρήση μετασχηματισμού Γκαουσιανού πυρήνα (Gaussian Kernel) ο οποίος εκφράζεται από τη σχέση:

$$p(x) = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \frac{1}{(2\pi h^2)^{\frac{D}{2}}} \exp \left\{ -\frac{\|x - x_n\|^2}{2h^2} \right\} \quad (7.8)$$

Με τον τρόπο αυτό δημιουργείται μια εκτίμηση ως άθροισμα Γκαουσιανών καμπυλών με κέντρο στα σημεία εκπαίδευσης, κανονικοποιημένη από τον όρο  $1/N$  και με τη συνεισφορά του κάθε δείγματος να εξαρτάται από την απόσταση  $x$ , όπου  $h$  είναι ένας παράγοντας ομαλότητας. Στη συνέχεια αυτές οι εκτιμήσεις πυκνοτήτων χρησιμοποιούνται σε έναν κανόνα απόφασης προκειμένου να υλοποιηθεί η ταξινόμηση.

Η δομή ενός PNN αποτελείται από τέσσερα επίπεδα: το επίπεδο εισόδου (input layer), το επίπεδο προτύπων (pattern layer), το επίπεδο άθροισης (summation layer) και το επίπεδο εξόδου (output layer), όπως παρουσιάζονται στην ακόλουθη εικόνα.



**Σχήμα 7.3** Αρχιτεκτονική Πιθανοτικού Νευρωνικού Δικτύου (PNN)

Ο αριθμός των νευρώνων των δύο κρυφών επιπέδων (προτύπων και άθροισης) καθορίζεται από το σύνολο των δεδομένων εκπαίδευσης. Το επίπεδο προτύπων περιλαμβάνει ένα νευρώνα για κάθε δείγμα του συνόλου των δεδομένων εκπαίδευσης, ενώ το επίπεδο άθροισης ένα νευρώνα για κάθε κλάση του συνόλου των δεδομένων εκπαίδευσης. Η διαδικασία εκπαίδευσης του PNN ολοκληρώνεται με το να οριστούν τα συναπτικά βάρη του δικτύου με βάση τα δείγματα του συνόλου των δεδομένων εκπαίδευσης. Έτσι, δεν εφαρμόζεται κάποιος ειδικός αλγόριθμος εκμάθησης για την εκπαίδευση του δικτύου. Τα συναπτικά βάρη μεταξύ των επιπέδου εισόδου και προτύπων δίνονται από τη σχέση:

$$w_{ij}^{(P)} = p_{ij} \quad (7.9)$$

όπου  $w_{ij}^{(P)}$  είναι το συναπτικό βάρος μεταξύ του  $i$  νευρώνα του επιπέδου εισόδου και του  $j$  νευρώνα του επιπέδου προτύπων, ενώ  $p_{ij}$  είναι η τιμή του  $i$  χαρακτηριστικού του  $j$  δείγματος εκπαίδευσης.

Τα συναπτικά βάρη μεταξύ των επιπέδων προτύπων και άθροισης δίνονται από τη σχέση:

$$w_{jk}^{(S)} = \begin{cases} 1 & \text{if } T_k^{(j)} = 1, \\ 0 & \text{else} \end{cases} \quad (7.10)$$

όπου  $w_{jk}^{(S)}$  είναι το συναπτικό βάρος μεταξύ του  $j$  νευρώνα του επιπέδου προτύπου και του  $k$  νευρώνα του επιπέδου άθροισης. Η τιμή της μεταβλητής  $T_k^{(j)}$  είναι 1 μόνο όταν το δείγμα  $j$  είναι συνδεδεμένο με την κλάση  $k$ , διαφορετικά έχει την τιμή 0.

Όταν υφίσταται μια είσοδος στο δίκτυο, στο επίπεδο προτύπων υπολογίζονται οι αποστάσεις μεταξύ του διανύσματος εισόδου και των διανυσμάτων εκπαίδευσης, παράγοντας ένα νέο διάνυσμα που δείχνει πόσο κοντά στα δεδομένα εκπαίδευσης βρίσκονται τα τρέχοντα δεδομένα εισόδου, με βάση τη σχέση:

$$d_j^{(P)} = \sqrt{\sum_i (w_{ij}^{(P)} - x_i)^2} \quad (7.11)$$

όπου  $d_j^{(P)}$  είναι η απόσταση μεταξύ του διανύσματος εισόδου και του  $j$  δείγματος εκπαίδευσης, ενώ η μεταβλητή  $x_i$  υποδηλώνει την  $i$  μεταβλητή εισόδου ( $i$  κόμβος του επιπέδου εισόδου). Η συνάρτηση μεταφοράς των νευρώνων του επιπέδου προτύπων είναι μια συνάρτηση ακτινικής βάσης, με την έξοδο του κάθε νευρώνα του συγκεκριμένου επιπέδου να υπολογίζεται με βάση τη σχέση:

$$P_j = \exp\left(-\frac{d_j^{(P)}}{2\sigma^2}\right) \quad (7.12)$$

όπου  $\sigma$  είναι ένας παράγοντας ομαλότητας που αντιστοιχεί στην τυπική απόκλιση της κατανομής Gauss.

Κάθε νευρώνας του επιπέδου άθροισης υπολογίζει τη «συνεισφορά» κάθε κλάσης στη δεδομένη είσοδο προκειμένου να παραχθεί ένα διάνυσμα πιθανοτήτων στην έξοδο. Η έξοδος (συνάρτηση μεταφοράς) κάθε κόμβου άθροισης δίνεται από τη σχέση:

$$S_k = \frac{1}{\sum_j w_{jk}^{(S)}} \sum_j w_{jk}^{(S)} P_j \quad (7.13)$$

Τέλος, μια συνάρτηση μεταφοράς ανταγωνισμού (compete transfer function) στο επίπεδο εξόδου (μόνο ένας νευρώνας) ταξινομεί το διάνυσμα εισόδου σε μια συγκεκριμένη κλάση, στην κλάση αυτή που αντιστοιχεί στον νευρώνα του επιπέδου άθροισης με τη μέγιστη τιμή εξόδου, σύμφωνα με τη σχέση:

$$y = \arg \max_k S_k \quad (7.14)$$

Σύμφωνα με τα προαναφερόμενα, είναι εμφανές ότι ο αριθμός των κρυφών επιπέδων και των συναρτήσεων μεταφοράς των νευρώνων είναι προκαθορισμένος και ότι ο αριθμός των νευρώνων κάθε κρυφού επιπέδου εξαρτάται από το μέγεθος και τη δομή του συνόλου εκπαίδευσης. Η μόνη παράμετρος ελεύθερης επιλογής είναι ο παράγοντας ομαλότητας  $\sigma$ , επομένως η επιλογή του βέλτιστου PNN βασίζεται τελικά στην εύρεση της βέλτιστης τιμής της παραμέτρου  $\sigma$ .

Με βάση την αρχιτεκτονική αυτή, το δίκτυο εξάγει την κλάση στην οποία ταξινομεί ένα δείγμα. Ωστόσο, είναι πολύ χρήσιμο σε αρκετά προβλήματα, όπως στο παρόν, η εξαγωγή της εκ των υστέρων πιθανότητας το δείγμα να ανήκει σε μια συγκεκριμένη κλάση. Καθώς τα δίκτυα PNN βασίζονται στη θεωρία της Μπεϋζιανής ταξινόμησης, θεωρούνται ιδανικά για την εξαγωγή των εκ των υστέρων πιθανοτήτων να ανήκει το προς ταξινόμηση δείγμα σε κάθε κλάση. Για να εξαχθούν οι εκ των υστέρων πιθανότητες από το παραπάνω δίκτυο, αρχικώς κανονικοποιούνται οι τιμές των νευρώνων εξόδου (θεωρώντας ότι αυτές ακολουθούν κανονική κατανομή) και εν συνεχεία αντικαθίσταται η συνάρτηση μεταφοράς ανταγωνισμού του νευρώνα εξόδου με μια συνάρτηση μεταφοράς τύπου softmax:

$$y = \frac{e^{S_k^*}}{\sum_k e^{S_k^*}} \quad (7.15)$$

όπου  $S_k^*$  είναι οι κανονικοποιημένοι έξοδοι των νευρώνων του επιπέδου άθροισης.

## 7.2.2 Πολυεπίπεδο Αντίληπτρο Πρόσθιας Τροφοδότησης (MLP)

Το Πολυεπίπεδο Αντίληπτρο Πρόσθιας Τροφοδότησης (MultiLayer Perceptron Network, MLP) αποτελεί το πιο διαδεδομένο και συχνά χρησιμοποιούμενο τεχνητό νευρωνικό δίκτυο πρόσθιας τροφοδότησης (βλ. Παράρτημα Β). Πρόκειται για ένα τεχνητό δίκτυο εμπρόσθιας τροφοδότησης, με ένα επίπεδο εισόδου το οποίο λαμβάνει εξωτερικά δεδομένα, ένα ή περισσότερα ενδιάμεσα (κρυφά) επίπεδα και ένα επίπεδο εξόδου που παρέχει την έξοδο του δικτύου (Σχήμα 7.4). Κάθε επίπεδο του δικτύου συμπεριλαμβάνει έναν ή περισσότερους νευρώνες οι οποίοι συνδέονται απευθείας με τους νευρώνες του προηγούμενου αλλά και του επόμενου επιπέδου.

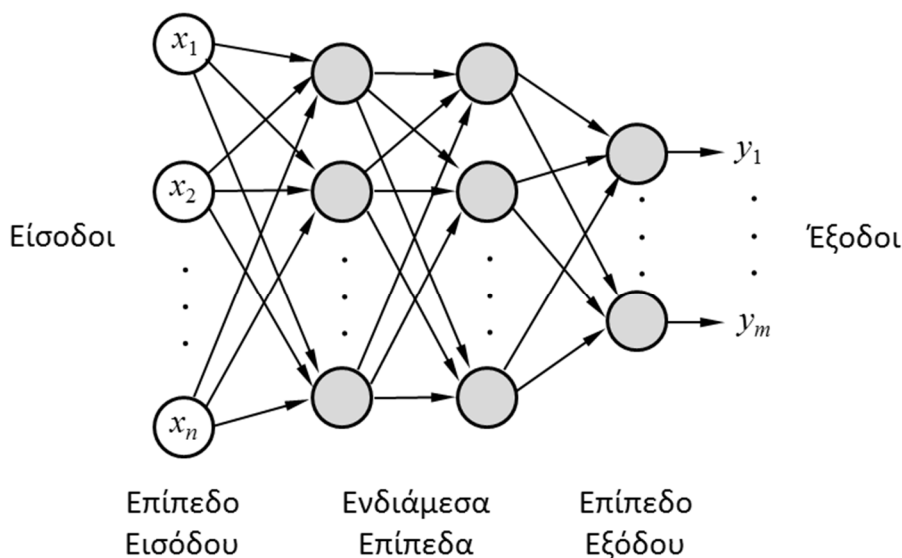
Ο τεχνητός νευρώνας, ο οποίος αποτελεί τη θεμελιώδη μονάδα επεξεργασίας πληροφορίας στα ΤΝΔ, αποτελείται από τρία στοιχεία: ένα σύνολο  $n$  εισόδων (συνάψεις), έναν κόμβο άθροισης και μια συνάρτηση μεταφοράς  $f$  (βλ. Παράρτημα Β). Κάθε νευρώνας δέχεται δεδομένα από τις εισόδους του, επεξεργάζεται τα δεδομένα αυτά μέσω του κόμβου άθροισης και της συνάρτησης μεταφοράς, και τελικώς εξάγει ως έξοδο το αποτέλεσμα της συνάρτησης μεταφοράς. Κάθε είσοδος του νευρώνα έχει ένα βάρος  $w_i$  (συναπτικό βάρος). Ο κόμβος άθροισης αθροίζει τις εισόδους του νευρώνα  $x_1, x_2, \dots, x_n$  πολλαπλασιαζόμενες με τα αντίστοιχα συναπτικά τους βάρη και περνάει το αποτέλεσμα της άθροισης στη

συνάρτηση μεταφοράς. Στη συνάρτηση μεταφοράς εφαρμόζεται επίσης εξωτερικά μια πόλωση  $b$ , η οποία προστίθεται στην είσοδο της. Τελικά, η έξοδος του τεχνητού νευρώνα δίνεται από τη σχέση:

$$y = f\left(\sum_{i=1}^n w_i x_i + b\right) \quad (7.16)$$

Η κατάρτιση της βέλτιστης δομής ενός MLP σχετίζεται με τον καθορισμό διαφόρων παραμέτρων, όπως τον αριθμό των κρυφών επιπέδων, τον αριθμό των νευρώνων του κάθε κρυφού επιπέδου, τον αλγόριθμο εκμάθησης που χρησιμοποιείται, κ.λπ.

Σχετικά με τον αλγόριθμο εκμάθησης, στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε ο αλγόριθμος ανάστροφης μετάδοσης σφάλματος (Back-Propagation, BP), ο οποίος αποτελεί την πιο κοινή τεχνική για την εκπαίδευση ενός MLP (βλ. Παράρτημα Β). Κατά την εφαρμογή της συγκεκριμένης τεχνικής, η πληροφορία σχετικά με τυχόν λάθη του δικτύου σε σχέση με γνωστά δεδομένα (σύνολο εκπαίδευσης), μεταδίδεται προς τα πίσω, από το επίπεδο εξόδου προς το αντίστοιχο της εισόδου, και χρησιμοποιείται για τη διόρθωση των συνδέσεων ανάμεσα στα διάφορα επίπεδα και στους νευρώνες τους, δηλαδή την κατάλληλη ρύθμιση των συναπτικών βαρών και των πολώσεων των νευρώνων. Η διαδικασία της προσαρμογής των τιμών των συναπτικών βαρών και των πολώσεων των νευρώνων επαναλαμβάνεται με στόχο να ελαχιστοποιηθεί το σφάλμα μεταξύ των επιθυμητών και των πραγματικών αποκρίσεων του δικτύου στο σύνολο εκπαίδευσης. Σε κάθε επανάληψη, το σφάλμα που εμφανίζει το δίκτυο στην έξοδο του μεταδίδεται προς τα πίσω προκειμένου να διορθωθούν κατάλληλα οι τιμές των βαρών και των πολώσεων. Η κάθε επανάληψη του αλγόριθμου ονομάζεται εποχή. Τελικά, όταν ολοκληρωθεί η εκπαίδευση του δικτύου, τα συναπτικά βάρη και οι πολώσεις των νευρώνων έχουν ρυθμιστεί κατάλληλα έτσι ώστε το δίκτυο να μπορεί να εκτιμά την τιμή της εξόδου για διανύσματα εισόδου που είναι άγνωστα σε αυτό.



Σχήμα 7.4 Αρχιτεκτονική Πολυεπίπεδου Αντίληπτρου Πρόσθιας Τροφοδότησης (MLP)

Για την εκπαίδευση του MLP χρησιμοποιήθηκε ο αλγόριθμος Levenberg-Marquardt και ως κριτήριο κόστους χρησιμοποιήθηκε αυτό του κανονικοποιημένου μέσου τετραγωνικού σφάλματος. Ουσιαστικά, η διαδικασία της εκπαίδευσης ενός MLP επικεντρώνεται στη διαμόρφωση των συναπτικών βαρών και των πολώσεων με τρόπο που να ελαχιστοποιεί το κριτήριο κόστους. Οι παράμετροι που καθορίζουν την ταχύτητα της εκμάθησης learning rate και momentum, τέθηκαν αρχικά 0.1 και 0.9, αντίστοιχα.

Για την αποφυγή της υπερεκπαίδευσης του δικτύου εφαρμόστηκε μια μέθοδος πρόωρης διακοπής της διαδικασίας εκπαίδευσης. Σύμφωνα με αυτή, κατά την εκπαίδευση του δικτύου παρακολουθείται το λάθος ταξινόμησης που εμφανίζει το δίκτυο στο σύνολο επαλήθευσης. Το λάθος αυτό καταγραφόταν καθ' όλη τη διάρκεια της εκπαίδευσης και μόλις αυξανόταν πέρα από μια τιμή για έναν προκαθορισμένο αριθμό επαναλήψεων, η εκπαίδευση σταματούσε, με τις τιμές των συναπτικών βαρών και των πολώσεων των νευρώνων που αντιστοιχούσαν στο ελάχιστο λάθος να επιστρέφονται.

Τα κριτήρια σύγκλισης για τη διαδικασία εκπαίδευσης ορίστηκαν οι 40 (το μέγιστο) αποτυχημένες αξιολογήσεις, ή η τιμή του μέσου τετραγωνικού σφάλματος να είναι μικρότερη ή ίση του 0,0001 ( $mse \leq 0.0001$ ) ή το όριο των 1000 επαναλήψεων (εποχές).

Όπως αναφέρεται στη σχετική βιβλιογραφία (Bengio & Lecun, 2007), εμπειρικές μελέτες έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα πως η χρήση περισσότερων κρυφών επιπέδων δε συνεπάγεται τη βελτίωση της απόδοσης του δικτύου, με πιθανότερη μάλιστα τη χαμηλότερη απόδοση σε σχέση με αντίστοιχα δίκτυα ενός ή δύο κρυφών επιπέδων, συμπέρασμα το οποίο υιοθετήθηκε στην παρούσα εργασία. Για τον λόγο αυτό, υιοθετήθηκαν MLP με ένα ή δύο κρυφά επίπεδα. Προκείμενου να προσδιοριστεί η βέλτιστη τοπολογία του κάθε δικτύου, εφαρμόστηκε μια κατασκευαστική διαδικασία συνεχών δοκιμών, με την προσθήκη ενός νευρώνα τη φορά και την αξιολόγηση του δικτύου που πρόκυπτε, με τη διαδικασία να διακόπτεται όταν η απόδοση των επόμενων δικτύων έφθινε σε σχέση με των προηγούμενων.

Όλοι οι νευρώνες στα κρυφά επίπεδα και σε αυτό της εξόδου χρησιμοποιούν τη σιγμοειδή συνάρτηση ενεργοποίησης. Στη συνέχεια διερευνήθηκαν περισσότερο οι τιμές των παραμέτρων της ταχύτητας εκμάθησης του αλγορίθμου BP, έτσι ώστε να διασφαλιστεί όσο το δυνατό υψηλότερη πιθανότητα σύγκλισης του δικτύου.

### **7.2.3 Επιλογή των Βέλτιστων Παραμέτρων των Μοντέλων**

Με στόχο την εύρεση των βέλτιστων παραμέτρων των ταξινομητών και τελικώς την επιλογή των βέλτιστων PNN και MLP που συνθέτουν το παρουσιαζόμενο σύστημα υποβοήθησης λήψης απόφασης, πραγματοποιήθηκε η διαδικασία επικύρωσης των υλοποιημένων μοντέλων με χρήση του συνόλου επικύρωσης. Πιο συγκεκριμένα, τα εκπαιδευμένα μοντέλα δοκιμάστηκαν στα περιστατικά του συνόλου επικύρωσης και ανάλογα με την απόδοσή τους ρυθμίστηκαν κατάλληλα οι παράμετροί τους έως ότου βρεθούν οι βέλτιστες τιμές.

Κατά τη διαδικασία αυτή ωστόσο διαπιστώθηκε πως μοντέλα με διαφορετικές παραμέτρους παρουσίασαν την ίδια βέλτιστη απόδοση στο σύνολο επικύρωσης, κάνοντας δύσκολη την επιλογή των βέλτιστων μοντέλων. Προκειμένου να βρεθούν με μεγαλύτερη ακρίβεια οι βέλτιστες τιμές των παραμέτρων κάθε ταξινομητή, μελετήθηκε επιπλέον και η απόδοση ταξινόμησης των μοντέλων στο σύνολο εκπαίδευσης. Η τεχνική της δοκιμής ενός ταξινομητή στα δεδομένα του συνόλου εκπαίδευσης ονομάζεται επικύρωση επαναληπτικής αντικατάστασης (resubstitution validation). Είναι μια μέθοδος η οποία παρέχει ένα μέτρο της ικανότητας μάθησης ενός μοντέλου, εν τούτοις είθισται να μην χρησιμοποιείται για τη δοκιμή και την αξιολόγηση της απόδοσης μοντέλων καθώς παράγει υπεραισιόδοξα αποτελέσματα. Ωστόσο, όπως έχει αποδειχθεί (Braga-Neto, 2009; Braga-Neto & Dougherty, 2005), σε προβλήματα ταξινόμησης με πολυπληθή σύνολα αποκλειστικά κατηγορικών δεδομένων, όπως είναι το σύνολο δεδομένων της παρούσας μελέτης, η μέθοδος της επαναληπτικής αντικατάστασης τείνει να παράγει ιδιαίτερος ακριβή αποτελέσματα συγκριτικά με πιο σύνθετα σχήματα αξιολόγησης, καθώς η (αισιόδοξη) προκατάληψη και διακύμανση της μεθόδου τείνουν να εξελιφθούν όσο μεγαλύτερο είναι το μέγεθος του συνόλου εκπαίδευσης, με την προϋπόθεση ότι η πολυπλοκότητα του ταξινομητή δεν είναι πολύ υψηλή. Καθώς λοιπόν το πρόβλημα ταξινόμησης που αντιμετωπίζουμε ανήκει στα προβλήματα που μελετήθηκαν στις εργασίες του Braga-Neto (2009; 2005), επιλέχθηκε να χρησιμοποιηθεί στην παρούσα μελέτη και η μέθοδος της επαναληπτικής αντικατάστασης.

Τελικώς, για την εύρεση των βέλτιστων παραμέτρων των δικτύων PNN και MLP (και επομένως των βέλτιστων μοντέλων) υιοθετήθηκε ένα πλαίσιο ταυτόχρονης δοκιμής των μοντέλων στα σύνολα εκπαίδευσης και επικύρωσης. Πιο συγκεκριμένα, έστω ότι  $\varepsilon^r$  είναι το σφάλμα ταξινόμησης στο σύνολο εκπαίδευσης (σφάλμα αντικατάστασης) και  $\varepsilon^v$  το σφάλμα ταξινόμησης στο σύνολο επικύρωσης (σφάλμα επικύρωσης). Για κάθε μια από τις κατηγορίες ταξινομητών, κατασκευάζουμε  $S$  ταξινομητές με διαφορετικές παράμετρος και ορίζουμε ως βέλτιστη λύση τον ταξινομητή που ελαχιστοποιεί την παρακάτω συνάρτηση κόστους:

$$J_m = \frac{\varepsilon_m^r + \varepsilon_m^v}{2}, \quad \forall m \in S \ \& \ \forall \varepsilon_m^v \equiv \min\{\varepsilon_m^v\} \quad (7.17)$$

Η ανωτέρω συνάρτηση κόστους λαμβάνει ταυτόχρονα υπόψη της τα σφάλματα αντικατάστασης και επικύρωσης, υπό τη συνθήκη ότι το σφάλμα επικύρωσης πρέπει να είναι το ελάχιστο. Επομένως, οι βέλτιστες τιμές των παραμέτρων είναι αυτές του ταξινομητή  $m$  ο οποίος πρωτίστως ελαχιστοποιεί το σφάλμα επικύρωσης (που είναι και το σημαντικότερο σφάλμα καθώς το σύνολο επικύρωσης αποτελείται από δεδομένα που δεν είναι γνωστά στον ταξινομητή) και ταυτόχρονα παράγει μικρό σφάλμα αντικατάστασης (το ελάχιστο υπό τη δεδομένη συνθήκη). Η είσοδος του σφάλματος αντικατάστασης στη διαδικασία εύρεσης των βέλτιστων παραμέτρων των ταξινομητών, επέτρεψε να εντοπιστούν με μεγαλύτερη ακρίβεια οι βέλτιστες τιμές.



## 7.2.4 Αξιολόγηση της Απόδοσης

Η αξιολόγηση της απόδοσης των δικτύων PNN και MLP που συνθέτουν το παρουσιαζόμενο ευφυές υπολογιστικό σύστημα πραγματοποιήθηκε με τη δοκιμή των δικτύων στα περιστατικά του συνόλου ελέγχου. Σημειώνεται πως τα δείγματα του συνόλου ελέγχου δεν χρησιμοποιήθηκαν με κανένα τρόπο στη δημιουργία των μοντέλων (ούτε κατά την εκπαίδευση, ούτε κατά την επιλογή των βέλτιστων παραμέτρων).

Η απόδοση των δικτύων που κατασκευάστηκαν παρουσιάζεται μέσω πινάκων σύγκυσης (βλ. Παράρτημα Β), οι οποίοι συγκρίνονται με τους αντίστοιχους πίνακες σύγκυσης που εμφανίζει το Παπ τεστ. Επιπλέον, καθώς σε προβλήματα ταξινόμησης με πολυπληθή σύνολα αποκλειστικά κατηγορικών δεδομένων δεν είναι απαγορευτική η χρήση της μεθόδου επαναληπτικής αντικατάστασης (Braga-Neto, 2009; Braga-Neto & Dougherty, 2005), παρουσιάζονται επιπροσθέτως η απόδοση και οι πίνακες σύγκυσης των δικτύων μέσω της δοκιμής τους στα σύνολα εκπαίδευσης και επικύρωσης.

Από τη σύγκριση των πινάκων σύγκυσης μπορεί να αξιολογηθεί η αξία του προτεινόμενου συστήματος μελετώντας την απόδοση του σε ατομικό επίπεδο (μεμονωμένα περιστατικά). Για τους κλινικούς ιατρούς, η αξία ενός συστήματος υποστήριξης απόφασης βασίζεται στην ικανότητα του να ανιχνεύει σωστά γυναίκες με διφορούμενα αποτελέσματα εξετάσεων, περιπτώσεις δηλαδή που είναι δύσκολες να αξιολογηθούν από τους ίδιους. Επομένως, πέρα από τη συνολική απόδοση, εξίσου (ή και περισσότερο) σημαντική είναι η ορθή ανίχνευση γυναικών οι οποίες ενώ εμφανίζουν χαμηλόβαθμες αλλοιώσεις στην κυτταρολογία υποκρύπτουν CIN2+ αλλοιώσεις, καθώς και η ταυτοποίηση των γυναικών οι οποίες παρουσιάζουν υψηλόβαθμες αλλοιώσεις στην κυτταρολογία αλλά η ιστολογική εξέταση εμφανίζει ότι έχουν βλάβες χαμηλότερες από CIN2. Προκειμένου λοιπόν να μελετηθεί η αξία του συστήματος σε συγκεκριμένα περιστατικά (όπως τα ανωτέρω), χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος επικύρωσης με παρακράτηση (holdout validation), κατά την οποία ένα σύνολο περιστατικών (το σύνολο ελέγχου στην προκειμένη περίπτωση) κρατείται εκτός της διαδικασίας σχεδίασης και χρησιμοποιείται αποκλειστικά για την αξιολόγηση των μοντέλων. Πιο σύνθετα και περισσότερο έγκυρα σχήματα αξιολόγησης της απόδοσης, όπως είναι η  $k$ -φορές διασταυρούμενη επικύρωση ( $k$ -fold cross validation), υιοθετούνται στα επόμενα κεφάλαια. Στο παρόν κεφάλαιο επικεντρωνόμαστε στην αξιολόγηση των ευφών μοντέλων στην ορθή ταξινόμηση συγκεκριμένων περιστατικών δέουσας σημασίας, διαδικασία η οποία μπορεί να γίνει μόνο μέσω της εφαρμογής της μεθόδου αξιολόγησης με παρακράτηση και χρήσης των πινάκων σύγκυσης.

## 7.3 Αποτελέσματα

### 7.3.1 Επιλογή Χαρακτηριστικών

Όπως αναλύθηκε στην ενότητα 7.1, για την εύρεση του τελικού υποσυνόλου χαρακτηριστικών εισόδου ακολουθήθηκε μια ένα-προς-ένα στρατηγική επιλογής χαρακτηριστικών με χρήση τεχνικών φιλτραρίσματος. Με βάση τη μεθοδολογία αυτή, αρχικά εξήχθησαν 12 λίστες κατάταξης χαρακτηριστικών, 6 από την εφαρμογή της μεθόδου ROC και 6 από την εφαρμογή της μεθόδου mRMR (μια για κάθε ζεύγος κλάσεων). Συνδυάζοντας την τεχνική φιλτραρίσματος ROC με τον συντελεστή ετεροσυσχέτισης στη διαδικασία κατάταξης, και θέτοντας ως κατώφλι ετεροσυσχέτισης την τιμή  $\rho_{ij} > 0.6$ , προέκυψε ότι από τις 49 μεταβλητές που περιγράφουν τα αποτελέσματα των ιατρικών εξετάσεων, μόνο οι 25 περιέχουν χρήσιμη και ταυτόχρονα μη συσχετιζόμενη πληροφορία για όλα τα υποπροβλήματα. Οι υπόλοιπες 24 μεταβλητές είτε παρουσίασαν χαμηλές τιμές AUC (γεγονός που σημαίνει πως τα χαρακτηριστικά αυτά δεν έχουν καλή διακριτική ικανότητα μεταξύ των διαφόρων κλάσεων και επομένως δεν φέρουν χρήσιμη πληροφορία για το πρόβλημα), είτε παρουσίασαν υψηλή συσχέτιση ( $\rho_{ij} > 0.6$ ) με χαρακτηριστικά που είχαν ήδη επιλεγεί από τη μέθοδο (δηλαδή χαρακτηριστικά με υψηλότερες τιμές AUC). Επιπλέον, παρατηρήθηκε το εξής: οι μεταβλητές HPV mRNA Genotyping test (NASBA) (positive/negative) και VHR-HPV DNA, καθώς προκύπτουν (η κάθε μια ξεχωριστά) από μόνο 5 από τις υπόλοιπες 48 μεταβλητές, παρουσίασαν υψηλή ετεροσυσχέτιση με τις 5 αυτές. Προκειμένου να μην απορριφθούν οι τελευταίες, και καθώς φέρουν χρήσιμη πληροφορία με βάση την τιμή AUC τους, προτιμήθηκε να εξαιρεθούν από τη διαδικασία οι πρώτες, δηλαδή η μεταβλητή NASBA (positive/negative) και η VHR-HPV DNA.

Με βάση τα ανωτέρω, θεωρήθηκε ως μέγιστο πλήθος χαρακτηριστικών του τελικού υποσυνόλου το πλήθος των 25 χαρακτηριστικών. Έτσι, από κάθε λίστα κατάταξης που προέκυψε από την εφαρμογή των δύο μεθόδων κρατήθηκαν τα 25 καλύτερα χαρακτηριστικά, δημιουργώντας με τον τρόπο αυτό 12 υποσύνολα χαρακτηριστικών, με το κάθε ένα να περιέχει 25 χαρακτηριστικά. Εν συνεχεία, συγκρίθηκαν τα 12 αυτά υποσύνολα με σκοπό να βρεθούν τα κοινά χαρακτηριστικά μεταξύ των περισσότερων, δηλαδή αυτά που φέρουν χρήσιμη πληροφορία σχετικά με όλα τα επιμέρους υποπροβλήματα (ζεύγη κλάσεων). Η διαδικασία αυτή κατέδειξε ότι τα ακόλουθα 18 χαρακτηριστικά είναι τα περισσότερο κοινά μεταξύ των 12 υποσυνόλων και επομένως αυτά που συνεισφέρουν ουσιαστικά στην ταξινόμηση στις 4 κλάσεις: Παπ τεστ, HPV-16, HPV-18, HPV-31, HPV-33, HPV-45, HPV-51, HPV-53, HPV-58, HR-HPV DNA, LR-HPV DNA, N16, N18, N31, N33, N45, HR-HPV mRNA test (FLOW) και p16. Τέλος, καθώς τα χαρακτηριστικά HPV-16, HPV-18, HPV-31, HPV-33, HPV-45, HPV-51, HPV-53 και HPV-58 αντιστοιχούν σε τύπους υψηλού κινδύνου του HPV DNA test, προκειμένου να εξαλειφθεί εντελώς η

συσχέτιση μεταξύ αυτών και του χαρακτηριστικού HR-HPV DNA, μετασχηματίστηκε κατάλληλα το τελευταίο έτσι ώστε να αντιστοιχεί μόνο στους υπόλοιπους τύπους υψηλού κινδύνου.

Εν κατακλείδι, τα ανωτέρω 18 χαρακτηριστικά είναι αυτά που συνιστούν το τελικό υποσύνολο χαρακτηριστικών, με τις τιμές τους σε κάθε εξεταζόμενη περίπτωση να αποτελούν και την είσοδο των δικτύων.

### **7.3.2 Προσέγγιση Ενός Ταξινομητή**

Όπως αναλύθηκε στην ενότητα 7.2, αρχικά ερευνήθηκε η προσέγγιση ενός ταξινομητή, σύμφωνα με την οποία χρησιμοποιείται ένας μοναδικός ταξινομητής για τη διαχείριση όλων των περιστατικών ανεξαρτήτου αποτελέσματος κυτταρολογίας. Για το σκοπό αυτό, υλοποιήθηκαν και αξιολογήθηκαν 6 διαφορετικού τύπου ευφυή μοντέλα ταξινόμησης (βλ. ενότητα 7.2). Η εκπαίδευση τους πραγματοποιήθηκε με χρήση του συνόλου εκπαίδευσης (486 περιστατικά), ενώ η επιλογή των βέλτιστων παραμέτρων έγινε με βάση τη μεθοδολογία που παρουσιάστηκε στην ενότητα 7.2.3. Στον πίνακα 7.2 παρατίθενται οι αποδόσεις των υλοποιημένων ταξινομητών όσον αφορά στην ακρίβεια ταξινόμησης στα σύνολα εκπαίδευσης, επικύρωσης και ελέγχου.

Από τα αποτελέσματα είναι προφανές πως δεν κατέστη δυνατό να βρεθεί ένας μοναδικός ταξινομητής ο οποίος να παρουσιάζει ιδιαιτέρως υψηλή απόδοση στο δεδομένο πρόβλημα (πρόβλημα τεσσάρων κλάσεων). Ωστόσο, μελετώντας τα λάθη ταξινόμησης κάθε μοντέλου ξεχωριστά διαπιστώθηκε πως, από τους 6 ταξινομητές, το δίκτυο PNN ήταν το καλύτερο για την ταξινόμηση περιστατικών με κυτταρολογία LSIL ή χειρότερη, ενώ το δίκτυο MLP παρουσίασε τα καλύτερα αποτελέσματα στην ταξινόμηση των περιστατικών με κυτταρολογία ASCUS. Όσον αφορά στα περιστατικά με αρνητική κυτταρολογία, όλοι οι ταξινομητές παρουσίασαν παρόμοια υψηλή απόδοση. Τα αποτελέσματα αυτά, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, οδήγησαν στη υβριδική σχεδίαση της ταυτόχρονης χρήσης ενός PNN και ενός MLP, με το πρώτο δίκτυο να αναλαμβάνει την ταξινόμηση όλων των περιστατικών εκτός αυτών που παρουσιάζουν κυτταρολογία ASCUS και το δεύτερο να αναλαμβάνει τη διαχείριση μόνο των περιστατικών με ASCUS κυτταρολογία. Η προσέγγιση αυτή, όπως φαίνεται και από τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στη συνέχεια, αποδείχθηκε αποδοτικότερη συγκριτικά με την προσέγγιση του ενός ταξινομητή.

Τονίζεται στο σημείο αυτό πως τα συγκεκριμένα αποτελέσματα αφορούν στο πολυκατηγορικό πρόβλημα ταξινόμησης (τεσσάρων κλάσεων). Όπως παρουσιάζεται σε επόμενα κεφάλαια, το δυαδικό πρόβλημα ταξινόμησης (CIN1- vs CIN2+) αντιμετωπίζεται με χρήση ενός μοναδικού ταξινομητή.

**Πίνακας 7.2** Προσέγγιση ενός ταξινομητή. Ακρίβεια ταξινόμησης στις τέσσερις κλάσεις

	<b>k-NN</b>	<b>NB</b>	<b>CART</b>	<b>MLP</b>	<b>RBF</b>	<b>PNN</b>
<b>Βέλτιστες Παράμετροι</b>	$k=5$	-	Επίπεδο κλαδέματος=7/11 Πλήθος τερματικών κόμβων=8	2 κρυφά επίπεδα 18x18	486 νευρώνες στο κρυφό επίπεδο $\sigma=0.6$	$\sigma=0.4$
<b>Ακρίβεια στο σύνολο Εκπαίδευσης</b>	78.6%	76.8%	77.6%	78.4%	87.6%	87.6%
<b>Ακρίβεια στο σύνολο Επαλήθευσης</b>	79.4%	80.9%	78.6%	77.0%	77.7%	80.2%
<b>Ακρίβεια στο σύνολο Ελέγχου</b>	82.8%	82.8%	75.8%	80.5%	70.3%	80.0%

### 7.3.3 Επιλογή και Απόδοση του Βέλτιστου PNN

Όπως αναλύθηκε στην ενότητα 7.2.1, στην αρχιτεκτονική των δικτύων PNN η μοναδική ελεύθερη παράμετρος είναι ο παράγοντας ομαλότητας  $\sigma$ . Με σκοπό να βρεθεί το βέλτιστο δίκτυο PNN, υλοποιήθηκαν και αξιολογήθηκαν διάφορα δίκτυα PNNs με διαφορετικές τιμές  $\sigma$ .

Όπως προαναφέρθηκε, το δίκτυο PNN χρησιμοποιήθηκε για την ταξινόμηση όλων των περιπτώσεων εκτός από εκείνες των οποίων το αποτέλεσμα του Παπ τεστ ήταν ASCUS. Για τον λόγο αυτό, για την εκπαίδευση και την αξιολόγηση των PNNs που κατασκευάστηκαν, εξαιρέθηκαν τα 140 περιστατικά με ASCUS κυτταρολογία από τα αντίστοιχα σύνολα δεδομένων. Στους παρακάτω πίνακες παρουσιάζονται τα σύνολα εκπαίδευσης, επικύρωσης και ελέγχου των PNNs.

Η τοπολογία των δημιουργούμενων PNNs έχει ως εξής: το επίπεδο εισόδου αποτελείται από 18 κόμβους, έναν για κάθε χαρακτηριστικό εισόδου (όπως αυτά προέκυψαν από τη διαδικασία επιλογής χαρακτηριστικών, βλ. ενότητα 7.3.1), το επίπεδο προτύπων περιέχει 400 νευρώνες, έναν για κάθε δείγμα του συνόλου εκπαίδευσης, και το επίπεδο άθροισης περιλαμβάνει 4 νευρώνες, έναν για κάθε κλάση του συνόλου εκπαίδευσης.

**Πίνακας 7.3** Σύνολο εκπαίδευσης του PNN

	Παπ Τεστ				Σύνολο
	<i>WNL</i>	<i>LSIL</i>	<i>HSIL</i>	<i>CxCa</i>	
<b>Ιστολογική Εξέταση</b>					
<i>Αρνητική / Κλινικώς Αρνητική</i>	154	16	3	0	173 (43.3%)
<i>CIN1</i>	21	97	11	0	129 (32.2%)
<i>CIN2/3</i>	2	18	62	0	82 (20.5%)
<i>CxCa</i>	0	1	6	9	16 (4.0%)
<b>Σύνολο</b>	177 (44.2%)	132 (33.0%)	82 (20.5%)	9 (2.3%)	400

**Πίνακας 7.4** Σύνολο επικύρωσης του PNN

	Παπ Τεστ				Σύνολο
	<i>WNL</i>	<i>LSIL</i>	<i>HSIL</i>	<i>CxCa</i>	
<b>Ιστολογική Εξέταση</b>					
<i>Αρνητική / Κλινικώς Αρνητική</i>	40	2	1	0	43 (43.0%)
<i>CIN1</i>	5	23	5	0	33 (33.0%)
<i>CIN2/3</i>	1	4	15	0	20 (20.0%)
<i>CxCa</i>	0	1	1	2	4 (4.0%)
<b>Σύνολο</b>	46 (46.0%)	30 (30.0%)	22 (22.0%)	2 (2.0%)	100

**Πίνακας 7.5** Σύνολο ελέγχου του PNN

	Παπ Τεστ				Σύνολο
	<i>WNL</i>	<i>LSIL</i>	<i>HSIL</i>	<i>CxCa</i>	
<b>Ιστολογική Εξέταση</b>					
<i>Αρνητική / Κλινικώς Αρνητική</i>	37	4	1	0	42 (42.0%)
<i>CIN1</i>	5	22	6	0	33 (33.0%)
<i>CIN2/3</i>	0	5	16	0	21 (21.0%)
<i>CxCa</i>	0	0	0	4	4 (4.0%)
<b>Σύνολο</b>	42 (42.0%)	31 (31.0%)	23 (23.0%)	4 (4.0%)	100

Για την εύρεση της βέλτιστης παραμέτρου  $\sigma$  (και επομένως του βέλτιστου PNN) ακολουθήθηκε η μεθοδολογία που παρουσιάστηκε στην ενότητα 7.2.3. Δοκιμάζοντας διάφορα δίκτυα PNNs με διαφορετικές τιμές της παραμέτρου  $\sigma$ , παρατηρήθηκε ότι η απόδοση των δικτύων μειωνόταν σημαντικά για τιμές μεγαλύτερες από 0.8. Προκειμένου να βρεθεί η βέλτιστη τιμή της παραμέτρου  $\sigma$ , σχεδιάστηκαν, εκπαιδεύτηκαν και αξιολογήθηκαν 800 δίκτυα PNNs, με τιμές  $\sigma$  από 0.001 έως 0.801, με βήμα 0.001. Πρέπει να σημειωθεί στο σημείο αυτό πως από σχεδίασης τους τα δίκτυα PNNs παρουσιάζουν ιδιαίτερα υψηλή ταχύτητα εκπαίδευσης, επομένως ο χρόνος εκπαίδευσης και δοκιμής δεν αποτελεί σημαντικό ζήτημα. Για τον λόγο αυτό επιλέχθηκε η δοκιμή ενός τόσο μεγάλου πλήθους δικτύων. Επιπλέον τονίζεται πως στη φάση αυτή δεν χρησιμοποιήθηκε καθόλου το σύνολο ελέγχου.

Αξιολογώντας τα υλοποιημένα PNNs, διαπιστώσαμε πως τη μικρότερη τιμή της συνάρτησης κόστους  $J_m$  εμφανίζει το δίκτυο με την τιμή  $\sigma=0.380$ . Επομένως, το δίκτυο αυτό αποτελεί τη βέλτιστο PNN, το οποίο χρησιμοποιήθηκε τελικά στο σύστημα υποστήριξης απόφασης. Οι πίνακες που ακολουθούν αποτελούν τους πίνακες σύγχυσης του βέλτιστου PNN για τα σύνολα εκπαίδευσης, επικύρωσης και ελέγχου, αντίστοιχα, αποδίδοντας ένα μέτρο της απόδοσης πρόβλεψης του δικτύου. Η συνολική ακρίβεια του δικτύου για τα δεδομένα εκπαίδευσης, επικύρωσης και ελέγχου είναι 90%, 82% και 84% αντίστοιχα.

**Πίνακας 7.6** Πίνακας Σύγχυσης που προκύπτει από τη δοκιμή του PNN στο σύνολο εκπαίδευσης

	Αποτέλεσμα Ταξινόμησης PNN			
	Αρνητικό	CIN1	CIN2/3	CxCa
<b>Ιστολογική Εξέταση</b>				
<i>Αρνητική / Κλινικώς Αρνητική</i>	163	10	0	0
<i>CIN1</i>	13	109	7	0
<i>CIN2/3</i>	1	5	76	0
<i>CxCa</i>	0	0	4	12

**Πίνακας 7.7** Πίνακας Σύγχυσης που προκύπτει από τη δοκιμή του PNN στο σύνολο επικύρωσης

	Αποτέλεσμα Ταξινόμησης PNN			
	Αρνητικό	CIN1	CIN2/3	CxCa
<b>Ιστολογική Εξέταση</b>				
<i>Αρνητική / Κλινικώς Αρνητική</i>	40	2	1	0
<i>CIN1</i>	5	24	4	0
<i>CIN2/3</i>	1	3	16	0
<i>CxCa</i>	0	1	1	2

**Πίνακας 7.8** Πίνακας Σύγκρισης που προκύπτει από τη δοκιμή του PNN στο σύνολο ελέγχου

	Αποτέλεσμα Ταξινόμησης PNN			
	<i>Αρνητικό</i>	<i>CIN1</i>	<i>CIN2/3</i>	<i>CxCa</i>
<b>Ιστολογική Εξέταση</b>				
<i>Αρνητική / Κλινικώς Αρνητική</i>	37	5	0	0
<i>CIN1</i>	5	24	4	0
<i>CIN2/3</i>	0	2	19	0
<i>CxCa</i>	0	0	0	4

Στον ακόλουθο πίνακα απεικονίζεται η ακρίβεια του Παπ τεστ και του δικτύου PNN όσον αφορά στην ανίχνευση και ταυτοποίηση των επιμέρους ιστολογικών κατηγοριών, για όλα τα περιστατικά πλην αυτών με Παπ τεστ ASCUS.

**Πίνακας 7.9** Διαγνωστική ακρίβεια του Παπ τεστ και του δικτύου PNN, για όλα τα περιστατικά εξαιρουμένου αυτών με κυτταρολογία ASCUS

	Παπ τεστ			Δίκτυο PNN		
	<i>Σύνολο Εκπαίδευσης</i>	<i>Σύνολο Επικύρωσης</i>	<i>Σύνολο Ελέγχου</i>	<i>Σύνολο Εκπαίδευσης</i>	<i>Σύνολο Επικύρωσης</i>	<i>Σύνολο Ελέγχου</i>
<b>Ιστολογία</b>						
<i>Αρνητική / Κλινικώς Αρνητική</i>	89.0%	93.0%	88.1%	94.2%	93.0%	88.1%
<i>CIN1</i>	75.2%	69.7%	66.7%	84.5%	72.7%	72.7%
<i>CIN2/3</i>	75.6%	75.0%	76.2%	92.7%	80.0%	90.5%
<i>CxCa</i>	56.3%	50.0%	100.0%	75.0%	50.0%	100.0%
<b>Μέση ακρίβεια/σύνολο</b>	80.5%	80.0%	79.0%	90.0%	82.0%	84.0%
<b>Συνολική ακρίβεια</b>	<b>80.2%</b> (481/600 περιστατικά)			<b>87.7%</b> (526/600 περιστατικά)		

### 7.3.4 Επιλογή και Απόδοση του Βέλτιστου MLP

Σύμφωνα με τα προηγούμενα, τα δίκτυα MLP χρησιμοποιήθηκαν αποκλειστικά για την ταξινόμηση των περιπτώσεων που είχαν αποτέλεσμα ASCUS στην κυτταρολογική τους εξέταση. Ο πίνακας που ακολουθεί παρουσιάζει λεπτομερώς την κατανομή των περιπτώσεων αυτών, έτσι όπως χρησιμοποιήθηκαν στα σύνολα εκπαίδευσης, επικύρωσης και ελέγχου των δικτύων MLP.

**Πίνακας 7.10** Σύνολα εκπαίδευσης, επικύρωσης και ελέγχου που χρησιμοποιήθηκαν για τα δίκτυα MLPs (περιστατικά με ASCUS κυτταρολογία)

	Σύνολο Εκπαίδευσης	Σύνολο Επικύρωσης	Σύνολο Ελέγχου	Συνολικά
<b>Ιστολογική Εξέταση</b>				
<i>Αρνητική / Κλινικώς Αρνητική</i>	36	12	12	60
<i>CIN1</i>	40	12	14	66
<i>CIN2/3</i>	9	2	2	13
<i>CxCa</i>	1	0	0	1
<b>Σύνολο</b>	86	26	28	140

Παρόμοια με την τοπολογία του PNN, το επίπεδο εισόδου του MLP αποτελείται από 17 κόμβους, έναν για κάθε χαρακτηριστικό που προέκυψε από τη διαδικασία επιλογής χαρακτηριστικών (εξαιρουμένου του Παπ τεστ που για τα περιστατικά αυτά είναι πάντα ASCUS), ενώ το επίπεδο εξόδου περιέχει 4 νευρώνες, έναν για κάθε κλάση του συνόλου δεδομένων εξόδου.

Υιοθετώντας την κατασκευαστική διαδικασία συνεχών δοκιμών, με την προσθήκη ενός νευρώνα τη φορά και την αξιολόγηση του δικτύου που πρόκυπτε, πραγματοποιήθηκε τελικώς η εκπαίδευση και αξιολόγηση 514 MLPs. Από αυτά, τα 30 ήταν ενός κρυφού επιπέδου με το πλήθος των νευρώνων του κρυφού επιπέδου να κυμαίνεται από 10 έως 40 νευρώνες, ενώ τα υπόλοιπα 484 είχαν δύο κρυφά επίπεδα, με το μέγεθος των κρυφών επιπέδων να κυμαίνεται από 5 έως 27 νευρώνες (κάθε επίπεδο). Έτσι, τα πρώτα 30 έχουν μια τοπολογία της μορφής [ 17 → (10-40) → 4 ], ενώ τα 484 έχουν τοπολογία της μορφής [ 17 → (5-27) → (5-27) → 4 ].

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, τη μικρότερη τιμή της συνάρτησης κόστους  $J_m$  εμφάνισε το MLP το οποίο έχει δύο κρυφά επίπεδα, με 11 νευρώνες να συνιστούν το πρώτο κρυφό επίπεδο και 17 το δεύτερο. Στο δίκτυο αυτό, μέσω μιας διαδικασίας δοκιμών, διερευνήθηκαν περαιτέρω οι τιμές των παραμέτρων learning rate και momentum, για να επιλεγθούν τελικά οι τιμές 0.01 και 0.8 αντίστοιχα.

Η ακρίβεια ταξινόμησης του δικτύου αυτού στα σύνολα εκπαίδευσης, επικύρωσης και ελέγχου είναι 75.6%, 76.9% και 85.7% αντίστοιχα. Η απόδοση του βέλτιστου MLP παρουσιάζεται παρακάτω μέσω των πινάκων σύγκρισης που προέκυψαν από τη δοκιμή του δικτύου στα σύνολα εκπαίδευσης, επικύρωσης και ελέγχου, αντίστοιχα.



**Πίνακας 7.11** Πίνακας Σύγκρισης που προκύπτει από τη δοκιμή του MLP στο σύνολο εκπαίδευσης (περιστατικά με ASCUS κυτταρολογία)

	Αποτέλεσμα Ταξινόμησης MLP			
	<i>Αρνητικό</i>	<i>CIN1</i>	<i>CIN2/3</i>	<i>CxCa</i>
<b>Ιστολογική Εξέταση</b>				
<i>Αρνητική</i>	34	2	0	0
<i>CIN1</i>	14	25	1	0
<i>CIN2/3</i>	2	1	6	0
<i>CxCa</i>	0	0	1	0

**Πίνακας 7.12** Πίνακας Σύγκρισης που προκύπτει από τη δοκιμή του MLP στο σύνολο επικύρωσης (περιστατικά με ASCUS κυτταρολογία)

	Αποτέλεσμα Ταξινόμησης MLP			
	<i>Αρνητικό</i>	<i>CIN1</i>	<i>CIN2/3</i>	<i>CxCa</i>
<b>Ιστολογική Εξέταση</b>				
<i>Αρνητική</i>	11	1	0	0
<i>CIN1</i>	4	8	0	0
<i>CIN2/3</i>	0	1	1	0
<i>CxCa</i>	0	0	0	0

**Πίνακας 7.13** Πίνακας Σύγκρισης που προκύπτει από τη δοκιμή του MLP στο σύνολο ελέγχου (περιστατικά με ASCUS κυτταρολογία)

	Αποτέλεσμα Ταξινόμησης MLP			
	<i>Αρνητικό</i>	<i>CIN1</i>	<i>CIN2/3</i>	<i>CxCa</i>
<b>Ιστολογική Εξέταση</b>				
<i>Αρνητική</i>	11	1	0	0
<i>CIN1</i>	3	11	0	0
<i>CIN2/3</i>	0	0	2	0
<i>CxCa</i>	0	0	0	0

### **7.3.5 Σύγκριση του Συστήματος Υποστήριξης Απόφασης TNΔ και των Ιατρικών Εξετάσεων όσον αφορά στον Εντοπισμό CIN2+ Αλλοιώσεων**

Καθώς το πρόβλημα που αντιμετωπίζουμε είναι ένα πρόβλημα πολυκατηγορικής ταξινόμησης, προηγουμένως παρουσιάστηκε η απόδοση των δύο TNΔ που συνθέτουν το παρουσιαζόμενο σύστημα με τη μορφή πινάκων σύγχυσης. Επιπλέον, συγκρίθηκε η απόδοση του PNN με αυτή του Παπ τεστ όσον αφορά στην ακρίβεια της ανίχνευσης και ταυτοποίησης των επιμέρους ιστολογικών κατηγοριών. Προκειμένου να συγκριθεί το παρουσιαζόμενο σύστημα με τις υπόλοιπες εξετάσεις πρέπει να αναχθεί το πρόβλημα σε ένα δυαδικό πρόβλημα ταξινόμησης. Αυτό συμβαίνει διότι τα υπό μελέτη τεστ, πλην του Παπ τεστ, δεν παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τον επιμέρους τύπο της αλλοίωσης, ενώ το αποτέλεσμα τους είναι δυαδικής μορφής (θετικό/αρνητικό). Όπως αναλύθηκε στην ενότητα 5.2, στην περίπτωση αυτή το πρόβλημα ανάγεται σε ένα πρόβλημα δύο κλάσεων: CIN1- vs CIN2+.

Προκειμένου να αξιολογηθεί η απόδοση του αναπτυχθέντος συστήματος συγκριτικά με τις υπό μελέτη δοκιμασίες, υπολογίστηκε η ευαισθησία, η ειδικότητα, η θετική προγνωστική αξία (PPV), η αρνητική προγνωστική αξία (NPV) και ο Youden's index των μεθόδων, όσον αφορά στον εντοπισμό υψηλόβαθμων βλαβών ή καρκίνου (CIN2+).

Για λόγους επάρκειας των συγκριτικών αποτελεσμάτων, τα συγκεκριμένα μέτρα απόδοσης υπολογίστηκαν για το σύνολο των δεδομένων (740 περιστατικά). Όσον αφορά στην επιλογή αυτή, παραπέμπεται ο αναγνώστης και σε όσα αναφέρονται στις ενότητες 7.2.3 και 7.2.4 σχετικά με τον υπολογισμό της απόδοσης μοντέλων σε προβλήματα ταξινόμησης με πολυπληθή σύνολα αποκλειστικά κατηγορικών δεδομένων (περισσότερα σχετικά με την επιλογή αυτή αναφέρονται στη συζήτηση του παρόντος κεφαλαίου). Οι αποδόσεις των επιμέρους εξετάσεων και βιοδεικτών (για τα 740 περιστατικά) υπολογίστηκαν και παρουσιάστηκαν στην ενότητα 5.3 (Πίνακας 5.5). Επιπλέον, στην ενότητα 5.3 παρουσιάζονται οι αποδόσεις διαφόρων συνδυασμών των εξετάσεων και των δεικτών (Πίνακες 5.6 έως και 5.9). Όσον αφορά στο υπολογιστικό σύστημα υποστήριξης κλινικής απόφασης TNΔ (CDSS.ANNs), αυτό δέχεται ως είσοδο τις 18 μεταβλητές που προέκυψαν από τη διαδικασία επιλογής χαρακτηριστικών (και οι οποίες χαρακτηρίζουν τα αποτελέσματα των εξετάσεων κάθε περιστατικού) και εξάγει ως έξοδο την ιστολογική κατηγορία στην οποία ταξινομεί κάθε περιστατικό, παρέχοντας με τον τρόπο αυτό ένα είδος πρόβλεψης για την πραγματική κατάσταση του τραχήλου κάθε εξεταζόμενης. Για τον υπολογισμό των μέτρων απόδοσης του υπολογιστικού συστήματος, θεωρήθηκε ως αρνητικό αποτέλεσμα η ταξινόμηση στις κατηγορίες Αρνητικό και CIN1 και θετικό αποτέλεσμα η ταξινόμηση στις κατηγορίες CIN2/3 ή Καρκίνος.

Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον πίνακα 7.14.

**Πίνακας 7.14** Σύγκριση της απόδοσης του συστήματος υποστήριξης απόφασης ΤΝΔ και των ιατρικών εξετάσεων και βιοδεικτών στην ανίχνευση CIN2+

	<b>Ευαισθησία (%)</b>	<b>Ειδικότητα (%)</b>	<b>PPV (%)</b>	<b>NPV (%)</b>	<b>Youden's index</b>
Παπ τεστ (κατώφλι ASCUS+)	98.1	45.3	33.3	98.9	0.43
Παπ τεστ (κατώφλι LSIL+)	89.4	67.0	43.0	96.0	0.56
Παπ τεστ (κατώφλι HSIL+)	71.4	95.3	81.0	92.3	0.67
HPV DNA test	91.9	61.5	39.9	96.5	0.53
HR-HPV DNA	89.4	67.4	43.3	95.8	0.57
VHR-HPV DNA	74.5	83.9	56.3	92.2	0.59
HPV DNA 16 or 18	56.5	88.6	58.0	88.0	0.45
HPV E6/E7 mRNA NASBA test (NASBA)	77.0	90.2	68.5	93.4	0.67
HR-HPV E6/E7 mRNA Flow-FISH test (FLOW)	93.2	81.9	58.8	97.7	0.75
p16	58.4	92.9	69.6	88.9	0.51
CDSS.ANNs	89.4	97.1	89.4	97.1	0.87

Το σύστημα υποστήριξης κλινικής απόφασης με χρήση τεχνητών νευρωνικών δικτύων (CDSS.ANNs) επέδειξε υψηλή ευαισθησία (89.4%), υψηλή ειδικότητα (97.1%), υψηλή θετική προγνωστική αξία (89.4%) και υψηλή αρνητική προγνωστική αξία (97.1%) στην ανίχνευση περιστατικών CIN2+. Συγκριτικά με τις υπό μελέτη ιατρικές εξετάσεις και τους βιοδείκτες, καθώς επίσης με τους συνδυασμούς αυτών όπως αυτοί παρουσιάστηκαν στην ενότητα 5.3, το σύστημα παρουσίασε τα πιο ισορροπημένα αποτελέσματα μεταξύ της ευαισθησίας, της ειδικότητας, της θετικής προγνωστικής αξίας και της αρνητικής προγνωστικής αξίας. Επιπλέον, παρουσίασε την υψηλότερη τιμή του δείκτη Youden's index, ο οποίος είναι ένα δείκτης της ισορροπίας μεταξύ ευαισθησίας και ειδικότητας. Συνολικά, το παρουσιαζόμενο σύστημα παρουσίασε την καλύτερη απόδοση συγκριτικά με τις επιμέρους ιατρικές εξετάσεις και τους συνδυασμούς αυτών.

## **7.4 Συζήτηση και Συμπεράσματα**

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η ανάπτυξη ενός ευφυούς υπολογιστικού συστήματος για τη βελτίωση της ανίχνευσης και του προσδιορισμού δυνητικά προ-καρκινικών και καρκινικών καταστάσεων στον γυναικείο τράχηλο της μήτρας. Πρακτικά, το παρουσιαζόμενο σύστημα στοχεύει στη βελτίωση του Παπ τεστ, μέσω του ευφυούς συνδυασμού της κυτταρολογικής διάγνωσης και της έκφρασης διαφόρων βιοδεικτών που σχετίζονται με τον ιό του HPV. Το ευφές υπολογιστικό σύστημα δεν έρχεται να αντικαταστήσει το Παπ τεστ ή τις HPV-based εξετάσεις (άλλωστε οι εξετάσεις αυτές αποτελούν βασικά μέρη του συστήματος), αλλά έρχεται να βελτιώσει τα διαγνωστικά αποτελέσματα των εξετάσεων, αποσκοπώντας με τον τρόπο αυτό στην έγκαιρη και έγκυρη ανίχνευση γυναικών που βρίσκονται σε κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και στην καλύτερη διαχείριση των γυναικών με παθολογικά ευρήματα.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν ανωτέρω, η προτεινόμενη αρχιτεκτονική με χρήση τεχνητών νευρωνικών δικτύων οδηγεί σε βελτίωση της ακρίβειας της διάγνωσης· το παρουσιαζόμενο σύστημα παρουσίασε τον υψηλότερο δείκτη Youden και τα πιο ισορροπημένα αποτελέσματα ευαισθησίας, ειδικότητας, θετικής και αρνητικής προγνωστικής αξίας στην ανίχνευση CIN2+ βλαβών, συγκριτικά με τις υπό μελέτη εξετάσεις και τους απλούς συνδυασμούς τους.

Σημειώνεται στο σημείο αυτό πως για λόγους επάρκειας της συγκριτικής μελέτης χρησιμοποιήθηκε για την εξαγωγή των μέτρων απόδοσης το σύνολο των διαθέσιμων περιστατικών. Όσον αφορά στην επιλογή αυτή, παραπέμπεται ο αναγνώστης σε όσα αναφέρονται στις ενότητες 7.2.3 και 7.2.4. Καθώς για τον υπολογισμό της απόδοσης του ανεπτυγμένου συστήματος χρησιμοποιήθηκαν και δεδομένα από το σύνολο εκπαίδευσης και επικύρωσης, τα αναφερόμενα αποτελέσματα τείνουν να είναι υπεραισιόδοξα. Ωστόσο, μελετώντας την απόδοση του ευφυούς συστήματος αποκλειστικά στα σύνολα δοκιμής (μέσω της μελέτης των πινάκων 7.8 και 7.13), διαπιστώνουμε πως το σύστημα παρουσιάζει στο σύνολο ελέγχου ευαισθησία 92.6%, ειδικότητα 96.0%, θετική προγνωστική αξία 86.2% και αρνητική προγνωστική αξία 98.0% στην ανίχνευση περιστατικών με CIN2+, αποτελέσματα τα οποία δεν διαφέρουν σημαντικά με τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.14. Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται να επιβεβαιώσουν την εργασία του Braga-Neto (2009; 2005) στην οποία αποδεικνύεται πως σε προβλήματα με αποκλειστικά κατηγορικά δεδομένα, όπως συμβαίνει στην παρούσα μελέτη, η χρήση των δεδομένων εκπαίδευσης για τον υπολογισμό της απόδοσης ενός μοντέλου δεν είναι απαγορευτική, αντιθέτως τείνει να παράγει ιδιαίτερος ακριβή αποτελέσματα στην περίπτωση που διατίθεται μεγάλο πλήθος δεδομένων. Παρά ταύτα, προκειμένου να παρουσιαστούν εγκυρότερα αποτελέσματα σχετικά με τη γενίκευση των μοντέλων, στα επόμενα κεφάλαια (τα οποία εστιάζουν αποκλειστικά στο δυαδικό πρόβλημα CIN1- vs CIN2+)

χρησιμοποιούνται πιο εξελιγμένες τεχνικές υπολογισμού της απόδοσης των μοντέλων, όπως η διασταυρωμένη επικύρωση k-πτυχών (k-fold cross validation).

Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα του παρουσιαζόμενου συστήματος και του Παπ τεστ καταλήγουμε στο συμπέρασμα πως το ευφυές σύστημα υπεραποδίδει του Παπ τεστ στην ορθή ταυτοποίηση της κατάστασης του τραχήλου των γυναικών του υπό μελέτη πληθυσμού. Το δίκτυο PNN ανίχνευσε σωστά 240 περιστατικά με αρνητική ιστολογία, 157 CIN1 περιστατικά, 111 CIN2/3 περιστατικά και 18 περιστατικά με διηθητικό καρκίνο, σε αντίθεση με το Παπ τεστ το οποίο ανίχνευσε 231, 142, 93 και 15 περιστατικά αντίστοιχα (βλ. Πίνακες 7.3 έως και 7.8). Συνολικά, το δίκτυο PNN ταξινομήσε ορθά 526 από τα 600 περιστατικά του υπό μελέτη πληθυσμού (εξαιρούνται τα περιστατικά με ASCUS κυτταρολογία) ενώ το Παπ τεστ διέγνωσε σωστά τα 481 από τα 600 περιστατικά. Είναι άξιο αναφοράς το γεγονός πως το δίκτυο PNN ταξινομήσε ορθά ως CIN2/3 17 από τα 27 περιστατικά με κυτταρολογία LSIL που υπέθαλπαν τελικά CIN2/3, καθώς επίσης ταξινομήσε ορθά ως CIN1 7 από τα 22 περιστατικά με HSIL κυτταρολογία που βρέθηκαν τελικά με CIN1 (βλ. Πίνακες 7.3 έως και 7.8). Επιπλέον, το δίκτυο MLP προσδιόρισε ορθά την ιστολογία 109 από τα 140 περιστατικά με κυτταρολογία ASCUS, μια ασαφής κυτταρολογική κατηγορία ως προς τον βαθμό της αλλοίωσης. Δηλαδή, εκεί που η κυτταρολογία αποτυγχάνει να προσδιορίσει την πραγματική κατάσταση μιας γυναίκας, το ευφυές σύστημα κατάφερε να την προσδιορίσει με ακρίβεια 77,85%. Σημειώνεται επίσης πως το MLP ανίχνευσε σωστά 9 από τα 13 περιστατικά με ASCUS κυτταρολογία που βρέθηκαν με CIN2/3 (βλ. Πίνακες 7.10 έως και 7.13).

Τα ανωτέρω αποτελέσματα δείχνουν πως η προσέγγιση συνδυασμού των διαφόρων διαθέσιμων εξετάσεων για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας με τεχνικές Υπολογιστικής Νοημοσύνης μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική βελτίωση της ακρίβειας της διάγνωσης. Συστήματα όπως το παρουσιαζόμενο μπορούν να παίξουν σημαντικό ρόλο στη βελτίωση της διαχείρισης γυναικών με θετικά αποτελέσματα εξετάσεων και κυρίως γυναικών με κυτταρολογία ASCUS+. Αυτό αποδεικνύεται από την ικανότητα του ευφυούς συστήματος να ανιχνεύσει γυναίκες με κυτταρολογία ASCUS ή LSIL οι οποίες βρίσκονταν σε πραγματικό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου τραχήλου της μήτρας καθώς υπέθαλπαν CIN2/3.

Ένα πρακτικό σενάριο εφαρμογής του παρουσιαζόμενου συστήματος είναι το εξής: σε γυναίκες που εμφανίζουν παθολογικό Παπ τεστ κατά τη διάρκεια του ελέγχου τους πραγματοποιούνται οι υπόλοιπες 4 εξετάσεις. Τα αποτελέσματα του Παπ τεστ και των υπολοίπων τεσσάρων επικουρικών εξετάσεων αποτελούν είσοδο στο σύστημα με το τελευταίο να εξάγει την πρόβλεψη του για την πραγματική κατάσταση του τραχήλου κάθε γυναίκας. Με τον τρόπο αυτό το σύστημα μπορεί να υποστηρίξει την απόφαση για παραπομπή σε κολποσκόπηση και γενικότερα την κλινική απόφαση για βέλτιστη διαχείριση.

Τέλος, πρέπει να αναφερθεί πως το παρουσιαζόμενο σύστημα παρουσιάζει ένα σημαντικό μειονέκτημα: τα τεχνητά νευρωνικά δίκτυα που κατασκευάστηκαν και συνθέτουν το ευφυές σύστημα υποστήριξης κλινικής απόφασης δεν έχουν τη δυνατότητα να διαχειριστούν περιστατικά με ελλιπή δεδομένα, επομένως για να ελεγχθεί μια γυναίκα με το σύστημα αυτό απαιτείται να πραγματοποιηθούν και οι πέντε ιατρικές εξετάσεις (οι οποίες αποτελούν τις εισόδους του συστήματος). Το μειονέκτημα αυτό δημιουργεί δύο σημαντικά προβλήματα: α) η εφαρμογή πέντε ιατρικών εξετάσεων έχει μεγάλο οικονομικό κόστος, και β) σε περίπτωση που μια από τις εξετάσεις δεν βγάλει έγκυρο αποτέλεσμα, τότε το περιστατικό δεν μπορεί να ελεγχθεί. Όσον αφορά στο οικονομικό ζήτημα, για να είμαστε σε θέση να κρίνουμε τη σημασία του μειονεκτήματος αυτού πρέπει να πραγματοποιηθεί μια αναλυτική μελέτη κόστους-αποτελεσματικότητας, καθώς πέρα από το χρηματικό κόστος των εξετάσεων υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που παίζουν σημαντικό ρόλο, όπως παραδείγματος χάριν το οικονομικό, ψυχολογικό, κοινωνικό και ιατρικό κόστος που επιφέρει αφενός μια άσκοπη κολποσκόπηση αφετέρου (και κυριότερο) μια λάθος διάγνωση.

Με βάση το συγκεκριμένο μειονέκτημα που παρουσιάζει το ευφυές υπολογιστικό σύστημα με ΤΝΔ, η εργασία που παρουσιάζεται στο επόμενο κεφάλαιο εστιάζει στην υλοποίηση ευφών μοντέλων τα οποία έχουν τη δυνατότητα διαχείρισης περιστατικών με ελλιπή δεδομένα (ελλιπή αποτελέσματα εξετάσεων).

# 8

## **Ευφυή Μοντέλα για την Εκτίμηση του Κινδύνου Παρουσίας Προκαρκινικών Αλλοιώσεων και Ανάπτυξης Καρκίνου Τραχήλου της Μήτρας σε Περιστατικά με Ελλιπή Δεδομένα**

Όπως αναφέρθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο, το ευφύες υπολογιστικό σύστημα που βασίζεται στα τεχνητά νευρωνικά δίκτυα, αν και εμφάνισε εξαιρετική απόδοση, παρουσιάζει ένα ιδιαίτερος σημαντικό πρόβλημα: δεν έχει τη δυνατότητα να διαχειριστεί περιστατικά με ελλιπή δεδομένα, δηλαδή περιστατικά που δεν έχουν πλήρεις σειρές εξετάσεων. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι τα συγκεκριμένα ΤΝΔ που συνθέτουν το υλοποιημένο ευφύες σύστημα δεν έχουν τη δυνατότητα να εξάγουν αποτέλεσμα όταν λείπει μια από τις εισόδους τους, δηλαδή μια από τις πέντε υπό μελέτη εξετάσεις. Το πρόβλημα αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για την παρούσα μελέτη, καθώς στην πράξη υπάρχουν πάρα

πολλά περιστατικά για τα οποία δεν υπάρχει διαθέσιμο το σύνολο των αποτελεσμάτων των πέντε υπό μελέτη εξετάσεων. Αν και για τη μελέτη συγκεντρώθηκαν 740 περιστατικά με πλήρεις σειρές εξετάσεων, τα περιστατικά αυτά αποτελούν την εξαίρεση και όχι τον κανόνα.

Στην καθημερινή κλινική πράξη είναι δύσκολο να συγκεντρωθούν περιστατικά για τα οποία υπάρχουν αποτελέσματα και από τις πέντε συγκεκριμένες ιατρικές εξετάσεις. Η διενέργεια και των πέντε δοκιμασιών ενέχει μεγάλο οικονομικό κόστος, ως εκ τούτου δεν είναι συνήθης η πρακτική διενέργειας όλων αυτών των εξετάσεων ακόμα και σε γυναίκες που βρίσκονται σε ομάδα υψηλού κινδύνου· αντιθέτως ο κανόνας είναι να διενεργούνται κάποιες από αυτές. Πέρα από το Παπ τεστ το οποίο αποτελεί τη βασική εξέταση για τον έλεγχο των γυναικών, η συνήθης πρακτική είναι η διενέργεια μέχρι δύο επιπλέον επικουρικών εξετάσεων. Στο πλαίσιο αυτό έχουν προταθεί διάφορες προσεγγίσεις για τη βελτίωση του ελέγχου των γυναικών που βρίσκονται σε κίνδυνο, με τις κυριότερες από αυτές να αφορούν στα εξής σχήματα (βλ. Κεφ. 3):

- α) επαναλαμβανόμενο Παπ τεστ,
- β) co-testing μεταξύ Παπ τεστ και HPV DNA test,
- γ) co-testing μεταξύ Παπ τεστ και HPV mRNA test, και
- δ) co-testing μεταξύ Παπ τεστ, DNA test και ενός εκ των mRNA tests ή του p16.

Ωστόσο, ακόμα και σήμερα, δεν υπάρχει μια κοινή αποδεκτή προσέγγιση για την ολοκληρωμένη διαχείριση γυναικών που βρίσκονται σε κίνδυνο και δεν γνωρίζουμε ποιος συνδυασμός εξετάσεων οδηγεί στη βέλτιστη λύση. Επιπλέον, πρέπει να επισημανθεί πως ένα άλλο βασικό πρόβλημα είναι το γεγονός ότι στην καθημερινότητα ενός κυτταρολογικού/μοριακού εργαστηρίου δεν είναι σπάνιο το φαινόμενο της αποτυχίας μίας εξέτασης. Είτε διότι το διαθέσιμο υλικό είναι ανεπαρκές για τη διενέργεια της εξέτασης, είτε διότι υπήρξε κάποιου είδους αστοχία κατά τη διαδικασία της εξέτασης, είναι πιθανό η εξέταση να μην οδηγήσει σε αποτέλεσμα. Επομένως, μπορεί μια γυναίκα να προχώρησε στη διενέργεια της εξέτασης αλλά τελικώς να μην υπάρχει διαθέσιμο το αποτέλεσμα αυτής.

Όλα τα ανωτέρω οδηγούν στο συμπέρασμα πως στην καθημερινότητα ο κανόνας είναι να έχουμε διαθέσιμα αποτελέσματα για κάποιες εξετάσεις και όχι για το σύνολο τους. Ένα σύστημα υποστήριξης κλινικής απόφασης θα είναι λοιπόν ολοκληρωμένο και θα έχει πρακτική εφαρμογή μόνο εάν έχει τη δυνατότητα να επεξεργαστεί οποιοδήποτε περιστατικό, ανεξαρτήτως εάν υπάρχουν διαθέσιμα αποτελέσματα όλων των εξετάσεων ή μερικών από αυτών. Σε αυτό ακριβώς στοχεύει η εργασία που παρουσιάζεται στο παρόν κεφάλαιο, όπου εστιάζουμε στην αντιμετώπιση του προβλήματος των ελλιπών τιμών και στην κατασκευή ευφυών μοντέλων τα οποία έχουν τη δυνατότητα να επεξεργαστούν περιστατικά με διαθέσιμα αποτελέσματα από κάποιες από τις σχετικές δοκιμασίες. Προκειμένου το σύστημα υποστήριξης απόφασης να είναι όσο το δυνατό περισσότερο ολοκληρωμένο, στην παρούσα διατριβή μελετήθηκαν οι πέντε σημαντικότερες δοκιμασίες που υπάρχουν σήμερα διαθέσιμες σχετικά με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας· με τον



τρόπο αυτό στοχεύουμε στην κατασκευή ενός συστήματος το οποίο θα καλύπτει όλες τις πιθανές εκδοχές διαθέσιμων δεδομένων. Σημειώνουμε στο σημείο αυτό πως καθώς έχουμε διαθέσιμο ένα σύνολο περιστατικών με πλήρεις σειρές εξετάσεων, η παρούσα διατριβή δεν ασχολήθηκε με το πρόβλημα της μάθησης με ελλιπή δεδομένα, αλλά με το πρόβλημα της εξαγωγής συμπερασμάτων και ταξινόμησης δειγμάτων με ελλιπείς τιμές. Τα δύο αυτά προβλήματα διαφέρουν, με το πρώτο να είναι αρκετά πιο σύνθετο και πιο δύσκολο πρόβλημα σε σχέση με το δεύτερο. Τα μοντέλα που παρουσιάζονται στο παρόν κεφάλαιο, αν και εκπαιδεύτηκαν με πλήρη δεδομένα, είναι από τη σχεδίαση τους κατάλληλα για την ταξινόμηση περιστατικών με ελλιπή αποτελέσματα εξετάσεων.

Η διαχείριση περιστατικών με ελλιπή δεδομένα αποτελεί μια από τις απαιτούμενες προδιαγραφές που πρέπει να έχει ένα ολοκληρωμένο σύστημα υποστήριξης κλινικής απόφασης, τόσο γενικά όσο και ειδικά για την περίπτωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Μια επιπλέον απαίτηση που υπάρχει είναι η εξαγωγή εκτιμήσεων κινδύνου. Προκειμένου το υπολογιστικό σύστημα να υποστηρίζει τον κλινικό στην απόφαση του, δεν αρκεί μόνο η ταξινόμηση ενός περιστατικού σε κάποια κατηγορία. Πρέπει το σύστημα να εξάγει και επιπλέον πληροφορία, η οποία θα βοηθήσει τον γιατρό να σχηματίσει μια ολοκληρωμένη άποψη. Τέτοιου είδους πληροφορία είναι οι εκτιμήσεις κινδύνου. Στο πρόβλημα που αντιμετωπίζει η παρούσα διατριβή, αναφερόμαστε σε εκτιμήσεις κινδύνου παρουσίας προκαρκινικών αλλοιώσεων και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, δηλαδή σε ποσότητες οι οποίες εκφράζουν την πιθανότητα μια γυναίκα να έχει CIN1, CIN2/3 ή καρκίνο. Πρακτικώς, αναφερόμαστε στην εκτίμηση των εκ των υστέρων πιθανοτήτων το δείγμα να ανήκει σε κάθε μια από τις κλάσεις του προβλήματος. Από πλευράς μηχανικής μάθησης, οι ποσότητες αυτές είναι ιδιαίτερα χρήσιμες καθώς αποτελούν ένα μέτρο του βαθμού εμπιστοσύνης της ταξινόμησης. Για τους παραπάνω λόγους, τόσο στο κεφάλαιο αυτό όσο και στα επόμενα της παρούσας διατριβής επικεντρωθήκαμε στην κατασκευή μοντέλων τα οποία μέσω της εξαγωγής εκ των υστέρων πιθανοτήτων θα συνθέσουν ένα ευφυές σύστημα υποστήριξης απόφασης το οποίο θα παράγει εκτιμήσεις κινδύνου ύπαρξης προκαρκινικών αλλοιώσεων και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

Με βάση τα ανωτέρω, η εργασία που παρουσιάζεται στο παρόν κεφάλαιο αφορά στην εκπλήρωση των δύο ανωτέρω απαιτήσεων, δηλαδή στη διαχείριση περιστατικών με ελλιπείς τιμές και στην εξαγωγή εκτιμήσεων κινδύνου. Για την αντιμετώπιση των δύο αυτών ζητημάτων επιστρατεύτηκαν δύο τεχνικές, οι οποίες από τη σχεδίαση τους έχουν τη δυνατότητα να διαχειριστούν και τα δύο αυτά προβλήματα: τα Μπεϋζιανά Δίκτυα και τα Τυχαία Δάση. Στην ενότητα 8.1 γίνεται μια εισαγωγή στο πρόβλημα των ελλιπών τιμών και στις τεχνικές αντιμετώπισης του. Η ενότητα 8.2 ασχολείται με το ζήτημα της εξαγωγής εκ των υστέρων πιθανοτήτων κλάσεων από ταξινομητές. Στην ενότητα 8.3 παρουσιάζεται το Μπεϋζιανό Δίκτυο και στην ενότητα 8.4 το σύνολο Τυχαίων Δασών τα οποία αναπτύχθηκαν στα πλαίσια της παρούσας μελέτης.

## 8.1 Διαχείριση Περιστατικών με Ελλιπή Δεδομένα

Σε πρακτικές εφαρμογές, για κάποια δείγματα ενδεχομένως να λείπουν ορισμένες τιμές από συγκεκριμένα χαρακτηριστικά (δεδομένα με ελλιπείς τιμές). Αυτό πολλές φορές οφείλεται στη διαδικασία συλλογής των δεδομένων. Για παράδειγμα, στο πρόβλημα που αντιμετωπίζουμε, σε αρκετά περιστατικά είτε το διαθέσιμο κολποτραχηλικό υλικό δεν ήταν αρκετό για την πραγματοποίηση κάποιας εξέτασης, είτε υπήρξε αστοχία κατά τη διενέργεια κάποιας εξέτασης, με αποτέλεσμα να καταχωρηθούν τα αποτελέσματα των εξετάσεων αυτών ως «ανεπαρκές/ακατάλληλο». Από την άλλη πλευρά, υπήρχαν περιστατικά τα οποία, για διάφορους λόγους, δεν προχώρησαν καθόλου στη διενέργεια ορισμένων εκ των μοριακών εξετάσεων. Όπως αναλύθηκε ανωτέρω, ο κανόνας στην καθημερινή κλινική πράξη αφορά στη διενέργεια το πολύ τριών εξετάσεων, και πιο συγκεκριμένα του Παπ τεστ, του HPV DNA test και ενός εκ των mRNA tests ή του p16. Οι περιπτώσεις αυτές είναι αρκετά συνηθισμένες σε ένα κυτταρολογικό/μοριακό εργαστήριο και οδηγούν σε περιστατικά με ελλιπή αποτελέσματα εξετάσεων (ελλιπείς τιμές).

Το πρόβλημα των ελλιπών τιμών είναι ένα πρόβλημα το οποίο απασχολεί τα περισσότερα προβλήματα μηχανικής μάθησης. Ως εκ τούτου, έχουν γίνει πάρα πολλές προσπάθειες για την αποτελεσματική αντιμετώπισή του (García-Laencina, Sancho-Gómez, & Figueiras-Vidal, 2010). Το πρόβλημα των ελλιπών τιμών στη μηχανική μάθηση είναι διττό· αφορά αφενός την εκμάθηση μοντέλων με σύνολα δεδομένων που περιέχουν ελλιπείς τιμές, αφετέρου την ταξινόμηση προτύπων με ελλιπή δεδομένα. Έχουν προταθεί διάφορες τεχνικές για την αντιμετώπιση των δύο αυτών προβλημάτων. Οι περισσότερες από αυτές μπορούν να ομαδοποιηθούν στις παρακάτω κατηγορίες (García-Laencina *et al.*, 2010):

- Τεχνικές εκτίμησης και συμπλήρωσης των ελλιπών τιμών χρησιμοποιώντας στατιστικές μεθόδους
- Τεχνικές εκτίμησης και συμπλήρωσης των ελλιπών τιμών χρησιμοποιώντας αλγόριθμους μηχανικής μάθησης
- Αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης που διαχειρίζονται εγγενώς δεδομένα με ελλιπείς τιμές (χωρίς να πραγματοποιείται κάποια εκτίμηση και συμπλήρωση των ελλιπών τιμών).

Πέρα από τις ανωτέρω τεχνικές υπάρχει και η μέθοδος διαγραφής, σύμφωνα με την οποία τα δείγματα με ελλιπή δεδομένα διαγράφονται εντελώς και δεν χρησιμοποιούνται σε κανένα στάδιο. Στην περίπτωση που το πρόβλημα είναι η εκπαίδευση ενός ταξινομητή, είναι στην κρίση του σχεδιαστή εάν θα διαγράψει τα δείγματα με ελλιπείς τιμές ή όχι· εάν τα δείγματα αυτά είναι λίγα ίσως είναι προτιμητέο να διαγραφούν παρά να εφαρμοστεί κάποια μέθοδος διαχείρισης ελλιπών τιμών, εάν όμως τα δείγματα αυτά αποτελούν το μεγαλύτερο μέρος του συνόλου δεδομένων τότε η μέθοδος διαγραφής δεν αποτελεί λύση. Γίνεται εύκολα

αντιληπτό ότι η μέθοδος αυτή δεν αποτελεί λύση στην περίπτωση που επιθυμείτε η ταξινόμηση ενός προτύπου με ελλιπής τιμές.

Οι τεχνικές εκτίμησης και συμπλήρωσης δεδομένων (τεχνικές Καταλογισμού Δεδομένων – Data Imputation) αφορούν στην εκτίμηση και συμπλήρωση των ελλিপών τιμών σε αρχικό στάδιο (στάδιο προεπεξεργασίας δεδομένων), πριν πραγματοποιηθεί οποιαδήποτε άλλη διαδικασία, προκειμένου να δημιουργηθεί ένα πλήρες σετ δεδομένων. Με τον τρόπο αυτό, ο ταξινομητής (είτε κατά την εκπαίδευση του, είτε κατά την ταξινόμηση) επεξεργάζεται πλήρη δεδομένα και δεν γνωρίζει ότι υπάρχουν ελλιπής τιμές, καθώς αυτές έχουν αντικατασταθεί με τις εκτιμήσεις τους.

Όσον αφορά στις τεχνικές που χρησιμοποιούν στατιστικές μεθόδους για την εκτίμηση των ελλিপών τιμών, αυτές περιλαμβάνουν σχήματα όπως:

- Συμπλήρωση με μηδενικά
- Συμπλήρωση με την αδέσμευτη μέση τιμή η οποία έχει υπολογιστεί από τις υπόλοιπες τιμές που υπάρχουν για το χαρακτηριστικό
- Συμπλήρωση με τη δεσμευμένη μέση τιμή, αν υπάρχει η εκτίμηση της συνάρτησης πυκνότητας πιθανότητας για τις ελλειπείς τιμές, με δεδομένες τις υπόλοιπες τιμές που έχουν παρατηρηθεί

Μια δημοφιλής τεχνική που αποφεύγει τη χρήση των παραπάνω απλοϊκών λύσεων είναι η απόδοση των ελλিপών τιμών από μια δεσμευμένη κατανομή πιθανότητας. Η ιδέα είναι να γίνει η συμπλήρωση των τιμών χωρίς να αλλάξει η στατιστική συμπεριφορά τους. Με αυτό το σκεπτικό, οι τιμές δεν αντικαθίστανται από μέσες τιμές ή μηδενικά αλλά από τυχαία δείγματα μιας κατανομής.

Οι τεχνικές συμπλήρωσης των ελλিপών τιμών χρησιμοποιώντας αλγόριθμους μηχανικής μάθησης αφορούν στην κατασκευή προβλεπτικών μοντέλων για την εκτίμηση και συμπλήρωση των τιμών που λείπουν. Μια προσέγγιση είναι η χρήση τεχνικών συσταδοποίησης για την αντιστοίχιση των προτύπων με ελλιπή δεδομένα σε πρότυπα που έχουν πλήρη δεδομένα και η εν συνεχεία συμπλήρωση των ελλিপών τιμών με βάση τις τιμές των προτύπων που έχουν πλήρη δεδομένα. Μια άλλη τεχνική αφορά στην κατασκευή μοντέλων ταξινόμησης ή μοντέλων παλινδρόμησης τα οποία εκπαιδεύονται με τα διαθέσιμα δεδομένα με σκοπό να προβλέψουν τις ελλειπείς τιμές (García-Laencina *et al.*, 2010).

Οι ανωτέρω τεχνικές Καταλογισμού Δεδομένων λειτουργούν αρκετά ικανοποιητικά στην περίπτωση χαρακτηριστικών με συνεχείς τιμές. Ιδιαίτερα οι τεχνικές μηχανικής μάθησης μπορούν να προβλέψουν τιμές που βρίσκονται πολύ κοντά στις πραγματικές και επομένως δεν επηρεάζεται σημαντικά η εκπαίδευση και η ταξινόμηση. Ωστόσο, οι τεχνικές αυτές δεν παρουσιάζουν καλά αποτελέσματα στην περίπτωση κατηγορικών χαρακτηριστικών και ειδικά στην περίπτωση δυαδικών χαρακτηριστικών. Γίνεται εύκολα αντιληπτό ότι όταν τα χαρακτηριστικά είναι δυαδικά, δηλαδή παίρνουν τιμές 0 ή 1 (όπως

συμβαίνει με το σύνολο των διαθέσιμων χαρακτηριστικών του δεδομένου προβλήματος, εκτός του Παπ τεστ), η συμπλήρωση μιας ελλιπούς τιμής με 0 ή 1 περιλαμβάνει τέτοια αβεβαιότητα που ισοδυναμεί με τη ρίψη ενός νομίσματος. Οι στατιστικές μέθοδοι, όπως η χρήση της μέσης τιμής, δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εξαγωγή συμπερασμάτων για την ελλιπή τιμή μιας μεταβλητής. Για παράδειγμα, μπορεί το μεγαλύτερο μέρος των περιστατικών με πλήρη δεδομένα να έχουν για μια συγκεκριμένη μεταβλητή την τιμή 0, αυτό όμως δεν σημαίνει πως ένα περιστατικό με ελλιπή τη συγκεκριμένη μεταβλητή θα έχει και αυτό την τιμή 0. Η θεώρηση αυτή περιέχει σημαντικό βαθμό αοριστίας. Από την άλλη, οι τεχνικές μηχανικής μάθησης συμπληρώνουν την ελλιπή τιμή βρίσκοντας περιστατικά παρόμοια με αυτό το οποίο περιέχει την ελλιπή μεταβλητή. Το γεγονός ότι οι υπόλοιπες μεταβλητές του περιστατικού αυτού μοιάζουν ή ακόμα και είναι ίδιες με τις μεταβλητές περιστατικών με πλήρη δεδομένα, δεν σημαίνει πως η ελλιπή μεταβλητή θα έχει τιμή ίδια με αυτή που έχουν τα παρόμοια περιστατικά. Τονίζεται ότι σε αντίθεση με τα χαρακτηριστικά που παίρνουν συνεχείς τιμές, στα δυαδικά χαρακτηριστικά οι επιλογές για την εκτίμηση είναι μόνο δύο, η τιμή 0 ή η τιμή 1. Γενικότερα, η μέθοδος αντικατάστασης των ελλιπών δεδομένων με μια τιμή δεν ενδείκνυται για το συγκεκριμένο πρόβλημα, καθώς πρακτικώς με τον τρόπο αυτό πραγματοποιείται αόριστη συμπλήρωση ενός τεστ ως θετικού ή αρνητικού. Η διαφορά μεταξύ ενός θετικού και ενός αρνητικού αποτελέσματος ενός τεστ μπορεί να είναι μείζονος σημασίας για ένα μοντέλο το οποίο έχει εκπαιδευτεί με βάση το τεστ αυτό. Για τους παραπάνω λόγους οι τεχνικές Καταλογισμού Δεδομένων απορρίπτονται ως λύση για το δεδομένο πρόβλημα και επομένως πρέπει να στραφούμε σε πιο προχωρημένες λύσεις διαχείρισης ελλιπών δεδομένων.

Οι πλέον εκλεπτυσμένες μέθοδοι διαχείρισης ελλιπών τιμών στα προβλήματα μηχανικής μάθησης και ταξινόμησης προτύπων αφορούν αλγόριθμους οι οποίοι διαχειρίζονται εγγενώς πρότυπα με ελλιπείς τιμές. Ταξινομητές όπως οι Μπεϋζιανοί και τα δέντρα απόφασης έχουν ενσωματωμένη στη σχεδίαση τους τη δυνατότητα να επεξεργαστούν πρότυπα με ελλιπή δεδομένα. Για παράδειγμα, στον αλγόριθμο του αφελή Μπεϋζιανού ταξινομητή (βλ. Παράρτημα Β), όταν ένα χαρακτηριστικό λείπει από ένα δείγμα, τότε απλά αγνοείται η τιμή του χαρακτηριστικού αυτού του συγκεκριμένου δείγματος στον υπολογισμό των πιθανοτήτων. Η απλοϊκή αυτή αντιμετώπιση των ελλιπών τιμών λειτουργεί εξαιρετικά στη συγκεκριμένη περίπτωση διότι ο αφελής Μπεϋζιανός ταξινομητής βασίζεται στην παραδοχή της ανεξαρτησίας μεταξύ των χαρακτηριστικών, επομένως ο υπολογισμός των πιθανοτήτων και των κατανομών των χαρακτηριστικών γίνεται χρησιμοποιώντας μόνο τις διαθέσιμες τιμές κάθε χαρακτηριστικού ξεχωριστά. Με τον τρόπο αυτό λαμβάνει χώρα τόσο η εκπαίδευση με πρότυπα που έχουν ελλιπείς τιμές, όσο και η ταξινόμηση ενός δείγματος με ελλιπείς τιμές. Βασιζόμενος στο ίδιο πλαίσιο, ο ταξινομητής  $k$  κοντινών γειτόνων (βλ. Παράρτημα Β) μπορεί να ταξινομήσει ένα δείγμα με ελλιπείς τιμές χρησιμοποιώντας για τον υπολογισμό της απόστασης μονάχα τα χαρακτηριστικά του δείγματος που είναι διαθέσιμα. Ωστόσο, δεν μπορούν να

χρησιμοποιηθούν πρότυπα με ελλιπείς τιμές για την εκπαίδευση του. Τα Δέντρα Απόφασης (βλ. Παράρτημα Β) διαχειρίζονται τα ελλιπή δεδομένα με διάφορους τρόπους, ανάλογα με τον αλγόριθμο κατασκευής του δέντρου που χρησιμοποιείται. Διάφορες παραλλαγές του αλγορίθμου ID3 έχουν προταθεί για τη διαχείριση ελλιπών τιμών, όπως η αγνόηση των τιμών αυτών στον υπολογισμό της εντροπίας κατά τη δημιουργία των δέντρων και η δημιουργία επιπλέον κόμβων για τα χαρακτηριστικά με ελλιπείς τιμές (όπου η ελλιπής τιμή θεωρείται ως μια επιπλέον κατηγορία του χαρακτηριστικού). Ο αλγόριθμος C4.5 χρησιμοποιεί μια πιθανοτική προσέγγιση. Κατά τη δημιουργία των δέντρων, οι τιμές που λείπουν δεν χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό της εντροπίας και του κέρδους πληροφορίας, ωστόσο ενσωματώνεται στο κριτήριο διαχωρισμού η πληροφορία του πλήθους των ελλειπουσών τιμών για κάθε χαρακτηριστικό προκειμένου να “τιμωρηθούν” χαρακτηριστικά με πολλές ελλιπείς τιμές. Όσον αφορά στην ταξινόμηση ενός δείγματος με ελλιπείς τιμές, ο C4.5 διερευνά όλα τα διαθέσιμα κλαδιά και εξάγει τις πιθανοτικές κατανομές όλων των κλάσεων. Η ταξινόμηση γίνεται στην κλάση που εμφανίζει τη μεγαλύτερη πιθανότητα. Όπως οι προηγούμενοι αλγόριθμοι, ο αλγόριθμος CART (Δέντρα Ταξινόμησης και Παλινδρόμησης - Classification And Regression Trees, βλ. Παράρτημα Β) αγνοεί τις ελλιπείς τιμές στον υπολογισμό του κριτηρίου διαχωρισμού (δείκτης Gini) κατά τη διαδικασία δημιουργίας των δέντρων. Σε αντίθεση όμως με τον ID3 και C4.5, για την ταξινόμηση ενός δείγματος με ελλιπείς τιμές χρησιμοποιεί τη μέθοδο των εναλλακτικών κόμβων/διαδρομών (Surrogate Splits). Σύμφωνα με την τεχνική αυτή, κατά τη δημιουργία των δέντρων υπολογίζονται εναλλακτικοί κόμβοι και κλαδιά (διαδρομές) για την περίπτωση όπου ένα χαρακτηριστικό, δηλαδή ένας κόμβος του δέντρου, λείπει. Η διαδικασία είναι αρκετά χρονοβόρα, καθώς ο αλγόριθμος υπολογίζει κάθε μια εναλλακτική διαδρομή για την περίπτωση που κάθε ένας από τους κόμβους του δέντρου καταστεί ελλιπής.

Οι ανωτέρω αλγόριθμοι διαθέτουν εγγενώς (εκ σχεδίασης) τη δυνατότητα να διαχειριστούν ελλιπή δεδομένα. Όπως μπορεί να γίνει αντιληπτό, την ικανότητα αυτή κληρονομούν οι αλγόριθμοι οι οποίοι βασίζονται στα προαναφερόμενα μοντέλα, όπως παραδείγματος χάριν μοντέλα Bagging και Boosting που βασίζονται σε δέντρα απόφασης (Τυχαία Δάση, AdaBoost κτλ.). Όσον αφορά στους υπόλοιπους βασικούς τύπους ταξινομητών, όπως τα Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα και οι Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης, αυτοί δεν έχουν έμφυτη τη δυνατότητα διαχείρισης προτύπων με ελλιπείς τιμές, ωστόσο διάφορες παραλλαγές έχουν παρουσιαστεί στη βιβλιογραφία για το σκοπό αυτό. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το θέμα αυτό, ο αναγνώστης παραπέμπεται στη σχετική ανασκόπηση των García-Laencina, Sancho-Gómez, & Figueiras-Vidal (2010).

Τέλος, αξίζει να αναφερθεί πως έχουν προταθεί και άλλες λύσεις για την αντιμετώπιση του συγκεκριμένου προβλήματος. Μια από αυτές είναι η τεχνική του συνόλου ταξινομητών, σύμφωνα με την οποία κατασκευάζεται ένας ταξινομητής για κάθε δυνατό διαφορετικό συνδυασμό χαρακτηριστικών. Ο κάθε ένας ταξινομητής από αυτούς εκπαιδεύεται μόνο με

πρότυπα που έχουν πλήρη τα χαρακτηριστικά τα οποία αντιπροσωπεύει. Με τον τρόπο αυτό κατασκευάζονται  $N$  μοντέλα τα οποία αντιστοιχούν σε  $N$  διαφορετικούς συνδυασμούς χαρακτηριστικών. Στην περίπτωση που το προς ταξινόμηση δείγμα έχει ελλιπείς τιμές, τότε αφαιρούνται τα χαρακτηριστικά με τις άγνωστες τιμές και το δείγμα οδηγείται στο μοντέλο το οποίο αντιστοιχεί στο συνδυασμό χαρακτηριστικών που έχουν απομείνει. Όπως γίνεται αντιληπτό, η μέθοδος αυτή είναι εφαρμόσιμη μόνο όταν έχουμε μικρό πλήθος χαρακτηριστικών και επομένως είναι εφικτή η υλοποίηση τόσων ταξινομητών όσοι είναι οι διαφορετικοί συνδυασμοί χαρακτηριστικών. Όσον αφορά στο πρόβλημα που αντιμετωπίζει η παρούσα διατριβή, η μέθοδος αυτή δεν είναι αποδεκτή καθώς το πλήθος των διαθέσιμων χαρακτηριστικών είναι αρκετά μεγάλο για να υιοθετηθεί με τέτοια λύση.

Με βάση όσα παρουσιάστηκαν παραπάνω, για την επεξεργασία των περιστατικών με ελλιπή δεδομένα, η παρούσα διατριβή εστίασε σε αλγορίθμους που βασίζονται στην Μπεϋζιανή ταξινόμηση και στα δέντρα απόφασης. Στο σημείο αυτό πρέπει να αναφερθεί πως καθώς το διαθέσιμο σύνολο δεδομένων αποτελείται από 740 πλήρη περιστατικά (με πλήρεις σειρές εξετάσεων), το πρόβλημα που αντιμετωπίζουμε δεν είναι η εκπαίδευση με ελλιπή δεδομένα, αλλά η εξαγωγή συμπερασμάτων και η ταξινόμηση δειγμάτων με ελλιπείς τιμές. Όπως παρουσιάστηκε ανωτέρω, οι διάφοροι αλγόριθμοι χρησιμοποιούν διαφορετικές τεχνικές για να λύσουν τα δύο αυτά προβλήματα, με κάποιες να υπερτερούν σε σχέση με τις υπόλοιπες. Για παράδειγμα, ενώ ο αλγόριθμος C4.5 χρησιμοποιεί μια περισσότερη εκλεπτυσμένη λύση σε σχέση με τον αλγόριθμο CART για τη δημιουργία δέντρων από σύνολα με ελλιπή δεδομένα, ο δεύτερος είναι αποδοτικότερος στην εξαγωγή συμπερασμάτων για δείγματα με ελλιπείς τιμές, λόγω του γεγονότος ότι υπολογίζει κατά τη δημιουργία του δέντρου εναλλακτικές διαδρομές. Έτσι, ενώ το πρόβλημα της εκπαίδευσης με ελλιπή δεδομένα είναι πιο δύσκολο και πιο πολύπλοκο σε σχέση με το πρόβλημα της ταξινόμησης, στην παρούσα διατριβή δεν απαιτήθηκε να μελετήσουμε περαιτέρω σχετικές μεθόδους εκπαίδευσης.

Με βάση τα αποτελέσματα της εργασίας που παρουσιάστηκε στο Κεφάλαιο 7, όπου δοκιμάστηκαν διάφοροι ταξινομητές για την ταξινόμηση των περιστατικών στις 4 ιστολογικές κατηγορίες, ο αφελής Μπεϋζιανός ταξινομητής (NB) και ο αλγόριθμος CART δεν απέδωσαν καλά στο πολυκατηγορικό πρόβλημα ταξινόμησης 4 κλάσεων (ενότητα 7.3.2). Για τον λόγο αυτό, για την παρούσα εργασία, διερευνήθηκαν άλλες, πιο εξελιγμένες, λύσεις που ανήκουν στα πεδία της Μπεϋζιανής ταξινόμησης και των δέντρων απόφασης. Στο πλαίσιο αυτό, διερευνήθηκε η ανάπτυξη και εφαρμογή των Μπεϋζιανών Δικτύων και των Τυχαίων Δασών, όπως παρουσιάζεται στις επόμενες ενότητες.

## 8.2 Εκτίμηση των εκ των υστέρων Πιθανοτήτων των Κλάσεων Ταξινόμησης

Σε πολλά προβλήματα ταξινόμησης και εξόρυξης δεδομένων είναι συχνά περισσότερο χρήσιμη η πληροφορία των εκ των υστέρων πιθανοτήτων των κλάσεων, δηλαδή η πιθανότητα το δείγμα να ανήκει σε κάθε μια από τις κλάσεις του προβλήματος, παρά η κλάση αυτή καθ' αυτή στην οποία ταξινομήθηκε το δείγμα. Η εκ των υστέρων πιθανότητα της κλάσης στην οποία ταξινομήθηκε ένα δείγμα μπορεί να θεωρηθεί ως ένα μέτρο του βαθμού εμπιστοσύνης της ταξινόμησης. Το θέμα της εκτίμησης εκ των υστέρων πιθανοτήτων αφορά γενικότερα στη διαχείριση της αβεβαιότητας. Σε προβλήματα όπου οι κλάσεις ταξινόμησης αντιστοιχούν σε κάποιες καταστάσεις που ενέχουν κίνδυνο, οι ποσότητες αυτές εκφράζουν εκτιμήσεις κινδύνου.

Στο πρόβλημα που αντιμετωπίζει η παρούσα διατριβή, οι εκ των υστέρων πιθανότητες των κλάσεων ταξινόμησης έχουν ιδιαίτερη σημασία, καθώς αυτές ανταποκρίνονται σε εκτίμησης κινδύνου παρουσίας προκαρκινικών αλλοιώσεων και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Στο πρόβλημα των τεσσάρων κλάσεων (βλ. ενότητα 5.2), οι εκτιμήσεις κινδύνου εκφράζονται ως εξής:

- $P(\text{Negative}|X)$  : η πιθανότητα το περιστατικό  $X$  να έχει αρνητική ιστολογία (χωρίς ένδειξη κακοήθειας)
- $P(\text{CIN1}|X)$  : η πιθανότητα το περιστατικό  $X$  να έχει CIN1 βλάβη
- $P(\text{CIN2/3}|X)$  : η πιθανότητα το περιστατικό  $X$  να έχει CIN2/3 βλάβη
- $P(\text{CxCa}|X)$  : η πιθανότητα το περιστατικό  $X$  να έχει διηθητικό καρκίνο

Σχεδόν όλοι οι ταξινομητές μηχανικής μάθησης χρησιμοποιούν ορισμένα μέτρα για να υπολογίσουν σε ποια κλάση βρίσκεται το δείγμα πιο κοντά (Theodoridis, 2015, Chapter 7). Για κάθε δείγμα προς ταξινόμηση, παράγεται (χρησιμοποιώντας κάποια συνάρτηση) μια βαθμολογία (σκορ) για κάθε κλάση, η οποία δείχνει πόσο κοντά βρίσκεται το δείγμα στην κλάση αυτή. Το δείγμα τελικά ταξινομείται στην κλάση με το μεγαλύτερο σκορ. Τα μέτρα αυτά, είτε βασίζονται σε πιθανοτικές μεθόδους, είτε είναι μέτρα αποστάσεων, είτε βασίζονται σε άλλου είδους συναρτήσεις. Οι πιθανοτικοί ταξινομητές, αυτοί δηλαδή που βασίζονται σε πιθανοτικές μεθόδους, στη θεωρία του Bayes και σε μεθόδους εκτίμησης πυκνότητας πιθανότητας, λειτουργούν εκτιμώντας πρωτίστως τις εκ των υστέρων πιθανότητες για κάθε κλάση και εν συνεχεία ταξινομούν το δείγμα στην κλάση με τη μεγαλύτερη πιθανότητα (Theodoridis & Koutroumbas, 2009, Chapter 2). Επομένως, οι ζητούμενες εκ των υστέρων πιθανότητες υπολογίζονται με εγγενή τρόπο. Τα δέντρα απόφασης επίσης μπορούν να θεωρηθούν ως εκτιμητές πιθανοτήτων και έχουν τη δυνατότητα από τη φύση τους να υπολογίσουν εκτιμήσεις εκ των υστέρων πιθανοτήτων (Fan *et al.*, 2005). Για τους υπόλοιπους τύπους ταξινομητών οι οποίοι χρησιμοποιούν

διαφορετικά μέτρα, όπως παραδείγματος χάριν τα νευρωνικά δίκτυα που χρησιμοποιούν συναρτήσεις μεταφοράς και οι μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης που βασίζονται σε μέτρα απόστασης, έχουν προταθεί διάφορες μεθοδολογίες για τη μετατροπή των βαθμολογιών που εξάγουν σε εκ των υστέρων πιθανότητες (Bridle, 1990; Duin & Tax, 1998; Hung *et al.*, 1996; Platt, 1999). Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί πως οι τεχνικές αυτές δεν εξάγουν πραγματικές πιθανότητες (αφού άλλωστε δεν βασίζονται σε πιθανότητες κατανομής), αλλά χρησιμοποιούν ορισμένες συναρτήσεις, όπως π.χ. σιγμοειδής συναρτήσεις στα νευρωνικά δίκτυα και ασαφής συναρτήσεις αποστάσεων στις μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης, για την εξαγωγή ποσοτήτων οι οποίες μπορεί να θεωρηθούν (αλλά δεν είναι) εκ των υστέρων πιθανότητες των κλάσεων.

Ένα σημαντικό ζήτημα στην εκτίμηση εκ των υστέρων πιθανοτήτων κλάσεων είναι το θέμα της βαθμονόμησης των εξαγόμενων ποσοτήτων. Οι ταξινομητές που δεν βασίζονται σε πιθανοτικές μεθόδους, αλλά ακόμα και ορισμένοι από αυτούς που βασίζονται σε αυτές, είναι γνωστό πως παράγουν παραμορφωμένες κατανομές (Gebel, 2009; Niculescu-Mizil & Caruana, 2005; “Probabilistic classification,” n.d.). Για παράδειγμα, οι μέθοδοι μεγίστου περιθωρίου, όπως είναι οι μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης και οι τεχνικές boosting, εισάγουν μια παραμόρφωση σιγμοειδούς μορφής στις κατανομές, επομένως τείνουν να παράγουν πιθανότητες οι οποίες είναι μακριά από το 0 και το 1. Το αντίθετο αποτέλεσμα παράγει ο αφελής Μπεϋζιανός ταξινομητής, ο οποίος, αν και ένας πιθανοτικός ταξινομητής, τείνει να παράγει πιθανότητες κοντά στο 0 και στο 1, λόγω των υποθέσεων ανεξαρτησίας μεταξύ των χαρακτηριστικών που θέτει. Το ίδιο αποτέλεσμα με τον αφελή Μπεϋζιανό ταξινομητή παράγουν τα δέντρα απόφασης, δηλαδή πιθανότητες κοντά στο 0 και 1, εξαιτίας του γεγονότος ότι οι περισσότεροι αλγόριθμοι κατασκευής δέντρων τείνουν να παράγουν ομογενή κλαδιά τα οποία στις άκρες τους περιέχουν λίγα δείγματα εκπαίδευσης (και επομένως δεν υπολογίζουν την πραγματική αναλογία των δειγμάτων κάθε κλάσης). Τέλος, όσον αφορά στα νευρωνικά δίκτυα, η παραμόρφωση η οποία εισάγεται έχει εντελώς στοχαστικό χαρακτήρα, καθώς εξαρτάται από τη συνάρτηση μεταφοράς των νευρώνων του επιπέδου εξόδου. Συνήθως χρησιμοποιείται ως συνάρτηση μεταφοράς εξόδου μια σιγμοειδής συνάρτηση, ωστόσο προκειμένου αυτή να παράγει τα επιθυμητά αποτελέσματα πρέπει να βαθμονομηθεί κατάλληλα.

Έχουν προταθεί διάφορες τεχνικές για τη βαθμονόμηση των εξαγόμενων ποσοτήτων, με τα κυριότερες από αυτές να είναι η κλιμάκωση κατά Platt και η ισοτονική παλινδρόμηση (Niculescu-Mizil & Caruana, 2005). Κάθε μια από τις τεχνικές αυτές παρουσιάζει τα δικά της πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Για παράδειγμα, η κλιμάκωση κατά Platt τείνει να παράγει καλύτερα αποτελέσματα όταν η παραμόρφωση είναι σιγμοειδούς μορφής. Η ισοτονική παλινδρόμηση παράγει καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με την κλιμάκωση Platt όταν υπάρχουν διαθέσιμα μεγάλα σύνολα εκπαίδευσης. Όταν υπάρχει μικρό σύνολο εκπαίδευσης, η ισοτονική παλινδρόμηση είναι πιο επιρρεπής στο να παράγει



υπερεκπαιδευμένα μοντέλα. Ένα πολύ βασικό μειονέκτημα όλων των μεθόδων βαθμονόμησης είναι ότι οι απευθύνονται μόνο σε δυαδικά προβλήματα ταξινόμησης. Στην περίπτωση πολυκατηγορικών προβλημάτων ταξινόμησης, η πιο απλή λύση είναι να χωριστεί το πρόβλημα σε μικρότερα δυαδικά προβλήματα. Τέλος, πρέπει να τονιστεί πως η βαθμονόμηση είναι μια παραμετρική διαδικασία και βασίζεται στον υπολογισμό των παραμέτρων των μεθόδων με χρήση ενός συνόλου δεδομένων το οποίο δεν πρέπει να είναι το σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης (καθώς έτσι εισάγεται μεροληψία στη μέθοδο). Επομένως, η ποιότητα της βαθμονόμησης εξαρτάται τόσο από τη μέθοδο βαθμονόμησης όσο και από την ποιότητα του συνόλου δεδομένων που θα χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό των παραμέτρων βαθμονόμησης.

Οι Niculescu-Mizil & Curuana (2005) μελέτησαν τη σχέση μεταξύ των εξαγόμενων πιθανοτήτων και των πραγματικών εκ των προτέρων πιθανοτήτων κλάσεων, για 10 αλγόριθμους επιβλεπόμενης μηχανικής μάθησης (νευρωνικά δίκτυα, μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης, δέντρα απόφασης, bagged σύνολα δέντρων, τυχαία δάση, boosted σύνολα δέντρων, boosted stumps, ταξινομητής  $k$  κοντινών γειτόνων, αφελής Μπεϋζιανός ταξινομητής, και λογιστική παλινδρόμηση) και 2 μεθόδους βαθμονόμησης (κλιμάκωση κατά Platt και ισοτονική παλινδρόμηση). Σκοπός της μελέτης ήταν η εξέταση της ποιότητας των εκ των υστέρων εκτιμήσεων πιθανότητας κάθε αλγόριθμου και του ποσοστού ανταπόκρισης στις πραγματικές εκ των προτέρων πιθανότητες. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν πως τα μοντέλα που παράγουν τις καλύτερες εκτιμήσεις πιθανοτήτων χωρίς να χρειάζεται να εφαρμοστεί κάποια τεχνική βαθμονόμησης είναι τα bagged σύνολα δέντρων απόφασης και τα τυχαία δάση. Στην περίπτωση που εφαρμοστεί βαθμονόμηση, τα καλύτερα αποτελέσματα προέρχονται από τα boosted σύνολα δέντρων απόφασης, τα τυχαία δάση και τις μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης. Πρέπει ωστόσο να σημειωθεί πως στην περίπτωση της βαθμονόμησης το αποτέλεσμα εξαρτάται από το πόσο καλά έχει εφαρμοστεί η βαθμονόμηση. Συνολικά, τα καλύτερα αποτελέσματα προέρχονται από βαθμονομημένα σύνολα δέντρων ή τυχαία δάση. Στο σημείο αυτό πρέπει να τονιστεί πως στην παρούσα μελέτη δεν μελετήθηκαν αμιγώς πιθανοτικοί ταξινομητές πέρα από τον αφελή Μπεϋζιανό ταξινομητή.

Με βάση τα ανωτέρω, επικεντρωθήκαμε σε αλγόριθμους μηχανικής μάθησης οι οποίοι αφενός παράγουν ποιοτικές εκ των υστέρων πιθανότητες κλάσεων, αφετέρου δεν απαιτούν την εφαρμογή επιπλέον τεχνικών για την εξαγωγή αυτών, όπως για παράδειγμα την εφαρμογή τεχνικών βαθμονόμησης των εξαγόμενων ποσοτήτων. Όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω, η βαθμονόμηση είναι μια παραμετρική διαδικασία και η ποιότητα της εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, επομένως, εφόσον δεν είναι υποχρεωτικό να χρησιμοποιήσουμε αλγόριθμους οι οποίοι απαιτούν βαθμονόμηση, είναι προτιμητέο να αποφύγουμε τη χρήση της καθώς αυτή εισάγει επιπλέον παραμέτρους στο πρόβλημα. Την επιλογή αυτή ενίσχυσε και η έρευνα που παρουσιάστηκε στην ενότητα 8.2. Όπως αναλύθηκε εκεί, για την

αντιμετώπιση του προβλήματος των ελλιπών τιμών οι καλύτεροι αλγόριθμοι είναι οι πιθανοτικοί ταξινομητές και οι ταξινομητές συνόλων δέντρων ταξινόμησης, δηλαδή αλγόριθμοι που μπορούν επιπλέον να παράγουν ποιοτικές εκ των υστέρων πιθανότητες χωρίς βαθμονόμηση.

Λαμβάνοντας υπόψη τις δύο απαιτήσεις που τέθηκαν για τη δημιουργία του ευφυούς συστήματος υποστήριξης απόφασης (διαχείριση ελλιπών τιμών και εκτίμηση εκ των υστέρων πιθανοτήτων κλάσεων), καταλήξαμε στο συμπέρασμα πως οι αλγόριθμοι οι οποίοι είναι βέλτιστοι για την εκπλήρωση και των δύο αυτών απαιτήσεων ταυτόχρονα είναι οι εξελιγμένοι πιθανοτικοί ταξινομητές και τα σύνολα δέντρων ταξινόμησης. Με βάση το συμπέρασμα αυτό, μελετήθηκε η εφαρμογή Μπεϋζιανών Δικτύων και Τυχαίων Δασμών.

### 8.3 Σχεδίαση και Κατασκευή ενός Μπεϋζιανού Δικτύου για την Εκτίμηση του Κινδύνου Παρουσίας Προκαρκινικών Αλλοιώσεων και Καρκίνου του Τραχήλου της Μήτρας

#### 8.3.1 Θεωρία Γράφων και Μπεϋζιανά Δίκτυα

Ένας γράφος είναι η οπτική αναπαράσταση των σχέσεων που αναπτύσσουν ορισμένες ποσότητες. Ένας γράφος, έστω  $K$ , αποτελεί μια δομή δεδομένων που περιλαμβάνει ένα σύνολο κόμβων και ακμών με τις οποίες αυτοί συνδέονται. Έστω  $X = \{X_1, X_2, \dots, X_n\}$  το σύνολο των κόμβων του γράφου. Ένα ζευγάρι κόμβων μπορεί να συνδέεται είτε μέσω μια κατευθυνόμενης ακμής ( $X_i \rightarrow X_j$ ) είτε μέσω μιας μη κατευθυνόμενης ακμής ( $X_i - X_j$ ). Στην πρώτη περίπτωση οι γράφοι ονομάζονται κατευθυνόμενοι και αντίστοιχα στη δεύτερη ονομάζονται μη κατευθυνόμενοι. Όταν έχουμε την έκφραση  $X_i \rightarrow X_j$ , ο κόμβος  $X_j$  θεωρείται «παιδί» του  $X_i$  και ο  $X_i$  «γονιός» του  $X_j$ . Όταν έχουμε  $X_i - X_j$ , ο  $X_i$  είναι «γείτονας» του  $X_j$  και αντίστροφα. Σε ένα γράφο καλούμε *τάξη* τον αριθμό των κόμβων του και *μέγεθος* τον αριθμό των ακμών του. Με το όρο *βαθμό ενός κόμβου* ονομάζουμε τον αριθμό των ακμών που προσπίπτουν σε αυτόν, και *βαθμό του γράφου* ονομάζουμε τον μεγαλύτερο από τους βαθμούς των κόμβων. *Δρόμος* ή *διαδρομή* σε ένα γράφο καλείται μια πεπερασμένη ακολουθία εναλλάξ κόμβων και ακμών που αρχίζει και τελειώνει σε κόμβο και που κάθε ακμή που περιέχεται στην ακολουθία προσπίπτει στον κόμβο που προηγείται και σε αυτόν που έπεται. Ακόμη μερικοί όροι που χρησιμοποιούνται για τους γράφους είναι αυτός του *μονοπατιού*, εάν σε ένα δρόμο του γράφου κάθε ακμή του εμφανίζεται μια φορά. *Απλό μονοπάτι* έχουμε όταν κάθε κορυφή και κάθε ακμή του δρόμου εμφανίζονται μια φορά. Ένας δρόμος που αρχίζει και τελειώνει στον ίδιο κόμβο λέγεται *κλειστός*, ενώ σε κάθε άλλη περίπτωση λέγεται *ανοιχτός*. Ο δρόμος που είναι κλειστό μονοπάτι λέγεται *κύκλος* και

αντίστοιχα ένας δρόμος που είναι απλό κλειστό μονοπάτι λέγεται *απλός κύκλος* (Koller & Friedman, 2009).

Ένας γράφος μπορεί να χρησιμοποιηθεί προκειμένου να αναπαρασταθεί ένα πιθανοτικό μοντέλο (Koller & Friedman, 2009). Ένα πιθανοτικό μοντέλο αφορά στη μοντελοποίηση ενός προβλήματος το οποίο αποτελείται από ένα σύνολο τυχαίων μεταβλητών, κάθε μια από τις οποίες αντικατοπτρίζει μια σημαντική ιδιότητα για το πρόβλημα. Σκοπός του μοντέλου είναι η εύρεση μέσω πιθανοτήτων της τιμής μίας ή περισσότερων μεταβλητών, δεδομένων παρατηρήσεων (γνωστών τιμών) για τις υπόλοιπες μεταβλητές του προβλήματος. Τα πιθανοτικά μοντέλα που βασίζονται σε γράφους στοχεύουν στη γραφική αναπαράσταση και κωδικοποίηση οποιασδήποτε πολύπλοκης κατανομής πιθανοτήτων των τυχαίων μεταβλητών του προβλήματος. Σε έναν τέτοιο γράφο, οι κόμβοι αντιπροσωπεύουν τις μεταβλητές του προβλήματος και οι ακμές αντιπροσωπεύουν τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους. Υπάρχουν δύο οικογένειες γράφων για τη γραφική αναπαράσταση ενός προβλήματος πιθανοτήτων. Την πρώτη απαρτίζουν τα μοντέλα τα οποία βασίζονται στον κανόνα του Bayes, όπου έχουμε κατευθυνόμενους γράφους, δηλαδή ακμές με αρχή και πέρασ, και τη δεύτερη αποτελούν τα μοντέλα που βασίζονται στον κανόνα του Markov, όπου έχουμε μη κατευθυνόμενους γράφους (Koller & Friedman, 2009).

Ένα Μπεϋζιανό Δίκτυο (Bayesian Network) είναι ένας κατευθυνόμενος ακυκλικός γράφος (directed acyclic graph, DAG) ο οποίος αναπαριστά τις πιθανοτικές σχέσεις μεταξύ ενός συνόλου τυχαίων μεταβλητών (Koller & Friedman, 2009, Chapter 3; Larrañaga & Moral, 2011). Στο δίκτυο αυτό οι κόμβοι αντιπροσωπεύουν τις μεταβλητές του προβλήματος και οι ακμές αναπαριστούν την επιρροή του ενός κόμβου στον άλλο (τη σχέση των μεταβλητών αυτών μεταξύ τους). Ένας ακόμη τρόπος για να αντιληφθούμε αυτό το γράφημα είναι ως μια δομή δεδομένων που παρέχει το σκελετό που εκπροσωπεί την από κοινού κατανομή των μεταβλητών με συμπαγή τρόπο. Παράδειγμα ενός Μπεϋζιανού δικτύου αποτελεί το παρακάτω γράφημα, στο οποίο απεικονίζεται η σχέση του καρκίνου του πνεύμονα με το κάπνισμα και την ατμοσφαιρική ρύπανση, καθώς και η σχέση της αιμόπτυσης ως σύμπτωμα του καρκίνου.



Σχήμα 8.1 Παράδειγμα ενός Μπεϋζιανού γράφου

Ένα Μπεϋζιανό Δίκτυο θεωρείται μια μέθοδος για την αναπαράσταση γνώσης και την εξαγωγή συμπερασμάτων (Koller & Friedman, 2009; Larrañaga & Moral, 2011). Τα Μπεϋζιανά Δίκτυα είναι κατάλληλα για την έκφραση συλλογιστικών διαδικασιών που εμπεριέχουν την έννοια της αβεβαιότητας. Έχουν χρησιμοποιηθεί αρκετά σε εφαρμογές που αφορούν στην υγεία, όπως για παράδειγμα για εξαγωγή διαγνωστικών και προγνωστικών συμπερασμάτων, για την επιλογή βέλτιστων μεθόδων θεραπείας, καθώς και για προβλέψεις του αποτελέσματος της θεραπείας. Αρκετά συστήματα υποστήριξης ιατρικής απόφασης βασίζονται σε Μπεϋζιανά Δίκτυα, όπως το σύστημα NESTOR για τη διάγνωση ενδοκρινολογικών διαταραχών, το σύστημα MUNIN για διάγνωση νευρομυϊκών διαταραχών, το σύστημα ALARM για την παρακολούθηση ασθενών σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας, το σύστημα PATHFINDER για τη διάγνωση ασθενειών του λεμφικού συστήματος, κ.λπ. (Onísko & Druzdzal, 2013).

Ένα Μπεϋζιανό Δίκτυο  $B(S, \theta)$  για ένα διάνυσμα διακριτών μεταβλητών  $X = \{X_1, X_2, \dots, X_n\}$  αποτελείται από 2 μέρη (Koller & Friedman, 2009; Larrañaga & Moral, 2011):

- Μια δομή  $S$ , η οποία αναπαρίσταται με έναν κατευθυνόμενο ακυκλικό γράφο (DAG), που εκφράζει ένα σύνολο υπό συνθήκη ανεξαρτησιών μεταξύ των μεταβλητών.
- Ένα σύνολο τοπικών παραμέτρων  $\theta$  οι οποίες αναπαριστούν τις υπό συνθήκη πιθανότητες κάθε διακριτής μεταβλητής (κάθε κόμβου), για όλους τους δυνατούς συνδυασμούς των τιμών των γονέων τους.

Σκοπός του δικτύου  $B(S, \theta)$  είναι να αναπαραστήσει την από κοινού κατανομή  $P(X)$  ενός συνόλου τυχαίων μεταβλητών  $X = \{X_1, X_2, \dots, X_n\}$ . Γνωρίζοντας την από κοινού κατανομή των μεταβλητών  $P(X)$  μπορούμε να βρούμε την κατανομή μίας ή περισσότερων μεταβλητών δεδομένων παρατηρήσεων (γνωστών τιμών) των υπολοίπων μεταβλητών. Όπως δηλώνει και το όνομα του, το δίκτυο βασίζεται στο θεώρημα του Bayes (βλ. Παράρτημα Β.2). Κάθε κόμβος σχετίζεται με ένα σύνολο υπό συνθήκη (δεσμευμένων) πιθανοτήτων  $P(X_i|A_i)$ , όπου  $X_i$  είναι η μεταβλητή που αναπαριστά ο κόμβος και  $A_i$  είναι το σύνολο των γονέων του κόμβου στο γράφημα. Οι γονείς  $A_i$  μιας μεταβλητής  $X_i$  είναι εκείνες οι μεταβλητές που έχουν άμεση σύνδεση με το  $X_i$  στο γράφο. Σε ένα τέτοιο δίκτυο, η μεταβλητή  $X_i$ , δεδομένου των γονέων της, είναι υπό συνθήκη ανεξάρτητη από οποιοδήποτε συνδυασμό μεταβλητών που δεν είναι γονείς ή απόγονοί της. Αυτό σημαίνει ότι αν γνωρίζουμε την κατανομή πιθανοτήτων των κόμβων που αποτελούν τους γονείς της μεταβλητής, δεν επηρεάζει την τιμή αυτής καμία άλλη πληροφορία που συνδέεται άμεσα ή έμμεσα με τους γονείς ή τους γείτονές της. Η ιδιότητα αυτή είναι γνωστή και ως συνθήκη Markov των Μπεϋζιανών Δικτύων. Παρόλα αυτά, πληροφορίες που αφορούν τους κόμβους-παιδιά της μεταβλητής μπορούν να αλλάξουν τις προσδοκίες για την τιμή της. Βασιζόμενοι σε αυτές τις υποθέσεις ανεξαρτησίας μεταξύ των μεταβλητών, η από κοινού κατανομή των μεταβλητών  $P(X)$  μπορεί να εκφραστεί ως γινόμενο των υπό συνθήκη πιθανοτήτων με βάση

τον κανόνα αλυσίδας, προκύπτει δηλαδή από την παραγοντοποίηση των υπό συνθήκη πιθανοτήτων  $P(X_i|A_i)$ . Για τον πλήρη προσδιορισμό ενός Μπεϋζιανού Δικτύου πρέπει να προσδιοριστούν οι περιθώριες πιθανότητες των ριζών του δικτύου (δηλαδή των κόμβων που δεν έχουν γονέα) και οι υπό συνθήκη πιθανότητες για τους κόμβους που δεν είναι ρίζες, δεδομένου των γονέων τους, για όλους τους δυνατούς συνδυασμούς των τιμών τους. Η από κοινού πιθανότητα των μεταβλητών  $P(X)$  μπορεί να υπολογιστεί πολλαπλασιάζοντας όλες τις υπο συνθήκη πιθανότητες με τις περιθώριες πιθανότητες των ριζών. Πρακτικώς, ένα Μπεϋζιανό δίκτυο κωδικοποιεί την παραγοντοποίηση των δεσμευμένων πιθανοτήτων για την εξαγωγή της από κοινού πιθανότητας των μεταβλητών:

$$P(X) = P(X_1, X_2, \dots, X_n) = \prod_{i=1}^n P(X_i|A_i) \quad (8.1)$$

Στην περίπτωση όπου οι μεταβλητές του προβλήματος παίρνουν μόνο διακριτές τιμές, όπως αναφέρθηκε ανωτέρω, ο υπολογισμός της δεσμευμένης πιθανότητας  $P(X_i|A_i)$  είναι εύκολος καθώς οι πιθανοί συνδυασμοί των τιμών των γονέων είναι πεπερασμένοι. Στην περίπτωση όπου έχουμε ένα πρόβλημα με συνεχείς τιμές, τότε η πιο απλή λύση είναι η διακριτοποίηση των μεταβλητών. Ωστόσο έχουν προταθεί διάφορες τεχνικές Μπεϋζιανών Δικτύων για την αντιμετώπιση προβλημάτων που περιέχουν μεταβλητές με συνεχείς τιμές, χωρίς τη χρήση διακριτοποίησης (Koller & Friedman, 2009; Larrañaga *et al.*, 2013). Στην παρούσα διατριβή δεν ασχολούμαστε με αυτού του είδους τα δίκτυα καθώς οι μεταβλητές του προβλήματος που αντιμετωπίζουμε είναι όλες διακριτές.

### **Εκπαίδευση Μπεϋζιανών Δικτύων**

Όπως αναφέρθηκε ανωτέρω, ένα Μπεϋζιανό Δίκτυο αποτελείται από δύο μέρη: από τον γράφο (τη δομή του δικτύου) και τις παραμέτρους  $\theta$  οι οποίες αντιστοιχούν στις υπό συνθήκη πιθανότητες των κόμβων του δικτύου. Επομένως, η κατασκευή (μάθηση) ενός Μπεϋζιανού Δικτύου αφορά στη διαδικασία κατασκευής του γράφου και υπολογισμού των παραμέτρων  $\theta$ . Με βάση το ανωτέρω, η εκπαίδευση ενός Μπεϋζιανού δικτύου χωρίζεται σε δύο υποπροβλήματα: στο πρόβλημα της μάθησης της δομής του γράφου (structure learning), δηλαδή της σχεδίασης της τοπολογίας του δικτύου, και στο πρόβλημα της μάθησης (υπολογισμού) των παραμέτρων (parametric learning) (Koller & Friedman, 2009, Chapters 16–20; Larrañaga *et al.*, 2013; Larrañaga & Moral, 2011). Τα δύο αυτά προβλήματα αντιμετωπίζονται ξεχωριστά και για κάθε ένα από αυτά έχουν προταθεί διάφοροι αλγόριθμοι. Η τοπολογία του δικτύου μπορεί να προκύψει είτε από κάποιον ειδικό στο συγκεκριμένο πεδίο γνώσης, ο οποίος θα σχεδιάσει τον γράφο, δηλαδή τις συνδέσεις μεταξύ των μεταβλητών, είτε αυτόματα, εφαρμόζοντας τεχνικές βελτιστοποίησης χρησιμοποιώντας δεδομένα εκπαίδευσης. Αφού ολοκληρωθεί η εκμάθηση της τοπολογίας, το επόμενο στάδιο είναι ο υπολογισμός των άγνωστων παραμέτρων (εκτίμηση των υπό

συνθήκη και περιθώριων πιθανοτήτων) για τη δεδομένη δομή του δικτύου, χρησιμοποιώντας τα διαθέσιμα δεδομένα εκπαίδευσης.

Όσον αφορά στους αλγορίθμους μάθησης της δομής (τοπολογίας) του γράφου, οι κυριότεροι από αυτούς χωρίζονται σε 2 κατηγορίες (Koller & Friedman, 2009, Chapter 18; Larrañaga *et al.*, 2013; Larrañaga & Moral, 2011):

- Στους περιοριστικούς αλγορίθμους, γνωστοί και ως constraint-based, οι οποίοι βασίζονται στην ανίχνευση των υπό συνθήκη ανεξαρτησιών. Ο πιο γνωστός από αυτούς είναι ο αλγόριθμος PC.
- Στους ευριστικούς αλγορίθμους, γνωστοί και ως score-based, οι οποίοι βασίζονται σε μια συνάρτηση κόστους και μια στρατηγική αναζήτησης για την εύρεση της δομής που βελτιστοποιεί τη συνάρτηση κόστους. Οι score-based, οι οποίοι είναι οι πλέον χρησιμοποιούμενοι αλγόριθμοι για την εύρεση της τοπολογίας του δικτύου, αφορούν σε αλγορίθμους βελτιστοποίησης καθώς καλούνται να βρουν τη βέλτιστη δομή. Οι πιο γνωστοί από αυτούς είναι ο αλγόριθμος K2 και οι εξελικτικοί αλγόριθμοι όπως οι γενετικοί.

Όσον αφορά στους αλγορίθμους εκτίμησης των παραμέτρων του δικτύου, χρησιμοποιούνται κυρίως δύο προσεγγίσεις: η προσέγγιση που βασίζεται στην εκτίμηση της μέγιστης πιθανοφάνειας και η προσέγγιση που βασίζεται στην εκτίμηση κατά Bayes (Koller & Friedman, 2009, Chapter 17).

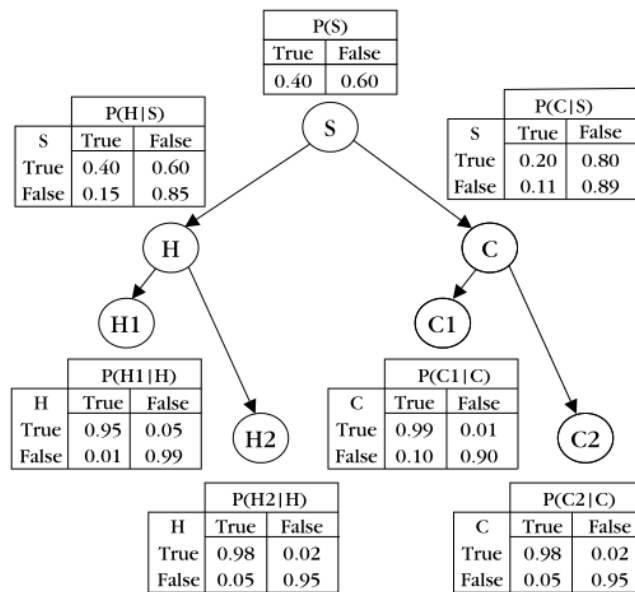
Δεδομένου μιας συγκεκριμένης δομής του δικτύου, ο υπολογισμός των παραμέτρων του είναι απλός και ευθύς (αφού πρακτικώς αφορά στην εκτίμηση των υπό συνθήκη και περιθώριων πιθανοτήτων). Το δύσκολο πρόβλημα στην εκπαίδευση ενός Μπεϋζιανού Δικτύου είναι η εύρεση της βέλτιστης δομής (και για τον λόγο αυτό το μεγαλύτερο μέρος της έρευνας σχετικά με την εκπαίδευση Μπεϋζιανών Δικτύων αφορά το θέμα αυτό). Ειδικά στην περίπτωση προβλημάτων με πολλές τυχαίες μεταβλητές (μεγάλους χώρους χαρακτηριστικών), αρκεί κάποιος να αναλογιστεί πως υπάρχουν απεριόριστοι τρόποι διασύνδεσης των μεταβλητών μεταξύ τους. Η εύρεση της βέλτιστης δομής σε τόσο μεγάλους χώρους έχει αποδειχθεί ότι είναι ένα NP-δύσκολο πρόβλημα (Chickering, Heckerman, & Meek, 2004; Larrañaga *et al.*, 2013). Το γεγονός αυτό αποτελεί βασικό μειονέκτημα των Μπεϋζιανών Δικτύων σε σύγκριση με άλλες τεχνικές.

### **Μπεϋζιανή Συμπερασματολογία (Bayesian Inference)**

Τα Μπεϋζιανά Δίκτυα, πέρα από την ιδιότητα της αναπαράστασης γνώσης, έχουν επίσης την ικανότητα απαγωγικής συλλογιστικής. Από τη στιγμή που θα κατασκευαστεί και εκπαιδευτεί το δίκτυο, έχουμε τη δυνατότητα να του θέσουμε διάφορα ερωτήματα για την εξαγωγή συμπερασμάτων (Koller & Friedman, 2009; Larrañaga *et al.*, 2013; Larrañaga & Moral, 2011). Ο πιο κοινός τύπος ερωτημάτων είναι το ερώτημα για τη δεσμευμένη πιθανότητα οποιουδήποτε κόμβου στο γράφημα, δηλαδή, δεδομένων των τιμών για κάποιες

μεταβλητές ζητούνται οι υπό συνθήκη πιθανότητες για κάποιες ή όλες τις υπόλοιπες μεταβλητές του γραφήματος. Ένα τέτοιο ερώτημα αποτελείται από δύο μέρη: τις παρατηρούμενες μεταβλητές, ή μαρτυρίες (evidence), που είναι ένα υποσύνολο των μεταβλητών του δικτύου για τις οποίες γνωρίζουμε τις τιμές τους, και τις μη παρατηρούμενες μεταβλητές, ή ερωτώμενες (query) μεταβλητές, για τις οποίες δεν γνωρίζουμε τις τιμές τους και ζητούνται οι πιθανότητες τους. Από τη στιγμή που έχει υπολογισθεί η από κοινού κατανομή των μεταβλητών  $P(X)$ , το εκπαιδευμένο δίκτυο μπορεί να εξάγει τη δεσμευμένη πιθανότητα  $P(Q|E = e)$ , όπου  $Q$  είναι το σύνολο των μεταβλητών για τις οποίες ζητούνται οι εκ των υστέρων πιθανότητες τους (query μεταβλητές),  $E$  είναι το σύνολο των μεταβλητών για τις οποίες γνωρίζουμε τις τιμές τους (evidence μεταβλητές) και  $e$  είναι οι τιμές των τελευταίων.

Παρακάτω απεικονίζεται ένα παράδειγμα ενός ολοκληρωμένου Μπεϋζιανού Δικτύου από το πεδίο της ιατρικής. Η μεταβλητή  $S$  αναφέρεται στους καπνιστές, η  $C$  στον καρκίνο του πνεύμονα, η  $H$  σε καρδιοπάθεια, οι  $H1$ ,  $H2$  είναι ιατρικά τεστ για διάγνωση καρδιοπάθειας και οι  $C1$ ,  $C2$  είναι ιατρικά τεστ για διάγνωση καρκίνου.



**Εικόνα 8.1** Μπεϋζιανό Δίκτυο το οποίο μοντελοποιεί τις υπό συνθήκη εξαρτήσεις για ένα παράδειγμα που αφορά καπνιστές ( $S$ ), τάση ανάπτυξης καρκίνου ( $C$ ) και καρδιοπάθειας ( $H$ ), μαζί με μεταβλητές που αφορούν διαγνωστικά τεστ καρδιοπάθειας ( $H1$ ,  $H2$ ) και καρκίνου ( $C1$ ,  $C2$ )

Ο πίνακας που βρίσκεται στον κόμβο-ρίζα αναπαριστά τον επιπολασμό των καπνιστών στον πληθυσμό, ενώ οι πίνακες στους κόμβους του δέντρου είναι οι αντίστοιχες υπό συνθήκη πιθανότητες. Για παράδειγμα, η υπό συνθήκη πιθανότητα  $P(C = True|S = True) = 0.20$  είναι η πιθανότητα ένας καπνιστής να αναπτύξει καρκίνο (20%).

Ένας άλλος τύπος ερωτημάτων που συχνά τίθεται σε ένα πρόβλημα πιθανολογικής φύσεως είναι η εξεύρεση των πιο πιθανών τιμών των μη παρατηρούμενων μεταβλητών. Όπως και στα ερωτήματα που αφορούν δεσμευμένες πιθανότητες, έτσι και εδώ έχουμε

μεταβλητές για τις οποίες γνωρίζουμε τις τιμές τους (σύνολο  $E$ ). Αυτό το πρόβλημα έχει δύο παραλλαγές, με τη δεύτερη παραλλαγή να αποτελεί ουσιαστικά μία ειδική περίπτωση της πρώτης. Η πρώτη παραλλαγή είναι τα ερωτήματα των πιο πιθανών τιμών όλων των μη παρατηρούμενων μεταβλητών, γνωστά και ως ερωτήματα ολικής απαγωγικής συλλογιστικής ή MPE (Most Probable Explanation query) (Larrañaga & Moral, 2011). Αυτό που ζητείται είναι ο υπολογισμός των πιο πιθανών τιμών όλων των μεταβλητών που δεν αποτελούν μαρτυρίες, δηλαδή που δεν γνωρίζουμε τις τιμές τους. Στη δεύτερη παραλλαγή συναντάμε τα μέγιστα εκ των υστέρων ερωτήματα (ερωτήματα μερικής απαγωγικής συλλογιστικής), γνωστά και ως MAP (Maximum A Posteriori query), όπου ζητούνται οι τιμές για κάποιες από τις μη παρατηρούμενες μεταβλητές (Larrañaga & Moral, 2011).

### Τα Μπεϋζιανά Δίκτυα ως Ταξινομητές

Μια από τις εφαρμογές των Μπεϋζιανών Δικτύων είναι αυτή της ταξινόμησης προτύπων (Larrañaga *et al.*, 2013; Larrañaga & Moral, 2011). Τα Μπεϋζιανά Δίκτυα μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως ταξινομητές τόσο σε προβλήματα επιβλεπόμενης μάθησης όσο και σε προβλήματα μη επιβλεπόμενης μάθησης (Larrañaga *et al.*, 2013; Larrañaga & Moral, 2011). Η ταξινόμηση προτύπων με χρήση Μπεϋζιανών Δικτύων γίνεται πραγματοποιώντας ένα ερώτημα MAP. Ο στόχος του προβλήματος ταξινόμησης, ο οποίος αντιπροσωπεύει τις κλάσεις στις οποίες ταξινομούνται τα δείγματα, αποτελεί μια από τις μεταβλητές του δικτύου και ζητείται από το δίκτυο η πιο πιθανή κλάση δεδομένου των τιμών των υπολοίπων μεταβλητών, οι οποίες είναι τα χαρακτηριστικά του προβλήματος ταξινόμησης. Το δίκτυο ταξινομεί το πρότυπο στην κλάση με τη μέγιστη εκ των υστέρων πιθανότητα:

$$\begin{aligned} c^* &= \arg \max_c P(C|X_1 = x_1, \dots, X_n = x_n) = \\ & \arg \max_c P(C)P(X_1 = x_1, \dots, X_n = x_n|C) = \\ & \arg \max_c P(C) \prod_{i=1}^n P(X_i|C) \end{aligned} \quad (8.2)$$

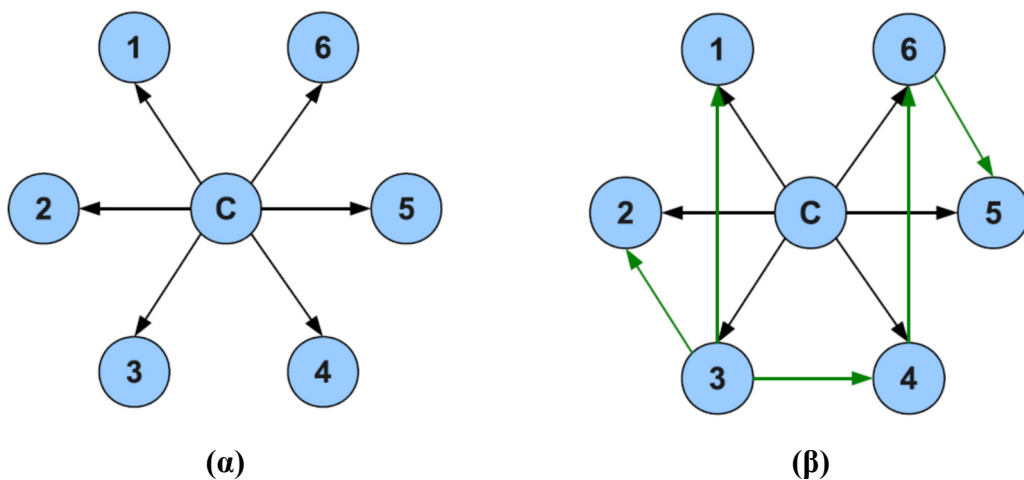
όπου  $X_1, \dots, X_n$  είναι τα χαρακτηριστικά του προβλήματος ταξινόμησης,  $x_1, \dots, x_n$  οι τιμές τους, και  $C$  η μεταβλητή στόχος του προβλήματος, η οποία αντιπροσωπεύει τις κλάσεις ταξινόμησης. Η τιμή της μεταβλητής στόχου, δηλαδή η κλάση στην οποία ταξινομείται το πρότυπο από το δίκτυο, είναι η  $c^*$ .

Τα Μπεϋζιανά Δίκτυα ως ταξινομητές είναι δίκτυα με περιορισμένη τοπολογία (Larrañaga *et al.*, 2013; Larrañaga & Moral, 2011). Για να λειτουργήσει ένα Μπεϋζιανό δίκτυο ως ταξινομητής πρέπει η μεταβλητή στόχος του προβλήματος ταξινόμησης να οριστεί ως η μοναδική ρίζα του γράφου. Αφού οριστεί η ρίζα του γράφου, όλες οι υπόλοιπες μεταβλητές που αντιπροσωπεύουν τα χαρακτηριστικά του προβλήματος ταξινόμησης βρίσκονται κάτω από τη ρίζα, ενώ μπορούν να συνδεθούν μεταξύ τους ελεύθερα. Διαφορετικές τοπολογίες οδηγούν σε διαφορετικούς Μπεϋζιανούς ταξινομητές, καθώς κάθε



μια τοπολογία αντιστοιχεί σε διαφορετική παραγοντοποίηση των υπό συνθήκη πιθανοτήτων  $P(X_i|C)$ . Για παράδειγμα, στην Εικόνα 8.2(α) παρουσιάζεται ο αφελής Μπεϋζιανός ταξινομητής, ο οποίος, καθώς βασίζεται στην υπόθεση της ανεξαρτησίας όλων των χαρακτηριστικών μεταξύ τους, αντιστοιχεί σε έναν γράφο όπου οι μεταβλητές-χαρακτηριστικά δεν συνδέονται μεταξύ τους. Ο γράφος που παρουσιάζεται στην Εικόνα 8.2(β) απεικονίζει ένα Μπεϋζιανό Δίκτυο τύπου TAN (Tree Augmented Naive Bayes Network), στο οποίο οι τυχαίες μεταβλητές συσχετίζονται μεταξύ τους με διάφορους τρόπους. Πρέπει λοιπόν να βρεθεί η βέλτιστη τοπολογία του δικτύου προκειμένου αυτό να παράγει τα επιθυμητά αποτελέσματα ταξινόμησης. Επομένως, η διαδικασία σχεδίασης του βέλτιστου Μπεϋζιανού ταξινομητή για ένα πρόβλημα ταξινόμησης είναι η εύρεση της βέλτιστης τοπολογίας του δικτύου. Στα Μπεϋζιανά Δίκτυα που λειτουργούν ως ταξινομητές, η εύρεση της βέλτιστης τοπολογίας του δικτύου γίνεται μέσω της εκπαίδευσης του δικτύου χρησιμοποιώντας ένα σύνολο εκπαίδευσης, όπως παρουσιάστηκε προηγουμένως. Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, συνήθως εφαρμόζεται ένας ευριστικός αλγόριθμος, σκοπός του οποίου είναι η εύρεση της δομής που βελτιστοποιεί μια συνάρτηση κόστους.

Καθώς η ταξινόμηση βασίζεται σε ένα ερώτημα της δεσμευμένης πιθανότητας της μεταβλητής στόχου (κόμβος ρίζα), γίνεται σαφές πως το δίκτυο μπορεί να εξάγει συμπεράσματα και να ταξινομήσει ένα δείγμα χωρίς να είναι διαθέσιμες οι τιμές όλων των χαρακτηριστικών του (δείγμα με ελλιπείς τιμές). Όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω, στα ερωτήματα τύπου MAP, όπως είναι η ταξινόμηση, ζητούνται οι τιμές για κάποιες από τις μη παρατηρούμενες μεταβλητές. Επομένως, πέρα από τη μεταβλητή στόχο μπορεί να είναι μη παρατηρούμενες και άλλες από τις μεταβλητές του γράφου.



**Εικόνα 8.2** Παραδείγματα Μπεϋζιανών Δικτύων που λειτουργούν ως ταξινομητές. (α) Δίκτυο αφελούς Μπεϋζιανού ταξινομητή. (β) Μπεϋζιανό Δίκτυο τύπου TAN. Ο κόμβος C υποδηλώνει τη μεταβλητή στόχο του προβλήματος ταξινόμησης, ενώ οι υπόλοιποι κόμβοι αντιστοιχούν στα χαρακτηριστικά

### 8.3.2 Μεθοδολογία Σχεδίασης και Κατασκευής του Μπεϋζιανού

#### Δικτύου

Στόχος της μελέτης αυτής είναι η σχεδίαση και κατασκευή ενός Μπεϋζιανού Δικτύου για την εξαγωγή εκτιμήσεων κινδύνου ύπαρξης προκαρκινικών αλλοιώσεων και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω, τα Μπεϋζιανά Δίκτυα έχουν τη δυνατότητα να εξάγουν τη δεσμευμένη πιθανότητα οποιουδήποτε κόμβου στο γράφημα, δεδομένων των τιμών για κάποιες ή όλες τις υπόλοιπες μεταβλητές του γραφήματος. Δημιουργώντας ένα δίκτυο με τυχαίες μεταβλητές την ιστολογία και τις υπόλοιπες ιατρικές εξετάσεις, είναι δυνατό να εκτιμηθούν οι εκ των υστέρων πιθανότητες των ιστολογικών κατηγοριών δεδομένων των αποτελεσμάτων ορισμένων ή όλων των ιατρικών εξετάσεων. Όπως αναλύθηκε στην ενότητα 8.2, οι εκ των υστέρων πιθανότητες αυτές εκφράζουν τις εκτιμήσεις κινδύνου παρουσίας CIN1, CIN2/3 και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (CxCa).

Όπως στο Κεφάλαιο 7, έτσι και εδώ έχουμε ένα πολυκατηγορικό πρόβλημα ταξινόμησης τεσσάρων κλάσεων· την ταξινόμηση δηλαδή των περιστατικών στις εξής ιστολογικές κατηγορίες: Αρνητική ιστολογία, CIN1, CIN2/3 και CxCa. Επομένως, πρέπει να κατασκευαστεί ένα Μπεϋζιανό Δίκτυο το οποίο θα λειτουργεί ως ταξινομητής.

#### **A. Δεδομένα Εκπαίδευσης και Αξιολόγησης του Μπεϋζιανού Δικτύου**

Για την εκπαίδευση και αξιολόγηση του Μπεϋζιανού Δικτύου χρησιμοποιήθηκαν τα σύνολα δεδομένων που παρουσιάστηκαν στα Κεφάλαια 5 και 7. Σημειώνεται πως το πρόβλημα ταξινόμησης που αντιμετωπίζουμε είναι το ίδιο με αυτό που παρουσιάστηκε στο Κεφάλαιο 7 (βλ. ενότητα 7.2). Το διαθέσιμο σύνολο δεδομένων χωρίστηκε σε δύο υποσύνολα: στο σύνολο εκπαίδευσης, το οποίο χρησιμοποιείται για την εκμάθηση της βέλτιστης δομής του γράφου και των παραμέτρων του δικτύου, και στο σύνολο ελέγχου, το οποίο χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της απόδοσης του δικτύου (και το οποίο περιλαμβάνει περιστατικά τα οποία δεν χρησιμοποιήθηκαν με κανένα τρόπο κατά τη σχεδίαση και εκπαίδευση).

Για την εκπαίδευση του Μπεϋζιανού Δικτύου χρησιμοποιήθηκε το ίδιο σύνολο εκπαίδευσης με αυτό που χρησιμοποιήθηκε για την εκπαίδευση των ΤΝΔ του Κεφαλαίου 7 (βλ. Πίνακες 7.3 και 7.10, καθώς και ενότητα 7.2), ενώ ως σύνολο ελέγχου χρησιμοποιήθηκε το σύνολο που προκύπτει από την ένωση των συνόλων επικύρωσης και ελέγχου των ΤΝΔ (βλ. Πίνακες 7.4, 7.5 και 7.10). Αν και στα ΤΝΔ υιοθετήθηκε ένα σύνολο επικύρωσης για την εύρεση των βέλτιστων παραμέτρων των δικτύων, στην παρούσα εργασία η εύρεση του βέλτιστου γράφου πραγματοποιήθηκε με χρήση του ίδιου του συνόλου εκπαίδευσης, επομένως δεν απαιτήθηκε η χρήση ξεχωριστού συνόλου επικύρωσης.

Για περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με την κατανομή των συνόλων εκπαίδευσης και ελέγχου, ο αναγνώστης παραπέμπεται στην ενότητα 7.2. Με βάση τα ανωτέρω, το σύνολο εκπαίδευσης αποτελείται από 486 περιστατικά, ενώ το σύνολο ελέγχου από 254 περιστατικά, κατά αντιστοιχία με όσα παρουσιάστηκαν στο Κεφάλαιο 7. Στους παρακάτω πίνακες παρουσιάζονται τα σύνολα εκπαίδευσης και ελέγχου του Μπεϋζιανού Δικτύου.

**Πίνακας 8.1** Σύνολο εκπαίδευσης του Μπεϋζιανού Δικτύου

	Παπ Τεστ					Σύνολο
	<i>WNL</i>	<i>ASCUS</i>	<i>LSIL</i>	<i>HSIL</i>	<i>CxCa</i>	
<b>Ιστολογική Εξέταση</b>						
<i>Αρνητική / Κλινικώς Αρνητική</i>	154	36	16	3	0	209 (43.0%)
<i>CIN1</i>	21	40	97	11	0	169 (34.8%)
<i>CIN2/3</i>	2	9	18	62	0	91 (18.7%)
<i>CxCa</i>	0	1	1	6	9	17 (3.5%)
<b>Σύνολο</b>	177 (36.4%)	86 (17.7%)	132 (27.2%)	82 (16.9%)	9 (1.9%)	486

**Πίνακας 8.2** Σύνολο ελέγχου του Μπεϋζιανού Δικτύου

	Παπ Τεστ					Σύνολο
	<i>WNL</i>	<i>ASCUS</i>	<i>LSIL</i>	<i>HSIL</i>	<i>CxCa</i>	
<b>Ιστολογική Εξέταση</b>						
<i>Αρνητική / Κλινικώς Αρνητική</i>	77	24	6	2	0	109 (42.9%)
<i>CIN1</i>	10	26	45	11	0	92 (36.2%)
<i>CIN2/3</i>	1	4	9	31	0	45 (17.7%)
<i>CxCa</i>	0	0	1	1	6	8 (3.1%)
<b>Σύνολο</b>	88 (34.6%)	54 (21.3%)	61 (24.0%)	45 (17.7%)	6 (2.4%)	254

## **B. Επιλογή Τυχαίων Μεταβλητών**

Το πρώτο βήμα για την κατασκευή του Μπεϋζιανού Δικτύου είναι ο ορισμός των τυχαίων μεταβλητών. Καθώς το δίκτυο θα χρησιμοποιηθεί για την ταξινόμηση των περιστατικών, τίθεται ως μοναδική ρίζα του δικτύου (κόμβος ταξινόμησης) η μεταβλητή στόχος του προβλήματος ταξινόμησης, δηλαδή η ιστολογία. Οι υπόλοιπες μεταβλητές του δικτύου, οι

οποίες βρίσκονται όλες κάτω από τη μεταβλητή ρίζα, αποτελούν μεταβλητές οι οποίες αντικατοπτρίζουν τις υπό μελέτη ιατρικές δοκιμασίες.

Όπως παρουσιάστηκε στο Κεφάλαιο 5, οι πέντε χρησιμοποιούμενες ιατρικές εξετάσεις εκφράστηκαν μέσω 49 μεταβλητών (Πίνακας 5.3). Ωστόσο, όπως παρουσιάστηκε στο Κεφάλαιο 6, οι διαθέσιμες μεταβλητές δεν φέρουν την ίδια ποιότητα και ποσότητα πληροφορίας και δεν είναι όλες χρήσιμες για το πρόβλημα. Επιπροσθέτως, όπως αναλύθηκε στην προηγούμενη ενότητα, η εύρεση της βέλτιστης δομής ενός Μπεϋζιανού Δικτύου είναι ένα NP-δύσκολο πρόβλημα, με τη δυσκολία να αυξάνεται όσο μεγαλώνει ο χώρος χαρακτηριστικών. Επομένως, προκειμένου να κατασκευαστεί ένας αποδοτικός ταξινομητής, είναι απαραίτητο να επιλεχθούν ορισμένες εκ των μεταβλητών και δη αυτές που σχετίζονται περισσότερο με το πρόβλημα και περιέχουν την καλύτερη πληροφορία σε σχέση με αυτό.

Στο Κεφάλαιο 6 παρουσιάστηκε μια μεθοδολογία για την κατάταξη των μεταβλητών σύμφωνα με την ποιότητα και την ποσότητα της πληροφορίας που φέρουν σε σχέση με το πρόβλημα. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής αποτέλεσαν είσοδο στην προκειμένη περίπτωση για την επιλογή των μεταβλητών του γράφου. Βασιζόμενοι στην τελική κατάταξη των μεταβλητών του προβλήματος, όπως αυτή παρουσιάζεται στον Πίνακα 6.2, επιλέξαμε για την κατασκευή του γράφου να χρησιμοποιήσουμε τις 5 καλύτερες μεταβλητές (τις 5 πρώτες στη σειρά κατάταξης), αυτές δηλαδή που σύμφωνα με τα αποτελέσματα του Κεφαλαίου 6 περιέχουν τη χρησιμότερη πληροφορία και συσχετίζονται περισσότερο με το πρόβλημα. Σημειώνεται πως κάθε μια από τις μεταβλητές αυτές εκφράζει και μια από τις 5 ιατρικές εξετάσεις. Ο λόγος που δεν επιλέχθηκαν παραπάνω μεταβλητές είναι προκειμένου να αποφευχθεί η εισαγωγή πάνω από μια μεταβλητής για κάθε εξέταση. Όπως μπορούμε να παρατηρήσουμε στον Πίνακα 6.2, μετά την 5<sup>η</sup> μεταβλητή, όλες οι υπόλοιπες αποτελούν εκφράσεις του HPV DNA test και του HPV mRNA NASBA test. Επομένως η εισαγωγή κάποιας από τις υπόλοιπες μεταβλητές θα είχε ως αποτέλεσμα την αναπαράσταση στον γράφο του HPV DNA test ή του HPV mRNA NASBA test με περισσότερους του ενός κόμβους, γεγονός που εισάγει μεροληψία υπέρ της συγκεκριμένης δοκιμασίας.

Με βάση τα ανωτέρω, παρακάτω παρουσιάζονται οι μεταβλητές που επιλέχθηκαν να συνθέσουν τον γράφο, μαζί με τις τιμές που μπορούν να πάρουν:

- **Ιστολογία (κόμβος ταξινόμησης – ρίζα του γράφου)**
  - Αρνητικό αποτέλεσμα
  - CIN1
  - CIN2/3
  - CxCa

- **Παπ τεστ (ThinPrep)**
  - WNL
  - ASCUS
  - LSIL
  - HSIL
  - CxCa
  
- **HR-HPV mRNA test (FLOW)**
  - Αρνητικό
  - Θετικό
  
- **HPV mRNA Genotyping test (NASBA)**
  - Αρνητικό
  - Θετικό
  
- **p16<sup>INK4a</sup>**
  - Αρνητικό
  - Θετικό
  
- **HR-HPV DNA**
  - Αρνητικό
  - Θετικό

### **Γ. Μάθηση Δομής Μπεϋζιανού Δικτύου**

Για την εύρεση της βέλτιστης δομής του γράφου εφαρμόστηκε ο αλγόριθμος K2 (Cooper & Herskovits, 1992), ο οποίος αποτελεί τον πλέον χρησιμοποιούμενο score-based αλγόριθμο εκπαίδευσης δομής Μπεϋζιανών δικτύων (Larrañaga & Moral, 2011). Ο αλγόριθμος K2 είναι ένας άπληστος αλγόριθμος αναζήτησης ο οποίος αναζητά τη δομή η οποία είναι βέλτιστη για την αναπαράσταση ενός συνόλου δεδομένων (δεδομένα εκπαίδευσης). Για μια δομή  $S$  ενός Μπεϋζιανού Δικτύου  $B(S, \theta)$ , ορίζεται ως  $P(S|D)$  η εκ των υστέρων πιθανότητα του γράφου  $S$  δεδομένου ενός συνόλου εκπαίδευσης  $D$ . Ο K2 επιχειρεί να βρει τη δομή η οποία παράγει τη μέγιστη πιθανότητα  $P(S|D)$ . Η πιθανότητα αυτή μπορεί να υπολογιστεί με βάση το μέτρο K2 (Cooper & Herskovits, 1992):

$$P(S, D) = P(S) \prod_{i=1}^n \prod_{j=1}^{q_i} \frac{(r_i - 1)!}{(N_{ij} + r_i - 1)!} \prod_{k=1}^{r_i} N_{ijk}! \quad (8.3)$$

όπου  $P(S)$  είναι η εκ των προτέρων πιθανότητα μιας δομής  $S$ ,  $n$  είναι το πλήθος των κόμβων στη δομή  $S$ ,  $q_i$  είναι το πλήθος των συνδυασμών των καταστάσεων των γονέων του κόμβου  $i$ ,  $r_i$  είναι το πλήθος των καταστάσεων του κόμβου  $i$ ,  $N_{ijk}$  είναι το πλήθος των περιπτώσεων στο σύνολο  $D$  όπου ο κόμβος  $i$  βρίσκεται στην  $k$  κατάσταση και οι γονείς του βρίσκονται

στον  $j$  συνδυασμό, και  $N_{ij} = \sum_{k=1}^{r_i} N_{ijk}$  είναι το πλήθος των περιπτώσεων στο  $D$  όπου οι γονείς του κόμβου  $i$  βρίσκονται στην  $j$  κατάσταση.

Ο αλγόριθμος δέχεται ως είσοδο ένα σύνολο κόμβων, μια διάταξη των κόμβων, ένα άνω όριο για το πλήθος των γονέων που μπορεί να έχει ένας κόμβος και το σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης  $D$ . Η διαδικασία αναζήτησης ξεκινάει με την παραδοχή ότι ένας κόμβος δεν έχει καθόλου γονείς και στη συνέχεια προστίθενται σταδιακά γονείς στον κόμβο, η προσθήκη των οποίων αυξάνει την πιθανότητα (την τιμή του μέτρου K2) της παραγόμενης δομής. Η διαδικασία πρόσθεσης γονέων στον κόμβο σταματάει όταν η προσθήκη ενός γονέα δεν αυξάνει την πιθανότητα και ο αλγόριθμος συνεχίζει στον επόμενο κόμβο, έως ότου ολοκληρωθεί συνολικά η αναζήτηση σε όλους τους κόμβους. Η διαδικασία εφαρμόζεται ανάλογα με την αρχική διάταξη των κόμβων, ξεκινώντας με τον κόμβο ρίζα για τον οποίο η διάταξη υποθέτει ότι δεν μπορεί να έχει γονέα στον κατευθυνόμενο ακυκλικό γράφο.

Η αποδοτικότητα του αλγόριθμου εξαρτάται από δύο παράγοντες: από το μέγεθος του χώρου αναζήτησης και από την αρχική διάταξη των κόμβων. Προκειμένου ο αλγόριθμος να συγκλίνει στη βέλτιστη λύση είναι απαραίτητος ο περιορισμός του χώρου αναζήτησης, εφόσον φυσικά αυτό επιτρέπεται από το πρόβλημα. Αυτό μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω της εφαρμογής ορισμένων περιοριστικών συνθηκών. Μια τέτοια συνθήκη είναι το άνω όριο του πλήθους των γονέων που μπορεί να έχει ο κάθε κόμβος. Στην περίπτωση που είναι γνωστές οι ιδιότητες των μεταβλητών του προβλήματος και επομένως γνωρίζουμε τις πιθανές αλληλοεξαρτήσεις τους, είναι εφικτό να οριστεί μια τιμή για το άνω όριο των πλήθους των γονέων που μπορεί να έχει ο κάθε κόμβος.

Για το δίκτυο της παρούσας μελέτης, επιλέχθηκαν 6 τυχαίες μεταβλητές, επομένως κάθε μία (εξαιρουμένου της ιστολογίας που αποτελεί τον κόμβο ρίζα του γράφου) μπορεί να έχει μέγιστο 5 γονείς. Από αυτές, οι τρεις βασίζονται σε ένα κοινό χαρακτηριστικό: στην ανίχνευση του ιού HPV. Επομένως, υπάρχει η αίσθηση ότι οι μεταβλητές αυτές θα παρουσιάζουν μεταξύ τους συσχετίσεις. Με βάση την παρατήρηση αυτή, και προκειμένου να περιορίσουμε τον χώρο αναζήτησης, ορίστηκε ως άνω όριο το πλήθος των 3 γονέων για κάθε μεταβλητή.

Όσον αφορά στην αρχική διάταξη των κόμβων, διαφορετικές διατάξεις οδηγούν σε διαφορετικούς γράφους. Επομένως, είναι λογικό να επαναλαμβάνεται ο αλγόριθμος για διαφορετικές διατάξεις έως ότου καταλήξουμε στο βέλτιστο δίκτυο. Καθώς έχουμε 5 ελεύθερες μεταβλητές (ο κόμβος ρίζα δεν μπορεί να έχει γονείς), υπάρχουν 120 διαφορετικές διατάξεις. Το πλήθος αυτό δεν είναι μεγάλο, επομένως δοκιμάστηκαν όλοι οι πιθανοί συνδυασμοί. Για κάθε μια διαφορετική διάταξη, εφαρμόστηκε διασταυρωμένη επικύρωση 5 τμημάτων (5-fold cross validation) χρησιμοποιώντας το σύνολο εκπαίδευσης. Το τελικό Μπεϋζιανό Δίκτυο, και αντίστοιχα η βέλτιστη δομή, είναι αυτό που παρουσίασε τη μέγιστη απόδοση.

#### Δ. Μάθηση Παραμέτρων Μπεϋζιανού Δικτύου

Όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω, δεδομένου μιας συγκεκριμένης δομής, η εκμάθηση των παραμέτρων ενός Μπεϋζιανού δικτύου είναι η διαδικασία εκτίμησης των υπό συνθήκη και περιθώριων πιθανοτήτων χρησιμοποιώντας τα διαθέσιμα δεδομένα εκπαίδευσης. Για την εργασία αυτή εφαρμόστηκε η μέθοδος που βασίζεται στην εκτίμηση της μέγιστης πιθανοφάνειας (Koller & Friedman, 2009, Chapter 17).

Έστω ένα Μπεϋζιανό Δίκτυο  $B(S, \theta)$  με δεδομένο τον γράφο  $S$  και ένα σετ άγνωστων παραμέτρων  $\theta$ . Στην προκειμένη περίπτωση ο γράφος  $S$  είναι αυτός που προκύπτει από τη διαδικασία μάθησης του γράφου που παρουσιάστηκε ανωτέρω. Έστω ότι  $\theta = \{\theta_i\}$ , όπου  $\theta_i = \{\theta_{jk}\}$  και  $\theta_{jk} = \{\theta_{ijk}\}$ , τέτοιο ώστε  $\theta_{ijk} = P(X_i = k | A_i = j)$  για κάθε  $i, j, k$ , όπου  $X_i$  είναι η μεταβλητή που αναπαριστά ο κόμβος  $i$ ,  $A_i$  το σύνολο των γονέων του κόμβου  $i$  στο γράφημα,  $k$  η κατάσταση που βρίσκεται ο κόμβος  $i$ , και  $j$  ο συνδυασμός των καταστάσεων που βρίσκονται οι γονείς  $A_i$  του κόμβου  $i$ . Οι παράμετροι του γράφου που αναπαριστούν καλύτερα τα δεδομένα ενός συνόλου  $D$  είναι γνωστές ως εκτιμήτριες μέγιστης πιθανοφάνειας  $\theta_{MLE}$ , όπου ο όρος MLE υποδηλώνει την εκτίμηση της μέγιστης πιθανοφάνειας (Maximum Likelihood Estimation). Οι παράμετροι  $\theta_{MLE}$  ορίζονται ως:

$$\theta_{MLE} = \underset{\theta \in \Theta}{\operatorname{argmax}} P(D|\theta) \quad (8.4)$$

Έστω ότι στο σύνολο δεδομένων  $D$  (το οποίο στην προκειμένη περίπτωση είναι το σύνολο εκπαίδευσης του δικτύου) για τη μεταβλητή  $X_i$  με  $k$  τιμές υπάρχουν  $M_i$  περιπτώσεις και  $\theta_i = P(D = X_i)$ . Τότε, η συνάρτηση πιθανοφάνειας είναι:

$$L(\theta|D) = P(D|\theta) = \prod_{i=1}^k \theta_i^{M_i} \quad (8.5)$$

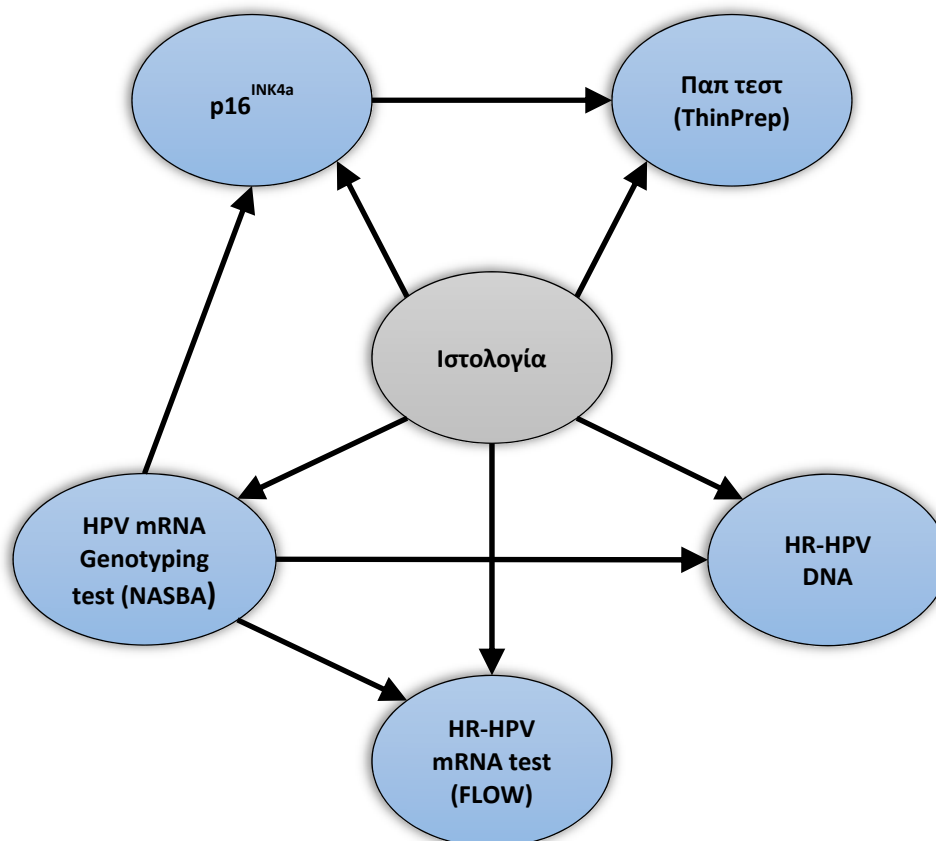
Υποθέτοντας ότι οι εκ των προτέρων πιθανότητες ακολουθούν μια Dirichlet κατανομή, οι παράμετροι  $\theta_{MLE}^{ijk}$  ενός Μπεϋζιανού δικτύου, το οποίο περιέχει  $X = \{X_1, \dots, X_n\}$  τυχαίες διακριτές μεταβλητές, με  $r_i$  πλήθος καταστάσεων του κόμβου  $i$ , και  $q_i$  πλήθος των συνδυασμών των καταστάσεων των γονέων του κόμβου  $i$ , ορίζονται από την εξίσωση:

$$\theta_{MLE}^{ijk} = \frac{a_{ijk} + m_{ijk}}{\sum_j a_{ijk} + m_{ijk}} \quad (8.6)$$

όπου  $a_{ijk}, m_{ijk}$  είναι παράμετροι από την Dirichlet κατανομή  $Dir(a_1 + m_1, \dots, a_R + m_R)$  (Koller & Friedman, 2009, Chapter 17).

### 8.3.3 Αποτελέσματα και Συμπεράσματα

Εφαρμόζοντας τη διαδικασία μάθησης του γράφου που παρουσιάστηκε ανωτέρω, το δίκτυο που εμφάνισε την καλύτερη απόδοση είναι αυτό που απεικονίζεται στο παρακάτω σχήμα.



**Σχήμα 8.2** Μπεϋζιανό Δίκτυο για την εκτίμηση του κινδύνου παρουσίας προκαρκινικών αλλοιώσεων και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας

Μετά την εξαγωγή του γράφου, πραγματοποιήθηκε η εκμάθηση των παραμέτρων του δικτύου, χρησιμοποιώντας τα δεδομένα του συνόλου εκπαίδευσης και εφαρμόζοντας τη διαδικασία που περιγράφηκε στην προηγούμενη ενότητα. Το εκπαιδευμένο δίκτυο λειτουργεί πλέον ως ταξινομητής νέων περιστατικών και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εξαγωγή συμπερασμάτων.

Για την αξιολόγηση της απόδοσης του, το εκπαιδευμένο Μπεϋζιανό Δίκτυο δοκιμάστηκε στα περιστατικά του συνόλου ελέγχου (Πίνακας 8.2). Τονίζεται πως τα περιστατικά του συνόλου ελέγχου δεν χρησιμοποιήθηκαν με κανένα τρόπο για την κατασκευή και εκπαίδευση του δικτύου, επομένως αποτελούν άγνωστα προς το δίκτυο περιστατικά. Στον Πίνακα 8.3 απεικονίζεται ο πίνακας σύγχυσης του Μπεϋζιανού Δικτύου που προκύπτει από τη δοκιμή του στο σύνολο ελέγχου.



**Πίνακας 8.3** Πίνακας Σύγκρισης που προκύπτει από τη δοκιμή του Μπεϋζιανού Δικτύου στο σύνολο ελέγχου

	Αποτέλεσμα Μπεϋζιανού Δικτύου			
	<i>Αρνητικό</i>	<i>CIN1</i>	<i>CIN2/3</i>	<i>CxCa</i>
<b>Ιστολογική Εξέταση</b>				
<i>Αρνητική / Κλινικώς Αρνητική</i>	100	8	1	0
<i>CIN1</i>	15	69	8	0
<i>CIN2/3</i>	2	7	36	0
<i>CxCa</i>	0	1	1	6

Συγκρίνοντας τον πίνακα σύγκρισης του Μπεϋζιανού Δικτύου (Πίνακας 8.3) με τον αντίστοιχο πίνακα του Παπ τεστ (Πίνακας 8.2), είναι εύκολο να διαπιστωθεί η ανωτερότητα του δικτύου συγκριτικά με την κυτταρολογία. Το δίκτυο ανίχνευσε ορθά 100 από τα 109 περιστατικά με αρνητική ιστολογία, 69 από τα 92 με CIN1, 36 από τα 45 με CIN2/3, και 6 από τους 8 καρκίνους, ενώ αντίστοιχα το Παπ τεστ ανίχνευσε 77 από τα 109 περιστατικά με αρνητική ιστολογία, 45 από τα 92 περιστατικά με CIN1, 31 από τα 45 περιστατικά με CIN2/3 και 6 από τους 8 καρκίνους.

Η μεγάλη διαφορά στην ανίχνευση των αρνητικών και CIN1 περιστατικών έγκειται στο γεγονός ότι υπάρχουν 54 περιστατικά με ASCUS κυτταρολογία, τα οποία ενώ το Παπ τεστ τα κατατάσσει ως απροσδιορίστου σημασίας, το Μπεϋζιανό δίκτυο τα διαχειρίζεται κανονικά και ανιχνεύει σε μεγάλο βαθμό την πραγματική ιστολογική κατάσταση. Προς απόδειξη τούτου, στον Πίνακα 8.4 απεικονίζεται το αποτέλεσμα της ταξινόμησης από το Μπεϋζιανό Δίκτυο των περιστατικών του συνόλου ελέγχου με κυτταρολογία ASCUS. Το συγκεκριμένο ευφυές μοντέλο προσδιόρισε ορθά την πραγματική ιστολογική κατάσταση του 77.8% των περιστατικών με ASCUS κυτταρολογία. Ως εκ τούτου, αποτελεί ένα ευφυές σύστημα το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά για τη διαχείριση και διαλογή των γυναικών με ASCUS κυτταρολογία.

**Πίνακας 8.4** Ταξινόμηση περιστατικών του συνόλου ελέγχου με κυτταρολογία ASCUS

	Αποτέλεσμα Μπεϋζιανού Δικτύου			
	<i>Αρνητικό</i>	<i>CIN1</i>	<i>CIN2/3</i>	<i>CxCa</i>
<b>Ιστολογική Εξέταση</b>				
<i>Αρνητική / Κλινικώς Αρνητική</i>	23	1	0	0
<i>CIN1</i>	8	18	0	0
<i>CIN2/3</i>	1	2	1	0
<i>CxCa</i>	0	0	0	0

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του Πίνακα 8.3, το Μπεϋζιανό Δίκτυο παρουσιάζει στο σύνολο ελέγχου: ευαισθησία 81.1%, ειδικότητα 95.5%, PPV 82.7%, NPV 95.1%, και Youden's index 0.77, στην ανίχνευση CIN2+ αλλοιώσεων. Συγκριτικά με την απόδοση των ιατρικών εξετάσεων (βλ. Πίνακα 5.5), το Μπεϋζιανό Δίκτυο παρουσίασε υψηλότερο Youden's index (που σημαίνει πως παρουσιάζει πιο ισορροπημένα αποτελέσματα ευαισθησίας και ειδικότητας), καθώς και καλύτερη θετική προγνωστική αξία. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί πως παρουσιάζει σχετικά χαμηλή ευαισθησία, της τάξεως του 81%, αποτέλεσμα το οποίο μας ώθησε στη διερεύνηση άλλων ευφών μοντέλων για την αντιμετώπιση του προβλήματος με το οποίο ασχολείται το παρόν κεφάλαιο. Για το σκοπό αυτό, στην επόμενη ενότητα διερευνώνται τα δέντρα ταξινόμησης και ο αλγόριθμος Τυχαίων Δασών και παρουσιάζεται ένα σύστημα βασισμένο σε ένα σύνολο Τυχαίων Δασών.

Παρά την περιορισμένη ευαισθησία, το Μπεϋζιανό Δίκτυο αποτελεί ένα μοντέλο με ιδιαίτερη αξία λόγω του γεγονότος ότι διαθέτει ορισμένες σημαντικές ιδιότητες. Όπως παρουσιάστηκε αναλυτικά στις προηγούμενες ενότητες, αποτελεί ένα μοντέλο το οποίο, αφενός έχει την εγγενή δυνατότητα διαχείρισης περιστατικών με ελλιπείς τιμές, αφετέρου έχει τη δυνατότητα εξαγωγής ποιοτικών εκ των υστέρων πιθανοτήτων των κλάσεων ταξινόμησης. Καθώς στην προκειμένη περίπτωση οι κλάσεις ταξινόμησης αντιστοιχούν σε ιστολογικές κατηγορίες, οι εκ των υστέρων πιθανότητες εκφράζουν πρακτικώς εκτιμήσεις κινδύνου παρουσίας προκαρκινικών αλλοιώσεων και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Στον Πίνακα 8.5 παρουσιάζονται ενδεικτικά οι εκτιμήσεις κινδύνου του δικτύου για 7 περιστατικά. Σημειώνεται πως δεν ελέγχθηκε η απόδοση του δικτύου σε μεγάλο πλήθος περιστατικών με ελλιπείς τιμές. Η εργασία αυτή πραγματοποιήθηκε μόνο για το τελικό ευφές μοντέλο που προέκυψε από την παρούσα διατριβή και παρουσιάζεται στο Κεφ. 11.

Πέρα των ανωτέρω ιδιοτήτων ενός Μπεϋζιανού Δικτύου, ίσως ακόμα πιο σημαντικές είναι οι ιδιότητες της αναπαράστασης γνώσης, της απαγωγικής συλλογιστικής και της εξαγωγής συμπερασμάτων. Οι ιδιαίτερες αυτές ιδιότητες καθιστούν τα Μπεϋζιανά δίκτυα ιδιαίτερα χρήσιμα, ειδικά σε προβλήματα όπως αυτό που αντιμετωπίζει η παρούσα διατριβή. Με βάση τις ιδιαίτερες αυτές ιδιότητες του Μπεϋζιανού Δικτύου, στο Κεφάλαιο 9 παρουσιάζεται μια Μπεϋζιανή προσέγγιση για την αντιμετώπιση του προβλήματος της διαχείρισης και διαλογής των περιστατικών με παθολογικό screening.

**Πίνακας 8.5** Εκτιμήσεις Κινδύνου του Μπεϋζιανού Δικτύου για 7 περιστατικά

Περιστατικό	Παπ τεστ	HR-HPV DNA	HPV mRNA NASBA	HR-HPV mRNA FLOW	p16	Εκτιμήσεις Κινδύνου Μπεϋζιανού Δικτύου (εκ των υστέρων πιθανότητες %)	Πραγματική Ιστολογία
1	ASCUS	Αρνητικό	-	-	-	Αρνητικό = 64 CIN1 = 34 CIN2/3 = 2 CxCa = 0	Αρνητικό
2	ASCUS	Θετικό	Αρνητικό	-	-	Αρνητικό = 18 CIN1 = 75 CIN2/3 = 7 CxCa = 0	CIN1
3	ASCUS	Θετικό	-	Θετικό	Θετικό	Αρνητικό = 2 CIN1 = 28 CIN2/3 = 66 CxCa = 4	CIN2
4	LSIL	Αρνητικό	-	-	Θετικό	Αρνητικό = 2 CIN1 = 83 CIN2/3 = 13 CxCa = 2	CIN1
5	LSIL	Θετικό	-	Θετικό	Αρνητικό	Αρνητικό = 1 CIN1 = 72 CIN2/3 = 26 CxCa = 2	CIN1
6	LSIL	Θετικό	Θετικό	-	Θετικό	Αρνητικό = 0 CIN1 = 30 CIN2/3 = 66 CxCa = 4	CIN3
7	HSIL	Αρνητικό	Αρνητικό	-	-	Αρνητικό = 21 CIN1 = 42 CIN2/3 = 33 CxCa = 4	CIN1

## 8.4 Ανάπτυξη Ευφυούς Συστήματος Υποστήριξης Κλινικής Απόφασης βασισμένου σε ένα Σύνολο Τυχαίων Δασών

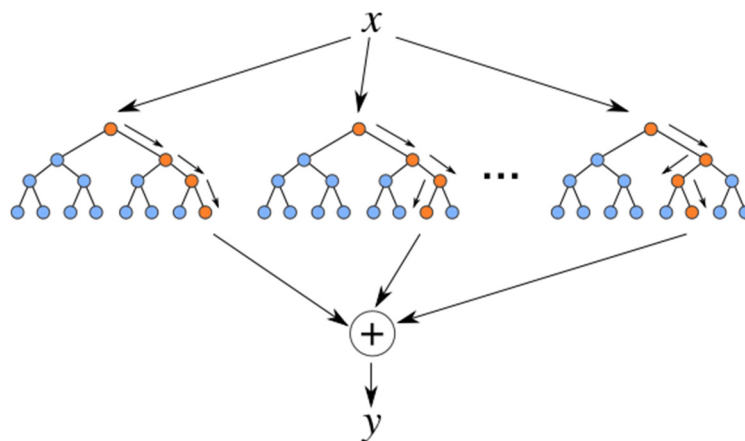
### 8.4.1 Τυχαία Δάση

Τα Τυχαία Δάση (Random Forests, RFs) (Breiman, 2001) αποτελούν έναν από τους καλύτερους και αποδοτικότερους ταξινομητές (Fernández-Delgado *et al.*, 2014). Ένα RF είναι ένας συλλογικός ταξινομητής δέντρων ταξινόμησης (βλ. Παράρτημα Β). Η βασική ιδέα της μεθόδου είναι η κατασκευή πολλών δέντρων ταξινόμησης (δάσος) και ο εν συνεχεία συνδυασμός των αποτελεσμάτων τους μέσω ενός συστήματος ψηφοφορίας.

Σε ένα Τυχαίο Δάσος, κάθε δέντρο του κατασκευάζεται ως εξής (Breiman, 2001):

- 1) Ένα διαφορετικό τυχαίο υποσύνολο (random bootstrap) του συνόλου δεδομένων χρησιμοποιείται για την εκπαίδευση του δέντρου. Το υποσύνολο αυτό δημιουργείται από τυχαία επιλογή των  $2/3$  των δειγμάτων του συνόλου δεδομένων. Το υπόλοιπο  $1/3$  δεν χρησιμοποιείται για την εκπαίδευση του δέντρου, ενώ κρατείται εκτός για σκοπούς αξιολόγησης. Το τελευταίο ονομάζεται σύνολο out-of-bag (oob).
- 2) Εάν υπάρχουν διαθέσιμα  $M$  χαρακτηριστικά, τότε επιλέγονται τυχαία  $m$  ( $m < M$ ) από αυτά για την κατασκευή του δέντρου.
- 3) Το δέντρο κατασκευάζεται σε βάθος, δηλαδή δεν λαμβάνει χώρα κλάδεμα.

Ένα δάσος αποτελείται από ένα πλήθος  $N$  δέντρων, τα οποία κατασκευάζονται όπως αναφέρθηκε ανωτέρω (σχετικά με τα δέντρα ταξινόμησης βλ. Παράρτημα Β). Για την ταξινόμηση ενός δείγματος ( $x$ ), αρχικά το δείγμα προωθείται σε όλα τα δέντρα και κάθε ένα από αυτά εξάγει το αποτέλεσμα ταξινόμησης του. Τα αποτελέσματα αυτά συνδυάζονται μέσω ενός συστήματος ψηφοφορίας προκειμένου να προκύψει το τελικό αποτέλεσμα ταξινόμησης του δάσους ( $y$ ). Στην παρακάτω εικόνα απεικονίζεται η διαδικασία αυτή.



Εικόνα 8.3 Ταξινόμηση με τον αλγόριθμο Τυχαίων Δασών

Τα out-of-bag δεδομένα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση του σφάλματος γενίκευσης χωρίς την ανάγκη χρήσης ενός ξεχωριστού συνόλου ελέγχου (όπως για παράδειγμα απαιτείται στην περίπτωση των τεχνητών νευρωνικών δικτύων). Το out-of-bag error (oob error) είναι το σφάλμα ταξινόμησης των δειγμάτων τα οποία μένουν εκτός εκπαίδευσης των δέντρων κατά τη διαδικασία της δειγματοληψίας με αντικατάσταση. Εναλλακτικά, χρησιμοποιούνται για την εύρεση των παραμέτρων του ταξινομητή.

Η μέθοδος διαθέτει δύο παραμέτρους: το πλήθος  $N$  των δέντρων που απαρτίζουν το δάσος και το πλήθος των μεταβλητών  $m$ . Ο Breiman (2001) απέδειξε πως τα RFs δεν κινδυνεύουν από υπερεκπαίδευση όσο αυξάνεται το μέγεθος του δάσους (το πλήθος των δέντρων). Ως εκ τούτου, χρησιμοποιείται συνήθως ένα μεγάλο δάσος και δεν είναι αναγκαία η εύρεση του βέλτιστου πλήθους των δέντρων του δάσους. Ο μοναδικός λόγος για την εύρεση του βέλτιστου πλήθους των δέντρων που αποτελούν το δάσος είναι η μείωση της υπολογιστικής πολυπλοκότητας. Όσο μεγαλύτερο το δάσος, τόσο το RF παρουσιάζει αυξημένη πολυπλοκότητα. Όσον αφορά στη μεταβλητή  $m$ , έχει διαπιστωθεί πως όταν το δάσος χρησιμοποιείται για ταξινόμηση, τότε μια ικανοποιητική τιμή της μεταβλητής αυτής είναι η τετραγωνική ρίζα του πλήθους των χαρακτηριστικών.

Η μέθοδος παρουσιάζει πολλά πλεονεκτήματα:

- Το σφάλμα γενίκευσης είναι αρκετά περιορισμένο από τη στιγμή που αναπτύσσεται ένας πολύ μεγάλος αριθμός δέντρων.
- Η τυχαία επιλογή των χαρακτηριστικών μειώνει τη σχέση των μεγάλων και μη κλαδεμένων δένδρων, κάτι που κάνει την όλη μέθοδο αρκετά αμερόληπτη.
- Η χρήση του σφάλματος oob επιτρέπει την εξαγωγή συμπερασμάτων για τη γενίκευση του μοντέλου χωρίς να είναι αναγκαία η χρήση ενός ξεχωριστού συνόλου ελέγχου.

Τα RFs αποτελούν έναν από τους καλύτερους και αποδοτικότερους ταξινομητές. Στην εργασία των Fernández-Delgado *et al.* (2014), η οποία αποτελεί τη μεγαλύτερη μέχρι σήμερα συγκριτική μελέτη σχετικά με την απόδοση διαφόρων ταξινομητών, τα RFs επέδειξαν την καλύτερη απόδοση σε σύγκριση με 170 άλλους ταξινομητές, χρησιμοποιώντας περισσότερα από 100 διαφορετικά σεντ δεδομένων. Επιπλέον, τα RFs παρουσιάζουν πολλά πλεονεκτήματα συγκριτικά με άλλους αλγόριθμους ταξινόμησης, όπως: α) δεν κινδυνεύουν από υπερεκπαίδευση, β) διαχειρίζονται με φυσικό τρόπο δείγματα με ελλιπείς τιμές, γ) εξάγουν πραγματικές εκτιμήσεις εκ των υστέρων πιθανοτήτων, και δ) μπορούν να εκπαιδευτούν αποτελεσματικά από σύνολα με μη ισορροπημένες κλάσεις.

Όσον αφορά στη διαχείριση των ελλειπουσών τιμών, εφαρμόζεται η τεχνική των εναλλακτικών διαδρομών (Surrogate Splits) η οποία εφαρμόζεται και στα CART (βλ. Παράρτημα Β). Πρακτικά, όλα τα δέντρα εκπαιδεύονται υπολογίζοντας τις εναλλακτικές διαδρομές. Όταν ένα δέντρο διαθέτει έναν κόμβο ο οποίος ανταποκρίνεται σε

χαρακτηριστικό που λείπει, τότε το δέντρο εξάγει το αποτέλεσμα του μέσω των Surrogate Splits. Επομένως, η διαχείριση των ελλειπουσών τιμών γίνεται στα δέντρα και όχι από το δάσος.

Όσον αφορά στην εκπαίδευση των RFs στην περίπτωση συνόλου δεδομένων με μη ισορροπημένες κλάσεις, υπάρχουν δύο προσεγγίσεις: τα Ισορροπημένα Τυχαία Δάση (Balanced Random Forests, BRFs) και τα Σταθμισμένα Τυχαία Δάση (Weighted Random Forest, WRFs). Στα BRFs, το δάσος εκπαιδεύεται μέσω υπο-δειγματοληψίας της κλάσης με τα περισσότερα δείγματα. Στα WRFs χρησιμοποιούνται όλα τα δείγματα για την εκπαίδευση του δάσους, ωστόσο υιοθετείται ένα βάρος σε κάθε κλάση στο στάδιο της ψηφοφορίας. Πρακτικώς, το σύστημα ψηφοφορίας μετατρέπεται σε ένα σύστημα σταθμισμένης ψηφοφορίας, στο οποίο τίθεται μεγαλύτερο βάρος στην κλάση με τα λιγότερα δείγματα. Τα βάρη των κλάσεων αποτελούν παραμέτρους του WRF οι οποίες πρέπει να επιλεγθούν από τον σχεδιαστή. Μια επιλογή (η οποία ακολουθείται στην παρούσα εργασία) είναι τα βάρη να είναι ανάλογα της αναλογίας των κλάσεων στο σύνολο δεδομένων.

Μεταξύ των BRFs και των WRFs δεν υπάρχει ξεκάθαρα μια καλύτερη μέθοδος. Ωστόσο, τα BRFs χρησιμοποιούν για την εκπαίδευση ένα μέρος των δειγμάτων της πλειοψηφικής κλάσης, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε κακή εκπαίδευση εάν τα δείγματα που χρησιμοποιηθούν για την εκπαίδευση δεν περιέχουν καλή πληροφορία. Για τον λόγο αυτό, στην παρούσα διατριβή υιοθετήθηκε η τεχνική των WRFs.

#### **8.4.2 Μεθοδολογία**

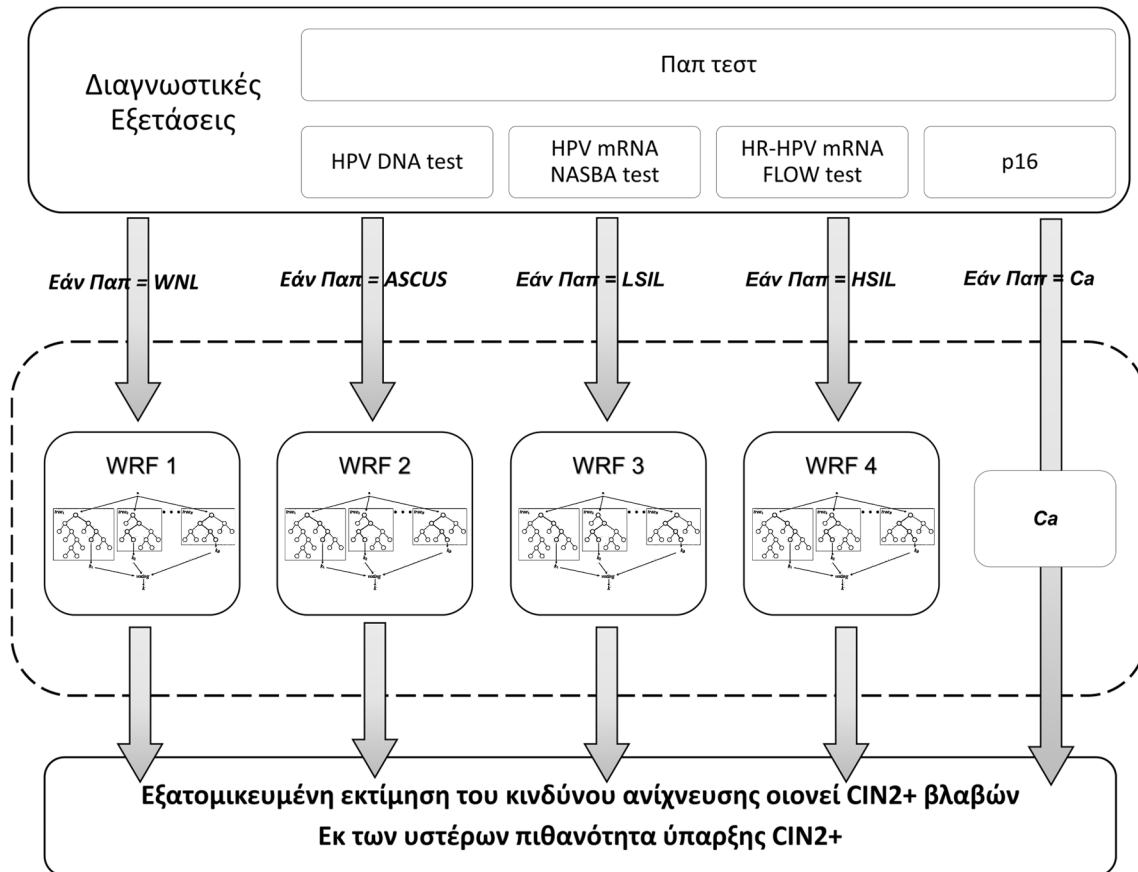
Όπως παρουσιάστηκε στο Κεφάλαιο 7, η στρατηγική «διαίρει και βασίλευε», δηλαδή η κατασκευή διαφορετικών ταξινομητών για επιμέρους ομάδες περιστατικών, οδήγησε σε καλύτερα αποτελέσματα συγκριτικά με την εφαρμογή ενός μόνο μοντέλου για τη συνολική αντιμετώπιση του προβλήματος. Τα αρχικά πειράματα οδήγησαν στο συμπέρασμα πως καλύτερα αποτελέσματα επιτυγχάνονται όταν χρησιμοποιείται ένας ταξινομητής για τη διαχείριση του συνόλου των περιπτώσεων εκτός από εκείνες τις περιπτώσεις που το αποτέλεσμα του Παπ τεστ ήταν ASCUS, και ένας άλλος ταξινομητής για τη διαχείριση των περιπτώσεων με Παπ τεστ ASCUS. Για τον λόγο αυτό, το σύστημα που παρουσιάστηκε στο Κεφάλαιο 7 αποτελείται από ένα δίκτυο PNN για τη διαχείριση των μη ASCUS περιστατικών και ένα δίκτυο MLP για τη διαχείριση των ASCUS περιστατικών.

Περαιτέρω πειράματα πάνω στην ανωτέρω στρατηγική οδήγησαν στο συμπέρασμα πως είναι βέλτιστο να κατακερματιστεί το πρόβλημα ακόμα περισσότερο, δηλαδή να διαχειρίζονται τα περιστατικά κάθε κυτταρολογικής κατηγορίας ξεχωριστά. Δοκιμάζοντας διάφορες στρατηγικές, τα βέλτιστα αποτελέσματα προέκυψαν όταν χρησιμοποιήθηκε ένα αυτόνομο WRF για τη διαχείριση των περιστατικών κάθε μιας κυτταρολογικής ομάδας ξεχωριστά, οδηγώντας έτσι σε ένα σύστημα το οποίο αποτελείται από ένα σύνολο WRFs.

Το ευφυές υπολογιστικό σύστημα που παρουσιάζεται στην παρούσα ενότητα αποτελείται από 4 WRFs. Το 1ο WRF χρησιμοποιείται για τη διαχείριση των περιστατικών με αρνητική κυτταρολογία, το 2ο χρησιμοποιείται για τη διαχείριση περιστατικών με κυτταρολογία ASCUS, το 3ο χρησιμοποιείται για τη διαχείριση περιστατικών με LSIL κυτταρολογία, και το 4ο για τη διαχείριση των HSIL περιστατικών. Σημειώνεται πως δεν κατασκευάστηκε ένα WRF για τη διαχείριση περιστατικών με κυτταρολογία CxCa, καθώς αφενός είχαμε πολύ λίγα τέτοια περιστατικά (15), αφετέρου όταν το Παπ τεστ αναδεικνύει ύπαρξη καρκίνου το αποτέλεσμα του δεν μπορεί να αμφισβητηθεί.

Η αρχιτεκτονική του συστήματος αυτού απεικονίζεται στο παρακάτω σχήμα. Όπως φαίνεται στο σχήμα αυτό, ανάλογα με το αποτέλεσμα του Παπ τεστ, τα αποτελέσματα των υπολοίπων δοκιμασιών οδηγούνται στο αντίστοιχο WRF. Κάθε WRF λαμβάνει στην είσοδο του 48 μεταβλητές, το σύνολο των μεταβλητών που χαρακτηρίζουν κάθε ασθενή (βλ. Πίνακα 5.3) πλην του Παπ τεστ. Όσον αφορά στην τιμή της μεταβλητής  $m$ , χρησιμοποιήθηκε η τετραγωνική ρίζα του πλήθους των χαρακτηριστικών, ήτοι  $m=7$ . Το τελικό αποτέλεσμα του συστήματος παρέχεται από το WRF που ενεργοποιείται κάθε φορά.

Όσον αφορά στην εκπαίδευση των WRFs, κάθε ένα εκπαιδεύτηκε χρησιμοποιώντας τα περιστατικά της εκάστοτε κυτταρολογικής ομάδας, δηλαδή το WRF1 εκπαιδεύτηκε χρησιμοποιώντας μόνο τα περιστατικά με αρνητική κυτταρολογία, το WRF2 εκπαιδεύτηκε χρησιμοποιώντας μόνο τα περιστατικά με κυτταρολογία ASCUS, κ.ο.κ.



Σχήμα 8.3 Αρχιτεκτονική Ευφυούς Συστήματος Συνόλου Σταθμισμένων Τυχαίων Δασών

Το διαθέσιμο σύνολο δεδομένων χωρίστηκε σε 2 υποσύνολα: στο σύνολο εκπαίδευσης και στο σύνολο ελέγχου. Το σύνολο εκπαίδευσης είναι το ίδιο με αυτό που χρησιμοποιήθηκε για την εκπαίδευση των ΤΝΔ που παρουσιάστηκαν στο Κεφάλαιο 7 (βλ. Πίνακες 7.3 και 7.10), ενώ το σύνολο ελέγχου αποτελείται από την ένωση των συνόλων επικύρωσης και ελέγχου που παρουσιάστηκαν στο Κεφάλαιο 7 (βλ. Πίνακες 7.4, 7.5 και 7.10), καθώς για την παρούσα εργασία δεν απαιτείται η χρήση συνόλου επικύρωσης. Για την εύρεση των βέλτιστων παραμέτρων των WRFs δεν απαιτείται να χρησιμοποιηθεί ένα ξεχωριστό σύνολο επικύρωσης, όπως έγινε για τα ΤΝΔ του συστήματος που παρουσιάστηκε στο Κεφάλαιο 7. Αντιθέτως με άλλους τύπους ταξινομητών, η παραμετροποίηση των WRFs λαμβάνει χώρα χρησιμοποιώντας το σφάλμα οοb που προκύπτει κατά τη διαδικασία κατασκευής τους. Για παράδειγμα, υπολογίζοντας το οοb error κατά τη διαδικασία προσθήκης δέντρων στο δάσος, ελέγχεται η απόδοση του RF ταξινομητή σε σχέση με το πλήθος των δέντρων που αποτελούν το δάσος. Για τον λόγο αυτό, το σύνολο επικύρωσης του Κεφαλαίου 7 χρησιμοποιείται στο παρόν κεφάλαιο ως σύνολο ελέγχου (όπως έγινε και για το Μπεϋζιανό Δίκτυο).

Με βάση τα ανωτέρω, το σύνολο εκπαίδευσης αποτελείται από 486 περιστατικά, ενώ το σύνολο ελέγχου από 254 περιστατικά, κατά αντιστοιχία με όσα παρουσιάστηκαν στην ενότητα 8.3.2 για το Μπεϋζιανό Δίκτυο. Στους παρακάτω πίνακες παρουσιάζονται τα σύνολα εκπαίδευσης και ελέγχου του ευφυούς συστήματος συνόλου Σταθμισμένων Τυχαίων Δασών.

Κάθε ένα από τα WRFs εκπαιδεύτηκε χρησιμοποιώντας τα αντίστοιχα δεδομένα του συνόλου εκπαίδευσης (για το WRF\_WNL χρησιμοποιήθηκαν τα 177 περιστατικά με αρνητική κυτταρολογία, για το WRF\_ASCUS χρησιμοποιήθηκαν τα 86 περιστατικά με κυτταρολογία ASCUS, κ.ο.κ.). Προκειμένου να βρεθεί το βέλτιστο πλήθος των δέντρων κάθε ενός WRF (για τον περιορισμό της υπολογιστικής πολυπλοκότητας), σχεδιάστηκαν δάση από 2 έως 500 δέντρα και μελετήθηκε το σφάλμα οοb error κατά τη διάρκεια κατασκευής αυτών.

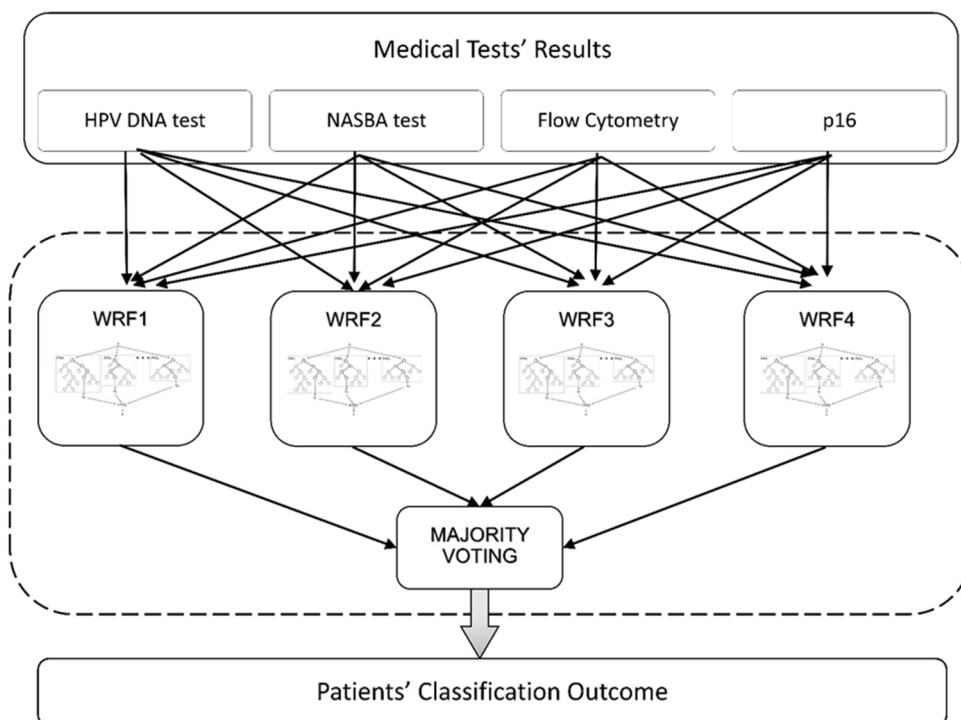
**Πίνακας 8.6** Σύνολο εκπαίδευσης των WRFs

	Παπ Τεστ					Σύνολο
	<i>WNL</i>	<i>ASCUS</i>	<i>LSIL</i>	<i>HSIL</i>	<i>CxCa</i>	
<b>Ιστολογική Εξέταση</b>						
<i>Αρνητική / Κλινικώς Αρνητική</i>	154	36	16	3	0	209 (43.0%)
<i>CIN1</i>	21	40	97	11	0	169 (34.8%)
<i>CIN2/3</i>	2	9	18	62	0	91 (18.7%)
<i>CxCa</i>	0	1	1	6	9	17 (3.5%)
<b>Σύνολο</b>	177 (36.4%)	86 (17.7%)	132 (27.2%)	82 (16.9%)	9 (1.9%)	486

**Πίνακας 8.7** Σύνολο ελέγχου των WRFs

	Παπ Τεστ					Σύνολο
	WNL	ASCUS	LSIL	HSIL	CxCa	
<b>Ιστολογική Εξέταση</b>						
<i>Αρνητική / Κλινικώς Αρνητική</i>	77	24	6	2	0	109 (42.9%)
<i>CIN1</i>	10	26	45	11	0	92 (36.2%)
<i>CIN2/3</i>	1	4	9	31	0	45 (17.7%)
<i>CxCa</i>	0	0	1	1	6	8 (3.1%)
<b>Σύνολο</b>	88 (34.6%)	54 (21.3%)	61 (24.0%)	45 (17.7%)	6 (2.4%)	254

Μετά την εκπαίδευση των WRFs, πραγματοποιήθηκε μια μετατροπή του συστήματος προκειμένου να υπάρχει η δυνατότητα εξαγωγής συμπερασμάτων και για την περίπτωση όπου λείπει το Παπ τεστ. Στο τροποποιημένο μοντέλο, το Παπ τεστ δεν λαμβάνεται υπόψη και τα αποτελέσματα των υπολοίπων εξετάσεων προωθούνται σε όλα τα WRFs. Κάθε ένα από αυτά εξάγει την κλάση ταξινόμησης μαζί με τις εκ των υστέρων πιθανότητες κάθε κλάσης. Τα αποτελέσματα προωθούνται σε ένα υποσύστημα ψηφοφορίας, το οποίο συνδυάζει τα αποτελέσματα των τεσσάρων WRFs προκειμένου να εξαχθεί η εκτίμηση πιθανότητας να ανήκει το δείγμα σε CIN2+. Η αρχιτεκτονική αυτή παρουσιάζεται στο παρακάτω σχήμα.



**Σχήμα 8.4** Αρχιτεκτονική Τροποποιημένου Ευφυούς Συστήματος Συνόλου Σταθμισμένων Τυχαίων Δασών για την εξαγωγή συμπερασμάτων σε περίπτωση μη διαθέσιμου Παπ τεστ



### 8.4.3 Αποτελέσματα

Αρχικώς, παρακολουθώντας το *oob error* κατά τη διαδικασία προσθήκης δέντρων στο δάσος, υπολογίστηκε η απόδοση κάθε WRF σε σχέση με το πλήθος των δέντρων του. Με τον τρόπο αυτό, εκτιμήθηκε το βέλτιστο πλήθος των δέντρων που συνθέτουν κάθε ένα WRF. Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, τα RFs δεν υπερεκπαιδεύονται, επομένως δεν είναι αναγκαίος ο υπολογισμός του βέλτιστου πλήθους των δέντρων. Η διαδικασία αυτή έλαβε χώρα προκειμένου να μην χρησιμοποιηθεί κάποιο ιδιαίτερα μεγάλο δάσος (π.χ. 1000 δέντρα), το οποίο επιφέρει υψηλή υπολογιστική πολυπλοκότητα. Από τη διαδικασία αυτή προέκυψαν τα εξής δάση: α) 265 δέντρα για το WRF1, β) 251 δέντρα για το WRF2, γ) 451 δέντρα για το WRF3, και δ) 251 δέντρα για το WRF4.

Το ευφρές υπολογιστικό σύστημα υποστήριξης κλινικής απόφασης το οποίο κατασκευάστηκε (Clinical Decision Support System based on Weighted Random Forests, ή εν συντομία CDSS.WRFs) αξιολογήθηκε με χρήση του συνόλου ελέγχου (περιστατικά τα οποία δεν χρησιμοποιήθηκαν για την κατασκευή και συστήματος και επομένως του είναι άγνωστα). Ο Πίνακας 8.8 αποτελεί τον πίνακα σύγχυσης του συστήματος CDSS.WRFs που προκύπτει από τη δοκιμή του στο σύνολο ελέγχου. Με βάση τα αποτελέσματα, το Σύστημα Συνόλου Τυχαίων Δασών παρουσιάζει στο σύνολο ελέγχου: ευαισθησία 88.7%, ειδικότητα 94.5%, PPV 81.0%, NPV 96.9%, και Youden's index 0.83, στην ανίχνευση περιστατικών με CIN2+. Συγκριτικά με την απόδοση των ιατρικών εξετάσεων (βλ. Πίνακα 5.5) και την απόδοση του Μπεϋζιανού Δικτύου που παρουσιάστηκε στην προηγούμενη ενότητα, το CDSS.WRFs παρουσίασε τον υψηλότερο Youden's index, που σημαίνει πως παρουσιάζει τα πιο ισορροπημένα αποτελέσματα ευαισθησίας και ειδικότητας. Επιπλέον, παρουσίασε υψηλή PPV, ανάλογη με αυτή του Μπεϋζιανού Δικτύου. Συγκρίνοντας το CDSS.WRFs (Πίνακας 8.8) με την κυτταρολογία (Πίνακας 8.7) διαπιστώνουμε πως το σύστημα προσδιόρισε ορθά 100 περιστατικά με αρνητική ιστολογία έναντι 77 της κυτταρολογίας (WNL), 66 περιστατικά με CIN1 έναντι 45 της κυτταρολογίας (LSIL), και κυρίως 40 περιστατικά με CIN2/3 έναντι 31 της κυτταρολογίας (HSIL). Από τα 40 περιστατικά που ανιχνεύθηκαν ορθά ως CIN2/3, τα 9 είχαν κυτταρολογία ASCUS/LSIL.

**Πίνακας 8.8** Πίνακας Σύγχυσης που προκύπτει από τη δοκιμή του Συστήματος Συνόλου Τυχαίων Δασών στο σύνολο ελέγχου

	Αποτέλεσμα Ταξινόμησης CDSS.WRFs			
	Αρνητικό	CIN1	CIN2/3	CxCa
<b>Ιστολογική Εξέταση</b>				
<i>Αρνητική / Κλινικώς Αρνητική</i>	100	7	2	0
<i>CIN1</i>	17	66	9	0
<i>CIN2/3</i>	2	3	40	0
<i>CxCa</i>	0	1	1	6

Επιπλέον, προκειμένου να συγκριθεί η απόδοση του παρουσιαζόμενου συστήματος με την απόδοση των ιατρικών τεστ στο σύνολο των περιστατικών (για την ανίχνευση CIN2+), υπολογίστηκε η απόδοση του συστήματος εφαρμόζοντας διασταυρωμένη επικύρωση 10 τμημάτων (βλ. Παράρτημα Β) στο σύνολο των περιστατικών (740). Η διαδικασία αυτή πραγματοποιήθηκε ξεχωριστά για κάθε ένα WRF, δηλαδή κάθε ένα WRF επανεκπαιδεύτηκε και αξιολογήθηκε με τη μέθοδο της διασταυρωμένης επικύρωσης 10 τμημάτων. Η συνολική απόδοση του CDSS.WRFs υπολογίστηκε από την ένωση των αποτελεσμάτων για τα τέσσερα WRFs. Στον Πίνακα 8.9 απεικονίζεται η απόδοση των επιμέρους τεστ και του CDSS.WRFs για την ανίχνευση CIN2+. Στον ίδιο πίνακα απεικονίζεται η απόδοση του τροποποιημένου συστήματος για την περίπτωση που δεν είναι διαθέσιμο το Παπ τεστ. Η αξιολόγηση του τροποποιημένου μοντέλου έγινε ακολουθώντας την ίδια ακριβώς διαδικασία διασταυρωμένης επικύρωσης 10 τμημάτων.

**Πίνακας 8.9** Σύγκριση της απόδοσης του συστήματος υποστήριξης απόφασης Τυχαίων Δασών και των ιατρικών εξετάσεων και βιοδεικτών στην ανίχνευση CIN2+

	<b>Ευαισθησία (%)</b>	<b>Ειδικότητα (%)</b>	<b>PPV (%)</b>	<b>NPV (%)</b>	<b>Youden's index</b>
Παπ τεστ (κατώφλι ASCUS+)	98.1	45.3	33.3	98.9	0.43
Παπ τεστ (κατώφλι LSIL+)	89.4	67.0	43.0	96.0	0.56
Παπ τεστ (κατώφλι HSIL+)	71.4	95.3	81.0	92.3	0.67
HPV DNA test	91.9	61.5	39.9	96.5	0.53
HR-HPV DNA	89.4	67.4	43.2	95.8	0.57
VHR-HPV DNA	74.5	83.9	56.3	92.2	0.59
HPV DNA 16 or 18	56.5	88.6	58.0	88.0	0.45
HPV E6/E7 mRNA NASBA test (NASBA)	77.0	90.2	68.5	93.4	0.67
HR-HPV E6/E7 mRNA Flow-FISH test (FLOW)	93.2	81.9	58.8	97.7	0.75
p16	58.4	92.9	69.6	88.9	0.51
CDSS.WRFs	86.1	93.3	77.7	96.1	0.79
Τροποποιημένο CDSS.WRFs (χωρίς Παπ)	73.9	93.7	77.3	92.8	0.68

Όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα, το σύστημα Τυχαίων Δασών (CDSS.WRFs) εμφάνισε ελαφρώς χαμηλότερη απόδοση συγκριτικά με το ευφυές σύστημα το οποίο βασίζεται στα Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα (CDSS.ANNs), το οποίο παρουσιάστηκε στο Κεφάλαιο 7 (σημειώνεται πως σε αντίθεση με το CDSS.ANNs, για τον υπολογισμό της απόδοσης του CDSS.WRFs εφαρμόστηκε διασταυρωμένη επικύρωση 10 τμημάτων). Το σύστημα Τυχαίων Δασών ωστόσο υπερτερεί σε σχέση με το σύστημα Νευρωνικών Δικτύων σε δύο πολύ σημαντικά σημεία.

Καταρχήν, όπως παρουσιάστηκε, τα WRFs έχουν τη δυνατότητα εξαγωγής αποτελεσμάτων στην περίπτωση περιστατικών με ελλιπή αποτελέσματα εξετάσεων. Ως εκ τούτου, το σύστημα CDSS.WRFs, αν και με ελαφρώς χαμηλότερη απόδοση, είναι περισσότερο κατάλληλο για το πρόβλημα που αντιμετωπίζουμε, σε σχέση με το σύστημα που παρουσιάστηκε στο Κεφάλαιο 7 (το οποίο παρουσιάζει το μειονέκτημα ότι δεν διαχειρίζεται δεδομένα με ελλιπείς τιμές).

Επιπλέον, τα WRFs έχουν τη δυνατότητα εξαγωγής εκ των υστέρων πιθανοτήτων για τις κλάσεις του προβλήματος. Μάλιστα, όπως παρουσιάστηκε στην ενότητα 8.2, τα RFs αποτελούν ταξινομητές που εξάγουν από τις πιο ποιοτικές και αντιπροσωπευτικές εκ των υστέρων πιθανότητες. Το γεγονός αυτό είναι ιδιαίτερος σημαντικό, καθώς με τον τρόπο αυτό το ευφυές υπολογιστικό σύστημα παρέχει στους κλινικούς την εκτίμηση του κινδύνου για παρουσία CIN2+, οδηγώντας έτσι στην αποτελεσματική υποστήριξη λήψης απόφασης. Προκειμένου να αναδειχθεί η δυνατότητα αυτή του CDSS.WRFs, στον Πίνακα 8.10 παρατίθενται 8 περιστατικά μαζί με τις εκ των υστέρων πιθανότητες (εκτιμήσεις κινδύνου) για κάθε ιστολογική κατηγορία. Όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 8.10, το συγκεκριμένο σύστημα έχει τη δυνατότητα εξαγωγής εκτιμήσεων κινδύνου CIN2+ ακόμα και στην περίπτωση όπου δεν είναι διαθέσιμη η κυτταρολογία (τροποποιημένο μοντέλο). Όπως στην περίπτωση του Μπεύζιανού Δικτύου, έτσι και εδώ, δεν ελέγχθηκε η απόδοση του παρουσιαζόμενου συστήματος σε μεγάλο πλήθος περιστατικών με ελλιπείς τιμές. Η εργασία αυτή πραγματοποιήθηκε μόνο για το τελικό ευφυές σύστημα που προέκυψε από την παρούσα διατριβή και παρουσιάζεται στο Κεφάλαιο 11.

**Πίνακας 8.10** Εκτιμήσεις Κινδύνου του Ευφυούς Συστήματος CDSS.WRFs για 8 περιστατικά

Περιστατικό	Παπ τεστ	HPV DNA	HPV mRNA NASBA	HR-HPV mRNA FLOW	p16	Εκτιμήσεις Κινδύνου Ευφυούς Συστήματος Τυχαίων Δασών (εκ των υστέρων πιθανότητες %)	Πραγματική Ιστολογία
1	ASCUS	82	16	-	-	Αρνητικό = 12.0 CIN1 = 73.6 CIN2/3 = 14.4 CxCa = 0.0	CIN1
2	ASCUS	53	-	Θετικό	Θετικό	Αρνητικό = 7.6 CIN1 = 30.0 CIN2/3 = 62.4 CxCa = 0.0	CIN2
3	LSIL	33, 53	-	Θετικό	-	Αρνητικό = 4.1 CIN1 = 61.8 CIN2/3 = 34.1 CxCa = 0.0	CIN1
4	LSIL	16	16	Θετικό	-	Αρνητικό = 1.3 CIN1 = 44.9 CIN2/3 = 53.8 CxCa = 0.0	CIN2
5	HSIL	31, 52	Αρνητικό	Αρνητικό	Αρνητικό	Αρνητικό = 13.3 CIN1 = 59.3 CIN2/3 = 24.0 CxCa = 0.4	CIN1
6	HSIL	31, 51	-	-	Θετικό	Αρνητικό = 1.7 CIN1 = 21.9 CIN2/3 = 72.0 CxCa = 4.4	CIN3
7	-	16	16	Θετικό	Θετικό	CIN1- = 41.5 CIN2+ = 58.5	CIN2
8	-	31, 58, 66	Αρνητικό	Αρνητικό	-	CIN1- = 81.3 CIN2+ = 18.7	CIN1

## **8.5 Συμπεράσματα**

Στο παρόν κεφάλαιο παρουσιάστηκαν δύο ευφυή υπολογιστικά συστήματα τα οποία έχουν τη δυνατότητα να επεξεργαστούν περιστατικά με διαθέσιμα αποτελέσματα από κάποιες από τις υπό μελέτη δοκιμασίες για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Μέσω της δυνατότητας τους να διαχειριστούν δεδομένα με ελλιπής τιμές, τα παρουσιαζόμενα μοντέλα μπορούν να εξάγουν αποτελέσματα για οποιοδήποτε περιστατικό, ανεξαρτήτως εάν υπάρχουν διαθέσιμα αποτελέσματα όλων των εξετάσεων ή μερικών από αυτών. Η ιδιότητα αυτή των μοντέλων είναι πολύ σημαντική, καθώς στην καθημερινή κλινική πράξη δεν διενεργούνται όλες οι υπό μελέτη δοκιμασίες, αλλά μόνον κάποιες από αυτές. Σε αντίθεση με το σύστημα που παρουσιάστηκε στο Κεφάλαιο 7, στην προκειμένη περίπτωση ο κλινικός μπορεί να χρησιμοποιήσει τα ευφυή μοντέλα για την εξαγωγή συμπερασμάτων χωρίς να είναι υποχρεωμένος να διενεργήσει το σύνολο των υπό μελέτη δοκιμασιών· αρκεί μόνο να διενεργηθούν κάποιες από αυτές. Έχοντας σχεδιάσει και εκπαιδεύσει τα παρουσιαζόμενα μοντέλα με βάση τις πέντε σημαντικότερες δοκιμασίες που υπάρχουν σήμερα διαθέσιμες σχετικά με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (Παπ τεστ, HPV DNA test, HPV E6/E7 mRNA Genotyping test, HR-HPV E6/E7 mRNA test, και p16) τα μοντέλα καλύπτουν (σχεδόν) όλες τις πιθανές εκδοχές διενέργειας εξετάσεων δευτερογενούς προληπτικού ελέγχου, παρουσιάζοντας έτσι ευρεία πρακτική εφαρμογή στην καθημερινή κλινική πράξη.

Τόσο το Μπεϋζιανό Δίκτυο όσο και το Ευφύες Σύστημα Συνόλου Σταθμισμένων Τυχαίων Δασών (CDSS.WRFs), αποτελούν συστήματα τα οποία μπορούν να εφαρμοστούν αποτελεσματικά για τη βελτίωση του δευτερογενούς προληπτικού ελέγχου για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Όπως παρουσιάστηκε, και τα δύο μοντέλα παρουσιάζουν υψηλή απόδοση στην ανίχνευση CIN2+, υψηλότερη από τις διαθέσιμες δοκιμασίες με βάση τον Youden's index. Είναι άξιο αναφοράς ότι το CDSS.WRFs προσδιόρισε ορθά ως CIN2/3 το 70% των περιστατικών του συνόλου ελέγχου με ASCUS/LSIL κυτταρολογία τα οποία βρέθηκαν με CIN2/3 (9 από τα 13). Επιπλέον, τα παρουσιαζόμενα συστήματα προσδιόρισαν σε πολύ υψηλό ποσοστό (της τάξης του 78%) την πραγματική ιστολογική κατάσταση των περιστατικών με ASCUS κυτταρολογία. Ως εκ τούτου, αποτελούν συστήματα τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν αποτελεσματικά για τη διαχείριση και διαλογή των γυναικών με ASCUS ή LSIL κυτταρολογία.

Εξίσου σημαντική είναι η δυνατότητα τους να εξάγουν τις εκ των υστέρων πιθανότητες των κλάσεων ταξινόμησης. Καθώς στην προκειμένη περίπτωση οι κλάσεις ταξινόμησης αντιστοιχούν σε ιστολογικές κατηγορίες, οι εκ των υστέρων πιθανότητες εκφράζουν πρακτικώς εκτιμήσεις κινδύνου παρουσίας προκαρκινικών αλλοιώσεων και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Οι εκτιμήσεις κινδύνου για CIN2+ αποτελούν επίσης ενδείξεις για τον κίνδυνο ανάπτυξης υψηλόβαθμων αλλοιώσεων ή καρκίνου. Για παράδειγμα, μια γυναίκα με κίνδυνο 20% για CIN2+ (αυτή ταξινομείται από το σύστημα ως CIN1- καθώς η κατηγορία αυτή θα παρουσιάζει 80% πιθανότητα) ενέχει μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη

υψηλόβαθμων αλλοιώσεων ή καρκίνου συγκριτικά με μια γυναίκα που εμφανίζει κίνδυνο 5% για CIN2+. Η εκτίμηση κινδύνου για CIN2+ αντικατοπτρίζει επίσης τον κίνδυνο για υποτροπή ή υπολειμματική νόσο, στην περίπτωση που τα μοντέλα εφαρμοστούν μετά από θεραπεία. Επομένως, μέσω της εξαγωγής εκτιμήσεων (πιθανοτήτων) κινδύνου για υψηλόβαθμες αλλοιώσεις ή καρκίνο (CIN2+), τα παρουσιαζόμενα ευφυή CDSS μπορούν να υποστηρίξουν τους κλινικούς ιατρούς στην έγκαιρη ανίχνευση, παρακολούθηση και εξατομικευμένη διαχείριση γυναικών που βρίσκονται σε κίνδυνο παρουσίας ή ανάπτυξης ή υποτροπής CIN2+ αλλοιώσεων. Με τον τρόπο αυτό, τα συστήματα αυτά αποσκοπούν στη βελτίωση της πρόληψης, καθώς και στην ορθολογιστική επιλογή των γυναικών που χρήζουν συστηματικής παρακολούθησης και αυτών που χρήζουν άμεσης θεραπείας.



# 9

## Εξόρυξη Γνώσης μέσω Μπεϋζιανής Συμπερασματολογίας: Μια Μπεϋζιανή Προσέγγιση του Προβλήματος της Διαλογής

Όπως παρουσιάστηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο, το Μπεϋζιανό δίκτυο δεν επέδειξε την επιθυμητή απόδοση αν και σε σχέση με τις ιατρικές εξετάσεις εμφάνισε υψηλότερο Youden's index και καλύτερη θετική προγνωστική αξία, παρουσίασε σχετικά χαμηλή ευαισθησία (της τάξεως του 81%). Για τον λόγο αυτό διερευνήθηκαν άλλα μοντέλα ταξινόμησης, με αποτέλεσμα την κατασκευή του συστήματος συνόλου τυχαίων δασών. Παρά τη σχετικά περιορισμένη απόδοση, το Μπεϋζιανό δίκτυο αποτελεί ένα μοντέλο με ιδιαίτερη αξία καθώς διαθέτει ορισμένες σημαντικές ιδιότητες. Η ικανότητα της αναπαράστασης γνώσης, της απαγωγικής συλλογιστικής και της εξαγωγής συμπερασμάτων καθιστά τα Μπεϋζιανά δίκτυα ιδιαίτερα χρήσιμα, ειδικά σε προβλήματα όπως αυτό που αντιμετωπίζει η παρούσα διατριβή. Στο παρόν κεφάλαιο επιστρατεύεται το Μπεϋζιανό δίκτυο που αναπτύχθηκε προηγουμένως, προκειμένου να μελετηθεί το πρόβλημα της διαλογής μέσω μιας Μπεϋζιανής προσέγγισης.

## 9.1 Αναπαράσταση Γνώσης Μπεϋζιανού Δικτύου

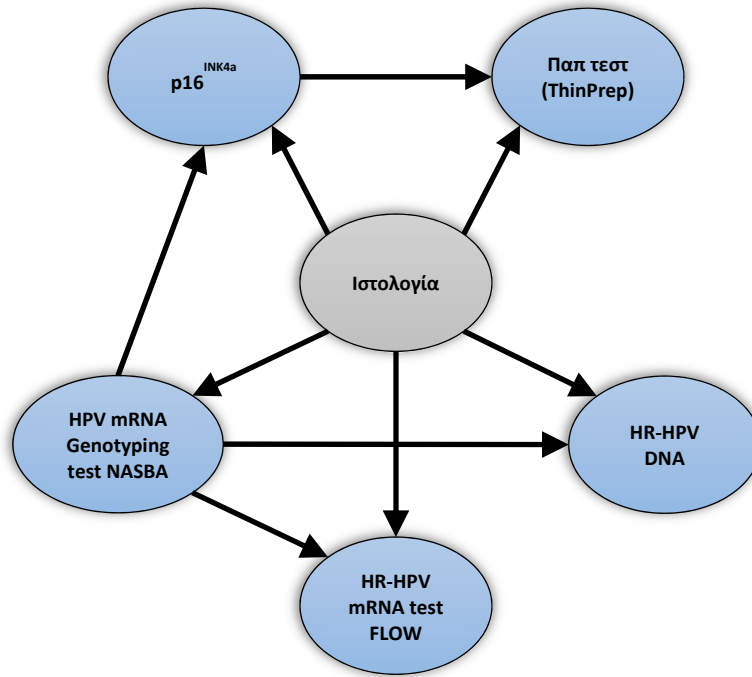
Όπως παρουσιάστηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο, ένα Μπεϋζιανό Δίκτυο θεωρείται μια μέθοδος για την αναπαράσταση γνώσης και την εξαγωγή συμπερασμάτων (Koller & Friedman, 2009; Larrañaga & Moral, 2011). Για περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με τα Μπεϋζιανά δίκτυα, ο αναγνώστης παραπέμπεται στην ενότητα 8.3 του Κεφαλαίου 8 της παρούσας διατριβής.

Όσον αφορά στην ιδιότητα της αναπαράστασης γνώσης, η δομή ενός Μπεϋζιανού δικτύου (γράφος) αναπαριστά τις συσχετίσεις και άμεσες εξαρτήσεις μεταξύ των τυχαίων μεταβλητών. Με τον τρόπο αυτό το δίκτυο αναπαριστά γνώση. Όταν ο γράφος σχεδιάζεται από τον ειδικό του προβλήματος, τότε πρακτικώς ο ειδικός αναπαριστά με τον γράφο τη γνώση που ήδη κατέχει για τις σχέσεις των μεταβλητών. Όταν οι σχέσεις των μεταβλητών δεν είναι πλήρως γνωστές ή δεν υπάρχει διαθέσιμος κάποιος ειδικός για να σχεδιάσει τον γράφο, τότε ο γράφος μπορεί να προκύψει μέσα από τη διαδικασία μάθησης της δομής χρησιμοποιώντας ένα σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης. Στην περίπτωση που για την εκπαίδευση της δομής του δικτύου εφαρμόζονται ευριστικοί (score-based) αλγόριθμοι εκμάθησης δομών, οι εφαρμοζόμενοι αλγόριθμοι ψάχνουν μέσα από τα δεδομένα να βρουν τη δομή η οποία αναπαριστά καλύτερα τις σχέσεις των μεταβλητών. Η διαδικασία αυτή μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την εύρεση σχέσεων μεταξύ των μεταβλητών οι οποίες δεν είναι προηγουμένως γνωστές. Με τον τρόπο ο γράφος ενός δικτύου που έχει προκύψει από διαδικασίες εκμάθησης και βελτιστοποίησης μπορεί να αναπαριστά νέα γνώση για τις σχέσεις και τις εξαρτήσεις των μεταβλητών.

Όσον αφορά στο πρόβλημα το οποίο αντιμετωπίζει η παρούσα διατριβή, στο προηγούμενο κεφάλαιο παρουσιάστηκε ένα Μπεϋζιανό δίκτυο για την εκτίμηση του κινδύνου παρουσίας προκαρκινικών αλλοιώσεων και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (βλ. ενότητα 8.3). Η τοπολογία του δικτύου, η οποία προέκυψε μέσω της εφαρμογής του αλγορίθμου K2, απεικονίζεται στο Σχήμα 8.2. Για πρακτικούς λόγους, ο γράφος παρουσιάζεται ξανά παρακάτω στο Σχήμα 9.1. Από αυτό τον γράφο μπορούν να εξαχθούν διάφορα συμπεράσματα για τις σχέσεις μεταξύ των μεταβλητών. Ορισμένα από αυτά παρουσιάζονται στη συνέχεια.

Όπως παρατηρούμε, η ιστολογία έχει άμεση σύνδεση με όλες τις ιατρικές εξετάσεις, γεγονός που σημαίνει πως όλες οι εξετάσεις έχουν άμεση σχέση με το αποτέλεσμα της ιστολογικής εξέτασης (κάτι το οποίο φυσικά είναι γνωστό). Σύμφωνα με τον γράφο, υπάρχει εξάρτηση μεταξύ του HPV mRNA Genotyping test (NASBA) και των HR-HPV DNA, HR-HPV mRNA test (FLOW) και p16, σχέση η οποία είναι λογική. Ένα θετικό NASBA προϋποθέτει τόσο τη λοίμωξη με κάποιον από τους ιούς υψηλού κινδύνου 16, 18, 31, 33, και 45, όσο και την έκφραση τους στο mRNA.





**Σχήμα 9.1** Μπεϋζιανό Δίκτυο για την εκτίμηση του κινδύνου ύπαρξης προκαρκινικών αλλοιώσεων και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (βλ. ενότητα 8.3)

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η άμεση εξάρτηση που εμφανίζει το p16 με το Παπ τεστ. Το αποτέλεσμα αυτό υποδηλώνει πως ένα θετικό p16 έχει άμεση σχέση με ένα θετικό Παπ τεστ. Τη σχέση αυτή μπορούμε να τη δούμε με διάφορους τρόπους, αυτός όμως που παρουσιάζει το περισσότερο ενδιαφέρον είναι ότι στην περίπτωση που υπάρχει υπερέκφραση της πρωτεΐνης p16, τότε πρέπει η κυτταρολογία να έχει ανιχνεύσει υψηλόβαθμες αλλοιώσεις, επομένως, σύμφωνα με το δίκτυο, η εξέταση p16 μπορεί να λειτουργήσει ως ένας τρόπος ελέγχου της αξιοπιστίας του Παπ τεστ.

Ένα άλλο ενδιαφέρον συμπέρασμα είναι το γεγονός ότι στον γράφο δεν υπάρχει εξάρτηση μεταξύ του Παπ τεστ και των εξετάσεων σχετικά με τον ιό HPV. Αυτό έρχεται να επιβεβαιώσει το (γνωστό) γεγονός πως η λοίμωξη με τον ιό HPV δεν εκφράζει κατ' ανάγκη την ύπαρξη προκαρκινικών αλλοιώσεων ή καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

Πρέπει να τονιστεί πως ο συγκεκριμένος γράφος προέκυψε μέσω της διαδικασίας μάθησης του δικτύου χρησιμοποιώντας τα περιστατικά του συνόλου εκπαίδευσης, επομένως τα συμπεράσματα που εξάγονται από αυτόν εκφράζουν τον πληθυσμό που χρησιμοποιήθηκε (πληθυσμός παραπομπής σε κολποσκόπηση). Στην περίπτωση που ο αλγόριθμος K2 εφαρμοστεί σε δεδομένα διαφορετικού πληθυσμού (π.χ. πληθυσμού screening), τότε πιθανώς να προκύψει διαφορετικός γράφος.

## 9.2 Μελέτη Συνδυαστικών Προσεγγίσεων και Εξαγωγή Βέλτιστων Σχημάτων Διαλογής μέσω Μπεϋζιανής Συμπερασματολογίας

Πέρα από την ιδιότητα της αναπαράστασης γνώσης των Μπεϋζιανών δικτύων, ακόμα πιο σημαντική (ειδικά για το προκείμενο πρόβλημα) είναι η ιδιότητα της Μπεϋζιανής συμπερασματολογίας, δηλαδή της απαγωγικής συλλογιστικής για εξαγωγή συμπερασμάτων (βλ. ενότητα 8.3). Το Μπεϋζιανό δίκτυο, ως ένα πιθανοτικό μοντέλο, μοντελοποιεί πιθανοτικά τον υπό μελέτη πληθυσμό και μέσω του μηχανισμού εξαγωγής συμπερασμάτων έχει τη δυνατότητα να εξάγει πραγματικές εκ των υστέρων πιθανότητες των ιστολογικών κατηγοριών για διάφορα σενάρια συνδυασμού των εξετάσεων. Εκμεταλλευόμενοι την ικανότητα αυτή του δικτύου, στην παρούσα ενότητα προβαίνουμε στην προσομοίωση διαφόρων σύνθετων σεναρίων διαλογής με στόχο την εξαγωγή συμπερασμάτων για τη βέλτιστη διαλογή γυναικών με παθολογική κυτταρολογία ή θετικό HR-HPV DNA test.

Οι μέχρι σήμερα δημοσιευμένες μελέτες σχετικά με το πρόβλημα της διαχείρισης των γυναικών με παθολογικό screening τραχήλου (ASCUS/LSIL κυτταρολογία ή HR-HPV θετικών γυναικών στην περίπτωση HPV-based πληθυσμιακού ελέγχου) περιορίζονται στον υπολογισμό της απόδοσης των διαφόρων επικουρικών τεχνικών για την ανίχνευση CIN2+ βλαβών. Σύμφωνα με τις πλέον πρόσφατες, μεγαλύτερες και εγκυρότερες μελέτες και μετα-αναλύσεις (Arbyn *et al.*, 2013; Cuzick *et al.*, 2008a; Mesher *et al.*, 2013; Szarewski *et al.*, 2008, 2012), σχεδόν το σύνολο των δημοσιευμένων εργασιών σχετικά με το θέμα αυτό εξετάζει την απόδοση κάθε μιας τεχνικής ξεχωριστά προκειμένου να καταλήξει στο ποια τεχνική είναι βέλτιστη για την ανίχνευση CIN2+ αλλοιώσεων σε πληθυσμούς παραπομπής. Οι μεγαλύτερες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι σήμερα σχετικά με το θέμα αυτό (από άποψη πλήθους των τεχνικών που εξετάστηκαν και μεγέθους του υπό μελέτη πληθυσμού) είναι οι μελέτες Predictors της ομάδας του Prof. Jack Cuzick. Στη μελέτη Predictors 1 (Szarewski *et al.*, 2008), η ομάδα δοκίμασε και σύγκρινε την απόδοση (ευαισθησία, ειδικότητα και θετική προγνωστική αξία) επτά διαγνωστικών τεστ (δύο HPV DNA tests, δύο HPV DNA Genotyping tests, δύο HPV mRNA tests και το p16) για την ανίχνευση CIN2+ αλλοιώσεων σε έναν πληθυσμό γυναικών (953) που είχαν παραπεμφθεί για κολποσκόπηση λόγω παθολογικής κυτταρολογίας. Η μελέτη Predictors 2 (Szarewski *et al.*, 2012) είχε τα ίδια χαρακτηριστικά με την Predictors 1 (αξιολόγηση επτά διαφορετικών διαγνωστικών εξετάσεων), με τη διαφορά ότι χρησιμοποιήθηκε μεγαλύτερος πληθυσμός (1099 γυναίκες) και διαφορετικά HPV DNA tests. Στα πλαίσια της μελέτης Predictor 2, η ομάδα δημοσίευσε επιπλέον μια εργασία σχετικά με τη σύγκριση διαφορετικών συνδυαστικών στρατηγικών (Mesher *et al.*, 2013). Το κύριο συμπέρασμα των μελετών αυτών είναι πως τα HPV-based tests παρουσιάζουν μεγάλη ευαισθησία στην ανίχνευση

CIN2+ σε πληθυσμούς παραπομπής και επομένως μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διαλογή περιστατικών με παθολογική κυτταρολογία. Ωστόσο, παρουσιάζουν ταυτόχρονα πολύ χαμηλή ειδικότητα γεγονός που σημαίνει πως η μείωση των παραπομπών που υπεισέρχεται με την εφαρμογή των εξετάσεων αυτών είναι περιορισμένη (20-30%). Αύξηση της ειδικότητας μπορεί να προκύψει από συνδυαστικές στρατηγικές και κυρίως από το συνδυασμό ενός HPV-based test με το p16. Παρά ταύτα, οι μελέτες Predictors καταλήγουν στο συμπέρασμα πως για την αποτελεσματική διαλογή γυναικών με παθολογικά ευρήματα στην κυτταρολογία είναι απαραίτητο η έρευνα να εστιάσει στη δημιουργία δοκιμασιών με αυξημένη ειδικότητα, κρατώντας ωστόσο την υψηλή ευαισθησία που ήδη καταγράφεται. Τέλος, όσον αφορά στη διαλογή HR-HPV θετικών γυναικών στην περίπτωση που το HPV DNA test χρησιμοποιείται ως η βασική εξέταση πληθυσμιακού ελέγχου, ελάχιστες μελέτες έχουν παρουσιαστεί μέχρι σήμερα, με τη σημαντικότερη από αυτές να είναι η μελέτη των Rijkaar *et al.* (2012a). Στη μελέτη αυτή μελετώνται διάφορες στρατηγικές διαλογής με βάση τον τύπο του ιού που έχει ανιχνευθεί.

Παρόμοια εργασία με αυτή των μελετών Predictors 1 και 2, πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια της παρούσας διατριβής. Στο Κεφάλαιο 5 αξιολογήθηκαν και συγκρίθηκαν οι υπό μελέτη διαγνωστικές εξετάσεις και διάφοροι συνδυασμοί αυτών όσον αφορά στην απόδοση τους στην ανίχνευση CIN2+. Τα συμπεράσματα που εξήχθησαν από την εργασία αυτή έρχονται σε συμφωνία με αυτά των μελετών Predictors. Επιπλέον, σε αντίθεση με ότι έχει παρουσιαστεί μέχρι σήμερα στη διεθνή βιβλιογραφία, στο Κεφάλαιο 6 παρουσιάστηκε μια μεθοδολογία για την άμεση συγκριτική κατάταξη των υπό μελέτη ιατρικών τεστ, βιοδεικτών καθώς και άλλων σχετιζόμενων με τον ιό HPV δεικτών, σχετικά με την αποτελεσματικότητα/σημαντικότητα τους στην ανίχνευση CIN2+ και με τη συσχέτιση τους με τις βλάβες αυτές.

Μέχρι στιγμής λοιπόν αυτό το οποίο είναι γνωστό είναι η απόδοση και η αξία διαφόρων μοριακών εξετάσεων και βιοδεικτών, καθώς και ορισμένων συνδυασμών αυτών, ως επικουρικές τεχνικές για την ανίχνευση CIN2+ βλαβών σε πληθυσμούς παραπομπής (διαλογής). Η πληροφορία αυτή ωστόσο καλύπτει εν μέρει το πρόβλημα της βέλτιστης διαχείρισης γυναικών με παθολογικό screening τραχήλου. Αυτό το οποίο δε λέει καμία μελέτη και δεν είναι ακόμα ξεκάθαρο είναι με ποιο τρόπο συσχετίζονται μεταξύ τους τα διάφορα τεστ, δηλαδή σε ποιο βαθμό το κάθε ένα αντισταθμίζει τα λάθη του άλλου και ταυτόχρονα αλλοιώνει τα ορθά αποτελέσματα του. Η πληροφορία αυτή είναι ιδιαίτερος σημαντική προκειμένου να εξαχθούν συμπεράσματα για την πραγματική κλινική αξία των επικουρικών δοκιμασιών στη διαλογή, ειδικά στην περίπτωση που αυτές εμφανίζουν (η κάθε μια ξεχωριστά) παρόμοια απόδοση. Αν και για την κατασκευή της λίστας κατάταξης που παρουσιάστηκε στο Κεφάλαιο 6 λήφθηκε υπόψη η συσχέτιση και η αμοιβαία πληροφορία μεταξύ των μεταβλητών, η σειρά κατάταξης δεν υποδεικνύει εάν και πως αλληλοσυμπληρώνονται οι εξετάσεις μεταξύ τους. Στη μελέτη Predictors 1 (Szarewski *et*

*al.*, 2008) γίνεται μια προσπάθεια να δοθεί η πληροφορία αυτή μέσω της παρουσίας των ασύμφωνων αποτελεσμάτων μεταξύ των διαγνωστικών εξετάσεων. Ωστόσο αυτό το οποίο παρουσιάζεται είναι το ποσοστό (η ποσότητα) της συμφωνίας και ασυμφωνίας μεταξύ των εξετάσεων και όχι ο τρόπος που αυτές αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους. Για κάθε ζεύγος εξετάσεων, υπολογίστηκε ο συντελεστής Κάππα του Cohen (McHugh, 2012), ο οποίος είναι ένα στατιστικό μέτρο για τη μέτρηση του ποσοστού συμφωνίας μεταξύ τους. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως τις περισσότερες των περιπτώσεων δεν υπάρχει καλή συμφωνία μεταξύ των δοκιμασιών ( $\kappa < 0.59$ ). Το αποτέλεσμα αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό διότι εγείρει σοβαρά ερωτήματα για τη διαλογή, όπως παραδείγματος χάριν με ποιον τρόπο αντιμετωπίζετε ένα περιστατικό όταν δύο τεστ με παρόμοια απόδοση βγάλουν αντιφατικά αποτελέσματα. Σύμφωνα με τις μελέτες Predictors, η πιθανότητα να συμβεί το γεγονός αυτό είναι σημαντική, καθώς υπάρχει ασυμφωνία μεταξύ των περισσότερων τεστ. Προκειμένου να αναδειχθεί το ενδεχόμενο αυτό καθώς και η σοβαρότητα του, παρακάτω παρουσιάζονται αντίστοιχα αποτελέσματα για τον πληθυσμό που μελετήθηκε στην παρούσα διατριβή. Για να είναι τα αποτελέσματα πιο ακριβή, χρησιμοποιήθηκε για τους υπολογισμούς μόνο ο πληθυσμός με κυτταρολογία ASCUS+ (475 περιστατικά). Στην άνω δεξιά πλευρά του Πίνακα 9.1 παρουσιάζεται το πλήθος των περιστατικών στα οποία τα τεστ βρέθηκαν σε συμφωνία ή ασυμφωνία, ενώ μέσα σε παρένθεση αναγράφεται το πλήθος αυτών με CIN2+. Στην κάτω αριστερή πλευρά του Πίνακα 9.1 παρουσιάζεται η τιμή του συντελεστή Κάππα του Cohen για κάθε ζεύγος δοκιμασιών. Τα αποτελέσματα έρχονται σε συμφωνία με τα αντίστοιχα αποτελέσματα της μελέτης Predictors 1. Όπως παρατηρούμε, τα HPV DNA-based tests έχουν μεταξύ τους μέτρια συμφωνία ( $\kappa$  από 0.46 έως 0.62), ενώ το p16 έχει χαμηλή συμφωνία με το HR-HPV DNA και το FLOW,  $\kappa = 0.23$  και 0.33 αντίστοιχα (σχετικά με την ερμηνεία της τιμής του  $\kappa$ , ο αναγνώστης παραπέμπεται στην εργασία του McHugh (2012)).

Σύμφωνα με τα ανωτέρω, η πιθανότητα ασύμφωνων αποτελεσμάτων μεταξύ των διαγνωστικών εξετάσεων είναι όχι μόνο υπαρκτή αλλά και μεγάλη. Εντούτοις, σύμφωνα με τις γνώσεις μας, δεν έχει παρουσιαστεί μέχρι σήμερα μελέτη που να διερευνά τις συνέπειες του φαινομένου αυτού. Αν και το φαινόμενο έχει καταγραφεί και ποσοτικοποιηθεί από τις μελέτες Predictors, δεν έχει μελετηθεί η επίδραση του στην απόδοση των εξετάσεων (είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυαστικές προσεγγίσεις). Όπως χαρακτηριστικά αναφέρεται στη μελέτη Predictors 1 (Szarewski *et al.*, 2008), η ασυμφωνία μεταξύ διαφορετικών χαμένων CIN2+ καθιστά τις άμεσες συγκρίσεις ιδιαίτερα πολύπλοκες. Βασιζόμενοι στα παραπάνω, στην παρούσα ενότητα γίνεται μια προσπάθεια μελέτης του φαινομένου αυτού σε βάθος και διερεύνησης της επίδρασης του στην απόδοση των εξετάσεων. Παρατηρώντας με ποιο τρόπο κάθε δοκιμασία ανταποκρίνεται σε αντιφατικά αποτελέσματα των άλλων δοκιμασιών, εξάγονται συμπεράσματα για την αξία της στη διαλογή, καθώς και για την αξία συνδυαστικών προσεγγίσεων. Η εργασία αυτή λαμβάνει χώρα με έναν έμμεσο τρόπο, επιστρατεύοντας το εκπαιδευμένο Μπεϋζιανό δίκτυο και εφαρμόζοντας Μπεϋζιανή συμπερασματολογία για διάφορα σενάρια συνδυασμού των εξετάσεων.

**Πίνακας 9.1** Σύμφωνα και ασύμφωνα αποτελέσματα και συντελεστές συμφωνίας Κάππα του Cohen των μοριακών εξετάσεων και βιοδεικτών, για τα περιστατικά με κυτταρολογία ASCUS+

		HR-HPV DNA		HPV E6/E7 mRNA Genotyping (NASBA)		HR-HPV E6/E7 mRNA (FLOW)		p16	
		Θετικό (+)	Αρνητικό (-)	Θετικό (+)	Αρνητικό (-)	Θετικό (+)	Αρνητικό (-)	Θετικό (+)	Αρνητικό (-)
<b>HR-HPV DNA</b>	Θετικό (+)			167 (119)	130 (24)	202 (136)	95 (7)	114 (88)	183 (55)
	Αρνητικό (-)			7 (4)	171 (11)	31 (12)	147 (3)	19 (4)	159 (11)
<b>HPV E6/E7 mRNA Genotyping (NASBA)</b>	Θετικό (+)	$\kappa = 0.46$				158 (118)	16 (5)	92 (77)	82 (46)
	Αρνητικό (-)					75 (30)	226 (5)	41 (15)	260 (20)
<b>HR-HPV E6/E7 mRNA (FLOW)</b>	Θετικό (+)	$\kappa = 0.47$		$\kappa = 0.62$				104 (88)	129 (60)
	Αρνητικό (-)							29 (4)	213 (6)
<b>p16</b>	Θετικό (+)	$\kappa = 0.23$		$\kappa = 0.41$		$\kappa = 0.33$			
	Αρνητικό (-)								

Σημείωση: Στην άνω δεξιά πλευρά του πίνακα παρουσιάζονται τα περιστατικά του πληθυσμού (σε πλήθος) στα οποία τα τεστ βρέθηκαν σε συμφωνία ή ασυμφωνία, ενώ μέσα σε παρένθεση αναγράφεται το πλήθος αυτών με CIN2+ ιστολογία. Η διαφορά μεταξύ του αριθμού έξω από την παρένθεση και αυτού μέσα στην παρένθεση αντιστοιχεί στο πλήθος των περιστατικών με CIN1- ιστολογία. Στην κάτω αριστερή πλευρά του πίνακα παρουσιάζεται η τιμή του συντελεστή Κάππα του Cohen για κάθε ζεύγος διαγνωστικών εξετάσεων. Ο πληθυσμός που χρησιμοποιήθηκε αφορά τα περιστατικά με κυτταρολογία ASCUS+ (475 περιστατικά).

Παράδειγμα: Ο αριθμός 7(4) που βρίσκεται στο κελί HR-HPV DNA – HPV mRNA Genotyping test (NASBA) υποδηλώνει ότι 7 περιστατικά του πληθυσμού είχαν ταυτόχρονα αρνητικό HR-HPV DNA και θετικό HPV E6/E7 mRNA Genotyping (NASBA). Από αυτά, τα 4 είχαν CIN2+, ενώ τα υπόλοιπα 3 CIN1-.

### 9.2.1 Μεθοδολογία

Αρχικώς, πρέπει να αναφερθούν ορισμένες παρατηρήσεις σχετικά με τα χρησιμοποιούμενα μέτρα απόδοσης. Ως γνωστόν, η ευαισθησία και ειδικότητα περιγράφουν την ακρίβεια μιας εξέτασης. Η ευαισθησία εκφράζει την ικανότητα μιας εξέτασης να ανιχνεύσει σωστά τα άτομα που έχουν πράγματι την ασθένεια (νοσούν), ενώ η ειδικότητα εκφράζει την ικανότητα της εξέτασης να ανιχνεύσει σωστά τα άτομα που δεν έχουν την ασθένεια (δε νοσούν). Με όρους πιθανοτήτων, η ευαισθησία είναι η δεσμευμένη πιθανότητα θετικού αποτελέσματος του τεστ δεδομένου της ύπαρξης ασθένειας, ενώ η ειδικότητα είναι η δεσμευμένη πιθανότητα αρνητικού αποτελέσματος του τεστ δεδομένου απουσίας της ασθένειας. Η θετική και αρνητική προγνωστική αξία εκφράζουν την προγνωστική αξία μιας εξέτασης. Η θετική προγνωστική αξία εκφράζει την πιθανότητα ένα άτομο με θετικό αποτέλεσμα εξέτασης να νοσεί, ενώ η αρνητική προγνωστική αξία εκφράζει την πιθανότητα ένα άτομο με αρνητικό αποτέλεσμα εξέτασης να μη νοσεί. Με όρους πιθανοτήτων, η θετική προγνωστική αξία είναι η δεσμευμένη πιθανότητα ύπαρξης της ασθένειας δεδομένου ενός θετικού αποτελέσματος της εξέτασης, ενώ η αρνητική προγνωστική αξία η δεσμευμένη πιθανότητα απουσίας της ασθένειας δεδομένου αρνητικού αποτελέσματος της εξέτασης. Για πρακτικούς λόγους, χρησιμοποιούνται τα αγγλικά ακρωνύμια της θετικής και αρνητικής προγνωστικής αξίας, δηλαδή PPV (Positive Predictive Value) και NPV (Negative Predictive Value), αντίστοιχα.

Αν και φυσικά η ακρίβεια μιας εξέτασης είναι πολύ σημαντική, στο πρόβλημα της διαλογής έχει μεγάλη σημασία η προβλεπτική αξία της εξέτασης, δηλαδή η θετική και αρνητική προγνωστική αξία. Οι ποσότητες αυτές εκφράζουν πρακτικώς την εμπιστοσύνη που μπορούμε να έχουμε σε ένα τεστ: στην περίπτωση που ένα τεστ με υψηλή θετική προγνωστική αξία βγάλει θετικό αποτέλεσμα τότε υπάρχει σοβαρή πιθανότητα ο ασθενής να νοσεί, επομένως ο κλινικός πρέπει να λάβει σοβαρά υπόψη του το αποτέλεσμα αυτό στη λήψη απόφασης. Όπως αναφέρεται και στη σχετική μετα-ανάλυση των Arbyn *et al.* (Arbyn *et al.*, 2013), η κλινική αξία μιας τεχνικής στη διαλογή απεικονίζεται από τον κίνδυνο να υφίσταται CIN2+ όταν η τεχνική δώσει θετικό ή αρνητικό αποτέλεσμα. Στην περίπτωση θετικού αποτελέσματος ο κίνδυνος εκφράζεται με την PPV, ενώ στην περίπτωση αρνητικού αποτελέσματος ο κίνδυνος εκφράζεται με το συμπλήρωμα της NPV, ήτοι την ποσότητα cNPV ( $cNPV=1-NPV$ ). Μια τεχνική με μεγάλη κλινική αξία για τη διαλογή πρέπει να παρουσιάζει σημαντικά υψηλό PPV, τέτοιο ώστε να δικαιολογείται η παραπομπή σε κολποσκόπηση και η λήψη βιοψιών, ενώ ταυτόχρονα πρέπει να παρουσιάζει σημαντικά χαμηλό cNPV, τέτοιο ώστε να δικαιολογείται η αποδέσμευση και η παραπομπή σε στενή παρακολούθηση.

Επιστρέφοντας στη θεωρία πιθανοτήτων, οι ποσότητες PPV και cNPV εκφράζουν τις εκ των υστέρων πιθανότητες ύπαρξης της νόσου δεδομένου θετικού και αρνητικού αποτελέσματος, αντίστοιχα, και μπορούν να υπολογιστούν με βάση το θεώρημα του Bayes:

$$PPV_T = P(D^+|T^+) = \frac{P(T^+|D^+)P(D^+)}{P(T^+)} = \frac{P(T^+|D^+)P(D^+)}{P(T^+|D^+)P(D^+) + P(T^+|D^-)P(D^-)} \quad (9.1)$$

$$cNPV_T = P(D^+|T^-) = \frac{P(T^-|D^+)P(D^+)}{P(T^-)} = \frac{P(T^-|D^+)P(D^+)}{P(T^-|D^+)P(D^+) + P(T^-|D^-)P(D^-)} \quad (9.2)$$

όπου ο όρος  $D^+$  εκφράζει την ύπαρξη της νόσου, ο όρος  $D^-$  εκφράζει την απουσία της νόσου, ο όρος  $T^+$  εκφράζει θετικό αποτέλεσμα του τεστ  $T$  και ο όρος  $T^-$  εκφράζει αρνητικό αποτέλεσμα του τεστ  $T$ . Η ποσότητα  $P(T^+|D^+)$  αντιστοιχεί στην ευαισθησία του τεστ, η ποσότητα  $P(T^-|D^-)$  στην ειδικότητα του τεστ, η ποσότητα  $P(T^+|D^-)$  είναι η (1-ειδικότητα), η ποσότητα  $P(T^-|D^+)$  είναι η (1-ευαισθησία), ο όρος  $P(D^+)$  είναι ο επιπολασμός της νόσου και ο όρος  $P(D^-)$  αντιστοιχεί στην ποσότητα (1-επιπολασμός).

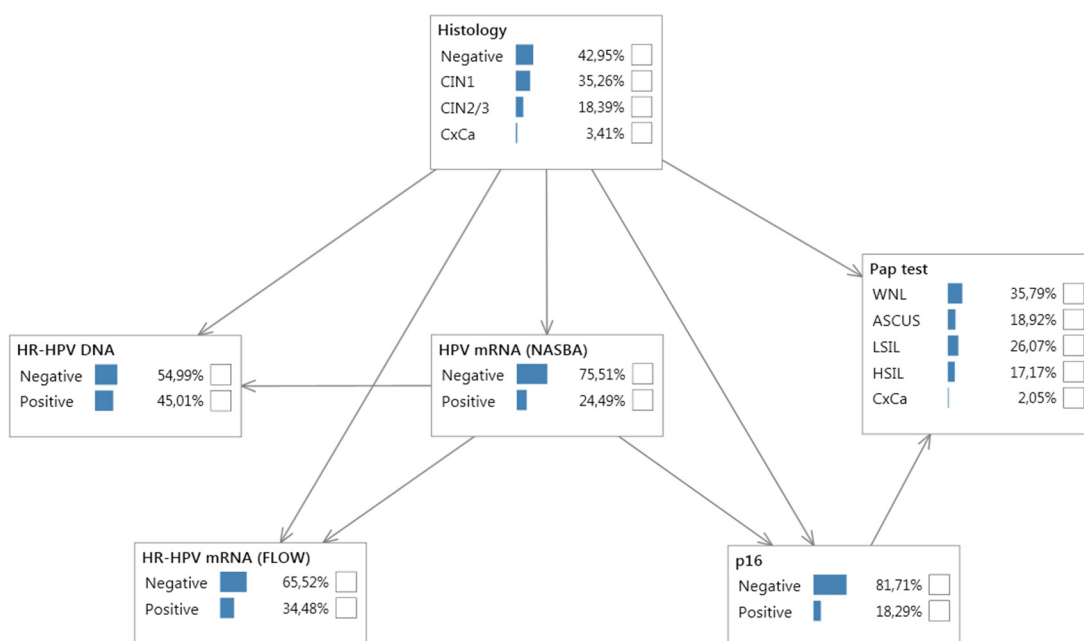
Όπως φαίνεται και ανωτέρω, οι ποσότητες PPV και cNPV ενός τεστ  $T$  εκφράζουν την εκ των υστέρων πιθανότητα της νόσου υπό τη συνθήκη μιας κατάστασης του  $T$ . Ωστόσο, το θεώρημα του Bayes επιτρέπει να υπολογίσουμε την ίδια εκ των υστέρων πιθανότητα ορίζοντας παραπάνω από μια συνθήκες. Έτσι, επιστρατεύοντας τη θεωρία του Bayes, είναι δυνατό να υπολογίσουμε την εκ των υστέρων πιθανότητα της νόσου δεδομένων των αποτελεσμάτων παραπάνω του ενός τεστ. Υπό το πρίσμα αυτό, ορίζεται η υπό συνθήκη (ή αλλιώς δεσμευμένη) PPV (και αντίστοιχα cNPV) ενός τεστ, η οποία εκφράζει την PPV (και αντίστοιχα την cNPV) ενός τεστ υπό τη συνθήκη του αποτελέσματος ενός άλλου τεστ. Για παράδειγμα, στο προκείμενο πρόβλημα, τέτοια ποσότητα είναι η PPV του HPV DNA test για τη διαλογή περιστατικών με ASCUS κυτταρολογία, η οποία είναι η υπό συνθήκη PPV του τεστ δεδομένου κυτταρολογίας ASCUS.

Με βάση τα ανωτέρω, μπορούμε να υπολογίσουμε τις δεσμευμένες PPV και cNPV διαφόρων συνδυασμών των εξετάσεων και επομένως να εξάγουμε συμπεράσματα για το πόσο καλά ή όχι οι διάφορες εξετάσεις συνδυάζονται μεταξύ τους. Ο υπολογισμός των πιθανοτήτων αυτών μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε εφαρμόζοντας το θεώρημά του Bayes (εξισώσεις 9.1 και 9.2), είτε χρησιμοποιώντας το Μπεϋζιανό δίκτυο το οποίο κατασκευάστηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο. Ωστόσο, ο υπολογισμός των εξισώσεων 9.1 και 9.2 για πολλούς και σύνθετους συνδυασμούς δεν είναι εύκολος, αφετέρου το θεώρημα του Bayes δεν λαμβάνει υπόψη του τυχόν εξαρτήσεις που υπάρχουν μεταξύ των μεταβλητών και οι οποίες μπορεί να επηρεάζουν τα αποτελέσματα. Από την άλλη πλευρά, το Μπεϋζιανό δίκτυο μοντελοποιεί πιθανοτικά τον υπό μελέτη πληθυσμό (μέσω της διαδικασίας μάθησης), λαμβάνοντας ταυτόχρονα υπόψη και τις εξαρτήσεις μεταξύ των μεταβλητών, ενώ μέσω του μηχανισμού εξαγωγής συμπερασμάτων μπορεί να εξάγει απευθείας τις εκ των υστέρων πιθανότητες των ιστολογικών κατηγοριών για οποιοδήποτε σενάριο συνδυασμού των εξετάσεων. Χρησιμοποιώντας λοιπόν το δίκτυο ως ένα πιθανοτικό μοντέλο του υπό μελέτη

πληθυσμού, μπορούμε να προσομοιώσουμε διάφορα σύνθετα σενάρια διαλογής και να υπολογίσουμε για αυτά τις εκ των υστέρων πιθανότητες των ιστολογικών κατηγοριών.

Πρέπει να σημειωθεί στο σημείο αυτό πως οι ποσότητες PPV και cNPV εξαρτώνται από τον επιπολασμό της νόσου στον υπό μελέτη πληθυσμό (όπως φαίνεται και από τις εξισώσεις 9.1 και 9.2). Σχετικά με το θέμα αυτό, τονίζεται, όπως αναλύθηκε στο Κεφάλαιο 5, πως ο υπό μελέτη πληθυσμός αποτελεί αντιπροσωπευτικό δείγμα ενός πληθυσμού παραπομπής σε κολποσκόπηση, επομένως και το Μπεϋζιανό δίκτυο με τη σειρά του αποτελεί ένα αντιπροσωπευτικό πιθανοτικό μοντέλο πληθυσμού παραπομπής (διαλογής).

Στην Εικόνα 9.1 απεικονίζεται το εκπαιδευμένο Μπεϋζιανό δίκτυο με τις περιθώριες κατανομές πιθανοτήτων των μεταβλητών, όπως αυτές προκύπτουν από τη μοντελοποίηση του υπό μελέτη πληθυσμού. Οι απεικονιζόμενες ποσότητες αντιστοιχούν στις κατανομές της ιστολογίας και των διαγνωστικών εξετάσεων του υπό μελέτη πληθυσμού.



**Εικόνα 9.1** Απεικόνιση των περιθώριων κατανομών πιθανοτήτων των μεταβλητών του Μπεϋζιανού δικτύου (περιθώριες κατανομές υπό μελέτη πληθυσμού)

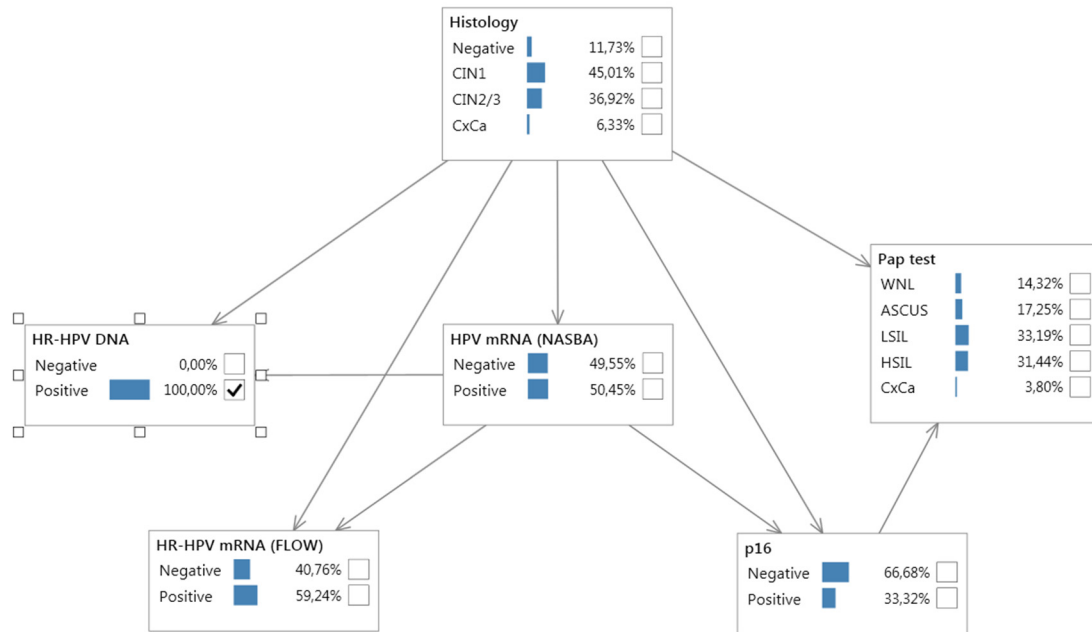
Το δίκτυο έχει τη δυνατότητα να εξάγει τις κατανομές μη παρατηρούμενων μεταβλητών δεδομένων ορισμένων παρατηρούμενων μεταβλητών. Για παράδειγμα, στην Εικόνα 9.2 απεικονίζονται οι κατανομές της ιστολογίας και των υπολοίπων μη παρατηρούμενων εξετάσεων, δεδομένου ενός θετικού HR-HPV DNA, ενώ στην Εικόνα 9.3 απεικονίζονται οι πιθανότητες δεδομένου ενός αρνητικού HR-HPV DNA. Στην πρώτη περίπτωση, η συνολική πιθανότητα για CIN2+:  $P(\text{CIN2/3} \mid \text{HR-HPV DNA}+) + P(\text{CxCa} \mid \text{HR-HPV DNA}+) = 43.3\%$  αντιστοιχεί στην PPV της εξέτασης, ενώ στη δεύτερη περίπτωση η συνολική πιθανότητα για CIN2+:  $P(\text{CIN2/3} \mid \text{HR-HPV DNA}-) + P(\text{CxCa} \mid \text{HR-HPV DNA}-) = 4.2\%$  αντιστοιχεί στην cNPV της εξέτασης για την ανίχνευση CIN2+ αλλοιώσεων (όπως ακριβώς υπολογίσθηκαν



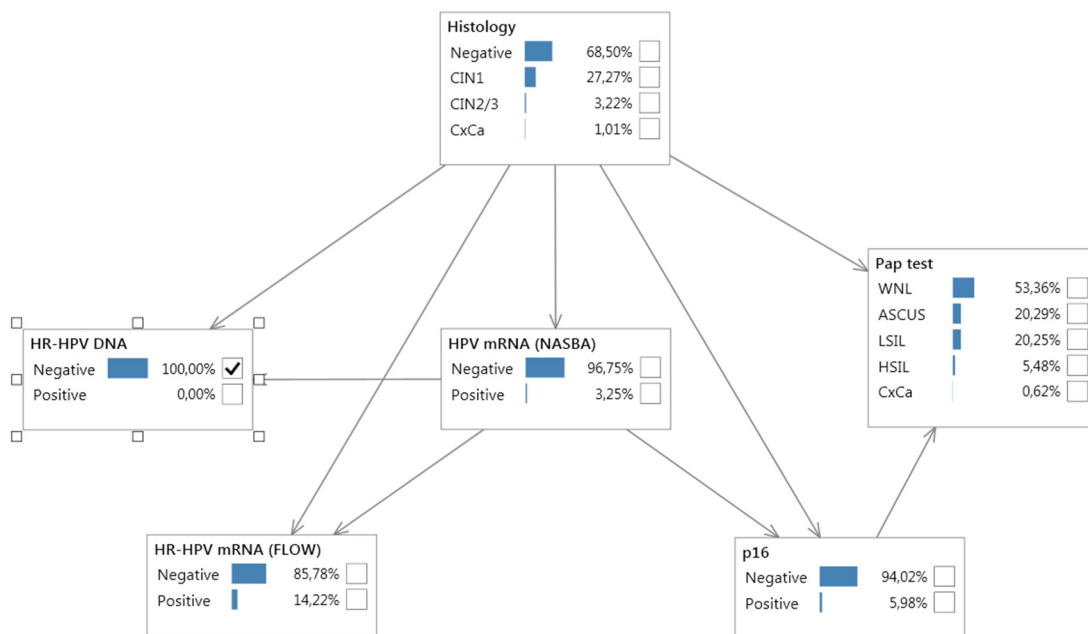
και παρουσιάστηκαν στο Κεφάλαιο 5 (βλ. Πίνακα 5.5)). Πέραν την πληροφoρίας αυτής (η οποία είναι ήδη γνωστή από το Κεφάλαιο 5), στις Εικόνες 9.2 και 9.3 απεικονίζονται επιπροσθέτως οι κατανομές της κυτταρολογίας και των υπολοίπων εξετάσεων δεδομένου ενός θετικού ή αρνητικού HR-HPV DNA, δηλαδή οι κατανομές των εξετάσεων στους πληθυσμούς θετικών και αρνητικών HR-HPV DNA, αντίστοιχα. Οι κατανομές αυτές είναι χρήσιμες καθώς παρουσιάζουν τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού, για τον λόγο αυτό στο Παράρτημα Γ παρουσιάζονται αντίστοιχες εικόνες για όλες τις εξετάσεις.

Από την ενδελεχή μελέτη των κατανομών αυτών διαπιστώθηκε πως η παρατήρηση μιας μόνο εξέτασης δεν είναι αρκετή για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων σχετικά με την απόδοση της, καθώς όταν παρατηρηθούν ταυτόχρονα και άλλες μεταβλητές του γράφου προκύπτουν διαφορετικές κατανομές πιθανοτήτων. Για παράδειγμα, όπως μπορεί να παρατηρηθεί στην Εικόνα 9.4, οι εκ των υστέρων πιθανότητες των ιστολογικών κατηγοριών δεδομένου ενός θετικού HR-HPV DNA μεταβάλλονται εάν ταυτόχρονα παρατηρηθεί αρνητικό HR-HPV mRNA. Μάλιστα, στη συγκεκριμένη περίπτωση, η μεταβολή αυτή είναι πάρα πολύ μεγάλη όσον αφορά στο ζητούμενο, δηλαδή την ανίχνευση CIN2+. Στο παράδειγμα αυτό, η συνολική πιθανότητα για CIN2+:  $P(\text{CIN2/3}) + P(\text{CxCa}) = 6.56\%$  εκφράζει ταυτόχρονα τη δεσμευμένη PPV του HR-HPV DNA δεδομένου αρνητικού HR-HPV mRNA και τη δεσμευμένη cNPV του HR-HPV mRNA δεδομένου θετικού HR-HPV DNA. Παρατηρώντας την PPV του HR-HPV DNA, αυτή μειώνεται από το 43.3%, όταν το τεστ παρατηρηθεί μόνο του, στο 6.56%, όταν το τεστ παρατηρηθεί σε συνδυασμό με ένα αρνητικό HR-HPV mRNA. Το αποτέλεσμα αυτό μπορεί να οδηγήσει σε διάφορα συμπεράσματα, όπως παραδείγματος χάριν ότι η PPV του HR-HPV DNA παρουσιάζει σημαντική αστάθεια και εξαρτάται σημαντικά από τις παρατηρήσεις των υπολοίπων εξετάσεων. Από την άλλη πλευρά, η cNPV του HR-HPV mRNA αυξάνεται από το 2.3%, όταν το τεστ παρατηρηθεί μόνο του (βλ. Πίνακα 5.5,  $\text{cNPV} = 1 - \text{NPV}$ ), στο 6.56%, όταν το τεστ παρατηρηθεί σε συνδυασμό με ένα θετικό HR-HPV DNA, αποτέλεσμα το οποίο οδηγεί στο συμπέρασμα ότι το HR-HPV mRNA διαθέτει αρκετά σταθερή NPV, η οποία δεν εξαρτάται από το αποτέλεσμα του HR-HPV DNA.

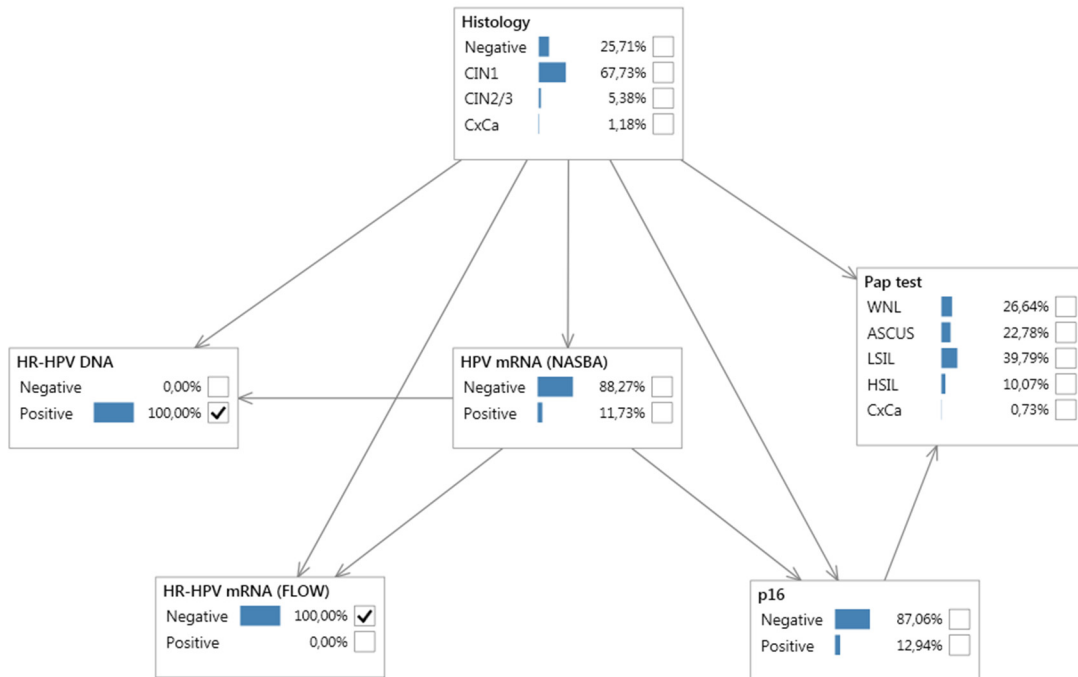
Όπως γίνεται αντιληπτό, τέτοιου είδους παρατηρήσεις μπορούν να οδηγήσουν σε χρήσιμα συμπεράσματα σχετικά με την αξία και τη δυναμική των εξετάσεων. Για τον λόγο αυτό υλοποιήθηκαν διάφορα σενάρια και για κάθε ένα από αυτά υπολογίστηκαν οι εκ των υστέρων πιθανότητες των ιστολογικών κατηγοριών. Σε κάθε σενάριο, η συνολική πιθανότητα για CIN2+ εκφράζει ταυτόχρονα τη δεσμευμένη PPV ενός τεστ στην περίπτωση θετικού αποτελέσματος αυτού και τη δεσμευμένη cNPV στην περίπτωση αρνητικού. Οι ποσότητες αυτές αντικατοπτρίζουν την απόδοση κάθε τεστ κάτω από διαφορετικές συνθήκες. Επομένως, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση της κλινικής αξίας και δυναμικής κάθε δοκιμασίας στη διαλογή, καθώς και για να αντιληφθούμε καλύτερα με ποιον τρόπο αλληλοσυμπληρώνονται μεταξύ τους και ποιοι συνδυασμοί οδηγούν στο βέλτιστο αποτέλεσμα.



**Εικόνα 9.2** Απεικόνιση των κατανομών των μεταβλητών του Μπεϋζιανού δικτύου δεδομένου θετικού HR-HPV DNA (κατανομές πληθυσμού θετικού HR-HPV DNA)



**Εικόνα 9.3** Απεικόνιση των κατανομών των μεταβλητών του Μπεϋζιανού δικτύου δεδομένου αρνητικού HR-HPV DNA (κατανομές πληθυσμού αρνητικού HR-HPV DNA)



**Εικόνα 9.4** Απεικόνιση των κατανομών των μεταβλητών του Μπεϋζιανού δικτύου δεδομένων θετικού HR-HPV DNA και ταυτόχρονα αρνητικού HR-HPV mRNA (FLOW)

### 9.2.2 Αποτελέσματα

Τα σημαντικότερα αποτελέσματα της εργασίας αυτής παρουσιάζονται στους παρακάτω πίνακες. Οι Πίνακες 9.2, 9.3 και 9.4 αφορούν σενάρια για τη διαχείριση περιστατικών με ASCUS, LSIL και HSIL κυτταρολογία αντίστοιχα, ενώ ο Πίνακας 9.5 αφορά στη διαχείριση των περιστατικών με υψηλού κινδύνου ιό HPV στην περίπτωση HPV-based πληθυσμιακού ελέγχου. Για κάθε ένα σενάριο δίδονται οι εκ των υστέρων πιθανότητες των ιστολογικών κατηγοριών, όπως αυτές προέκυψαν από το Μπεϋζιανό δίκτυο. Όπως αναφέρθηκε και στο Κεφάλαιο 8, οι πιθανότητες αυτές εκφράζουν εκτιμήσεις κινδύνου. Από πλευράς των διαγνωστικών εξετάσεων, παρατηρώντας μόνο τα ποσοστά για CIN2+, στην περίπτωση θετικού αποτελέσματος του τεστ η συνολική πιθανότητα για CIN2+ εκφράζει την PPV του, ενώ στην περίπτωση αρνητικού αποτελέσματος η συνολική πιθανότητα για CIN2+ εκφράζει την cNPV του. Τέλος, όπως και στην προηγούμενη ενότητα, έτσι και εδώ τονίζεται πως τα αποτελέσματα αυτά προκύπτουν από τον υπό μελέτη πληθυσμό, επομένως ανταποκρίνονται σε αντίστοιχο πληθυσμό (πληθυσμό παραπομπής).

**Πίνακας 9.2** Εκ των υστέρων πιθανότητες των ιστολογικών κατηγοριών εξαγόμενες από το Μπεϋζιανό δίκτυο για διάφορα σενάρια διαλογής των ASCUS

Σενάριο	Αποτελέσματα Δοκιμασιών					Εκ των υστέρων πιθανότητες (%)			
	Παπ τεστ	HR-HPV DNA	HPV mRNA NASBA	HR-HPV mRNA FLOW	p16	Αρνητική Ιστολογία	CIN1	CIN2/3	CxCa
1	ASCUS	Αρνητικό	-	-	-	64.1	34.2	1.5	0.2
2	ASCUS	-	Αρνητικό	-	-	51.1	46.1	2.5	0.3
3	ASCUS	-	-	Αρνητικό	-	55.7	43.3	0.9	0.1
4	ASCUS	-	-	-	Αρνητικό	48.7	46.5	4.4	0.4
5	ASCUS	Θετικό	-	-	-	12.7	65.5	20.3	1.5
6	ASCUS	-	Θετικό	-	-	4.6	51.7	40.7	3.0
7	ASCUS	-	-	Θετικό	-	8.9	57.0	31.6	2.5
8	ASCUS	-	-	-	Θετικό	4.2	50.9	41.7	3.2
9	ASCUS	Αρνητικό	Θετικό	-	-	7.8	79.1	11.4	1.7
10	ASCUS	Αρνητικό	-	Θετικό	-	23.5	65.5	9.7	1.3
11	ASCUS	Αρνητικό	-	-	Θετικό	9.0	76.4	12.5	2.1
12	ASCUS	Θετικό	Αρνητικό	-	-	17.5	75.3	6.7	0.5
13	ASCUS	Θετικό	-	Αρνητικό	-	21.5	76.0	2.3	0.2
14	ASCUS	Θετικό	-	-	Αρνητικό	15.9	72.6	10.6	0.9
15	ASCUS	-	-	Αρνητικό	Θετικό	8.7	83.6	6.9	0.8
16	ASCUS	-	-	Θετικό	Αρνητικό	12.0	67.8	18.6	1.6
17	ASCUS	Θετικό	Θετικό	-	-	4.2	48.6	44.0	3.2
18	ASCUS	Θετικό	-	Θετικό	-	2.9	53.6	40.5	3.0
19	ASCUS	Θετικό	-	-	Θετικό	2.6	42.6	51.3	3.5
20	ASCUS	Θετικό	-	Θετικό	Αρνητικό	3.7	68.7	25.5	2.1
21	ASCUS	Θετικό	-	Θετικό	Θετικό	1.6	28.4	65.6	4.4
22	ASCUS	Θετικό	Θετικό	-	Θετικό	1.3	28.3	66.0	4.4

**Πίνακας 9.3** Εκ των υστέρων πιθανότητες των ιστολογικών κατηγοριών εξαγόμενες από το Μπεϋζιανό δίκτυο για διάφορα σενάρια διαλογής των LSIL

Σεν άριο	Αποτελέσματα Δοκιμασιών					Εκ των υστέρων πιθανότητες (%)			
	Παπ τεστ	HR-HPV DNA	HPV mRNA NASBA	HR-HPV mRNA FLOW	p16	Αρνητική Ιστολογία	CIN1	CIN2/3	CxCa
1	LSIL	Αρνητικό	-	-	-	23.3	73.1	3.2	0.4
2	LSIL	-	Αρνητικό	-	-	15.2	80.2	4.2	0.4
3	LSIL	-	-	Αρνητικό	-	17.8	80.6	1.5	0.1
4	LSIL	-	-	-	Αρνητικό	14.0	78.2	7.2	0.6
5	LSIL	Θετικό	-	-	-	2.5	73.8	22.1	1.6
6	LSIL	-	Θετικό	-	-	0.8	54.8	41.5	2.9
7	LSIL	-	-	Θετικό	-	1.7	62.5	33.3	2.5
8	LSIL	-	-	-	Θετικό	0.8	53.7	42.4	3.1
9	LSIL	Αρνητικό	Θετικό	-	-	1.4	85.1	11.8	1.7
10	LSIL	Αρνητικό	-	Θετικό	-	5.1	81.8	11.6	1.5
11	LSIL	Αρνητικό	-	-	Θετικό	1.7	83.1	13.1	2.1
12	LSIL	Θετικό	Αρνητικό	-	-	3.6	88.4	7.3	0.7
13	LSIL	Θετικό	-	Αρνητικό	-	4.5	92.6	2.7	0.2
14	LSIL	Θετικό	-	-	Αρνητικό	3.1	84.1	11.9	0.9
15	LSIL	-	-	Αρνητικό	Θετικό	1.6	90.4	7.2	0.8
16	LSIL	-	-	Θετικό	Αρνητικό	2.3	76.0	20.1	1.6
17	LSIL	Θετικό	Θετικό	-	-	0.8	51.3	44.9	3.0
18	LSIL	Θετικό	-	Θετικό	-	0.6	55.9	40.7	2.8
19	LSIL	Θετικό	-	-	Θετικό	0.5	44.4	51.7	3.4
20	LSIL	Θετικό	-	Θετικό	Αρνητικό	0.7	71.7	25.6	2.0
21	LSIL	Θετικό	-	Θετικό	Θετικό	0.3	29.6	65.9	4.2
22	LSIL	Θετικό	Θετικό	-	Θετικό	0.3	29.9	65.6	4.2

**Πίνακας 9.4** Εκ των υστέρων πιθανότητες των ιστολογικών κατηγοριών εξαγόμενες από το Μπεϋζιανό δίκτυο για διάφορα σενάρια με HSIL κυτταρολογία

Σεν άριο	Αποτελέσματα Δοκιμασιών					Εκ των υστέρων πιθανότητες (%)			
	Παπ τεστ	HR-HPV DNA	HPV mRNA NASBA	HR-HPV mRNA FLOW	p16	Αρνητική Ιστολογία	CIN1	CIN2/3	CxCa
1	HSIL	Αρνητικό	-	-	-	18.5	39.2	37.5	4.8
2	HSIL	-	Αρνητικό	-	-	10.9	39.2	45.5	4.4
3	HSIL	-	-	Αρνητικό	-	18.1	55.9	23.7	2.3
4	HSIL	-	-	-	Αρνητικό	7.6	29.0	58.6	4.8
5	HSIL	Θετικό	-	-	-	0.6	12.3	81.4	5.7
6	HSIL	-	Θετικό	-	-	0.1	5.3	88.4	6.2
7	HSIL	-	-	Θετικό	-	0.3	7.3	86.0	6.4
8	HSIL	-	-	-	Θετικό	0.1	5.0	88.5	6.4
9	HSIL	Αρνητικό	Θετικό	-	-	0.5	24.1	69.8	5.6
10	HSIL	Αρνητικό	-	Θετικό	-	1.9	25.0	67.7	5.4
11	HSIL	Αρνητικό	-	-	Θετικό	0.6	20.7	72.7	6.0
12	HSIL	Αρνητικό	Αρνητικό	-	-	21.2	41.7	33.0	4.1
13	HSIL	Αρνητικό	-	Αρνητικό	-	33.6	55.3	9.9	1.2
14	HSIL	Αρνητικό	-	-	Αρνητικό	24.4	45.7	27.1	2.8
15	HSIL	-	-	Αρνητικό	Θετικό	0.9	33.7	59.2	6.2
16	HSIL	-	-	Αρνητικό	Αρνητικό	22.5	61.6	14.7	1.2
17	HSIL	Θετικό	Αρνητικό	-	-	2.2	37.1	56.1	4.6
18	HSIL	Θετικό	-	Αρνητικό	-	4.0	56.4	36.3	3.3
19	HSIL	Θετικό	-	-	Αρνητικό	1.2	22.7	70.6	5.5
20	HSIL	Θετικό	Αρνητικό	Αρνητικό	-	5.1	70.3	22.9	1.7
21	HSIL	Θετικό	-	Αρνητικό	Αρνητικό	5.5	68.7	23.8	2.0
22	HSIL	Θετικό	Αρνητικό	-	Αρνητικό	3.1	46.5	47.6	2.8

**Πίνακας 9.5** Εκ των υστέρων πιθανότητες για CIN1- και CIN2+ εξαγόμενες από το Μπεϋζιανό δίκτυο για διάφορα σενάρια διαλογής των HR-HPV DNA+ (στην περίπτωση που δεν υπάρχει διαθέσιμη η κυτταρολογία)

Σενάριο	Αποτελέσματα Δοκιμασιών					Εκ των υστέρων πιθανότητες (%)	
	Παπ τεστ	HR-HPV DNA	HPV mRNA NASBA	HR-HPV mRNA FLOW	p16	CIN1-	CIN2+
1	-	Θετικό	-	-	-	56.7	43.3
2	-	Θετικό	Αρνητικό	-	-	82.7	17.3
3	-	Θετικό	-	Αρνητικό	-	93.4	6.6
4	-	Θετικό	-	-	Αρνητικό	73.6	26.4
5	-	Θετικό	Θετικό	-	-	21.3	78.7
6	-	Θετικό	-	Θετικό	-	28.0	72.0
7	-	Θετικό	-	-	Θετικό	20.6	79.4

Στους Πίνακες 9.2 έως και 9.4 που αφορούν στη διαλογή των ASCUS+, οι συνδυαστικές προσεγγίσεις που παρουσιάζονται αφορούν είτε τον συνδυασμό του HR-HPV DNA με κάποιες από τις υπόλοιπες επικουρικές εξετάσεις, είτε τον συνδυασμό του HR-HPV mRNA με το p16. Όσον αφορά στην πρώτη επιλογή, παρουσιάζονται οι συνδυασμοί αυτοί διότι σήμερα το HPV DNA test θεωρείται βασική διαγνωστική εξέταση για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και αποτελεί την πρώτη επιλογή για τη διαλογή περιστατικών, επομένως τέτοιου είδους συνδυασμοί θεωρούνται περισσότερο λογικοί στην κλινική πράξη. Όσον αφορά στη δεύτερη επιλογή, παρουσιάζονται οι συνδυασμοί αυτοί διότι αντιστοιχούν στο συνδυασμό της εξέτασης με τη μεγαλύτερη NPV (HR-HPV mRNA FLOW) με αυτή με τη μεγαλύτερη PPV (p16). Ωστόσο, πρέπει να αναφερθεί ότι υλοποιήθηκαν και μελετήθηκαν σχεδόν όλοι οι δυνατοί συνδυασμοί μεταξύ των εξετάσεων. Τα συμπεράσματα που προέκυψαν από την εργασία αυτή σχετικά με τις συνδυαστικές προσεγγίσεις και τη βέλτιστη διαλογή και διαχείριση περιστατικών με παθολογική κυτταρολογία ή θετικό HR-HPV DNA παρουσιάζονται ακολούθως.

### 9.2.3 Διαχείριση των ASCUS και LSIL

Παρατηρώντας τους Πίνακες 9.2 και 9.3 διαπιστώνουμε πως οι δοκιμασίες παρουσιάζουν παρόμοιες κατανομές πιθανοτήτων τόσο στα σενάρια που αφορούν στη διαλογή των ASCUS όσο και στα σενάρια που αφορούν στη διαλογή των LSIL. Για τον λόγο αυτό, τα συμπεράσματα που παρουσιάζονται στην ενότητα αυτή αφορούν και στις δύο αυτές περιπτώσεις, δηλαδή τη διαχείριση των ASCUS/LSIL.

Στην περίπτωση που υπάρχει διαθέσιμη μια μόνο επικουρική εξέταση (σενάρια 1-8, Πίνακες 9.2 και 9.3), ένα αρνητικό αποτέλεσμα οδηγεί σε χαμηλή πιθανότητα για CIN2+, ή διαφορετικά, η κάθε μια εξέταση ξεχωριστά παρουσιάζει πολύ χαμηλό cNPV. Το μικρότερο cNPV το παρουσιάζει σε κάθε περίπτωση το HR-HPV mRNA (FLOW).

Ωστόσο, στην περίπτωση που πραγματοποιηθούν δύο επικουρικές εξετάσεις και προκύψουν ασύμφωνα αποτελέσματα, ήτοι η μια έχει θετικό αποτέλεσμα και η άλλη αρνητικό (σενάρια 9-16, Πίνακες 9.2 και 9.3), η πιθανότητα για CIN2/3 αυξάνεται σημαντικά στις περισσότερες των περιπτώσεων. Παρά ταύτα, οφείλουμε να παρατηρήσουμε ότι η πιθανότητα αυτή παραμένει στις περισσότερες των περιπτώσεων σε επίπεδα κάτω του 15%. Συγκρίνοντας τα σενάρια 1-4 με τα σενάρια 9-16 των Πινάκων 9.2 και 9.3, καταλήγουμε στις εξής διαπιστώσεις όσον αφορά στην cNPV των δοκιμασιών:

- Η αρχική (όταν αυτό παρατηρείται μόνο του) cNPV=1.7% του HR-HPV DNA τεστ στη διαλογή των ASCUS, εκτοξεύεται στο 12.9% (κατά μέσο όρο) όταν προκύψει θετικό αποτέλεσμα σε κάποια άλλη εξέταση. Αντίστοιχα, για τα LSIL η αρχική τιμή 3.6% αυξάνεται στο 13.9%. Επομένως, θα μπορούσαμε να συμπεράνουμε ότι η αρχική, πολύ χαμηλή, cNPV του τεστ είναι πλασματική.



- Παρόμοια αποτελέσματα με αυτά του HR-HPV DNA, παρατηρούνται για την cNPV του HPV mRNA NASBA test.
- Όσον αφορά στο p16, γνωρίζουμε εξ αρχής ότι παρουσιάζει τη χειρότερη NPV. Παρατηρούμε ωστόσο ότι όταν ένα αρνητικό p16 συνδυαστεί με ένα θετικό αποτέλεσμα μιας εκ των υπολοίπων εξετάσεων, τότε η cNPV αυξάνεται σε πολύ μεγάλο βαθμό (στο σενάριο 16 ξεπερνά το 20%). Επομένως, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι ένα αρνητικό p16 δεν παρέχει υψηλή εμπιστοσύνη και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένα ασφαλές αποτέλεσμα για τη μη παραπομπή.
- Την καλύτερη (και πιο σταθερή) cNPV, σε κάθε περίπτωση, την παρουσιάζει το HR-HPV mRNA (FLOW). Όταν ένα αρνητικό HR-HPV mRNA (FLOW) συνδυαστεί με ένα θετικό HR-HPV DNA, τότε η cNPV για CIN2+ αυξάνεται από το 1% στο 2.5% στην περίπτωση της διαλογής των ASCUS, και από το 1.6% στο 2.9% για τα LSIL, παραμένει δηλαδή σε πολύ χαμηλά επίπεδα. Ακόμα και στην περίπτωση που ένα αρνητικό HR-HPV mRNA (FLOW) συνδυαστεί με ένα θετικό p16 (το οποίο παρουσιάζει την καλύτερη PPV), η cNPV για CIN2+ παραμένει χαμηλά (στο 7.7% για τα ASCUS και στο 8% για τα LSIL).

Σημειώνεται τέλος ότι η ύπαρξη δύο ταυτόχρονα αρνητικών αποτελεσμάτων οδηγεί σε σχεδόν μηδενική πιθανότητα για CIN2+ (και για τον λόγο αυτό δεν παρουσιάζονται σχετικά αποτελέσματα).

Όσον αφορά στην PPV των εξετάσεων, όταν αυτές παρατηρηθούν μεμονωμένα, η ύπαρξη ενός θετικού αποτελέσματος οδηγεί σε πιθανότητα άνω του 20% για ύπαρξη CIN2+, με την απόδοση ωστόσο των διαφόρων τεστ να διαφέρει σημαντικά. Την καλύτερη απόδοση τόσο για τη διαλογή των ASCUS (Πίνακας 9.2) όσο και για τη διαλογή των LSIL (Πίνακας 9.3) εμφανίζουν το p16 και το HPV mRNA (NASBA), με ιδιαίτερα υψηλές PPV, της τάξης του 44-45% (σενάρια 6 και 8). Τα αποτελέσματα αυτά θα μπορούσαν να οδηγήσουν στο συμπέρασμα πως ένα θετικό p16 ή ένα θετικό HPV mRNA (NASBA) αρκούν για να αιτιολογήσουν την παραπομπή ενός ASCUS/LSIL. Ωστόσο, οι τιμές αυτές μεταβάλλονται δραματικά εάν ταυτόχρονα παρατηρηθεί αρνητικό αποτέλεσμα σε κάποια άλλη εξέταση. Είναι χαρακτηριστικό πως ένα αρνητικό HR-HPV DNA έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της (υψηλής) PPV των p16 και HPV mRNA (NASBA) από το 44% στο 13-14% για τα ASCUS και από το 45% στο 14-15% για τα LSIL (σενάρια 9 και 11). Ακόμα χειρότερα, ένα αρνητικό HR-HPV mRNA (FLOW) έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της PPV για CIN2+ του p16 (που είναι η υψηλότερη), από το 44.9% στο 7.7% στην περίπτωση διαλογής ASCUS και από το 45.5% στο 8% στην περίπτωση διαλογής LSIL (σενάρια 8 και 15). Τα αποτελέσματα αυτά εγείρουν σοβαρά ερωτήματα για το κατά πόσο ένα θετικό αποτέλεσμα μιας μόνο επικουρικής εξέτασης με υψηλή PPV αρκεί από μόνο του να αιτιολογήσει την παραπομπή σε κολποσκόπηση και τη λήψη βιοψιών σε περιστατικά με κυτταρολογία ASCUS ή LSIL. Όπως παρατηρούμε από τους Πίνακες 9.2 και 9.3, η μοναδική περίπτωση στην οποία

υφίσταται σημαντική πιθανότητα (υπόνοια) για CIN2+, επομένως επιβάλλεται η παραπομπή, είναι μόνο όταν συνυπάρχουν δύο θετικά αποτελέσματα των επικουρικών δοκιμασιών.

### **Προτεινόμενο Σχήμα για τη Βέλτιστη Διαχείριση των ASCUS/LSIL**

Γίνεται σαφές από τα ανωτέρω πως οι στρατηγικές διαλογής των ASCUS και LSIL που βασίζονται σε μια μόνο επικουρική εξέταση δεν είναι αποτελούν βέλτιστες λύσεις. Ένα πιο σύνθετο σχήμα διαλογής πρέπει να ακολουθηθεί προκειμένου να εξασφαλιστεί η ύπαρξη ή μη του κινδύνου για CIN2+. Με βάση όσο παρουσιάστηκαν ανωτέρω, ένα τέτοιο σχήμα είναι το ακόλουθο:

Ακολουθούμενου κυτταρολογίας ASCUS ή LSIL, η καλύτερη επιλογή είναι η εφαρμογή HR-HPV mRNA (FLOW). Όπως παρουσιάστηκε ανωτέρω, κανένα θετικό τεστ από μόνο του δεν εξασφαλίζει την παρουσία σοβαρού κινδύνου για CIN2+, τέτοιου ώστε να αιτιολογεί απόλυτα την παραπομπή σε κολποσκόπηση και κυρίως τη λήψη βιοψιών. Από την άλλη πλευρά, ένα αρνητικό HR-HPV mRNA (FLOW) έχει πολύ μικρή πιθανότητα για CIN2+ σε κάθε περίπτωση (cNPV κάτω του 10% στις χειρότερες των περιπτώσεων), επομένως μπορεί να θεωρηθεί ότι είναι αρκετό από μόνο του για την εξασφάλιση της απουσίας κινδύνου. Κατά συνέπεια, το αποτέλεσμα αυτό μπορεί να δικαιολογήσει την αποδέσμευση της γυναίκας από τη διαδικασία της κολποσκόπησης και της λήψης βιοψιών. Πέραν της σημαντικής αρνητικής προγνωστικής αξίας που παρουσιάζει το τεστ, το HR-HPV mRNA (FLOW) παρουσιάζει ταυτόχρονα υψηλή ευαισθησία και σχετικά υψηλή ειδικότητα, επομένως στην περίπτωση που βγει θετικό μπορεί (εν μέρει) να αιτιολογηθεί η παραπομπή σε κολποσκόπηση. Ωστόσο, όπως αναλύθηκε ανωτέρω, ένα θετικό αποτέλεσμα (οποιοδήποτε τεστ) δεν εξασφαλίζει την παρουσία κινδύνου και επομένως μπορεί να οδηγήσει σε περιττές κολποσκοπήσεις και θεραπείες. Ως εκ τούτου, στην περίπτωση που βγει θετικό το πρώτο τεστ διαλογής, προκειμένου να σχηματιστεί μια σαφέστερη εικόνα της κατάστασης είναι αναγκαίο να πραγματοποιηθεί μια επιπλέον επικουρική εξέταση (δεύτερο τεστ διαλογής). Στην περίπτωση αυτή η καλύτερη επιλογή είναι η εφαρμογή, ως δεύτερου επικουρικού τεστ, του HPV DNA Genotyping test. Στην περίπτωση που προκύψει θετικό HR-HPV DNA (μετά από θετικό HR-HPV mRNA), αν και δεν έχουμε τον ίδιο βαθμό εμπιστοσύνης που έχουμε με ένα θετικό p16, η πιθανότητα για CIN2+ είναι αρκετά υψηλή (της τάξεως του 43%, όπως φαίνεται από τους ανωτέρω πίνακες), τέτοια ώστε να αιτιολογεί πλήρως την παραπομπή και περαιτέρω διερεύνηση του περιστατικού. Στην περίπτωση που ωστόσο προκύψει αρνητικό HR-HPV DNA, η πιθανότητα για CIN2+ μειώνεται σημαντικά (γύρω στο 12%), σε βαθμό που μπορεί να εξασφαλίσει την αποδέσμευση από την κολποσκόπηση και την παραπομπή σε στενή παρακολούθηση. Αυτός είναι και ο λόγος που προτιμάται το HR-HPV DNA έναντι του p16 ως δεύτερο τεστ διαλογής. Επιπλέον, ένα HPV DNA Genotyping test, εφόσον βγει θετικό, προσφέρει πληροφορία σχετικά με τους τύπους του ιού, η οποία είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στη λήψη απόφασης.

Εφαρμόζοντας το ανωτέρω σχήμα διαλογής στον πληθυσμό της παρούσας μελέτης με κυτταρολογία ASCUS και LSIL (333 περιστατικά, βλ. Πίνακα 5.1) προκύπτουν τα εξής αποτελέσματα:

- Αρχικώς σημειώνεται πως από τα 333 περιστατικά, στα 43 βρέθηκε CIN2+.
- Από τα 333 περιστατικά, τα 227 είχαν αρνητικό HR-HPV mRNA test (FLOW). Τα περιστατικά αυτά δεν παραπέμπονται σε κολποσκόπηση με βάση το προτεινόμενο σχήμα. Από αυτά, μόνο στα 4 βρέθηκε CIN2+.
- Τα υπόλοιπα 106 περιστατικά (από τα 333) εμφάνισαν θετικό HR-HPV mRNA test (FLOW). Σε αυτά πραγματοποιήθηκε HPV DNA Genotyping test και τα 90 βρέθηκαν με θετικό HR-HPV DNA.
- Από τα 90 περιστατικά που εμφάνισαν σύμφωνα θετικά αποτελέσματα και στα δύο τεστ, τα 39 βρέθηκαν με CIN2+.
- Συνολικά, με το προτεινόμενο σχήμα παραπέμφθηκε μόνο το 27% (90/333) του πληθυσμού ASCUS/LSIL για να βρεθεί το 91% (39/43) των περιστατικών με CIN2+ αλλοιώσεις.

Προκειμένου να αξιολογήσουμε το προτεινόμενο σχήμα συγκριτικά με άλλες στρατηγικές διαλογής, εισάγουμε την έννοια της αναλογίας ρίσκου/κέρδους (risk/reward ratio), όπου ως ρίσκο ορίζεται το ποσοστό των χαμένων CIN2+ και κέρδος το ποσοστό των “κερδισμένων” κολποσκοπήσεων, δηλαδή το ποσοστό των περιστατικών που ορθά δεν παραπέμφθηκαν. Η ποσότητα αυτή, όπως εκφράζεται στη σχέση 9.3, αναπαριστά την ικανότητα (ποιότητα) μιας στρατηγικής διαλογής να ανιχνεύσει όσο το δυνατό περισσότερα CIN2+ παραπέμποντας όσο το δυνατό λιγότερα περιστατικά (η σχέση 9.3 χρησιμοποιεί τα αντίθετα ποσοστά προκειμένου η αναλογία ρίσκου/κέρδους να ορίζεται στο διάστημα [0, 1]). Όσο μικρότερη η αναλογία ρίσκου/κέρδους (τείνει προς το 0), τόσο μικρότερο είναι το ρίσκο που λαμβάνεται να χαθούν CIN2+ δεδομένου περιορισμένου πλήθους παραπομπών. Απεναντίας, μια στρατηγική που παρουσιάζει υψηλή αναλογία ρίσκου/κέρδους (τείνει προς το 1), είτε χάνει πολλά CIN2+ επειδή παραπέμπει μικρό πλήθος περιστατικών, είτε παραπέμπει μεγάλο πλήθος περιστατικών προκειμένου να τα ανιχνεύσει. Με βάση τα ανωτέρω, η αναλογία ρίσκου/κέρδους αποτελεί ένα μέτρο αξιολόγησης των διαφόρων σχημάτων διαλογής. Η συγκεκριμένη ποσότητα δίνει μεγαλύτερο βάρος στο ρίσκο να χαθούν CIN2+ από ότι στο κέρδος των ορθών μη παραπομπών. Έτσι, ένα σχήμα (όπως στην περίπτωση του p16) στο οποίο το μεγαλύτερο μέρος των περιστατικών που παραπέμπονται είναι ορθά CIN2+, αλλά ταυτόχρονα χάνει άλλα CIN2+ διότι παραπέμπει λίγα περιστατικά, παρουσιάζει υψηλή αναλογία ρίσκου/κέρδους διότι τελικώς έχουν χαθεί CIN2+.

$$\text{Αναλογία} \frac{\text{ρίσκου}}{\text{κέρδους}} = \frac{\text{ποσοστό χαμένων CIN2 +}}{\text{ποσοστό περιστατικών που ορθά δεν παραπέμφθηκαν}} \quad (9.3)$$

("κερδισμένες" κολποσκοπήσεις)

Ελέγχοντας διάφορα σχήματα διαλογής των ASCUS/LSIL στον υπό μελέτη πληθυσμό (333 περιστατικά ASCUS/LSIL, βλ. Πίνακα 5.1), υπολογίστηκε η αναλογία ρίσκου/κέρδους κάθε ενός:

- Με το προτεινόμενο σχήμα (HR-HPV mRNA (FLOW) ως πρώτο τεστ διαλογής και HR-HPV DNA typing στην περίπτωση που το FLOW βγει θετικό) επιτυγχάνεται μια αναλογία ρίσκου/κέρδους = 0.12 (9% / 73%)
- Εάν η διαλογή πραγματοποιηθεί χρησιμοποιώντας (μόνο) το HR-HPV DNA, επιτυγχάνεται αναλογία ρίσκου/κέρδους = 0.25 (12% / 48%)
- Εάν η διαλογή πραγματοποιηθεί χρησιμοποιώντας (μόνο) το NASBA, επιτυγχάνεται αναλογία ρίσκου/κέρδους = 0.46 (37% / 80%)
- Εάν η διαλογή πραγματοποιηθεί χρησιμοποιώντας (μόνο) το FLOW, επιτυγχάνεται αναλογία ρίσκου/κέρδους = 0.13 (9% / 68%)
- Εάν η διαλογή πραγματοποιηθεί χρησιμοποιώντας (μόνο) το p16, επιτυγχάνεται αναλογία ρίσκου/κέρδους = 0.77 (67% / 87%)
- Εάν στο προτεινόμενο σχήμα χρησιμοποιηθεί ως δεύτερο τεστ το NASBA, τότε επιτυγχάνεται μια αναλογία ρίσκου/κέρδους = 0.48 (40% / 83%)
- Εάν στο προτεινόμενο σχήμα χρησιμοποιηθεί ως δεύτερο τεστ το p16, τότε επιτυγχάνεται μια αναλογία ρίσκου/κέρδους = 0.75 (70% / 93%)
- Εάν χρησιμοποιηθεί σχήμα διαλογής με πρώτο τεστ διαλογής το HR-HPV DNA και δεύτερο το p16, επιτυγχάνεται αναλογία ρίσκου/κέρδους = 0.74 (67% / 90%).
- Εάν χρησιμοποιηθεί σχήμα διαλογής με πρώτο τεστ διαλογής το HR-HPV DNA και δεύτερο το HR-HPV mRNA (FLOW), δηλαδή το προτεινόμενο σχήμα με αντίστροφη σειρά των εξετάσεων, τότε προφανώς επιτυγχάνεται η ίδια αναλογία ρίσκου/κέρδους με το προτεινόμενο σχήμα (0.12), ωστόσο το δεύτερο τεστ πραγματοποιείται σε μεγαλύτερο πληθυσμό (174 περιστατικά από τα 333 έχουν θετικό HR-HPV DNA, επομένως παραπέμπονται για εφαρμογή του HR-HPV mRNA 174-106=68 περισσότερα περιστατικά). Επομένως, το σχήμα αυτό είναι λιγότερο αποδοτικό συγκριτικά με το προτεινόμενο από άποψης οικονομικού κόστους και πλήθους διενεργούμενων εξετάσεων.

Με βάση τα ανωτέρω, η καλύτερη αναλογία ρίσκου/κέρδους (καλύτερη = μικρότερη τιμή) επιτυγχάνεται με το προτεινόμενο σχήμα διαλογής. Από την άλλη πλευρά, οι χειρότερες επιδόσεις εμφανίζονται όταν χρησιμοποιείται το p16. Όπως παρατηρείται, η εφαρμογή του p16 στη διαλογή των ASCUS/LSIL έχει ως αποτέλεσμα την ελαχιστοποίηση των παραπομπών, αλλά με μεγάλο ποσοστό χαμένων CIN2+. Επίσης, πρέπει να σημειωθεί ότι το σχήμα διαλογής με χρήση μόνο του HR-HPV mRNA test (FLOW) σημειώνει παραπλήσια αναλογία ρίσκου/κέρδους σε σχέση με το προτεινόμενο. Επομένως, τίθεται το

ερώτημα εάν το όφελος που επιτυγχάνεται με το προτεινόμενο σχήμα αξίζει το οικονομικό κόστος. Όσον αφορά στο ζήτημα αυτό, απλά αναφέρεται πως η διαφορά μεταξύ των δύο σχημάτων είναι ότι στο προτεινόμενο σχήμα η εφαρμογή του HPV DNA Genotyping test σε 106 περιστατικά έχει ως αποτέλεσμα την (ορθή) μη παραπομπή σε κολποσκόπηση 16 περιστατικών ASCUS/LSIL. Επομένως, για να απαντηθεί το ερώτημα αυτό πρέπει να συγκριθεί το οικονομικό κόστος 106 HPV DNA tests με το γενικό κόστος 16 περιττών κολποσκοπήσεων (οικονομικό κόστος, ψυχολογικό κόστος, και όποιες άλλες συνέπειες μπορεί να ακολουθήσουν από ανεπαίσθητα ευρήματα, π.χ. περιττές θεραπείες).

#### 9.2.4 Διαχείριση των HSIL

Τα περιστατικά τα οποία εμφανίζουν HSIL στην κυτταρολογία παρουσιάζουν υψηλό ποσοστό ύπαρξης υψηλόβαθμων βλαβών ή CxCa και για τον λόγο αυτό παραπέμπονται άμεσα σε κολποσκόπηση, λήψη βιοψιών ή και επί τόπου θεραπείας (LEEP) (J. Bentley *et al.*, 2012). Ωστόσο τίθενται ζητήματα διαχείρισης αυτών όταν δεν βρεθούν σοβαρά (ή και καθόλου) παθολογικά ευρήματα είτε κατά την κολποσκόπηση είτε στην ιστοπαθολογική εξέταση των βιοψιών. Τόσο η κολποσκοπική εξέταση όσο και η λήψη βιοψιών εξαρτώνται από την εμπειρία και την ικανότητα του γυναικολόγου να αναγνωρίσει ευρήματα στην κολποσκόπηση και να λάβει βιοψίες από τα κατάλληλα σημεία. Ως εκ τούτου, η κολποσκόπηση και η λήψη βιοψιών είναι αντικείμενα διαγνωστικού λάθους. Από την άλλη πλευρά, υπάρχει η πιθανότητα να είναι υπερεκτιμημένη η κυτταρολογία, μιας και η εξέταση αυτή βασίζεται στον ανθρώπινο παράγοντα. Το ζήτημα είναι αρκετά σοβαρό. Μια γυναίκα με πραγματικό HSIL κινδυνεύει άμεσα από την ανάπτυξη καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, επομένως ακόμα και στην περίπτωση που δεν βρεθούν υψηλόβαθμες αλλοιώσεις κατά την κολποσκοπική ή την ιστολογική εξέταση πρέπει να ληφθούν άμεσα μέτρα. Για τον λόγο αυτό, στην περίπτωση αυτή (της μη εύρεσης σοβαρών αλλοιώσεων κατά την κολποσκοπική ή ιστολογική εξέταση ενός κυτταρολογικού HSIL), οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν την πραγματοποίηση κωνοειδούς εκτομής ή LEEP μεγαλύτερου βρόγχου, προκειμένου να αφαιρεθεί μεγαλύτερο κομμάτι του τραχήλου για ιστολογική εξέταση (J. Bentley *et al.*, 2012). Ωστόσο, στην περίπτωση υπερεκτιμημένου κυτταρολογικού HSIL, η γυναίκα κινδυνεύει να υποβληθεί σε περιττή θεραπεία και περιττή κωνοειδή εκτομή. Οι γυναίκες αυτές εκτίθενται στα σωματικά και ψυχολογικά επακόλουθα της περιττής θεραπείας, η οποία μάλιστα σε εγκυμονούσες γυναίκες εμπεριέχει τον κίνδυνο του πρόωρου τοκετού (Kyrgiou *et al.*, 2012).

Από τα ανωτέρω γίνεται σαφές πως υπάρχει μεγάλη ανάγκη της εφαρμογής διαφόρων μη επεμβατικών τεχνικών προκειμένου στον σαφέστερο προσδιορισμό της βλάβης. Από τα αποτελέσματα του Πίνακα 9.4, παρατηρούμε πως οι μοριακές τεχνικές και οι βιοδείκτες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον σκοπό αυτό. Ένα αρνητικό αποτέλεσμα από ένα και μόνο τεστ δεν παρέχει σαφείς ενδείξεις για τον προσδιορισμό της ιστολογικής κατάστασης

του τραχήλου (ειδικά όταν αυτό συνδυαστεί με θετικό αποτέλεσμα άλλης εξέτασης), στην περίπτωση όμως ταυτόχρονων αρνητικών αποτελεσμάτων από δύο ή και περισσότερες εξετάσεις παρατηρούμε πως υπάρχει πιθανότητα να μην υφίσταται CIN2+ σε ένα περιστατικό με κυτταρολογία HSIL. Αυτό συμβαίνει όταν το ένα από αυτά τα τεστ είναι το HR-HPV mRNA (FLOW). Όπως παρατηρούμε από τα σενάρια 13 και 16 του Πίνακα 9.4, δύο αρνητικά τεστ, εκ των οποίων το ένα είναι το HR-HPV mRNA (FLOW), οδηγούν σε πιθανότητα για CIN2+ κάτω του 16%. Ακόμα και στην περίπτωση που υπάρχει θετικό HR-HPV DNA αλλά προκύψουν αρνητικά δύο άλλα τεστ εκ των οποίων το ένα είναι το HR-HPV mRNA (FLOW) (σενάρια 20 και 21), η πιθανότητα για CIN2+ είναι κάτω του 25%. Σημειώνεται πως οι παρατηρήσεις αυτές ισχύουν μόνο στην περίπτωση δύο ταυτόχρονα αρνητικών αποτελεσμάτων. Εάν προκύψει ένα θετικό αποτέλεσμα μιας εξέτασης και ένα αρνητικό μιας άλλης (ακόμα και εάν αυτή είναι το HR-HPV mRNA FLOW), τότε δεν μπορούμε να αποκλείσουμε την ύπαρξη CIN2+ (βλ. σενάρια 15 και 18 του Πίνακα 9.4). Με βάση τα συμπεράσματα αυτά, συνεπάγεται πως στην περίπτωση των HSIL, η ύπαρξη ενός μόνο θετικού αποτελέσματος είναι αρκετή για τη θεώρηση υψηλής πιθανότητας ύπαρξης CIN2+ και επομένως τη λήψη άμεσων μέτρων.

### **Προτεινόμενο Σχήμα για τη Διαχείριση Περιστατικών με HSIL Κυτταρολογία και Αρνητική Κολποσκόπηση**

Με βάση τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα που παρουσιάστηκαν ανωτέρω, για τη διαχείριση περιστατικών με HSIL κυτταρολογία που παρουσιάζουν ταυτόχρονα αρνητική κολποσκόπηση, προτείνετε η παρακάτω στρατηγική.

Καταρχήν, για τη λήψη της απόφασης πρέπει αρχικώς να ληφθούν υπόψη διάφοροι άλλοι παράγοντες, όπως η ηλικία της γυναίκας, η πιθανότητα/επιθυμία μελλοντικής τεκνοποίησης, το ιατρικό ιστορικό της (προηγούμενες κυτταρολογικές εξετάσεις, προηγούμενες επεμβάσεις) κ.λπ., οι οποίοι πρέπει να συνυπολογισθούν από τον γυναικολόγο πριν προβεί σε οποιαδήποτε ενέργεια. Τονίζεται πως αναφερόμαστε αποκλειστικά στο σενάριο μη εύρεσης σοβαρών παθολογικών ευρημάτων κατά την κολποσκόπηση. Στην περίπτωση που για διάφορους λόγους (π.χ. νεαρό της ηλικίας της ασθενούς) δεν είναι αρχικώς επιθυμητή η κωνοειδής εκτομή ή μια βαθιά LEEP, τότε προτείνετε η εφαρμογή του HR-HPV mRNA test (FLOW). Ο λόγος που προτείνεται αυτό ως πρώτο στη σειρά είναι διότι όπως παρουσιάστηκε ανωτέρω εμφανίζει πολύ υψηλή και ισχυρή NPV. Ένα αρνητικό HR-HPV mRNA test (FLOW) αποτελεί ένδειξη πως ίσως να μην υφίσταται υψηλόβαθμη βλάβη και επομένως το περιστατικό πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω. Όπως αναφέρθηκε ανωτέρω (και στοιχειοθετείτε στην ενότητα 9.4 του παρόντος κεφαλαίου), καμία άλλη από τις υπό μελέτη μοριακές εξετάσεις και βιοδείκτες δεν διαθέτει τόσο ισχυρή (δεσμευμένη ή μη) NPV, επομένως ένα αρνητικό αποτέλεσμα ενός εκ των υπολοίπων τεστ πρακτικώς δεν έχει κλινική αξία στην προκειμένη περίπτωση. Στην

περίπτωση που το συγκεκριμένο τεστ βγει αρνητικό, τότε το περιστατικό πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω μέσω της εφαρμογής ενός δεύτερου επικουρικού τεστ. Στην προκειμένη περίπτωση προτείνεται, όπως και στη διαλογή των ASCUS/LSIL, η χρήση του HR-HPV DNA. Επιλέγουμε ως δεύτερο ένα τεστ με υψηλή NPV όπως το πρώτο διότι στην προκειμένη περίπτωση πρέπει να υπάρχει μεγάλη εμπιστοσύνη στην πιθανότητα να μην υφίσταται CIN2+. Όπως είδαμε προηγουμένως, η πιθανότητα αυτή ελαχιστοποιείται μόνο στον συνδυασμό του HR-HPV DNA και HR-HPV mRNA FLOW (δηλαδή των δύο τεστ με τις μεγαλύτερες NPV). Ακολουθούμε τη στρατηγική αυτή διότι όπως αναλύθηκε και ανωτέρω, η πιθανότητα ένα κυτταρολογικό HSIL να αντιστοιχεί σε CIN2+ είναι πάρα πολύ μεγάλη. Επομένως, είναι απαγορευτικό να χαθεί ένα CIN2+ μετά από κυτταρολογία HSIL. Εάν τα αποτελέσματα των δύο δοκιμασιών είναι και τα δύο αρνητικά, τότε πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη το γεγονός υπερεκτιμημένης ή εσφαλμένης κυτταρολογίας. Στην περίπτωση αυτή, όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα του Πίνακα 9.4, ο κίνδυνος (η πιθανότητα) για CIN2+ είναι μόλις 10%. Το γεγονός αυτό θα πρέπει να ληφθεί υπόψη στη λήψη απόφασης για την αντιμετώπιση του συγκεκριμένου περιστατικού. Τέλος, στην περίπτωση που το HR-HPV mRNA test (FLOW) βγει θετικό (ως πρώτο τεστ διαλογής), τότε αυτό από μόνο αποτελεί λόγο να θεωρηθεί ότι υφίσταται υψηλόβαθμη βλάβη και επομένως πρέπει να προβούμε σε μια περισσότερο επεμβατική διαδικασία, ακόμα και εάν αυτή δεν είναι επιθυμητή. Εάν τώρα επιθυμούμε να μεγιστοποιήσουμε την εμπιστοσύνη της απόφασης αυτής, τότε πρέπει να προβούμε στη διενέργεια περισσότερων εξετάσεων.

Στον υπό μελέτη πληθυσμό, από τα 127 περιστατικά με κυτταρολογία HSIL, τα 27 είχαν CIN1- (CIN1 ή αρνητική ιστολογία). Εφαρμόζοντας το προτεινόμενο σχήμα, μόνο 4 περιστατικά προτείνονται ως αρνητικά για CIN2+. Ωστόσο, και τα 4 αυτά περιστατικά βρέθηκαν με CIN1-. Μπορεί με το προτεινόμενο σχήμα να ανιχνεύθηκαν λίγα πραγματικά αρνητικά περιστατικά, ωστόσο οποιοδήποτε διαφορετικό σχήμα έχει ως αποτέλεσμα να υπάρχουν στον προτεινόμενο πληθυσμό αρνητικών για CIN2+ και σημαντικό ποσοστό περιστατικών που βρέθηκαν να είναι πράγματι CIN2+. Για τον λόγο αυτό, τα σχήματα αυτά απορρίφθηκαν. Εφαρμόζοντας το προτεινόμενο σχήμα, καταφέραμε να προσδιορίσουμε έστω και λίγα (4) περιστατικά με κυτταρολογία HSIL τα οποία δεν απαιτούσαν επεμβατική αντιμετώπιση (καθώς βρέθηκαν με CIN1-).

## **9.2.5 Διαλογή των HR-HPV DNA+ στην περίπτωση HPV-based**

### **Πληθυσμιακού Ελέγχου**

Τα τελευταία έτη παρατηρείται μια τάση για εφαρμογή του HPV DNA test ως βασική εξέταση πληθυσμιακού ελέγχου (βλ. Κεφάλαιο 3). Το HPV DNA test παρουσιάζει σημαντικά μειονεκτήματα έναντι της κυτταρολογίας, με το κυριότερο ότι δεν προσδιορίζεται με αυτό εάν υφίσταται βλάβη ούτε ο βαθμός αυτής, εντούτοις διάφορες

μελέτες υποστηρίζουν ότι αποτελεί καλύτερη εξέταση από την κυτταρολογία για τον πληθυσμιακό έλεγχο (βλ. Κεφάλαιο 3). Αρκετές εργασίες έχουν δημοσιευθεί τα τελευταία έτη με στόχο τη σύγκριση των δύο αυτών προσεγγίσεων και την παρουσίαση των πλεονεκτημάτων και μειονεκτημάτων κάθε μεθόδου στον πληθυσμιακό έλεγχο (Blatt *et al.*, 2015; Dijkstra *et al.*, 2014; Rijkaart *et al.*, 2012a; Ronco *et al.*, 2014; Wright *et al.*, 2015) (βλ. επίσης Κεφάλαιο 3). Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών είναι διαφορεόμενα: ορισμένες μελέτες αναφέρουν ότι με τον HPV-based πληθυσμιακό έλεγχο χάνεται σημαντικό ποσοστό των CIN3 και CxCa (Blatt *et al.*, 2015), ενώ άλλες αναφέρουν ότι η στρατηγική αυτή παρουσιάζει αυξημένη προστασία έναντι των διηθητικών καρκινωμάτων (Ronco *et al.*, 2014). Κατά συνέπεια, η HPV-based προσέγγιση στον πληθυσμιακό έλεγχο παραμένει ακόμα υπό διερεύνηση.

Στην περίπτωση HPV-based πληθυσμιακού ελέγχου το βασικό ερώτημα που τίθεται είναι η διαχείριση των θετικών HR-HPV DNA. Οι περισσότερες σχετικές μελέτες αναφέρουν πως ο καλύτερος τρόπος διαχείρισης αυτών είναι να χρησιμοποιηθεί η κυτταρολογία ως εξέταση διαλογής (βλ. Κεφάλαιο 3). Στην παρούσα ενότητα μελετήθηκε η διαλογή των περιστατικών HR-HPV DNA+ χρησιμοποιώντας ως επιβοηθητικές δοκιμασίες άλλες μοριακές εξετάσεις και βιοδείκτες (σχετικά με τον συνδυασμό κυτταρολογίας και HPV DNA, ο αναγνώστης παραπέμπεται στις αμέσως προηγούμενες ενότητες). Στον Πίνακα 9.5 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του συνδυασμού ενός θετικού HR-HPV DNA με τις υπόλοιπες μοριακές εξετάσεις και το p16. Μελετώντας τον Πίνακα 9.5 διαπιστώνουμε πως μόνο ένα αρνητικό HR-HPV mRNA (FLOW), έχοντας χρησιμοποιηθεί ως τεστ διαλογής, μπορεί να εμφανίσει σημαντική πιθανότητα για τη θεώρηση ενός περιστατικού ως ελεύθερου CIN2+. Στην περίπτωση αυτή η πιθανότητα ύπαρξης CIN2+ είναι χαμηλή (6.6%), ωστόσο οφείλουμε να παρατηρήσουμε ότι είναι διπλάσια από τον ίδιο συνδυασμό εξετάσεων σε περιστατικά με κυτταρολογία ASCUS/LSIL. Όταν συνδυαστεί ένα θετικό HR-HPV DNA με ένα θετικό αποτέλεσμα από οποιαδήποτε από τις άλλες επικουρικές εξετάσεις εμφανίζονται πολύ υψηλές πιθανότητες για CIN2+, γεγονός το οποίο υποδεικνύει ότι τα περιστατικά αυτά πρέπει να παραπεμφθούν για κολποσκόπηση. Το ίδιο συμπέρασμα προκύπτει και σε όσα παρουσιάστηκαν για τη διαλογή των ASCUS/LSIL. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι στην περίπτωση δύο θετικών αποτελεσμάτων στον HPV-based πληθυσμιακό έλεγχο παραπέμπεται για κολποσκόπηση αρκετά μεγαλύτερος πληθυσμός σε σχέση με τον πληθυσμό που παραπέμπεται στον κυτταρολογικό πληθυσμιακό έλεγχο, γεγονός το οποίο πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη.



### 9.3 Αξιολόγηση της Ευρωστίας των Μοριακών Εξετάσεων και Βιοδεικτών

Χρησιμοποιώντας το Μπεϋζιανό δίκτυο όπως παρουσιάστηκε ανωτέρω, έχουμε τη δυνατότητα να παρατηρήσουμε πως επηρεάζονται οι δεσμευμένες PPV και NPV κάθε δοκιμασίας στην ανίχνευση CIN2+, όταν προκύψουν σύμφωνα ή ασύμφωνα αποτελέσματα σε μια συνδυαστική προσέγγιση. Όπως μπορεί να γίνει αντιληπτό, όταν στο συνδυασμό δύο ή περισσότερων δοκιμασιών προκύψουν σύμφωνα θετικά αποτελέσματα, τότε ο συνδυασμός θα παρουσιάζει αυξημένη PPV συγκριτικά με την PPV κάθε εξέτασης ξεχωριστά, ενώ στην περίπτωση συμφώνων αρνητικών αποτελεσμάτων ο συνδυασμός θα παρουσιάζει αυξημένη NPV. Στην περίπτωση ασύμφωνων αποτελεσμάτων, αναμένεται ο συνδυασμός να παρουσιάζει χαμηλότερες PPV και NPV σε σχέση με τις αντίστοιχες των δοκιμασιών που αποτελούν τον συνδυασμό. Βάσει της παρατήρησης αυτής, μπορούμε να παρατηρήσουμε τη μεταβλητότητα της απόδοσης κάθε διαγνωστικής εξέτασης όταν αυτή συνδυαστεί με άλλες. Τέτοιου είδους παρατηρήσεις μας επιτρέπουν να αξιολογήσουμε την ισχύ της PPV και της NPV κάθε εξέτασης, δηλαδή τον βαθμό στον οποίο επηρεάζεται η απόδοση από τα αποτελέσματα άλλων εξετάσεων σε μια συνδυαστική προσέγγιση. Η απόδοση μιας εξέτασης με ισχυρή PPV ή NPV δεν θα πρέπει να επηρεάζεται σημαντικά από τα αποτελέσματα των υπολοίπων εξετάσεων, ενώ αντιθέτως μια εξέταση με αδύναμη PPV ή NPV θα εμφανίζει έντονη μεταβλητότητα. Μπορούμε λοιπόν να θεωρήσουμε ότι η μεταβλητότητα αυτή είναι μια ένδειξη (ένα μέτρο) της ευρωστίας κάθε διαγνωστικής εξέτασης. Με τη σειρά της, η ευρωστία είναι ένα μέτρο του βαθμού εμπιστοσύνης που μπορούμε να έχουμε στην καταγεγραμμένη απόδοση μιας δοκιμασίας.

Στην ενότητα αυτή γίνεται μια προσπάθεια αξιολόγησης της ευρωστίας των υπό μελέτη μοριακών τεστ και βιοδεικτών, μέσω της παρατήρησης των δεσμευμένων PPV και cNPV για όλους τους δυνατούς συνδυασμούς μεταξύ των εξετάσεων. Πρακτικώς, διερευνούμε σε βάθος την επίδραση που έχουν διφορούμενα αποτελέσματα στην καταγεγραμμένη απόδοση των διαφόρων διαγνωστικών εξετάσεων. Παρατηρώντας πως κάθε εξέταση ανταποκρίνεται σε ασύμφωνα αποτελέσματα, εξάγονται συμπεράσματα για την αξία της στη διαλογή, καθώς και για την αξία συνδυαστικών προσεγγίσεων. Από την παρούσα μελέτη εξαιρέθηκε η κυτταρολογία αφού βασικός σκοπός είναι η μελέτη της απόδοσης των μοριακών τεχνικών και βιοδεικτών στη διαλογή των περιστατικών με παθολογική κυτταρολογία. Τέλος, αναφέρουμε πως όπου στη συνέχεια αναφέρονται οι όροι PPV, NPV και cNPV, αυτοί αφορούν στην ανίχνευση CIN2+.

Για κάθε έναν συνδυασμό των διαθέσιμων δοκιμασιών, επιστρατεύτηκε το Μπεϋζιανό δίκτυο και υπολογίστηκαν οι εκ των υστέρων πιθανότητες για CIN1- και CIN2+. Οι εξαγόμενες ποσότητες αντικατοπτρίζουν διάφορα μέτρα. Στην περίπτωση που μελετηθεί ο συνδυασμός των εξετάσεων ως μια συνδυαστική προσέγγιση τύπου λογικού “AND”, τότε

η πιθανότητα για CIN2+ εκφράζει την PPV του συνδυασμού όταν υπάρχουν σύμφωνα θετικά αποτελέσματα και την cNPV του συνδυασμού όταν υπάρχουν σύμφωνα αρνητικά αποτελέσματα. Εάν σε κάθε συνδυασμό παρατηρηθεί η κάθε μια εξέταση ξεχωριστά, τότε η πιθανότητα για CIN2+ εκφράζει τη δεσμευμένη PPV στην περίπτωση που η εξέταση που παρατηρείται έχει θετικό αποτέλεσμα και τη δεσμευμένη cNPV στην περίπτωση αρνητικού αποτελέσματος, δεδομένων των αποτελεσμάτων των υπολοίπων εξετάσεων που αποτελούν τον συνδυασμό. Θεωρώντας συνδυασμούς αποτελούμενους από δύο εξετάσεις, τότε για κάθε μια εξέταση ξεχωριστά προκύπτουν δύο δεσμευμένες PPV: η δεσμευμένη PPV του τεστ δεδομένου θετικού αποτελέσματος του άλλου τεστ και η δεσμευμένη PPV του τεστ δεδομένου αρνητικού αποτελέσματος του άλλου τεστ. Στην πρώτη περίπτωση αναμένεται η δεσμευμένη PPV να είναι υψηλότερη από την PPV που εμφανίζει το τεστ από μόνο του (αρχική PPV), ενώ αντίθετα στη δεύτερη αναμένεται να παρουσιάζεται χαμηλότερη δεσμευμένη PPV. Αντίστοιχα, προκύπτουν δύο δεσμευμένες cNPV για κάθε τεστ ξεχωριστά, όπου στην περίπτωση αρνητικού αποτελέσματος του άλλου τεστ αναμένεται να παρουσιάζεται χαμηλότερη cNPV σε σχέση με την cNPV που παρουσιάζει το τεστ μόνο του (αρχική cNPV), ενώ στην περίπτωση θετικού αποτελέσματος του άλλου τεστ αναμένεται υψηλότερη cNPV. Στον Πίνακα 9.6 παρουσιάζονται οι εκ των υστέρων πιθανότητες για CIN1- και CIN2+ για κάθε δυνατό συνδυασμό μεταξύ δύο εκ των υπό μελέτη μοριακών εξετάσεων και βιοδεικτών.

Παρατηρώντας κάθε ένα τεστ ξεχωριστά (ανεξάρτητα από τα υπόλοιπα που συνθέτουν τους συνδυασμούς), στην περίπτωση θετικού αποτελέσματος, η εκ των υστέρων πιθανότητα για CIN2+ αντιστοιχεί: α) στην PPV του όταν αυτό είναι μόνο του (αρχική PPV), και β) στη δεσμευμένη PPV του όταν αυτό είναι σε συνδυασμό με κάποιο από τα υπόλοιπα τεστ. Επομένως, για κάθε ένα τεστ ξεχωριστά, έχουμε την αρχική PPV του και 6 δεσμευμένες PPV, μια για κάθε συνδυασμό. Στην περίπτωση αρνητικού αποτελέσματος του τεστ που παρατηρείται, τότε η εκ των υστέρων πιθανότητα για CIN2+ αντιστοιχεί: α) στην cNPV του όταν αυτό είναι μόνο του (αρχική cNPV), και β) στη δεσμευμένη cNPV του όταν αυτό είναι σε συνδυασμό με κάποιο από τα υπόλοιπα τεστ. Αντίστοιχα λοιπόν με την PPV, έχουμε για κάθε ένα τεστ ξεχωριστά την αρχική cNPV του και 6 δεσμευμένες cNPV, μια για κάθε συνδυασμό. Πρέπει επίσης να σημειωθεί πως στις συνδυαστικές προσεγγίσεις η πιθανότητα για CIN2+ εκφράζει ταυτόχρονα δύο ποσότητες (μια για κάθε τεστ): τη δεσμευμένη PPV στην περίπτωση θετικού τεστ και τη δεσμευμένη cNPV στην περίπτωση αρνητικού τεστ. Για παράδειγμα, στο σενάριο 1 του Πίνακα 9.6 (στο οποίο το HR-HPV DNA είναι μόνο του), η πιθανότητα για CIN2+ = 43.3% αντιστοιχεί στην αρχική PPV του HR-HPV DNA για την ανίχνευση CIN2+ (όπως αυτή υπολογίστηκε και στο Κεφάλαιο 5). Στο σενάριο 2, η πιθανότητα για CIN2+ = 17.3% αντιστοιχεί στη δεσμευμένη PPV του HR-HPV DNA δεδομένου ενός αρνητικού NASBA, ενώ η ίδια πιθανότητα εκφράζει ταυτόχρονα τη δεσμευμένη cNPV του NASBA δεδομένου ενός θετικού HR-HPV DNA.

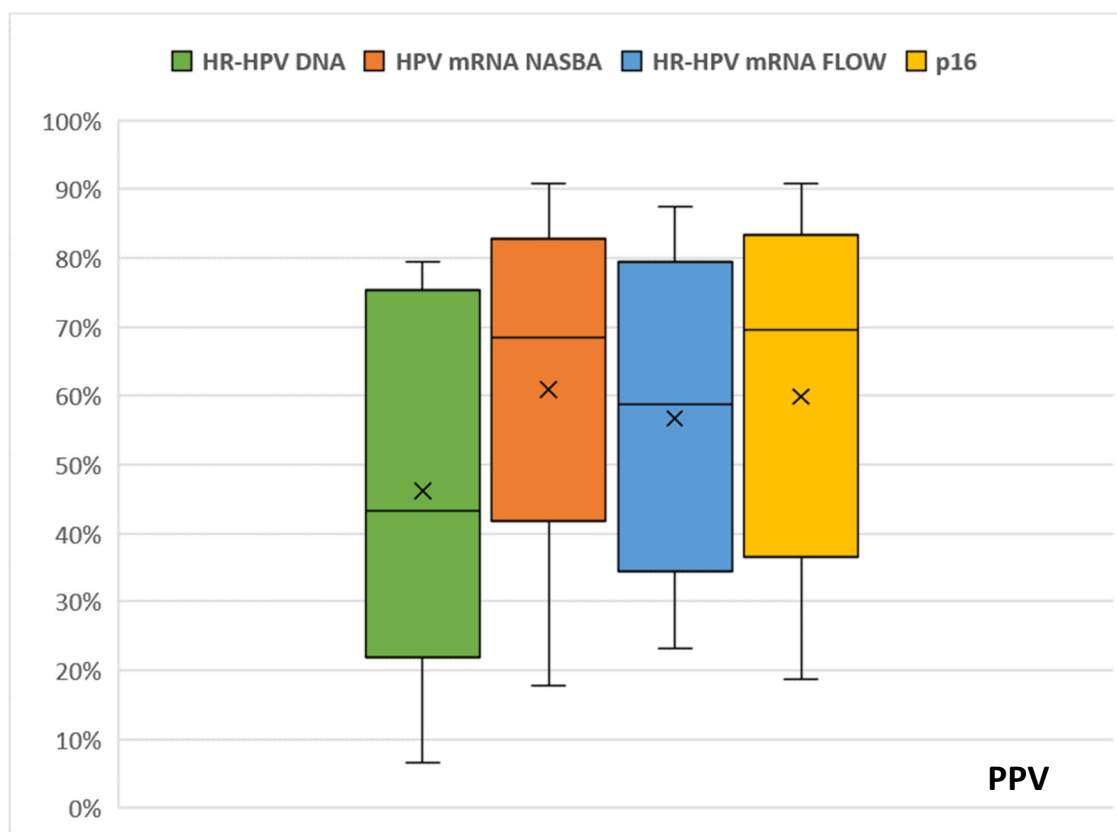
**Πίνακας 9.6** Εκ των υστέρων πιθανότητες των κλάσεων (CIN1- / CIN2+) για διάφορους συνδυασμούς των δοκιμασιών (μοριακών εξετάσεων και βιοδεικτών)

Σεν άριο	Αποτελέσματα Δοκιμασιών				Εκ των υστέρων πιθανότητες ( % )	
	HR-HPV DNA	HPV mRNA NASBA	HR-HPV mRNA FLOW	p16	CIN1-	CIN2+
1	Θετικό	-	-	-	56.7	43.3
2	Θετικό	Αρνητικό	-	-	82.7	17.3
3	Θετικό	-	Αρνητικό	-	93.4	6.6
4	Θετικό	-	-	Αρνητικό	73.6	26.4
5	Θετικό	Θετικό	-	-	21.3	78.7
6	Θετικό	-	Θετικό	-	28.0	72.0
7	Θετικό	-	-	Θετικό	20.6	79.4
8	Αρνητικό	-	-	-	95.8	4.2
9	Αρνητικό	Αρνητικό	-	-	98.9	1.1
10	Αρνητικό	-	Αρνητικό	-	99.6	0.4
11	Αρνητικό	-	-	Αρνητικό	98.1	1.9
12	Αρνητικό	Θετικό	-	-	67.3	32.7
13	Αρνητικό	-	Θετικό	-	76.8	23.2
14	Αρνητικό	-	-	Θετικό	65.9	34.1
15	-	Θετικό	-	-	31.5	68.5
16	-	Θετικό	Αρνητικό	-	82.2	17.8
17	-	Θετικό	-	Αρνητικό	49.1	50.9
18	-	Θετικό	Θετικό	-	13.1	86.9
19	-	Θετικό	-	Θετικό	9.2	90.8
20	-	Αρνητικό	-	-	93.3	6.7
21	-	Αρνητικό	Αρνητικό	-	99.4	0.6
22	-	Αρνητικό	-	Αρνητικό	96.9	3.1
23	-	Αρνητικό	Θετικό	-	71.7	28.3
24	-	Αρνητικό	-	Θετικό	61.0	39.0
25	-	-	Θετικό	-	41.2	58.8
26	-	-	Θετικό	Αρνητικό	59.7	40.3
27	-	-	Θετικό	Θετικό	12.6	87.4
28	-	-	Αρνητικό	-	97.7	2.3
29	-	-	Αρνητικό	Αρνητικό	99.0	1.0
30	-	-	Αρνητικό	Θετικό	81.4	18.6
31	-	-	-	Θετικό	30.4	69.6
32	-	-	-	Αρνητικό	88.9	11.1

Μελετώντας τα αποτελέσματα που παρατίθενται στον Πίνακα 9.6, παρατηρούμε πως η PPV του HR-HPV DNA μειώνεται σε πολύ μεγάλο βαθμό όταν ταυτόχρονα παρατηρηθεί αρνητικό αποτέλεσμα σε κάποια από τις υπόλοιπες εξετάσεις (από το 43.3% μειώνεται έως και 6.6%). Αντίθετα, παρατηρείται σημαντική αύξηση όταν ταυτόχρονα υπάρχουν θετικά αποτελέσματα στα άλλα τεστ (από το 43.3% αυξάνεται έως και 79.4%). Όσον αφορά στην cNPV του HR-HPV DNA, παρατηρείται δραματική αύξηση αυτής όταν ταυτόχρονα υπάρχουν θετικά αποτελέσματα στα άλλα τεστ (από το 4.2% αυξάνεται μέχρι και 34.1% στην περίπτωση θετικού p16), ενώ μειώνεται όταν υπάρχουν αρνητικά αποτελέσματα στα άλλα τεστ (από το 4.2% μέχρι και 0.4% στην περίπτωση αρνητικού FLOW). Αντίστοιχα συμπεράσματα εξάγονται για όλες τις υπό μελέτη διαγνωστικές εξετάσεις. Ωστόσο, η μεταβλητότητα που παρουσιάζεται δεν είναι η ίδια για όλες τις εξετάσεις. Για παράδειγμα, η cNPV του HR-HPV mRNA (FLOW), αυξάνεται από το 2.3% μέχρι το 18.6% όταν παρατηρηθούν ταυτόχρονα θετικά αποτελέσματα στις υπόλοιπες εξετάσεις. Συγκρίνοντας τις cNPV του HR-HPV DNA και του HR-HPV mRNA μπορούμε να καταλήξουμε στο συμπέρασμα ότι αν και τα δύο αυτά τεστ παρουσιάζουν παρόμοια cNPV όταν είναι μόνα τους (4.2% το πρώτο και 2.3% το δεύτερο), εν τούτοις η cNPV του HR-HPV mRNA είναι περισσότερο εύρωστη από αυτή του HR-HPV DNA, καθώς επηρεάζεται λιγότερο από αντικρουόμενα (θετικά στην προκειμένη περίπτωση) αποτελέσματα των άλλων τεστ (παρουσιάζει σημαντικά μικρότερη μεταβλητότητα). Ως εκ τούτου, μπορούμε να συμπεράνουμε πως αν και τα δύο αυτά τεστ εμφανίζουν παρόμοια αρχική NPV στην ανίχνευση CIN2+, ένα αρνητικό HR-HPV mRNA είναι πιο ισχυρό και παρουσιάζει μεγαλύτερο βαθμό εμπιστοσύνης σε σχέση με ένα αρνητικό HR-HPV DNA. Παρόμοια συμπεράσματα μπορούν να προκύψουν και για τα υπόλοιπα τεστ.

Στο σημείο αυτό πρέπει να τονιστεί πως, όπως αναφέρθηκε και στις προηγούμενες ενότητες, τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται παρακάτω, καθώς και τα συμπεράσματα που εξάγονται από αυτά, εκφράζουν αποκλειστικά τον πληθυσμό που χρησιμοποιήθηκε στην ανάλυση (πληθυσμός παραπομπής σε κολποσκόπηση). Επομένως, τα συμπεράσματα σχετικά με την κλινική αξία και την ευρωστία των μοριακών εξετάσεων και βιοδεικτών αφορούν αποκλειστικά στην περίπτωση της διαλογής.

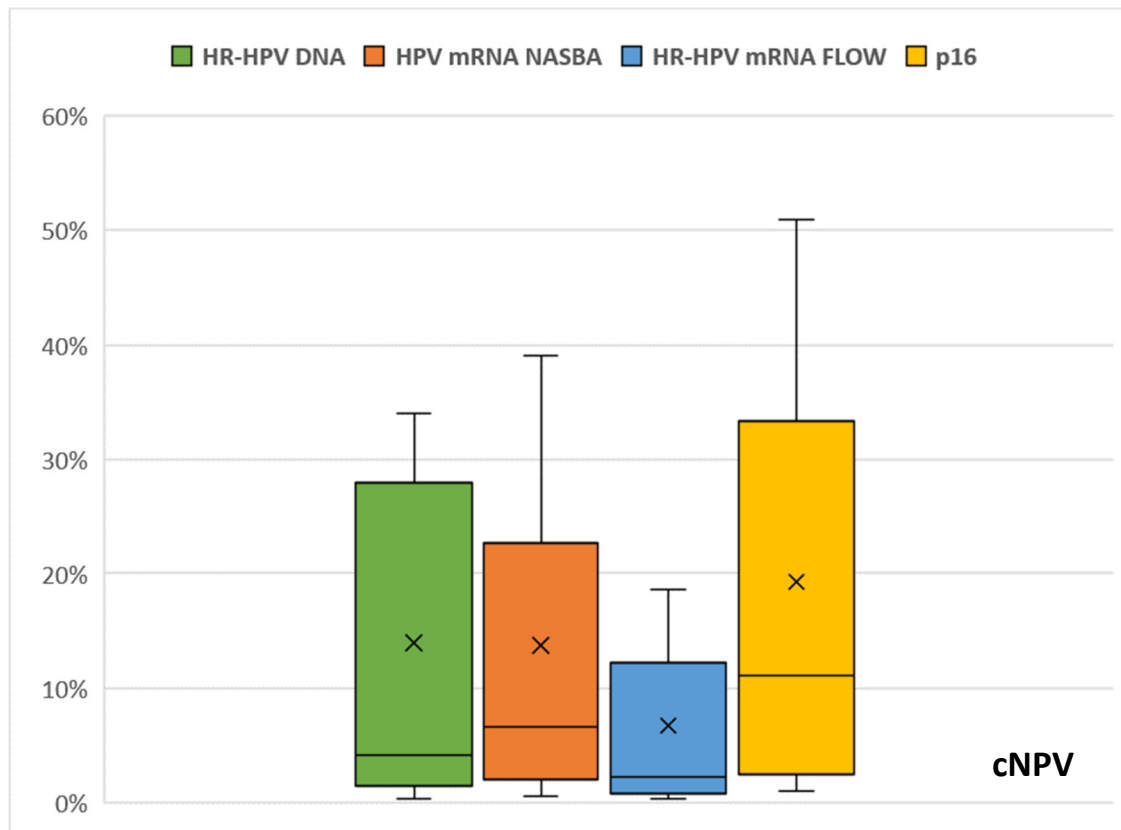
Προκειμένου στην καλύτερη αντίληψη της μεταβλητότητας της PPV και της cNPV κάθε εξέτασης, στα παρακάτω γραφήματα απεικονίζονται με θηκογράμματα οι διακυμάνσεις που παρουσιάζουν. Σε κάθε ένα θηκόγραμμα, η οριζόντια εσωτερική γραμμή υποδεικνύει την τιμή που παρουσιάζει το τεστ μόνο του (αρχική τιμή), ενώ με το σύμβολο 'x' σημειώνεται η μέση τιμή. Επίσης, προκειμένου να ποσοτικοποιήσουμε τη μεταβλητότητα της PPV και της cNPV, υπολογίσθηκε το εύρος, η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση της διακύμανσης που παρουσιάζει κάθε εξέταση. Τα αποτελέσματα παρατίθενται στον Πίνακα 9.7 όσον αφορά στην PPV και στον Πίνακα 9.8 όσον αφορά στην cNPV.



**Γράφημα 9.1** Διακύμανση της PPV κάθε δοκιμασίας στην ανίχνευση CIN2+

**Πίνακας 9.7** Μέση τιμή και μέτρα απόκλισης (%) της PPV κάθε δοκιμασίας στην ανίχνευση CIN2+

Διαγνωστικό τεστ	Αρχική τιμή	Μέση τιμή	Εύρος Διακύμανσης	Τυπική Απόκλιση
HR-HPV DNA	43.3	46.2	72.8	28.4
HPV mRNA (NASBA)	68.5	60.9	73.0	25.9
HR-HPV mRNA (FLOW)	58.8	56.7	64.2	24.8
p16	69.6	59.8	72.2	26.7



**Γράφημα 9.2** Διακύμανση της cNPV κάθε δοκιμασίας στην ανίχνευση CIN2+

**Πίνακας 9.8** Μέση τιμή και μέτρα απόκλισης (%) της cNPV κάθε δοκιμασίας στην ανίχνευση CIN2+

Διαγνωστικό τεστ	Αρχική τιμή	Μέση τιμή	Εύρος Διακύμανσης	Τυπική Απόκλιση
HR-HPV DNA	4.2	13.9	33.7	14.3
HPV mRNA (NASBA)	6.7	13.7	38.4	13.9
HR-HPV mRNA (FLOW)	2.3	6.8	18.3	7.5
p16	11.1	19.2	49.8	18.7

Στην περίπτωση της PPV (Γράφημα 9.1), η διακύμανση από την οριζόντια εσωτερική γραμμή και πάνω υποδεικνύει την αύξηση της PPV μιας δοκιμασίας όταν παρατηρηθούν ταυτόχρονα θετικά αποτελέσματα (σύμφωνα) των άλλων δοκιμασιών, ενώ η διακύμανση κάτω της εσωτερικής γραμμής υποδεικνύει τη μείωση της PPV της δοκιμασίας όταν παρατηρηθούν ασύμφωνα αποτελέσματα (αρνητικά). Στην περίπτωση της cNPV (Γράφημα 9.2), η διακύμανση άνω της εσωτερικής γραμμής υποδεικνύει την αύξηση της cNPV μιας δοκιμασίας όταν οι άλλες δοκιμασίες έχουν θετικά αποτελέσματα (ασύμφωνα), ενώ η διακύμανση κάτω της γραμμής υποδεικνύει τη μείωση της cNPV όταν υπάρχουν σύμφωνα αρνητικά αποτελέσματα. Με τον τρόπο αυτό μπορούμε να μελετήσουμε πως επηρεάζεται κάθε εξέταση από αντιφατικά αποτελέσματα των υπολοίπων εξετάσεων. Πέρα από τη διακύμανση, μια άλλη σημαντική παράμετρος είναι η μέση τιμή αυτής (υποδηλώνεται στα θηκογράμματα με το σύμβολο  $x$ ). Η μέση τιμή εκφράζει τη μέση PPV και τη μέση cNPV κάθε τεστ κάτω από οποιοσδήποτε συνθήκες (οποιοσδήποτε συνδυασμούς αποτελεσμάτων εξετάσεων). Υπό το πρίσμα αυτό, ίσως η τιμή αυτή να αντικατοπτρίζει την πραγματική PPV και cNPV κάθε μεθόδου.

Το εύρος και η τυπική απόκλιση των PPV και cNPV, καθώς αποτελούν μέτρα μεταβλητότητας, μπορούν να θεωρηθούν ως μέτρα της ευρωστίας κάθε διαγνωστικής εξέτασης. Υπό το πρίσμα αυτό, ορίζουμε ως ευρωστία μιας δοκιμασίας τη μεταβλητότητα στην PPV (ή cNPV) που παρουσιάζει όταν αυτή παρατηρηθεί ταυτόχρονα με άλλες δοκιμασίες. Η ευρωστία επομένως είναι ένα μέτρο συγκριτικής αξιολόγησης και έχει εφαρμογή μόνο όταν παρατηρούνται (συγκρίνονται) διάφορες δοκιμασίες μαζί. Η ευρωστία αποτελεί ένα μέτρο της εμπιστοσύνης που μπορούμε να έχουμε στο αποτέλεσμα μιας δοκιμασίας. Πρακτικώς, η ευρωστία είναι ένα μέτρο παρόμοιο με την PPV και την NPV, με τη διαφορά ότι αποτελεί μια πιο αξιόπιστη προσέγγιση για την εκτίμηση του βαθμού εμπιστοσύνης που μπορούμε να έχουμε στο αποτέλεσμα μιας δοκιμασίας. Μια δοκιμασία με χαμηλή ευρωστία (υψηλή μεταβλητότητα της PPV/cNPV, ανεξαρτήτως της μέσης τιμής αυτών) εμφανίζει χαμηλή εμπιστοσύνη στο αποτέλεσμα της, καθώς η υψηλή μεταβλητότητα σημαίνει πως όταν παρατηρηθούν ασύμφωνα αποτελέσματα από άλλες δοκιμασίες, τότε το πιθανότερο είναι το αποτέλεσμα της υπό μελέτη εξέτασης να είναι λανθασμένο. Από την άλλη πλευρά, μια δοκιμασία με υψηλή ευρωστία (χαμηλή μεταβλητότητα της PPV/cNPV και ταυτόχρονα υψηλή/χαμηλή μέση τιμή) εμφανίζει υψηλή εμπιστοσύνη στο αποτέλεσμα της, καθώς η χαμηλή μεταβλητότητα σημαίνει πως το αποτέλεσμα της δοκιμασίας δεν επηρεάζεται από τα αποτελέσματα των άλλων δοκιμασιών, ενώ η υψηλή μέση PPV ή η χαμηλή μέση cNPV εξασφαλίζει την ορθότητα του αποτελέσματος.

- Υψηλή Ευρωστία = χαμηλή μεταβλητότητα της PPV/cNPV και ταυτόχρονα υψηλή/χαμηλή μέση τιμή = υψηλή εμπιστοσύνη στο αποτέλεσμα της δοκιμασίας
- Χαμηλή Ευρωστία = υψηλή μεταβλητότητα της PPV/cNPV, ανεξαρτήτως της μέσης τιμής αυτών = χαμηλή εμπιστοσύνη στο αποτέλεσμα της δοκιμασίας

Με βάση τα ανωτέρω, και μελετώντας τα αποτελέσματα, εξάγονται τα κάτωθι συμπεράσματα σχετικά με τις υπό μελέτη δοκιμασίες.

Το τεστ με τη μεγαλύτερη μεταβλητότητα είναι το HR-HPV DNA. Παρουσιάζει τη μεγαλύτερη τυπική απόκλιση, γεγονός το οποίο οδηγεί στο συμπέρασμα ότι είναι το τεστ με την πιο χαμηλή ευρωστία στην ανίχνευση CIN2+.

Το HR-HPV mRNA (FLOW) παρουσιάζει τα πιο ισορροπημένα αποτελέσματα και τη μεγαλύτερη ευρωστία. Η μέση τιμή της PPV του βρίσκεται πολύ κοντά στην αρχική τιμή, ενώ η διακύμανση άνω και κάτω της αρχικής τιμής παρουσιάζει ισορροπία. Ταυτόχρονα είναι το τεστ με το μικρότερο εύρος και τη μικρότερη τυπική απόκλιση. Ως εκ τούτου, αποτελεί το διαγνωστικό τεστ με την πιο εύρωστη PPV στην ανίχνευση CIN2+.

Το HPV mRNA (NASBA) και το p16 παρουσιάζουν παρόμοια απόδοση. Και τα δύο παρουσιάζουν υψηλές PPV, ωστόσο οφείλουμε να παρατηρήσουμε ότι οι μέσες τιμές τους βρίσκονται αρκετά χαμηλότερα από τις αρχικές. Επίσης, και τα δύο παρουσιάζουν την ίδια ανισορροπία μεταξύ των διακυμάνσεων άνω και κάτω της αρχικής τιμής. Πιο συγκεκριμένα, η PPV τους επηρεάζεται (μειώνεται) σημαντικά από τα αρνητικά αποτελέσματα των άλλων εξετάσεων, ενώ δεν παρουσιάζεται σημαντική αύξηση από θετικά αποτελέσματα. Μεταξύ τους, αυτό με τη μικρότερη μεταβλητότητα είναι το NASBA καθώς παρουσιάζει μικρότερη τυπική απόκλιση.

Συμπερασματικά, την υψηλότερη PPV την παρουσιάζει το HPV mRNA (NASBA), ενώ πιο ισορροπημένο και πιο εύρωστο είναι το HR-HPV mRNA (FLOW). Παρατηρώντας ωστόσο πως η μέση τιμή του δεύτερου είναι πολύ κοντά στη μέση τιμή του πρώτου, συμπεράνουμε ότι το HR-HPV mRNA (FLOW) test είναι συνολικά το καλύτερο διαγνωστικό τεστ για τη διαλογή (λαμβάνοντας υπόψη ότι παρουσιάζει τη μικρότερη και πιο ισορροπημένη διακύμανση, τη μεγαλύτερη ευρωστία, και ταυτόχρονα αρκετά υψηλή PPV).

Όσον αφορά στην cNPV των υπό μελέτη μεθόδων, εκεί τα αποτελέσματα είναι σαφέστερα. Το HR-HPV mRNA (FLOW) υπερέχει ξεκάθαρα έναντι όλων των υπολοίπων εξετάσεων από όλες τις πλευρές. Παρουσιάζει πολύ χαμηλή και ταυτόχρονα εύρωστη cNPV στην ανίχνευση CIN2+, γεγονός που σημαίνει πως ένα αρνητικό HR-HPV mRNA παρέχει υψηλή εμπιστοσύνη για την απουσία υψηλόβαθμης αλλοίωσης ή διηθητικού καρκινώματος. Το γεγονός αυτό έρχεται να επικυρώσει την επιλογή της συγκεκριμένης δοκιμασίας ως τη βασική εξέταση διαλογής και διαχείρισης των ASCUS+ στα προτεινόμενα σχήματα που παρουσιάστηκαν στην προηγούμενη ενότητα.

Όσον αφορά στην cNPV των άλλων δοκιμασιών, παρατηρούμε πως το μεγαλύτερο μέρος της διακύμανσης εμφανίζεται πάνω από την αρχική τιμή τους, ως εκ τούτου παρουσιάζουν κατά πολύ υψηλότερες μέσες τιμές σε σχέση με τις αρχικές. Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν πως οι εξετάσεις αυτές (HR-HPV DNA, HPV mRNA NASBA και p16) επηρεάζονται σημαντικά από την εμφάνιση θετικών (ασύμφωνων)



αποτελεσμάτων, σε βαθμό που δημιουργούνται ερωτηματικά για την πραγματική αρνητική προγνωστική τους αξία.

Εν κατακλείδι, από τη συγκεκριμένη εργασία αναδεικνύεται πως το HR-HPV mRNA (FLOW) υπερέχει σημαντικά έναντι των υπολοίπων μοριακών εξετάσεων και βιοδεικτών όσον αφορά στη διαλογή περιστατικών με παθολογικό screening τραχήλου. Παρουσιάζει σχετικά υψηλή και την πιο εύρωστη PPV, ενώ ταυτόχρονα παρουσιάζει τη χαμηλότερη και πιο εύρωστη cNPV, στην ανίχνευση CIN2+ αλλοιώσεων.

## 9.4 Συμπεράσματα και Συζήτηση

Οι μέχρι σήμερα δημοσιευμένες μελέτες σχετικά με τη διαχείριση των ASCUS+ εστιάζουν στον υπολογισμό της απόδοσης και στην αξιολόγηση της κλινικής αξίας των διαθέσιμων μοριακών τεχνικών και βιοδεικτών ως επικουρικές τεχνικές για την ανίχνευση CIN2+ βλαβών. Παρόμοια, στο Κεφάλαιο 5 της παρούσας διατριβής παρουσιάστηκαν και συγκρίθηκαν οι αποδόσεις των υπό μελέτη διαγνωστικών εξετάσεων και διαφόρων συνδυασμών τους, ενώ στο Κεφάλαιο 6 παρουσιάστηκε μια μεθοδολογία για την κατάταξη των εξετάσεων με βάση την αξία τους στη διαλογή. Οι πληροφορίες που λαμβάνουμε ωστόσο από τη μελέτη της απόδοσης κάθε δοκιμασίας ξεχωριστά, καλύπτουν εν μέρει το πρόβλημα της βέλτιστης διαλογής και διαχείρισης περιστατικών με κυτταρολογία ASCUS+. Από τις μελέτες αυτές δεν εξάγεται πληροφορία σχετικά με τον τρόπο που τα διάφορα τεστ συσχετίζονται μεταξύ τους, δηλαδή τον βαθμό που μια εξέταση συμπληρώνει ή αλλοιώνει τα αποτελέσματα μιας άλλης. Η πληροφορία αυτή είναι ιδιαίτερος σημαντική προκειμένου να εξάγουμε συμπεράσματα για την πραγματική κλινική αξία των επικουρικών δοκιμασιών στη διαλογή. Το θέμα αυτό είναι σημαντικό όταν προκύπτουν αντιφατικά αποτελέσματα μεταξύ των εξετάσεων. Η περίπτωση αυτή συγγεί σημαντικά το πρόβλημα της διαλογής καθώς δημιουργούνται ερωτηματικά στον κλινικό για το ποια εξέταση πρέπει να εμπιστευτεί. Το ζήτημα είναι αρκετά σοβαρό εάν λάβουμε υπόψη πως η πιθανότητα αντιφατικών αποτελεσμάτων μεταξύ των διαγνωστικών εξετάσεων είναι όχι μόνο υπαρκτή αλλά και μεγάλη (όπως αναλυτικά παρουσιάστηκε στην ενότητα 9.2). Παρά ταύτα, πολύ λίγες μελέτες έχουν παρουσιαστεί μέχρι σήμερα που να ασχολούνται με το θέμα αυτό. Ακόμα και αυτές ωστόσο ασχολούνται με το θέμα επιφανειακά καθώς αρκούνται στο να παρουσιάσουν το βαθμό ασυμφωνίας μεταξύ των εξετάσεων και δεν προχωρούν σε εκ βάθους ανάλυση του φαινομένου (Mesher *et al.*, 2013; Szarewski *et al.*, 2008, 2012).

Στο κεφάλαιο αυτό μελετήθηκε το αναφερόμενο πρόβλημα μέσω μιας Μπεϋζιανής προσέγγισης. Επιστρατεύοντας το Μπεϋζιανό δίκτυο το οποίο παρουσιάστηκε στο Κεφάλαιο 8, προσομοιώθηκαν διάφορα σύνθετα σενάρια συνδυασμού των εξετάσεων και υπολογίστηκαν οι εκ των υστέρων πιθανότητες των ιστολογικών κατηγοριών. Οι ποσότητες αυτές αντικατοπτρίζουν την απόδοση κάθε δοκιμασίας κάτω από διαφορετικές συνθήκες.

Επομένως, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη μελέτη του τρόπου με τον οποίο αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους οι διάφορες δοκιμασίες, καθώς και για την εκ βάθους μελέτη του φαινομένου των ασύμφωνων αποτελεσμάτων. Παρατηρώντας πως κάθε εξέταση ανταποκρίνεται σε αντιφατικά αποτελέσματα, εξάγονται συμπεράσματα για την αξία της στη διαλογή, καθώς και για την αξία συνδυαστικών προσεγγίσεων.

Στο σημείο αυτό πρέπει να σημειωθούν τα εξής: Το Μπεϋζιανό δίκτυο το οποίο χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα εργασία προέκυψε μέσω της διαδικασίας μάθησης του δικτύου χρησιμοποιώντας τα περιστατικά του συνόλου εκπαίδευσης. Επομένως, τα αποτελέσματα του παρόντος κεφαλαίου και τα συμπεράσματα που εξάγονται από αυτά, ανταποκρίνονται κυρίως σε αντίστοιχο πληθυσμό (πληθυσμό παραπομπής). Επίσης, όπως αναλύθηκε στο Κεφάλαιο 5, ο υπό μελέτη πληθυσμός αποτελεί αντιπροσωπευτικό δείγμα ενός πληθυσμού παραπομπής σε κολποσκόπηση, επομένως και το Μπεϋζιανό δίκτυο με τη σειρά του αποτελεί ένα αντιπροσωπευτικό πιθανοτικό μοντέλο πληθυσμού παραπομπής.

Δοκιμάζοντας διάφορα σενάρια συνδυασμού των εξετάσεων, διαπιστώθηκε πως υπάρχει σημαντική εξάρτηση μεταξύ τους, σε σημείο όπου θα μπορούσαμε να πούμε πως η μεμονωμένη μελέτη της απόδοσης ίσως να μην είναι αρκετή για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων σχετικά με την κλινική αξία των επιβοηθητικών εξετάσεων. Στην περίπτωση της διαλογής των ASCUS/LSIL παρατηρήσαμε πως όταν προκύψουν διφορούμενα αποτελέσματα μεταξύ δύο εξετάσεων (η μια εξέταση με θετικό αποτέλεσμα και η άλλη με αρνητικό) τότε η πιθανότητα για CIN2+ μεταβάλλεται σημαντικά στις περισσότερες των περιπτώσεων. Η παρατήρηση αυτή είναι πολύ σημαντική εάν αναλογιστούμε πως σήμερα προτείνεται για τη διαλογή η εφαρμογή τεχνικών που παρουσιάζουν υψηλή ειδικότητα και PPV, όπως το p16 και το HPV mRNA test (NASBA). Με βάση την προσέγγιση αυτή, ένα θετικό αποτέλεσμα των εξετάσεων αυτών αρκεί για την παραπομπή σε κολποσκόπηση. Ωστόσο, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, η υψηλή PPV που παρουσιάζουν τα τεστ αυτά όταν παρατηρηθούν μόνα τους μειώνεται δραματικά εάν ταυτόχρονα παρατηρηθεί αρνητικό αποτέλεσμα σε κάποια άλλη εξέταση (και κυρίως ένα αρνητικό HR-HPV mRNA test FLOW). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η μοναδική περίπτωση η οποία δικαιολογεί απόλυτα την παραπομπή σε κολποσκόπηση και τη λήψη βιοψιών είναι όταν συνυπάρχουν δύο θετικά αποτελέσματα των επιβοηθητικών δοκιμασιών. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης εγείρουν σοβαρά ερωτήματα για το κατά πόσο ένα θετικό αποτέλεσμα μιας μόνο επικουρικής εξέτασης με υψηλή PPV αρκεί από μόνο του να δικαιολογήσει την παραπομπή σε κολποσκόπηση και τη λήψη βιοψιών περιστατικών με κυτταρολογία ASCUS ή LSIL.

Με βάση τα συμπεράσματα αυτά καταλήξαμε πως οι στρατηγικές διαλογής των ASCUS και LSIL που βασίζονται σε μια μόνο επικουρική εξέταση δεν είναι αποτελούν βέλτιστες λύσεις. Ένα πιο σύνθετο σχήμα διαλογής πρέπει να ακολουθηθεί προκειμένου να εξασφαλιστεί η ύπαρξη ή μη του κινδύνου για CIN2+. Ένα τέτοιο σχήμα παρουσιάστηκε

στην ενότητα 9.2. Το προτεινόμενο σχήμα διαλογής ASCUS/LSIL βασίζεται στη χρήση του HR-HPV mRNA (FLOW) ως πρώτου τεστ διαλογής και του HPV DNA Genotyping test ως δεύτερου. Το σχήμα αυτό παρουσίασε την καλύτερη αναλογία ρίσκου/κέρδους. Πρέπει να σημειώσουμε ότι η πρόταση αυτή έρχεται σε αντίθεση με άλλα προτεινόμενα σχήματα τα οποία βασίζονται στη χρήση του p16 ως τεστ διαλογής. Στην παρούσα μελέτη, η εφαρμογή του p16 ως τεστ διαλογής παρουσίασε τη χειρότερη αναλογία ρίσκου/κέρδους. Όπως παρατηρείται, η εφαρμογή του p16 στη διαλογή των ASCUS/LSIL έχει ως αποτέλεσμα την ελαχιστοποίηση των παραπομπών, αλλά με μεγάλο ποσοστό χαμένων CIN2+. Οι μελέτες που προτείνουν το p16 ως τεστ διαλογής βασίζονται στο ότι αφενός ένα CIN2 παρουσιάζει μεγάλη πιθανότητα υποστροφής, αφετέρου το p16 παρουσιάζει υψηλή απόδοση στην ανίχνευση των CIN3+. Επομένως, εστιάζουν αποκλειστικά στην ικανότητα του τεστ να ελαχιστοποιήσει τις παραπομπές στην κολποσκόπηση. Με βάση την παρούσα μελέτη, η εφαρμογή του p16 στη διαλογή των ASCUS/LSIL έχει ως αποτέλεσμα την παραπομπή μόνο του 13% του υπό μελέτη πληθυσμού, ωστόσο ταυτόχρονα χάνεται το 67% των CIN2+. Από την άλλη πλευρά, το προτεινόμενο σχήμα διαλογής παραπέμπει το 27% του πληθυσμού για να ανιχνευθεί το 91% των CIN2+ (χάνεται μόνο το 9%). Από εκεί και πέρα, η επιλογή του σχήματος διαλογής είναι τελικώς αρμοδιότητα του γυναικολόγου, ο οποίος λαμβάνοντας υπόψη και άλλες παραμέτρους, όπως π.χ. η ηλικία της ασθενούς, το ιατρικό ιστορικό της, ο τρόπος ζωής της κ.λπ., θα αποφασίσει πιο σχήμα είναι καταλληλότερο για τη συγκεκριμένη περίπτωση.

Στην ενότητα 9.3 πραγματοποιήθηκε μια προσπάθεια αξιολόγησης της PPV και NPV των υπό μελέτη μοριακών τεστ και βιοδεικτών, μέσω της παρατήρησης των δεσμευμένων PPV και cNPV για όλους τους δυνατούς συνδυασμούς μεταξύ των εξετάσεων. Πρακτικώς, μελετήθηκε σε βάθος η επίδραση που έχουν διαφορετικά αποτελέσματα στην καταγεγραμμένη απόδοση των διαφόρων διαγνωστικών εξετάσεων. Το βασικό συμπέρασμα της εργασίας αυτής είναι πως τα διάφορα διαγνωστικά τεστ παρουσιάζουν διαφορετική μεταβλητότητα της PPV και cNPV τους, όταν αυτά παρατηρηθούν σε συνδυαστικές προσεγγίσεις. Η μεταβλητότητα αυτή μπορεί να θεωρηθεί ως ένα μέτρο της ευρωστίας που παρουσιάζει κάθε εξέταση, γεγονός που οδήγησε στην εισαγωγή της έννοιας της ευρωστίας ως ένα μέτρο αξιολόγησης των εξετάσεων. Σύμφωνα με τις γνώσεις μας, δεν έχει αναφερθεί ποτέ ξανά στη βιβλιογραφία η έννοια της ευρωστίας ιατρικών δοκιμασιών και της αξιολόγησης αυτών με βάση το μέτρο αυτό. Ως εκ τούτου, η παρούσα εργασία αποτελεί την πρώτη μελέτη όπου παρουσιάζεται και εφαρμόζεται το μέτρο αυτό για την συγκριτική αξιολόγηση ιατρικών εξετάσεων. Βάσει των αποτελεσμάτων, η ευρωστία αποτελεί ένα περισσότερο αξιόπιστο μέτρο συγκριτικά με τις PPV και NPV για να περιγράψει τον βαθμό εμπιστοσύνης που μπορούμε να έχουμε στο αποτέλεσμα μιας εξέτασης.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, το HR-HPV mRNA (FLOW) υπερέχει σημαντικά έναντι των υπολοίπων μοριακών εξετάσεων και βιοδεικτών· παρουσιάζει σχετικά υψηλή και την

πιο εύρωστη PPV, ενώ ταυτόχρονα παρουσιάζει τη χαμηλότερη και πιο εύρωστη cNPV, στην ανίχνευση CIN2+ αλλοιώσεων.

Τα αποτελέσματα της εργασίας που παρουσιάστηκε στην ενότητα 9.3 θέτουν ερωτήματα για την αξιοπιστία των συμπερασμάτων που προκύπτουν από τη σύγκριση διαφόρων δοκιμασιών παρατηρώντας μόνο την ευαισθησία, την ειδικότητα, την PPV και την NPV. Φυσικά δεν αμφισβητείται η αξία των μέτρων αυτών, ωστόσο, όπως φαίνεται από τη μελέτη που παρουσιάζεται στην ενότητα 9.3, η θετική και αρνητική προγνωστική αξία των εξετάσεων επηρεάζεται σημαντικά εάν παρατηρηθούν τα ασύμφωνα αποτελέσματα τους. Όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, στην περίπτωση που δύο δοκιμασίες παρουσιάζουν παρόμοια θετική και αρνητική προγνωστική αξία, δεν σημαίνει ότι έχουν και την ίδια κλινική αξία. Στην περίπτωση αυτή, η ανάλυση της ευρωστίας των δοκιμασιών αποτελεί μια καταλληλότερη προσέγγιση προκειμένου να καταλήξουμε σε περισσότερο ασφαλή συμπεράσματα για την κλινική αξία των ελεγχόμενων δοκιμασιών.

# 10

## Δημιουργία Βέλτιστων Ευφυών

## Μοντέλων με χρήση Μήτρας

## Μηχανικής Μάθησης βασιζόμενη σε

## Γενετικούς Αλγορίθμους

Στα προηγούμενα κεφάλαια εστιάσαμε στην κατασκευή ευφυών μοντέλων για τη βελτίωση τόσο της ανίχνευσης όσο και του προσδιορισμού τραχηλικών ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων. Στα κεφάλαια αυτά δόθηκε έμφαση στην ανάπτυξη μοντέλων τα οποία μέσω του συνδυασμού των αποτελεσμάτων των διαγνωστικών εξετάσεων έχουν τη δυνατότητα να προσδιορίσουν με μεγαλύτερη ακρίβεια την πραγματική ιστολογία κάθε γυναίκας, με στόχο τη βέλτιστη εξατομικευμένη διαχείριση γυναικών με θετικά αποτελέσματα εξετάσεων. Προκειμένου να προσδιορίσουμε την πραγματική ιστολογική κατάσταση, ορίστηκε ένα πρόβλημα ταξινόμησης τεσσάρων κλάσεων, κάθε μια από τις οποίες αντιστοιχεί και σε μια ιστολογική κατηγορία (αρνητική ιστολογία, CIN1, CIN2/3, CxCa). Το πολυκατηγορικό πρόβλημα ταξινόμησης στοχεύει μεν στον προσδιορισμό της πραγματικής κατάστασης κάθε γυναίκας, ωστόσο παρουσιάζει έναν σημαντικό περιορισμό

όσον αφορά στην κατασκευή των ευφώνων μοντέλων: δεν επιτρέπει την εκ των προτέρων χρήση μέτρων απόδοσης όπως η ευαισθησία, η ειδικότητα, η θετική και αρνητική προγνωστική αξία στην κατασκευή των μοντέλων. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το ζητούμενο στο πολυκατηγορικό πρόβλημα είναι η ορθή ταξινόμηση των περιστατικών στις 4 κλάσεις, ως εκ τούτου για την επιλογή των βέλτιστων μοντέλων ελέγχθηκε η ακρίβεια ορθής ταξινόμησης σε κάθε κλάση και όχι μέτρα όπως η ευαισθησία, η ειδικότητα, η θετική και αρνητική προγνωστική αξία στην ανίχνευση CIN2+. Ωστόσο, όπως αναλύθηκε στο Κεφάλαιο 5, για το συγκεκριμένο πρόβλημα η ακρίβεια δεν είναι ένα αντιπροσωπευτικό μέτρο της αξίας μιας εξέτασης ή ενός ευφώνου μοντέλου. Αν και τα συστήματα που κατασκευάστηκαν παρουσίασαν υψηλή απόδοση, η απόδοση αυτή δεν εξασφαλίζει τον βέλτιστο συνδυασμό ευαισθησίας και ειδικότητας.

Στην περίπτωση που ήταν επιθυμητή η επιλογή των μοντέλων με βάση την ευαισθησία και ειδικότητας τους (και όχι με βάση την ακρίβεια), το πρόβλημα θα έπρεπε να διασπαστεί σε μικρότερα δυαδικά προβλήματα και να υπολογιστούν για κάθε ένα τα ζητούμενα μέτρα απόδοσης. Στην προκειμένη περίπτωση υπάρχουν 6 δυαδικά προβλήματα ταξινόμησης (Αρνητικό-CIN1, Αρνητικό-CIN2/3, Αρνητικό-CxCa, CIN1-CIN2/3, CIN1-CxCa, CIN2/3-CxCa), επομένως υπάρχουν 6 διαφορετικές τιμές για κάθε μέτρο από τα ανωτέρω αναφερόμενα. Επομένως, δε δύναται να χρησιμοποιηθούν τα μέτρα αυτά για την επιλογή των μοντέλων στο πολυκατηγορικό πρόβλημα. Επιπλέον, η τεχνική της χρήσης των μέσων όρων των μέτρων αυτών δεν έχει νόημα, καθώς το ενδιαφέρον είναι η κατασκευή ενός συστήματος που θα λειτουργεί αποδοτικά στο σύνολο και όχι σε κάποια από τα υποπροβλήματα.

Ο κύριος περιορισμός αυτός έπαγε και επιπλέον περιορισμούς στην κατασκευή των μοντέλων. Για παράδειγμα, η εφαρμογή τεχνικών περιτύλιξης στο πολυκατηγορικό πρόβλημα ταξινόμησης μπορεί να γίνει μόνο με την αξιολόγηση της συνολικής ακρίβειας που επιτυγχάνεται από τη χρήση ενός δεδομένου υποσύνολου χαρακτηριστικών. Καθώς η ακρίβεια ταξινόμησης δεν αποτελεί αντιπροσωπευτικό μέτρο, στο Κεφάλαιο 7 η επιλογή των χαρακτηριστικών πραγματοποιήθηκε μέσω της εφαρμογής τεχνικών φιλτραρίσματος. Αν και η εφαρμογή των τεχνικών αυτών εξασφαλίζει ότι χρησιμοποιούνται στο υποσύνολο χαρακτηριστικών εισόδου τα χαρακτηριστικά που φέρουν την πιο χρήσιμη πληροφορία σε σχέση με το πρόβλημα, εν τούτοις το υποσύνολο χαρακτηριστικών δεν είναι βέλτιστο για τους εκάστοτε ταξινομητές, όπως παρουσιάστηκε στο Κεφάλαιο 6.

Επιπλέον των ανωτέρω, όπως αναφέρθηκε στο Κεφάλαιο 7, η αξία ενός μοντέλου δεν φαίνεται μόνο από τη συνολική ακρίβεια ταξινόμησης, αλλά κυρίως από τη δυνατότητα του να ανιχνεύει ορθά περιστατικά δέουσας σημασίας, όπως π.χ. περιστατικά με χαμηλόβαθμες αλλοιώσεις στην κυτταρολογία που υποθάλπουν CIN2+. Η δυνατότητα αυτή εκφράζεται μέσω των μέτρων της ευαισθησίας, της ειδικότητας, της θετικής και αρνητικής προγνωστικής αξίας, μέτρα τα οποία όμως δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την

επιλογή των μοντέλων στο πολυκατηγορικό πρόβλημα. Ακριβώς για τον λόγο αυτό, στο Κεφάλαιο 7 χρησιμοποιήσαμε ξεχωριστά σύνολα εκπαίδευσης, επικύρωσης και δοκιμής, προκειμένου να επιλεγούν τα καλύτερα μοντέλα μέσα από την επιμέρους αξιολόγηση των ορθών και λανθασμένων ταξινομήσεων που παράγουν. Ωστόσο, η χρήση ξεχωριστών συνόλων εκπαίδευσης, επικύρωσης και δοκιμής δεν προσδίδει πάντα σαφή εικόνα για τη γενίκευση ενός μοντέλου.

Εν κατακλείδι, αν και η μεθοδολογία η οποία ακολουθήθηκε στα προηγούμενα κεφάλαια είχε ως αποτέλεσμα την κατασκευή μοντέλων τα οποία αποτελούν (βάσει των αποτελεσμάτων) πολύ καλές λύσεις για το πολυκατηγορικό πρόβλημα, τα μοντέλα αυτά δεν αποτελούν τις βέλτιστες λύσεις όσον αφορά στην ευαισθησία και ειδικότητα. Το γεγονός αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό καθώς, όπως αναλύθηκε εκτενώς στα προηγούμενα κεφάλαια, το βασικότερο πρόβλημα σήμερα είναι το φαινόμενο των μη ισορροπημένων μέτρων απόδοσης, δηλαδή της χαμηλής ευαισθησίας όταν υπάρχει υψηλή ειδικότητα και της χαμηλής ειδικότητας όταν υπάρχει υψηλή ευαισθησία, στην ανίχνευση CIN2+ αλλοιώσεων. Και αν και τα μοντέλα τα οποία παρουσιάστηκαν στα προηγούμενα κεφάλαια εμφάνισαν τελικώς υψηλή ευαισθησία και υψηλή ειδικότητα στην ανίχνευση CIN2+, εν τούτοις δεν εξασφαλίζεται ότι αυτά είναι τα βέλτιστα ως προς την εξισορρόπηση ευαισθησίας και ειδικότητας.

Για τους παραπάνω λόγους, στο παρόν κεφάλαιο υιοθετείτε ένα διαφορετικό πλαίσιο μελέτης. Το πρόβλημα ανάγεται σε ένα πρόβλημα βελτιστοποίησης στόχος του οποίου είναι η εύρεση του βέλτιστου ευφυούς μοντέλου, όπου ως βέλτιστο θεωρείται το μοντέλο το οποίο παρουσιάζει ταυτόχρονα υψηλή ακρίβεια, υψηλή ευαισθησία, υψηλή ειδικότητα, υψηλή θετική προγνωστική αξία και υψηλή αρνητική προγνωστική αξία στην ανίχνευση CIN2+ βλαβών, δηλαδή θα παρουσιάζει ταυτόχρονα ισορροπημένα και υψηλά μέτρα απόδοσης, με ταυτόχρονη την εξασφάλιση της γενίκευσης του. Προκειμένου να μελετηθεί η ειδικότητα και η ευαισθησία ενός μοντέλου στην ανίχνευση CIN2+ βλαβών, το πρόβλημα ταξινόμησης μετατρέπεται σε δύο κλάσεων (δυαδικό), όπου στην πρώτη κλάση ανήκουν τα περιστατικά που παρουσιάζουν αρνητική ιστολογία ή CIN1 και στη δεύτερη κλάση ανήκουν τα περιστατικά με ιστολογία CIN2+ (CIN1- vs CIN2+). Προκειμένου να εξασφαλιστεί η γενίκευση των υπό μελέτη μοντέλων, υιοθετήθηκε η τεχνική της διασταυρωμένης επικύρωσης  $k$  τμημάτων ( $k$ -fold cross validation) (βλ. Παράρτημα Β).

Το συγκεκριμένο πρόβλημα βελτιστοποίησης ωστόσο δεν είναι μονοδιάστατο, δηλαδή δεν αφορά μόνο στην επιλογή του βέλτιστου ταξινομητή. Η απόδοση ενός μοντέλου ταξινόμησης εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως από τις παραμέτρους του μοντέλου, αλλά και από το διάνυσμα χαρακτηριστικών το οποίο χρησιμοποιείται. Εν τέλει, το πρόβλημα βελτιστοποίησης το οποίο αντιμετωπίζουμε είναι πολυπαραγοντικό και αφορά πρακτικώς την ταυτόχρονη εύρεση: α) του βέλτιστου μοντέλου ταξινόμησης, β) των βέλτιστων παραμέτρων αυτού, και γ) του βέλτιστου (για αυτό) υποσυνόλου χαρακτηριστικών.

Για την αντιμετώπιση του συγκεκριμένου προβλήματος υιοθετήθηκε μια από τις καλύτερες τεχνικές βελτιστοποίησης: οι γενετικοί αλγόριθμοι. Οι γενετικοί αλγόριθμοι (ΓΑ) είναι ευριστικοί αλγόριθμοι αναζήτησης που προσομοιώνουν τις εξελικτικές διαδικασίες που παρατηρούνται στη φύση και οι οποίες βασίζονται στη φυσική επιλογή και στη φυσική εξέλιξη. Βασικό πλεονέκτημα των ΓΑ είναι ότι έχουν τη δυνατότητα να βρίσκουν τις βέλτιστες λύσεις μέσα σε πολύ μεγάλους χώρους αναζητήσεων. Οι ΓΑ έχουν εφαρμοστεί στα πεδία της Μηχανικής Μάθησης και Αναγνώρισης Προτύπων κυρίως για δύο σκοπούς: α) είτε για την εύρεση των βέλτιστων παραμέτρων ενός ταξινομητή, β) είτε τη βέλτιστη επιλογή χαρακτηριστικών, δηλαδή την εύρεση του βέλτιστου υποσυνόλου χαρακτηριστικών που θα χρησιμοποιηθεί σε ένα πρόβλημα ταξινόμησης. Η επιλογή χαρακτηριστικών με χρήση ΓΑ είναι πρακτικώς μια τεχνική περιτυλίγματος κατά την οποία τα υποψήφια υποσύνολα χαρακτηριστικών αξιολογούνται σύμφωνα με την απόδοση ενός ταξινομητή που εκπαιδεύεται με αυτά. Ωστόσο, με βάση τις γνώσεις μας, δεν έχει παρουσιαστεί μέχρι σήμερα στη διεθνή βιβλιογραφία κάποια εργασία που να στοχεύει στην ταυτόχρονη εύρεση του βέλτιστου ταξινομητή, των βέλτιστων παραμέτρων του και του βέλτιστου υποσυνόλου χαρακτηριστικών. Για την αντιμετώπιση του πολυπαραγοντικού αυτού προβλήματος βελτιστοποίησης αναπτύχθηκε στα πλαίσια της παρούσας διατριβής ένας αλγόριθμος αυτόματης δημιουργίας και αξιολόγησης διαφόρων μοντέλων τον οποίο ονομάζουμε Μήτρα Μηχανικής Μάθησης Γενετικών Αλγορίθμων ή Μήτρα ΓΑ. Σκοπός του προτεινόμενου αλγορίθμου είναι η αυτόματη δημιουργία ενός βέλτιστου μοντέλου, όπου με τον όρο μοντέλο εννοούμε εδώ ένα σύνολο που περιλαμβάνει τον τύπο του ταξινομητή, τις παραμέτρους του και το διάνυσμα χαρακτηριστικών.

## **10.1 Γενετικοί Αλγόριθμοι**

Στις αρχές του 1950, εμπνευσμένοι από τη θεωρία της φυσικής επιλογής του Δαρβίνου, άρχισαν να προτείνονται διάφοροι εξελικτικοί αλγόριθμοι. Οι εξελικτικοί αλγόριθμοι αποσκοπούν στην εξέλιξη ενός πληθυσμού πιθανών λύσεων σε ένα συγκεκριμένο πρόβλημα, με τη χρήση τελεστών (operators) εμπνευσμένων από τη φυσική γενετική ποικιλότητα και τη φυσική επιλογή. Βασικές υποκατηγορίες των εξελικτικών αλγορίθμων είναι ο εξελικτικός προγραμματισμός (evolutionary programming), οι στρατηγικές εξέλιξης (evolution strategies) και ο γενετικός προγραμματισμός (genetic programming) στον οποίον ανήκουν οι γενετικοί αλγόριθμοι.

Σύμφωνα με τη θεωρία του Δαρβίνου, οι νέες γενιές παράγονται μέσω μίας διαδικασίας εξέλιξης που στηρίζεται στον συνδυασμό και τη μετάλλαξη των καταλληλότερων ατόμων ενός πληθυσμού. Από τα νέα άτομα που δημιουργούνται διαρκώς μέσω της εξελικτικής διαδικασίας, επιβιώνουν αυτά που έχουν τα καλύτερα χαρακτηριστικά. Αυτήν ακριβώς τη



διαδικασία προσπαθούν να μιμηθούν οι Γενετικοί Αλγόριθμοι (ΓΑ) για την αναζήτηση ολικά βέλτιστων λύσεων (M. Mitchell, 1999).

Μέσω των ΓΑ έννοιες από το χώρο της βιολογίας μεταφέρονται στο χώρο των μαθηματικών προβλημάτων διατηρώντας μια αναλογία στις ιδιότητες τους. Κάθε υποψήφια λύση σε ένα ΓΑ αναπαρίσταται με ένα άτομο (individual) ή αλλιώς χρωμόσωμα (chromosome). Κάθε χρωμόσωμα κωδικοποιείται με μια ακολουθία συμβόλων (π.χ. ψηφία) τα οποία ονομάζονται γονίδια (genes). Κάθε χρωμόσωμα λοιπόν αποτελείται από ένα πλήθος γονιδίων και μια ομάδα συγκεκριμένου αριθμού γονιδίων σχηματίζει ένα χρωμόσωμα/άτομο που αντιπροσωπεύει μια πιθανή λύση. Μια ομάδα χρωμοσωμάτων συγκροτεί έναν πληθυσμό (population): μια «δεξαμενή» από πιθανές λύσεις για ένα πρόβλημα. Οι γενετικοί αλγόριθμοι χρησιμοποιούν βασικούς μηχανισμούς του εξελικτισμού: κληρονομικότητα (inheritance), επιλογή (selection), διασταύρωση (crossover), μετάλλαξη (mutation), εφαρμόζοντάς τους ως τελεστές πάνω στα χρωμοσώματα (M. Mitchell, 1999). Κάθε τελεστής πραγματοποιείται με μια συγκεκριμένη πιθανότητα. Τα άτομα κάθε πληθυσμού αξιολογούνται με μια συνάρτηση καταλληλότητας και τα πιο κατάλληλα επιλέγονται για αναπαραγωγή και τη δημιουργία της επόμενης γενιάς. Τα άτομα αυτά ονομάζονται γονείς (parents). Με τη χρήση τελεστών στους γονείς κατά την αναπαραγωγή, προκύπτουν νέα άτομα (χρωμοσώματα), τα οποία καλούνται παιδιά ή απόγονοι (offspring). Το σύνολο των απογόνων αποτελεί τη νέα γενιά χρωμοσωμάτων, δηλαδή τη νέα γενιά πιθανών λύσεων. Η διαδικασία αυτή της εξέλιξης μέσω της χρήσης μηχανισμών εξελικτισμού (τελεστές) αποσκοπεί στη δημιουργία νέων ατόμων τα οποία θα είναι καλύτερα από τους γονείς τους, δηλαδή στη δημιουργία χρωμοσωμάτων τα οποία θα αντιπροσωπεύουν καλύτερες υποψήφιες λύσεις. Μετά τη δημιουργία της νέας γενιάς πραγματοποιείται επανάληψη του ΓΑ στη γενιά αυτή με σκοπό τη δημιουργία της επόμενης. Κάθε νέα γενιά πληθυσμού αντιστοιχεί με ακόμα μια επανάληψη του αλγορίθμου. Όσο ο αλγόριθμος επαναλαμβάνεται και δημιουργούνται νέες γενιές, τα άτομα κάθε νέας γενιάς τείνουν να είναι καλύτερα από αυτά της προηγούμενης, δηλαδή τείνουν να αντιπροσωπεύουν καλύτερες λύσεις. Με τη διαδικασία αυτή της επανάληψης ο ΓΑ συγκλίνει τελικά στη βέλτιστη γενιά, σε αυτή δηλαδή που περιέχει το χρωμόσωμα αυτό που αντιπροσωπεύει τη βέλτιστη λύση (M. Mitchell, 1999).

Στον Πίνακα 10.1 απεικονίζεται η εννοιολογική σημασία όρων που χρησιμοποιούνται στους ΓΑ σε αντιστοιχία με έννοιες από τη βιολογία και τη γενετική (M. Mitchell, 1999).

**Πίνακας 10.1** Εννοιολογική σημασία όρων Γενετικών Αλγορίθμων σε αντιστοιχία με τη βιολογική τους σημασία

Όρος	Βιολογική Σημασία	Σημασία στους ΓΑ
Χρωμόσωμα ή άτομο (chromosome / individual)	Συμβολοσειρά DNA. Δημιουργείται από γονίδια.	Συμβολοσειρά που αντιπροσωπεύει μια πιθανή λύση. Δημιουργείται από σύμβολα που ονομάζονται γονίδια.
Γονίδιο (gene)	Συγκεκριμένη αλληλουχία/τμήμα του DNA. Αποθηκεύει μια συγκεκριμένη γενετική πληροφορία.	Σύμβολο μιας μεταβλητής. Δομικό στοιχείο του χρωμοσώματος. Εάν η σειρά 01001 είναι ένα χρωμόσωμα, τότε κάθε ψηφίο αποτελεί ένα γονίδιο.
Χαρακτηριστικό γνώρισμα (trait)	Κάθε γονίδιο κωδικοποιεί μια συγκεκριμένη πρωτεΐνη που αντιπροσωπεύει ένα συγκεκριμένο χαρακτηριστικό γνώρισμα του ατόμου.	Η αποκωδικοποίηση του γονιδίου αναπαριστά ένα συγκεκριμένο χαρακτηριστικό της λύσης.
Αλληλόμορφο / αλληλίο (allele)	Πιθανές τιμές για ένα χαρακτηριστικό (μια από τις εναλλακτικές μορφές ενός γονιδίου)	Τιμές που μπορεί να πάρει ένα σύμβολο (γονίδιο)
Θέση (locus)	Θέση γονιδίου στο χρωμόσωμα	Θέση συμβόλου στο χρωμόσωμα
Γονιδίωμα (genome)	Ολικό σύνολο γενετικού υλικού που φέρεται σε ένα άτομο (Πλήρης αλληλουχία DNA που περιέχει σύνολο γενετικής πληροφορίας που είναι κωδικοποιημένο στα γονίδια)	Ολικό σύνολο κωδικοποιημένης πληροφορίας σε ένα χρωμόσωμα
Γονότυπος (genotype)	Το σύνολο γονιδίων σε ένα γονιδίωμα.	Συγκεκριμένο σύνολο κωδικοποιημένης πληροφορίας σε ένα χρωμόσωμα
Φαινότυπος (phenotype)	Η φυσική έκφραση του γονότυπου: η εμφάνιση, τα «ορατά» χαρακτηριστικά του ατόμου που καθορίζονται από τις πληροφορίες των γονιδίων	Τα χαρακτηριστικά της υποψήφιας λύσης: το αποκωδικοποιημένο περιεχόμενο ενός συγκεκριμένου χρωμοσώματος
Διασταύρωση (crossover)	Όταν ο απόγονος δύο οργανισμών προκύπτει από το συνδυασμό των γονιδίων τους	Συνδυασμός χρωματοσωμάτων με ανταλλαγή γονιδίων για την παραγωγή απογόνων
Μετάλλαξη (mutation)	Τυχαία αλλαγή στοιχείων του DNA, συνήθως, λόγω λάθους στην αντιγραφή των γονιδίων από τους γονείς	Αλλαγή κάποιων τυχαίων γονιδίων των χρωμοσωμάτων
Καταλληλότητα (fitness)	Επιτυχία επιβίωσης του οργανισμού	Η τιμή που δίνεται σε ένα χρωμόσωμα βάσει του πόσο κοντά βρίσκεται στη βέλτιστη λύση

Η όλη διαδικασία της εξέλιξης προς τη βέλτιστη λύση υλοποιείται σε τρία βασικά στάδια (M. Mitchell, 1999). Στο πρώτο στάδιο (αρχικοποίηση) δημιουργείται τυχαία ένας αρχικός πληθυσμός ο οποίος αποτελείται από κάποια χρωματοσώματα/άτομα. Κάθε άτομο αντιπροσωπεύει μια πιθανή λύση στο πρόβλημα και χρησιμοποιεί μια μορφή κωδικοποίησης. Ένα άτομο μπορεί να κωδικοποιηθεί ως ένα διάνυσμα αποτελούμενο από σύμβολα (ψηφία, αριθμούς ή γράμματα). Κάθε σύμβολο αντιστοιχεί σε ένα γονίδιο του ατόμου. Ο αρχικός πληθυσμός αποτελεί την πρώτη γενιά. Κάθε επανάληψη του αλγορίθμου δημιουργεί μια καινούρια γενιά. Ο ΓΑ αξιολογεί κάθε μεμονωμένη λύση (χρωμόσωμα) χρησιμοποιώντας μια συνάρτηση προσαρμοστικότητα/καταλληλότητας/ποιότητας (fitness function). Η τιμή της συνάρτησης αυτής για κάθε άτομο αποτελεί την τιμή καταλληλότητας του εκάστοτε ατόμου.

Στο δεύτερο στάδιο, το στάδιο της αναπαραγωγής (reproduction), εφαρμόζεται αρχικά ο τελεστής της επιλογής. Διάφορα άτομα από τον τρέχων πληθυσμό επιλέγονται βάσει της τιμής καταλληλότητας τους (γονείς). Στα άτομα αυτά εφαρμόζονται οι τελεστές της διασταύρωσης και της μετάλλαξης. Σκοπός της διασταύρωσης είναι ο συνδυασμός δύο χρωμοσωμάτων για τη δημιουργία ενός νέου χρωμοσώματος (απόγονος). Πρακτικώς, τα γονίδια των δύο γονέων συνδυάζονται για τη δημιουργία ενός απογόνου. Η διαδικασία της μετάλλαξης αποσκοπεί στην τυχαία μεταβολή ορισμένων εκ των γονιδίων ενός γονέα (για παράδειγμα στην περίπτωση της δυαδικής κωδικοποίησης, ορισμένα ψηφία αναστρέφονται τυχαία). Το άτομο το οποίο δημιουργείται από τη μεταβολή αυτή αποτελεί τον απόγονο του συγκεκριμένου χρωμοσώματος. Με την εφαρμογή των τελεστών αυτών σχηματίζεται ένας νέος πληθυσμός: η επόμενη γενιά χρωμοσωμάτων.

Στο τρίτο στάδιο ο νέος πληθυσμός χρησιμοποιείται στην επόμενη επανάληψη του αλγορίθμου και η διαδικασία επαναλαμβάνεται για ένα αριθμό επαναλήψεων. Ο αλγόριθμος τερματίζεται σύμφωνα με ένα κριτήριο τερματισμού, για παράδειγμα την ολοκλήρωση ενός προκαθορισμένου αριθμού γενεών. Εν τέλει ο γενετικός αλγόριθμος επιστρέφει τον καλύτερο πληθυσμό χρωμοσωμάτων, ο οποίος περιέχει τα χρωμοσώματα με τις καλύτερες τιμές καταλληλότητας. Αυτός ο πληθυσμός αποτελεί τη δεξαμενή των καλύτερων λύσεων του προβλήματος. Το χρωμόσωμα του πληθυσμού αυτού που παρουσιάζει την καλύτερη τιμή καταλληλότητας είναι αυτό που αναπαριστά τη βέλτιστη λύση.

Για κάθε μια από τις ανωτέρω διεργασίες υφίσταται ένα πλήθος διαθέσιμων τεχνικών, ορισμένες από τις οποίες παρουσιάζονται στη συνέχεια για την καλύτερη κατανόηση του αλγορίθμου. Η επιλογή της τεχνικής κάθε φάσης του αλγορίθμου εξαρτάται από τις συνθήκες και τους περιορισμούς που επιβάλλει το εκάστοτε πρόβλημα (M. Mitchell, 1999).

## 10.1.1 Κωδικοποίηση Χρωμοσώματος - Αναπαράσταση Πιθανών

### Λύσεων

Κάθε παράμετρος του προβλήματος που καλείται να λύσει ο ΓΑ αντιστοιχεί σε ένα γονίδιο του χρωμοσώματος και πρέπει να κωδικοποιηθεί. Τα γονίδια είναι τα δομικά στοιχεία του χρωμοσώματος, τα σύμβολα δηλαδή που συγκροτούν το χρωμόσωμα. Τα χρωμοσώματα είναι συμβολοσειρές σταθερού, συνήθως, μήκους.

Πριν από οποιαδήποτε διαδικασία, πρέπει αρχικά να επιλεγεί μια μέθοδος αναπαράστασης των πιθανών λύσεων και κωδικοποίησής τους στο χρωμόσωμα σε μορφή επεξεργάσιμη από τον υπολογιστή, δηλαδή με μαθηματικό τρόπο. Η κωδικοποίηση των χρωμοσωμάτων αποτελεί το πεδίο τιμών το οποίο ερευνά ο αλγόριθμος.

Ανάλογα με το πρόβλημα, τους περιορισμούς και τις απαιτήσεις του, επιλέγεται η αντίστοιχη μορφή κωδικοποίησης. Είναι πιθανό ένα πρόβλημα να επιδέχεται περισσότερες από μια κωδικοποιήσεις. Οι βασικές μορφές κωδικοποίησης είναι οι ακόλουθες: δυαδική κωδικοποίηση (Binary encoding), δεκαεξαδική κωδικοποίηση (Hexadecimal encoding), κωδικοποίηση μεταλλαγής (Permutation encoding), κωδικοποίηση τιμής (Value encoding) και κωδικοποίηση δέντρου (Tree encoding) (M. Mitchell, 1999). Η κωδικοποίηση τιμής (Value encoding) χρησιμοποιείται σε προβλήματα όπου χρησιμοποιούνται ορισμένες σύνθετες τιμές, όπως για παράδειγμα πραγματικοί αριθμοί. Σε αυτή την κωδικοποίηση κάθε χρωμόσωμα είναι μια σειρά από τιμές ή και ακόμα μπορεί το γονιδίωμα να είναι ένας μόνο πραγματικός αριθμός (μονοδιάστατο πρόβλημα). Ανάλογα με το είδος του προβλήματος, οι τιμές αυτές μπορεί να είναι ακέραιοι αριθμοί, πραγματικοί αριθμοί, αλφαριθμητικοί χαρακτήρες, τυποποιημένοι αριθμοί ή κάποιου είδους αντικείμενα. Με βάση το είδος της τιμής, η κωδικοποίηση τιμής χωρίζεται σε διάφορες κατηγορίες, όπως κωδικοποίηση με δομές ακέραιων τιμών στο δεκαδικό σύστημα (Integer encoding), κωδικοποίηση με δομές δεκαδικών τιμών στο δεκαδικό σύστημα (Decimal float encoding), κ.λπ. Τέλος, αναφέρεται πως υπάρχει και η υβριδική κωδικοποίηση, κατά την οποία συνδυάζονται κάποιες από τις υπάρχουσες κωδικοποιήσεις. Μερικοί από τους ανωτέρου αναφερόμενους τύπους κωδικοποίησης παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

**Πίνακας 10.2** Παραδείγματα κωδικοποίησης χρωμοσώματος

Τύπος Κωδικοποίησης	Παράδειγμα Χρωμοσώματος					
Δυαδική κωδικοποίηση	1	0	1	0	1	1
Δεκαεξαδική κωδικοποίηση	A	F	3	4	2	5
Κωδικοποίηση δεκαδικών τιμών	0.21	0.32	1.31	3.4	0.33	5.62
Κωδικοποίηση ακέραιων τιμών (ή αντικειμένων)	A1	A4	A8	A14	A16	A3

### 10.1.2 Συνάρτηση Καταλληλότητας

Στους ΓΑ η επιλογή των χρωμοσωμάτων (πιθανών λύσεων) προς αναπαραγωγή γίνεται με καθορισμένο τρόπο και για αυτό είναι αναγκαία η χρήση μιας μεθόδου η οποία θα είναι υπεύθυνη για τη συγκριτική αξιολόγηση των χρωμοσωμάτων. Ο ΓΑ κάνει χρήση της λεγόμενης συνάρτησης αξιολόγησης ή καταλληλότητας προκειμένου να αναθέσει μια τιμή καταλληλότητας (απόδοσης) σε κάθε χρωμόσωμα του τρέχοντος πληθυσμού. Η τιμή αυτή αποτελεί και τον καθοριστικό παράγοντα επιβίωσης και πολλαπλασιασμού ή όχι του χρωμοσώματος. Η τιμή της καταλληλότητας ενός χρωμοσώματος αντικατοπτρίζει το πόσο καλή λύση είναι το χρωμόσωμα για το πρόβλημα. Η συνάρτηση καταλληλότητας δίνει ένα ποσοτικό μέτρο αυτής της ικανότητας, της εγγύτητας δηλαδή στη βέλτιστη λύση (απόσταση ή ομοιότητα από την ιδανική λύση), αντιστοιχίζοντας τα σημεία του χώρου των υποψήφιων λύσεων και των σημείων του τοπίου καταλληλότητας (M. Mitchell, 1999).

Η συνάρτηση καταλληλότητας εξαρτάται αποκλειστικά από το υπό μελέτη πρόβλημα. Είναι αυτή που πρακτικώς ορίζει το τι ακριβώς θέλουμε να βελτιστοποιήσουμε. Επομένως, ο σωστός ορισμός της συνάρτησης αυτής, τέτοιος ώστε να αντιπροσωπεύει κατάλληλα το πρόβλημα, είναι μείζονος σημασίας για την επιτυχή κατάληξη του αλγορίθμου.

Ένα παράδειγμα συνάρτησης καταλληλότητας είναι το σφάλμα ταξινόμησης. Το σφάλμα ταξινόμησης ενός ταξινομητή χρησιμοποιείται όταν στόχος του ΓΑ είναι η εύρεση των βέλτιστων παραμέτρων ενός ταξινομητή. Μοντέλα με διαφορετικές παραμέτρους αποτελούν τα άτομα του πληθυσμού και αυτά αξιολογούνται ανάλογα με το σφάλμα ταξινόμησης σε ένα σύνολο ελέγχου. Στην περίπτωση αυτή το χρωμόσωμα του ΓΑ αντιπροσωπεύει τις διαφορετικές παραμέτρους του ταξινομητή, κάθε διαφορετικός συνδυασμός των οποίων αντιστοιχεί σε ένα διαφορετικό μοντέλο. Με την ίδια ακριβώς λογική, το σφάλμα ταξινόμησης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εύρεση του βέλτιστου υποσυνόλου χαρακτηριστικών. Πρακτικώς, υιοθετείται μια προσέγγιση περιτυλίγματος, όπου χρησιμοποιείται ένας ταξινομητής για να ελεγχθεί η απόδοση που επιτυγχάνεται με διαφορετικά υποσύνολα χαρακτηριστικών. Τα διαφορετικά υποσύνολα χαρακτηριστικών αποτελούν τα άτομα του πληθυσμού του ΓΑ.

### 10.1.3 Επιλογή

Με την επιλογή επιλέγονται τα πιο κατάλληλα άτομα από τον τρέχον πληθυσμό για το επόμενο στάδιο, το στάδιο της αναπαραγωγής. Τα επιλεγμένα άτομα αναφέρονται ως γονείς και θα χρησιμοποιηθούν στην αναπαραγωγή για τον σχηματισμό απογόνων. Η επιλογή είναι κομβικής σημασίας στην επιτυχή περάτωση του ΓΑ, αποσκοπώντας παράλληλα και στην επιλογή καλύτερων χρωμοσωμάτων, αλλά και στην επιλογή χρωμοσωμάτων που βρίσκονται πλησιέστερα στη βέλτιστη λύση.

Υπάρχουν πολλές διαθέσιμες μέθοδοι για την επιλογή ατόμων/χρωμοσωμάτων. Ανάλογα με τις παραμέτρους και τις απαιτήσεις του προβλήματος μπορεί να χρησιμοποιηθεί η καταλληλότερη εκ των διαφόρων αυτών τεχνικών ή κάποια παραλλαγή τους. Ορισμένες από τις πιο σύνηθες μεθόδους επιλογής είναι οι εξής (M. Mitchell, 1999):

- Αποδεκατισμός πληθυσμού (population decimation): τα χρωμοσώματα κατατάσσονται κατά φθίνουσα σειρά ως προς την τιμή της συνάρτησης καταλληλότητας τους και στη συνέχεια αυτά των οποίων η τιμή καταλληλότητας είναι μικρότερη από ένα συγκεκριμένο κατώτατο όριο (κατώφλι) απορρίπτονται.
- Αναλογική επιλογή (ή επιλογή ρουλέτας), κατά την οποία τα άτομα επιλέγονται βάση μιας πιθανότητας επιλογής που δίνεται από τον παρακάτω τύπο:

$$P_{selection} = \frac{f(parent_i)}{\sum_i f(parent_i)} \quad (10.1)$$

όπου  $f(parent_i)$  είναι η τιμή της συνάρτησης κόστους του  $i$ -οστού γονέα,

- Επιλογή Τουρνουά (Tournament selection), κατά την οποία πραγματοποιούνται διάφορα “τουρνουά” ανάμεσα σε διαφορετικές ομάδες  $N$  τυχαία επιλεγμένων χρωμοσωμάτων του πληθυσμού. Το “τουρνουά” συνίσταται στη σύγκριση των καταλληλότερων όλων των  $N$  ατόμων. Τα  $N$  επιλεγμένα χρωμοσώματα κάθε ομάδας “διαγωνίζονται” ανά δύο και το ικανότερο χρωμόσωμα συνεχίζει να συμμετέχει στο τουρνουά της ομάδας, ενώ το λιγότερο ικανό απορρίπτεται. Οι αναμετρήσεις μεταξύ των χρωμοσωμάτων της ομάδας συνεχίζονται έως ότου να αναδειχθεί ένα χρωμόσωμα νικητής. Κατά την πραγματοποίηση ενός τουρνουά ανάμεσα στα  $N$  τυχαία επιλεγμένα χρωμοσώματα μιας ομάδας επιλέγεται ο νικητής-χρωμόσωμα ως υποψήφιος γονέας, ενώ τα υπόλοιπα χρωμοσώματα της ομάδας, καθώς και τα μη επιλεγμένα στην ομάδα χρωμοσώματα συμμετέχουν εκ νέου στη διαδικασία. Στην επιλογή τουρνουά υπάρχουν δύο προσεγγίσεις, η στοχαστική και η ντετερμινιστική. Η διαφορά τους έγκειται στο κριτήριο που τίθεται στη φάση της ανά δύο αναμέτρησης των χρωμοσωμάτων ως προς το πιο χρωμόσωμα είναι ικανότερο. Στη στοχαστική προσέγγιση, η οποία είναι γνωστή και ως Boltzmann tournament, τα  $N$  επιλεγμένα χρωμοσώματα κάθε ομάδας τοποθετούνται σε  $N/2$  ζεύγη και τα μέλη κάθε ζεύγους αναμετρώνται με πιθανότητα να κερδίσει το ικανότερο ίση με μια τιμή  $p_i$ . Αντίθετα, στη ντετερμινιστική προσέγγιση ως πιο ικανό χρωμόσωμα εκ των δύο που αναμετρούνται θεωρείται αυτό με τη μεγαλύτερη τιμή καταλληλότητας. Έτσι, στη μια περίπτωση η έκβαση της αναμέτρησης καθορίζεται πιθανοτικά ενώ στην άλλη ντετερμινιστικά.

## Ελιτισμός

Ο ελιτισμός αφορά ένα ιδιαίτερο κομμάτι της διαδικασίας της επιλογής και για τον λόγο αυτό αναφέρεται ξεχωριστά. Ο ελιτισμός εξασφαλίζει ότι ένα ποσοστό από τα καλύτερα χρωμοσώματα της κάθε γενιάς θα μεταφερθούν αυτούσια στην επόμενη γενιά χωρίς να περάσουν από το στάδιο της αναπαραγωγής (M. Mitchell, 1999).

Ένα χρωμόσωμα σε μια γενιά μπορεί να αποτελεί μια υψηλής ποιότητας λύση, ίσως ακόμα και την ολικά βέλτιστη λύση. Εάν δεν υπήρχε η διαδικασία του ελιτισμού, τότε το πιθανότερο θα ήταν το χρωμόσωμα αυτό να χρησιμοποιηθεί ως γονέας για την επόμενη γενιά. Ωστόσο, ως γονέας θα υπόκειται σε διαδικασίες διασταυρώσεων ή μεταλλάξεων και επομένως η λύση αυτή θα χανόταν. Για να αποφευχθεί η απώλεια αυτή, εκτός από μια φυσική μέθοδο επιλογής, εφαρμόζεται και ελιτισμός. Σε κάθε γενιά τα χρωμοσώματα με την υψηλότερη τιμή καταλληλότητας αντιγράφονται κατευθείαν στην επόμενη γενιά αυτούσια, χωρίς καμιά τροποποίηση των γενετικών χαρακτηριστικών τους. Με αυτό τον τρόπο διασφαλίζεται ότι οι ενδεχόμενες καλές λύσεις μιας γενιάς δεν θα χαθούν ούτε θα αλλοιωθούν εξαιτίας προσμίξεων με άλλες λύσεις.

Το ποσοστό  $p_e$  των χρωμοσωμάτων που θα μεταφερθούν αυτούσια στην επόμενη γενιά μέσω της διαδικασίας του ελιτισμού καθορίζεται από τον σχεδιαστή του αλγορίθμου. Συνήθως αυτό δεν ξεπερνά το 10% του συνολικού πληθυσμού.

### 10.1.4 Αναπαραγωγή

Στο συγκεκριμένο στάδιο παράγεται ένας πληθυσμός επόμενης γενιάς λύσεων μέσω των τελεστών της διασταύρωσης ή/και της μετάλλαξης (καθώς και άλλων που δεν χρησιμοποιούνται τόσο συχνά, όπως η ανασυγκρότηση (regrouping), η αποίκηση-εξάλειψη (colonization-extinction) και η μετανάστευση (migration)).

#### Διασταύρωση

Διασταύρωση (crossover) είναι η διαδικασία συνδυασμού δύο ή περισσότερων λύσεων-γονέων έτσι ώστε να παραχθεί μια λύση-απόγονος από αυτές (M. Mitchell, 1999). Κατά τη διασταύρωση, τα γονίδια (σύμβολα) των χρωμοσωμάτων δύο γονέων συνδυάζονται για να δημιουργήσουν το χρωμόσωμα ενός παιδιού. Μερικές από τις πιο συνήθεις τεχνικές είναι οι εξής:

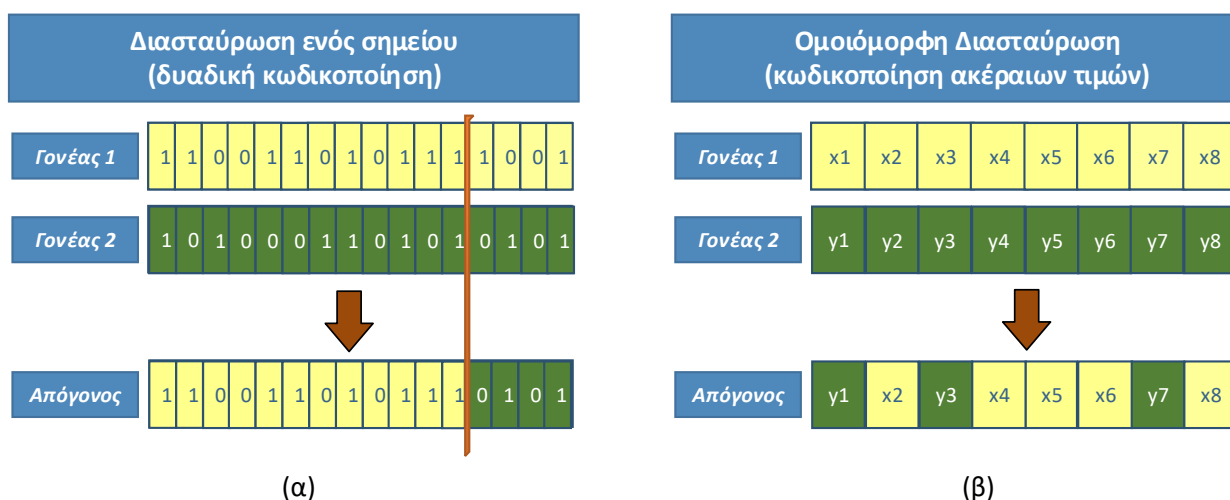
- Διασταύρωση ενός σημείου (Single-point crossover), κατά την οποία για τη δημιουργία ενός απογόνου αντιγράφονται από τον πρώτο γονέα τα γονίδια του από την έναρξη του χρωμοσώματος του έως το σημείο διασταύρωσης και από τον δεύτερο γονιό αντιγράφονται τα γονίδια του από το σημείο διασταύρωσης έως το τέλος του χρωμοσώματος του (Εικόνα 10.1).

- Διασταύρωση δύο σημείων (Two-point crossover), κατά την οποία η αντιγραφόμενη ακολουθία μέχρι το πρώτο σημείο διασταύρωσης προέρχεται από τον πρώτο γονιό, από το πρώτο σημείο ως το δεύτερο σημείο από το δεύτερο γονιό και τέλος το υπόλοιπο κομμάτι από τον πρώτο γονιό.
- Ομοιόμορφη διασταύρωση (Uniform crossover), κατά την οποία το χρωμόσωμα του απόγονου προκύπτει από τυχαία αντιγραφή (ανταλλαγή) των γονιδίων των δύο γονέων. Σε κάθε γονίδιο των γονέων αντιστοιχεί μια τυχαία πιθανότητα να αντιγραφεί αυτό στον απόγονο. Εν συνεχεία, για κάθε θέση του απόγονου ξεχωριστά, συγκρίνονται τα αντίστοιχα γονίδια των γονέων και αυτό με τη μεγαλύτερη πιθανότητα αντιγράφεται στον απόγονο (Εικόνα 10.1).
- Διασταύρωση τριών γονέων (Three parent crossover), κατά την οποία ένας απόγονος παράγεται από τρεις τυχαία επιλεγμένους γονείς, με ένα τμήμα ακολουθίας να συγκρίνεται μεταξύ δύο γονιών και να περνά αυτούσιο στον απόγονο εφόσον ισχύει η ομοιότητα, διαφορετικά το αντίστοιχο τμήμα προέρχεται από τον τρίτο γονιό.
- Αριθμητική διασταύρωση (Arithmetic crossover). Οι παραπάνω τεχνικές διασταύρωσης δεν λειτουργούν καλά όταν το πρόβλημα αφορά σε πραγματικούς αριθμούς (και κυρίως δεκαδικούς αριθμούς), όπως για παράδειγμα στην εύρεση του ελαχίστου μιας συνάρτησης πραγματικών αριθμών ή στην εύρεση της βέλτιστης τιμής μιας παραμέτρου ενός συστήματος η οποία παίρνει πραγματικές τιμές. Στην περίπτωση προβλημάτων πραγματικών αριθμών είναι ορθότερο τα χρωμοσώματα να κωδικοποιούνται με κωδικοποίηση πραγματικών αριθμών. Όταν το πρόβλημα είναι η εύρεση μιας βέλτιστης τιμής (μονοδιάστατο πρόβλημα), τότε ο γονότυπος είναι απλά ένας πραγματικός αριθμός. Όπως γίνεται κατανοητό, τότε δεν έχουν εφαρμογή οι τεχνικές που παρουσιάστηκαν ανωτέρω. Στην περίπτωση αυτή, ο απόγονος προκύπτει μέσω τεχνικών αριθμητικού συνδυασμού των γονέων (Peltokangas & Sorsa, 2008). Η πιο απλή τεχνική αριθμητικής διασταύρωσης είναι ο γραμμικός συνδυασμός των γονέων μέσω της εξίσωσης

$$z_i = ax_i + (1 - a)y_i \quad (10.2)$$

όπου  $z_i$  είναι ο απόγονος,  $x_i$  και  $y_i$  οι γονείς του, και  $a$  είναι ένας τυχαίος αριθμός στο διάστημα  $[0, 1]$ . Πιο σύνθετες τεχνικές διασταύρωσης στην περίπτωση προβλημάτων πραγματικών αριθμών είναι οι μέθοδοι κεντροειδούς διασταύρωσης (parent-centric crossover), όπως οι τεχνικές PCX, BLX- $\alpha$  και PBX- $\alpha$  (Peltokangas & Sorsa, 2008).





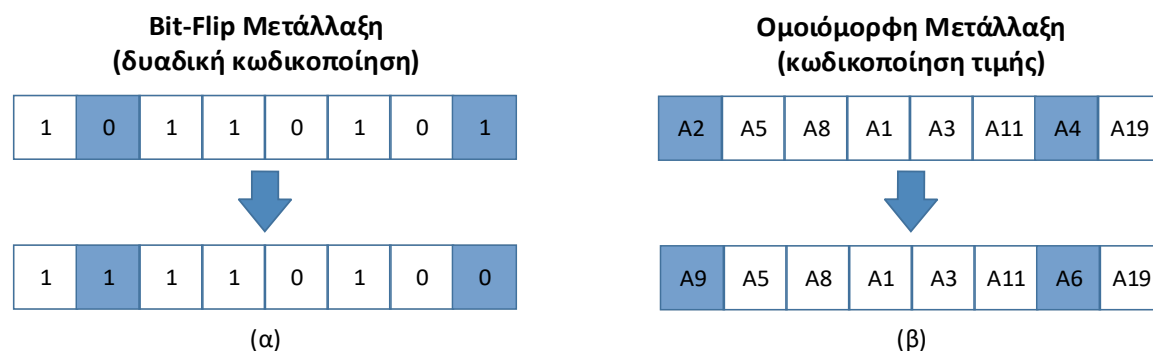
**Εικόνα 10.1** Παραδείγματα διασταύρωσης: (α) διασταύρωση ενός σημείου, (β) ομοιόμορφη διασταύρωση

Η διασταύρωση λαμβάνει χώρα με μια πιθανότητα  $p_c$ , η οποία καλείται πιθανότητα διασταύρωσης ή ποσοστό διασταύρωσης. Η πιθανότητα διασταύρωσης καθορίζει το ποσοστό των υποψήφιων γονέων στους οποίους θα εφαρμοστεί διασταύρωση και κατ' επέκταση και του ποσοστού του τελικού πληθυσμού που θα προέρχεται από διασταύρωση. Η τιμή του ποσοστού διασταύρωσης ορίζεται από τον σχεδιαστή του αλγορίθμου και μπορεί να είναι σταθερή ή να μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια εκτέλεσης του. Συνήθως, η τιμή της  $p_c$  είναι μια τιμή στο διάστημα  $[0.6, 1]$  (Obitko, 1998). Αν η  $p_c$  είναι ίση με 1, τότε η αναπαραγωγή λαμβάνει χώρα μόνο μέσω διασταυρώσεων και δεν εφαρμόζονται ούτε ελιτισμός ούτε μεταλλάξεις. Στην περίπτωση αυτή είναι πολύ πιθανό ο αλγόριθμος να πέσει σε τοπικό ελάχιστο (ή μέγιστο). Αν η  $p_c$  έχει μικρή τιμή, τότε ένα πολύ μεγάλο μέρος του πληθυσμού δημιουργείται από μεταλλάξεις. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα ο αλγόριθμος να αργεί να συγκλίνει ή και να μην συγκλίνει. Η βέλτιστη τιμή της  $p_c$  εξαρτάται από το πρόβλημα. Αν και συνήθως επιλέγεται μια υψηλή τιμή (της τάξεως του 80-95%), αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι σε ορισμένα προβλήματα η βέλτιστη τιμή είναι γύρω στο 60% (Obitko, 1998). Συνήθως, για την εύρεση των βέλτιστων παραμέτρων του ΓΑ, όπως της τιμής της πιθανότητας διασταύρωσης, εφαρμόζεται ένα πλαίσιο δοκιμής και σφάλματος (test and error). Τα τελευταία έτη ωστόσο έχουν παρουσιαστεί πιο εκλεπτυσμένες λύσεις, όπως η εφαρμογή μετα-ευριστικών αλγορίθμων βελτιστοποίησης οι οποίοι εφαρμόζονται πάνω από τους ΓΑ προκειμένου να βελτιστοποιήσουν τις παραμέτρους των τελευταίων (Neumüller, 2011).

## Μετάλλαξη

Μετάλλαξη (mutation) καλείται η στοχαστική διαδικασία τροποποίησης της τιμής ενός ή περισσοτέρων γονιδίων ενός χρωμοσώματος (M. Mitchell, 1999). Βασικός στόχος του συγκεκριμένου τελεστή είναι η διατήρηση και η εισαγωγή ποικιλότητας ανάμεσα στις παραγόμενες γενιές, αποφεύγοντας παράλληλα τοπικά ελάχιστα που θα περιόριζαν τις λύσεις σε μεμονωμένες περιοχές. Σε αντίθεση με τη διασταύρωση, η διαδικασία της μετάλλαξης εφαρμόζεται σε ένα μόνο χρωμόσωμα κάθε φορά. Υπάρχουν δύο προσεγγίσεις όσον αφορά τα χρωμοσώματα τα οποία θα υποστούν μετάλλαξη. Στην πρώτη, αρχικά δημιουργούνται οι απόγονοι από διασταυρώσεις και εν συνεχεία ένα ποσοστό αυτών (ή όλοι) υπόκεινται σε μεταλλάξεις. Στη δεύτερη προσέγγιση, ένα ποσοστό των γονέων (όπως έχουν προκύψει από τη διαδικασία της επιλογής) μεταφέρεται στην επόμενη γενιά αφού πρώτα κάθε ένας από αυτούς υποστεί μετάλλαξη. Κάθε μεταλλαγμένος γονέας θεωρείται ένας απόγονος στη νέα γενιά. Μερικές από τις διαθέσιμες τεχνικές μετάλλαξης είναι οι εξής:

- Μετάλλαξη αναστροφής δυαδικών ψηφίων (Bit-flip mutation), κατά την οποία ορισμένα από τα δυαδικά ψηφία του χρωμοσώματος αναστρέφονται. Η μετάλλαξη αυτή εφαρμόζεται μόνο στη δυαδική κωδικοποίηση. Τα γονίδια τα οποία θα υποστούν αναστροφή ψηφίων επιλέγονται με τυχαίο τρόπο, βάσει μιας πιθανότητας μετάλλαξης γονιδίου  $p_m^g$ .
- Ομοιόμορφη μετάλλαξη (Uniform mutation), κατά την οποία οι τιμές ορισμένων γονιδίων του χρωμοσώματος αντικαθίστανται τυχαία (ομοιόμορφα) από τιμές ενός προκαθορισμένου συνόλου. Συνήθως το σύνολο αυτό είναι το αλλήλιο του ΓΑ, δηλαδή το σύνολο των πιθανών τιμών που μπορεί να πάρει ένα γονίδιο. Στην περίπτωση της δυαδικής κωδικοποίησης, το σύνολο αυτό είναι το  $\{0, 1\}$ , οπότε η τεχνική ανάγεται στην Bit-flip μετάλλαξη. Στην περίπτωση κωδικοποίησης ακέραιων αριθμών, τότε η τιμή κάθε γονιδίου που μεταλλάσσεται αντικαθίσταται από μια άλλη τιμή του αλληλίου. Όπως και προηγουμένως, τα γονίδια τα οποία θα υποστούν μετάλλαξη επιλέγονται με τυχαίο τρόπο, βάσει μιας πιθανότητας μετάλλαξης γονιδίου  $p_m^g$ .
- Μετάλλαξη αριθμητικής τιμής (Arithmetic mutation). Η μετάλλαξη αυτή εφαρμόζεται σε προβλήματα πραγματικών αριθμών (κυρίως σε προβλήματα δεκαδικών αριθμών), κατά αντιστοιχία με την αριθμητική διασταύρωση. Κατά τη διαδικασία αυτή, μια αριθμητική τιμή από μια προκαθορισμένη κατανομή προστίθεται ή αφαιρείται στην τιμή του γονιδίου που υπόκειται σε μετάλλαξη. Μια διαφορετική προσέγγιση είναι η ποσοστιαία μεταβολή της τιμής του γονιδίου, δηλαδή η αφαίρεση ή η προσθήκη ενός ποσοστού της αρχικής τιμής. Όπως γίνεται εύκολα αντιληπτό, μπορούν να οριστούν διάφορες συναρτήσεις για τη μεταβολή της τιμής του γονιδίου που υπόκειται σε μετάλλαξη. Όπως και προηγουμένως, τα γονίδια υπόκεινται σε μεταλλάξεις με μια πιθανότητα μετάλλαξης γονιδίου  $p_m^g$ .



**Εικόνα 10.2** Παραδείγματα μετάλλαξης: (α) bit-flip μετάλλαξη, (β) ομοιόμορφη μετάλλαξη

Το ποσοστό του πληθυσμού το οποίο θα υποστεί μεταλλάξεις ορίζεται ως ποσοστό (ή πιθανότητα) μετάλλαξης  $p_m$ . Εάν ακολουθείται η προσέγγιση κατά την οποία οι απόγονοι μετάλλαξης είναι μεταλλαγμένοι γονείς, τότε το ποσοστό μετάλλαξης είναι  $p_m = 1 - (p_c + p_e)$ . Στην περίπτωση αυτή δεν χρειάζεται να οριστεί το ποσοστό μετάλλαξης· ορίζετε μόνο το ποσοστό διασταύρωσης  $p_c$  και το ποσοστό ελιτισμού  $p_e$  και το υπόλοιπο των γονέων είναι αυτοί που υπόκεινται σε μεταλλάξεις. Για τον λόγο αυτό είθισται με την έννοια πιθανότητα μετάλλαξης να εννοείται η πιθανότητα μετάλλαξης γονιδίου  $p_m^g$ . Η πιθανότητα μετάλλαξης γονιδίου  $p_m^g$  υποδεικνύει το ποσοστό των γονιδίων κάθε χρωμοσώματος τα οποία θα μεταλλαχθούν. Εάν η πιθανότητα μετάλλαξης γονιδίου είναι 1, τότε όλα τα γονίδια του χρωμοσώματος θα μεταλλαχθούν, ενώ εάν είναι 0, κανένα γονίδιο δεν θα μεταλλαχθεί. Απαιτείται προσοχή στην επιλογή της τιμής της πιθανότητας μετάλλαξης γονιδίου· μεγάλες τιμές μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα την απώλεια καλών γονιδίων και τη διατάραξη των δομικών στοιχείων καλών λύσεων, με κίνδυνο ο ΓΑ να μετατραπεί σε αλγόριθμο τυχαίας αναζήτησης και να μη συγκλίνει σε κανένα ακρότατο. Συνήθως, η τιμή της πιθανότητας μετάλλαξης γονιδίου επιλέγεται στο διάστημα [0.01, 0.2].

Πρέπει να τονιστεί πως η μετάλλαξη είναι μια διαδικασία με ιδιαίτερη σημασία και αποτελεί ένα από τα βασικά πλεονεκτήματα των ΓΑ συγκριτικά με άλλους αλγορίθμους βελτιστοποίησης. Η μετάλλαξη λειτουργεί ως ασφαλιστική δικλείδα σε περίπτωση που ο αλγόριθμος συγκλίνει αρχικά σε τοπικό ακρότατο. Πρακτικώς, είναι ο τελεστής ο οποίος βγάζει τον αλγόριθμο από ένα τοπικό ακρότατο. Αντίθετα με τον τελεστή της διασταύρωσης, ο τελεστής της μετάλλαξης μπορεί να εισάγει νέες τιμές στα χρωμοσώματα, οι οποίες ίσως να μην ήταν μέχρι τώρα παρούσες στον πληθυσμό. Οι νέες αυτές τιμές μπορεί να οδηγήσουν τον αλγόριθμο σε ένα άλλο σημείο του χώρου αναζήτησης, έξω από τον τοπικό χώρο ενός τοπικού ακροτάτου. Εισάγοντας καινούρια πληροφορία στον πληθυσμό, λειτουργεί ως τελεστής διατάραξης του πληθυσμού και συμβάλλει στην ποικιλομορφία των παραγόμενων γενεών. Αποτρέποντας τα χρωμοσώματα του πληθυσμού από το να αναπτύξουν μεγάλο βαθμό ομοιότητας, η μετάλλαξη επιτρέπει στον ΓΑ να αποφύγει τα τοπικά ακρότατα (M. Mitchell, 1999).

## Κριτήριο Τερματισμού

Η γενετική διαδικασία επαναλαμβάνεται έως ότου εκπληρωθεί μια συνθήκη τερματισμού. Στην περίπτωση που είναι γνωστή η βέλτιστη τιμή του προβλήματος και ο ΓΑ απλά επιδιώκει να καθορίσει τις κατάλληλες τιμές των παραμέτρων που οδηγούν στην τιμή αυτή, τότε, όταν κάποιο χρωμόσωμα προσεγγίσει αυτή την τιμή ο αλγόριθμος θα σταματήσει. Επειδή, όμως, ο ΓΑ είναι στοχαστικής φύσεως, δεν είναι βέβαιο ότι η τιμή αυτή θα βρεθεί. Έτσι, η χρήση αυτής μόνο της συνθήκης ως κριτηρίου τερματισμού μπορεί να αποβεί άκαρπη και να οδηγήσει τον αλγόριθμο σε άπειρο αριθμό επαναλήψεων. Συνεπώς, είναι απαραίτητος ο καθορισμός διαφόρων κριτηρίων τερματισμού που ο συνδυασμός μεταξύ τους θα εγγυάται τον τερματισμό του αλγορίθμου. Ωστόσο, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στις συνθήκες τερματισμού που ορίζονται προκειμένου να μην συμβεί πρόωρος τερματισμός, δηλαδή τερματισμός του αλγορίθμου πριν αυτός συγκλίνει στη βέλτιστη λύση.

Κάποιες από τις συνηθέστερες συνθήκες τερματισμού είναι οι ακόλουθες:

- Εύρεση λύσης που πληροί κάποια ελάχιστα κριτήρια.
- Μέγιστος αριθμός γενεών: ο αλγόριθμος σταματά με την επίτευξη συγκεκριμένου αριθμού γενεών. Αυτό είναι και το σύνηθες κριτήριο που χρησιμοποιείται είτε μόνο του είτε σε συνδυασμό με κάποιο άλλο κριτήριο.
- Στασιμότητα: στασιμότητα της βελτίωσης της συνάρτησης καταλληλότητας του πληθυσμού κάτω από ένα προκαθορισμένο κατώφλι για κάποιο δεδομένο αριθμό επαναλήψεων. Η λύση με την υψηλότερη καταλληλότητα είτε προσεγγίζεται είτε έχει ήδη εντοπιστεί, οπότε, αφού άλλες επαναλήψεις δεν θα παράγουν πλέον καλύτερα αποτελέσματα, δεν υπάρχει λόγος για συνέχιση της εκτέλεσης του ΓΑ.
- Στάσιμες Γενιές ή Γενιές Αναβολής (Stall generations): ο αλγόριθμος σταματά εάν δεν υπάρχει βελτίωση στη συνάρτηση καταλληλότητας για μια ακολουθία διαδοχικών γενεών.
- Παράθυρο μεταβολής: ο ΓΑ τερματίζει αν για καθορισμένο αριθμό γενεών η μέση τιμή της καταλληλότητας του πληθυσμού δεν έχει αισθητή βελτίωση.
- Σύγκλιση πληθυσμού: ο ΓΑ σταματά όταν ο πληθυσμός θεωρείται ότι έχει συγκλίνει. Ο πληθυσμός θεωρείται ότι έχει συγκλίνει όταν η μέση τιμή καταλληλότητας στον τρέχων πληθυσμό είναι μικρότερη κατά ένα προκαθορισμένο ποσοστό από την καλύτερη καταλληλότητα του τρέχοντος πληθυσμού.
- Κάποιος συνδυασμός των προαναφερθέντων κριτηρίων τερματισμού.

## 10.2 Εφαρμογές ΓΑ σε Προβλήματα Μηχανικής Μάθησης και Ταξινόμησης

Οι ΓΑ έχουν εφαρμοστεί ευρέως σε διάφορα προβλήματα μηχανικής μάθησης και ταξινόμησης. Οι περισσότερες εργασίες που έχουν παρουσιαστεί σχετικά με την εφαρμογή ΓΑ αλγορίθμων σε προβλήματα μηχανικής μάθησης και ταξινόμησης αφορούν στα εξής προβλήματα:

- α) Εύρεση του βέλτιστου υποσυνόλου χαρακτηριστικών
- β) Εύρεση των βέλτιστων παραμέτρων μοντέλων μηχανικής μάθησης
- γ) Βελτιστοποίηση της εκπαίδευσης ταξινομητών

Το πρόβλημα της επιλογής χαρακτηριστικών (α) είναι αυτό με το οποίο ασχολείται το μεγαλύτερο μέρος των δημοσιεύσεων σχετικά με την εφαρμογή ΓΑ στη μηχανική μάθηση. Έχουν παρουσιαστεί πάρα πολλές εργασίες σχετικά με το πρόβλημα αυτό. Ενδεικτικά αναφέρονται οι εξής: (Good *et al.*, 2001; Jourdan, Dhaenens, & Talbi, 2001; Kim *et al.*, 2005; Ledesma *et al.*, 2008; K. C. Tan *et al.*, 2009; Yang & Honavar, 1998; Yu *et al.*, 2007)

Στο πρόβλημα της επιλογής χαρακτηριστικών με χρήση ΓΑ, κάθε χρωμόσωμα/άτομο αναπαριστά ένα υποσύνολο χαρακτηριστικών και κάθε γονίδιο αναπαριστά ένα χαρακτηριστικό. Συνήθως χρησιμοποιείται η δυαδική κωδικοποίηση κατά την οποία κάθε χρωμόσωμα έχει μήκος ίσο με το σύνολο των χαρακτηριστικών και κάθε γονίδιο αντιστοιχεί σε ένα από τα χαρακτηριστικά του προβλήματος. Στη δυαδική κωδικοποίηση κάθε γονίδιο μπορεί να πάρει τιμή 0 ή 1, όπου η τιμή 0 υποδηλώνει ότι το συγκεκριμένο χαρακτηριστικό δεν βρίσκεται στο υποσύνολο χαρακτηριστικών και η τιμή 1 υποδηλώνει ότι το συγκεκριμένο χαρακτηριστικό αποτελεί μέρος του υποσυνόλου χαρακτηριστικών. Με τον τρόπο αυτό κάθε χρωμόσωμα εκφράζει και ένα υποσύνολο χαρακτηριστικών. Στο στάδιο της αναπαραγωγής, γονείς είναι δύο υποσύνολα που συνδυάζονται και δίνουν ένα νέο υποσύνολο-παιδί που περιέχει ένα τμήμα των χαρακτηριστικών του ενός υποσυνόλου-γονέα και ένα τμήμα των χαρακτηριστικών του άλλου υποσυνόλου-γονέα. Κατά τη μετάλλαξη, κάποια από τα χαρακτηριστικά ενός υποσυνόλου αντικαθίστανται από άλλα με τυχαίο τρόπο. Για τον έλεγχο της καταλληλότητας κάθε ατόμου του πληθυσμού συνήθως χρησιμοποιείται η απόδοση ενός ταξινομητή. Πρακτικώς, ακολουθείται μια προσέγγιση περιτυλίγματος (βλ. Κεφάλαιο 6) όπου υιοθετείται ένας ταξινομητής και κάθε υποσύνολο χαρακτηριστικών αξιολογείται με βάση το σφάλμα ταξινόμησης που προκύπτει όταν το συγκεκριμένο υποσύνολο χρησιμοποιηθεί ως διάνυσμα εισόδου για την εκπαίδευση και τη δοκιμή του ταξινομητή. Επομένως, το σφάλμα ταξινόμησης χρησιμοποιείται ως η συνάρτηση καταλληλότητας του ΓΑ. Ένα υποσύνολο χαρακτηριστικών, ένα άτομο δηλαδή του πληθυσμού, είναι ποιοτικό για το πρόβλημα ταξινόμησης όταν έχει ως αποτέλεσμα ο ταξινομητής να εμφανίζει μικρό σφάλμα στο σύνολο ελέγχου. Ως εκ τούτου, το πρόβλημα

βελτιστοποίησης ανάγεται σε ένα πρόβλημα ελαχιστοποίησης του σφάλματος ταξινόμησης. Βέλτιστο θεωρείται το υποσύνολο χαρακτηριστικών το οποίο όταν χρησιμοποιηθεί ως διάνυσμα εισόδου του ταξινομητή έχει ως αποτέλεσμα ο τελευταίος να εμφανίσει το ελάχιστο σφάλμα ταξινόμησης. Στην περίπτωση αυτή, ως κριτήριο τερματισμού ορίζεται συνήθως ένας συνδυασμός μέγιστου πλήθους γενεών και στασιμότητας του σφάλματος ταξινόμησης.

Οι ΓΑ όταν αρχικά είχαν εφαρμοστεί σε προβλήματα επιλογής χαρακτηριστικών, χρησιμοποιούνταν ως ανεξάρτητο στάδιο πριν από τον ταξινομητή (προσέγγιση φιλτραρίσματος) έχοντας ως συνάρτηση αξιολόγησης κάποιο άλλο διαχωριστικό μέτρο αντί την απόδοση του ταξινομητή. Ακολούθως όμως, διαπιστώθηκε ότι μια προσέγγιση περιτυλίγματος που χρησιμοποιεί τους ΓΑ ως στρατηγική αναζήτησης σε συνδυασμό με τον ταξινομητή είναι προτιμότερη και πιο υποσχόμενη. Σε αυτή την προσέγγιση ο ΓΑ χρησιμοποιεί ως συνάρτηση αξιολόγησης κάθε υποσυνόλου χαρακτηριστικών τον ίδιο τον ταξινομητή, με επακόλουθο ο ΓΑ να εξελίξει το υποσύνολο χαρακτηριστικών έως ότου βρεθεί το βέλτιστο για τον συγκεκριμένο ταξινομητή.

Η δεύτερη μεγάλη κατηγορία εφαρμογών ΓΑ στη μηχανική μάθηση αφορά στη βελτιστοποίηση μοντέλων μηχανικής μάθησης. Στο πλαίσιο αυτό έχουν παρουσιαστεί εργασίες τόσο για την εύρεση των βέλτιστων παραμέτρων των μοντέλων, όσο και για τη βελτιστοποίηση της εκπαίδευσης, με τις περισσότερες από αυτές να αφορούν στην πρώτη περίπτωση. Στο πρόβλημα της εύρεσης των βέλτιστων τιμών των παραμέτρων, κάθε χρωμόσωμα αναπαριστά μια ή περισσότερες παραμέτρους του μοντέλου. Ανάλογα με την κωδικοποίηση που χρησιμοποιείται, ένα γονίδιο μπορεί είτε να εκφράζει μια παράμετρο είτε να αποτελεί δομικό στοιχείο αναπαράστασης μιας παραμέτρου. Στην περίπτωση που εφαρμόζεται δυαδική κωδικοποίηση, τότε η τιμή μιας παραμέτρου αναπαρίσταται σε δυαδική μορφή και κάθε γονίδιο είναι ένα ψηφίο της δυαδικής αυτής μορφής. Στην περίπτωση που χρησιμοποιείται κωδικοποίηση τιμής, τότε κάθε γονίδιο αντιστοιχεί σε μια παράμετρο και η τιμή του γονιδίου είναι η τιμή της παραμέτρου. Όταν το πρόβλημα αφορά ταξινόμηση, τότε ως συνάρτηση καταλληλότητας ορίζεται το σφάλμα ταξινόμησης. Όπως και στην περίπτωση της εφαρμογής των ΓΑ για την επιλογή χαρακτηριστικών, έτσι και εδώ το πρόβλημα ανάγεται σε ένα πρόβλημα ελαχιστοποίησης κατά το οποίο ζητούνται οι τιμές των παραμέτρων του ταξινομητή με τις οποίες ελαχιστοποιείται το σφάλμα ταξινόμησης. Πρακτικώς, για κάθε χρωμόσωμα κατασκευάζεται ένας ταξινομητής του οποίου οι τιμές των παραμέτρων του είναι αυτές που περιέχει το χρωμόσωμα. Εν συνεχεία, ο ταξινομητής εκπαιδεύεται με ένα σύνολο εκπαίδευσης και υπολογίζεται το σφάλμα ταξινόμησης του χρησιμοποιώντας ένα σύνολο ελέγχου. Το σφάλμα ταξινόμησης αντικατοπτρίζει την ποιότητα των παραμέτρων που έχουν χρησιμοποιηθεί, δηλαδή την καταλληλότητα του συγκεκριμένου χρωμοσώματος. Οι διαδικασίες διασταύρωσης και μετάλλαξης εφαρμόζονται όπως παρουσιάστηκαν ανωτέρω στην πρώτη περίπτωση διασταυρώνονται

δύο σετ παραμέτρων (δύο γονείς) προκειμένου να δημιουργηθεί ένα νέο σετ παραμέτρων (απόγονος), ενώ στη δεύτερη αλλάζει με τυχαίο τρόπο μια τιμή. Τελικώς, το βέλτιστο χρωμόσωμα αναπαριστά τις βέλτιστες τιμές των παραμέτρων, δηλαδή αυτές με τις οποίες επιτυγχάνεται το ελάχιστο σφάλμα ταξινόμησης. Όπως και προηγουμένως, ο αλγόριθμος τερματίζει μέσω ενός συνδυασμού κριτηρίων τερματισμού· συνήθως επιλέγεται ένας συνδυασμός μέγιστου πλήθους γενεών και στασιμότητας του σφάλματος ταξινόμησης.

Η ανωτέρω μεθοδολογία έχει εφαρμοστεί κατά κόρον στην κατασκευή τεχνητών νευρωνικών δικτύων (ΤΝΔ). Οι αλγόριθμοι που βασίζονται στην κατασκευή ΤΝΔ με χρήση ΓΑ είναι γνωστοί ως υβριδικοί αλγόριθμοι GA-ANN (Castillo *et al.*, 2000; Irani & Nasimi, 2011; Mougiakakou *et al.*, 2007; Sinha *et al.*, 2007; Yao, 1993). Στους αλγορίθμους GA-ANN, η εφαρμογή των ΓΑ στοχεύει τόσο στην εύρεση των βέλτιστων παραμέτρων των δικτύων όσο και στη βέλτιστη εκπαίδευση τους. Πέρα από τις παραμέτρους εκπαίδευσης, όπως ο ρυθμός μάθησης και ο ρυθμός ορμής, μπορούν να οριστούν ως παράμετροι στοιχεία της αρχιτεκτονικής του δικτύου, όπως το πλήθος των κρυφών επιπέδων και το πλήθος των νευρώνων κάθε κρυφού επιπέδου. Με τον τρόπο αυτό αναζητείται η βέλτιστη τοπολογία του δικτύου. Τέλος, οι ΓΑ έχουν εφαρμοστεί και ως αλγόριθμοι εκπαίδευσης για την εύρεση των βέλτιστων βαρών του ΤΝΔ.

Πέρα από τα ΤΝΔ, οι ΓΑ έχουν αντίστοιχα εφαρμοστεί και σε άλλους ταξινομητές, όπως παραδείγματος χάριν για την εύρεση των βέλτιστων τιμών των παραμέτρων μηχανών διανυσμάτων υποστήριξης (Lessmann, Stahlbock, & Crone, 2005; Liu, Wang, & Lu, 2005; Wu *et al.*, 2007; Yuan, 2012)

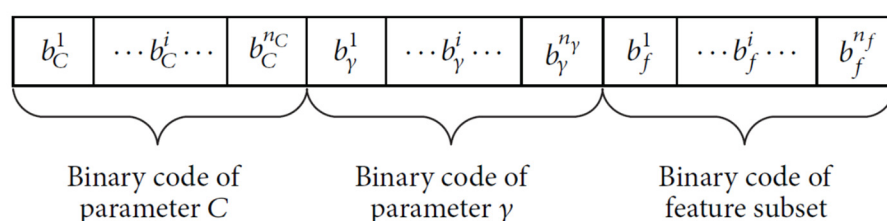
Τα τελευταία έτη έχουν παρουσιαστεί ορισμένες εργασίες οι οποίες αφορούν στην εφαρμογή ΓΑ για την ταυτόχρονη αντιμετώπιση των προβλημάτων της εύρεσης του βέλτιστου υποσυνόλου χαρακτηριστικών και της εύρεσης των βέλτιστων παραμέτρων. Σύμφωνα με το πλαίσιο αυτό, ο ΓΑ εφαρμόζεται για την εύρεση του βέλτιστου συνδυασμού των τιμών των παραμέτρων του ταξινομητή και του υποσυνόλου χαρακτηριστικών. Η προσέγγιση αυτή είναι γνωστή ως ταυτόχρονη (ή παράλληλη) επιλογή χαρακτηριστικών και βελτιστοποίηση παραμέτρων (Chen *et al.*, 2016; Fei & Min, 2016; C.-F. Huang *et al.*, 2012; C. L. Huang & Wang, 2006; Min, Lee, & Han, 2006; Mougiakakou *et al.*, 2007; Muni, Pal, & Das, 2006; Tong & Mintram, 2010; Zhao *et al.*, 2011; Zhuo *et al.*, 2008).

Κατά την προσέγγιση αυτή, κάθε χρωμόσωμα του ΓΑ χωρίζεται σε δύο τμήματα: στο τμήμα που αφορά στις παραμέτρους του ταξινομητή και στο τμήμα του υποσυνόλου χαρακτηριστικών. Με τον τρόπο αυτό, κάθε χρωμόσωμα εκφράζει έναν συνδυασμό τιμών των παραμέτρων του ταξινομητή και ενός υποσυνόλου χαρακτηριστικών. Στις περισσότερες περιπτώσεις, το τμήμα των παραμέτρων χωρίζεται σε επιμέρους υποτμήματα, κάθε ένα εκ των οποίων αντιστοιχεί και σε μια παράμετρο. Στις σχετικές εργασίες που έχουν δημοσιευθεί μέχρι σήμερα (βλ. ανωτέρω), ακολουθείται η δυαδική κωδικοποίηση. Ανάλογα με τη θέση στην οποία βρίσκεται, κάθε γονίδιο εκφράζει μια διαφορετική έννοια. Τα γονίδια

τα οποία βρίσκονται στα τμήματα των παραμέτρων εκφράζουν τιμές παραμέτρων, ενώ τα γονίδια τα οποία βρίσκονται στο τμήμα χαρακτηριστικών εκφράζουν την ύπαρξη ή μη ενός χαρακτηριστικού στο υποσύνολο χαρακτηριστικών, όπως ακριβώς παρουσιάστηκε προηγουμένως για την περίπτωση κάθε προβλήματος ξεχωριστά. Με τον τρόπο αυτό, κάθε χρωμόσωμα εκφράζει μια ολική λύση του προβλήματος ταξινόμησης, δηλαδή έναν συνδυασμό παραμέτρων του ταξινομητή και ενός υποσυνόλου χαρακτηριστικών. Στην Εικόνα 10.3 παρουσιάζεται ένα τέτοιο χρωμόσωμα από την εργασία των Chen *et al.* (2016), στο οποίο το πρώτο τμήμα εκφράζει την παράμετρο  $C$  ενός RBF SVM, το δεύτερο τμήμα την παράμετρο  $\gamma$  του SVM και το τρίτο τμήμα εκφράζει ένα υποσύνολο χαρακτηριστικών.

Όπως και προηγουμένως, έτσι και εδώ, υιοθετείται ένας ταξινομητής, και κάθε χρωμόσωμα, δηλαδή κάθε συνδυασμός τιμών των παραμέτρων και του υποσυνόλου χαρακτηριστικών, αξιολογείται με βάση το σφάλμα ταξινόμησης. Τελικώς, το βέλτιστο χρωμόσωμα, δηλαδή ο βέλτιστος συνδυασμός, είναι αυτό με το οποίο παράγεται το ελάχιστο σφάλμα ταξινόμησης.

Πάνω στο ανωτέρω πλαίσιο βασίζεται η εργασία που παρουσιάζεται στο παρόν κεφάλαιο. Στην επόμενη ενότητα παρουσιάζεται η Μήτρα Μηχανικής Μάθησης Γενετικών Αλγορίθμων, η οποία αποτελεί μια πρόταση για την παράλληλη επιλογή χαρακτηριστικών και επιλογή βέλτιστων ταξινομητών. Η βασική καινοτομία που παρουσιάζει η προτεινόμενη μεθοδολογία σε σχέση με τις υπάρχουσες είναι ότι αξιολογούνται ταυτόχρονα διαφορετικά μοντέλα ταξινόμησης (τύποι ταξινομητών). Με τον τρόπο αυτό επιδιώκεται η ταυτόχρονη εύρεση του βέλτιστου υποσυνόλου χαρακτηριστικών, του βέλτιστου μοντέλου ταξινόμησης και των βέλτιστων παραμέτρων αυτού. Επομένως, ο στόχος στην προκειμένη περίπτωση είναι τριπλός, σε αντίθεση με τις μέχρι σήμερα δημοσιευμένες τεχνικές όπου ο στόχος είναι διπλός (επιλογή χαρακτηριστικών και βελτιστοποίηση παραμέτρων ενός ταξινομητή). Υιοθετώντας το τριπλό πρόβλημα βελτιστοποίησης (βέλτιστο υποσύνολο χαρακτηριστικών, βέλτιστος τύπος ταξινομητή, βέλτιστοι παράμετροι αυτού), η προτεινόμενη μέθοδος στοχεύει στην εύρεση του ολικά βέλτιστου συστήματος ταξινόμησης.



**Εικόνα 10.3** Χρωμόσωμα που αποτελείται από τρία τμήματα, με το πρώτο να εκφράζει την παράμετρο  $C$  ενός RBF SVM, το δεύτερο την παράμετρο  $\gamma$  του SVM και το τρίτο ένα υποσύνολο χαρακτηριστικών (Chen *et al.*, 2016)



### 10.3 Μήτρα Μηχανικής Μάθησης Γενετικών Αλγορίθμων

Στόχος του προτεινόμενου πλαισίου είναι η εύρεση της ολικά βέλτιστης λύσης ενός προβλήματος ταξινόμησης. Όπως παρουσιάστηκε στην προηγούμενη ενότητα, οι ΓΑ έχουν εφαρμοστεί αποτελεσματικά για τη βελτιστοποίηση είτε της επιλογής χαρακτηριστικών, είτε των παραμέτρων ενός ταξινομητή, είτε και για τα δύο ταυτόχρονα. Ο βασικός στόχος της βελτιστοποίησης η εύρεση του κατάλληλου διανύσματος χαρακτηριστικών, ή των κατάλληλων παραμέτρων του ταξινομητή, ή και τα δύο μαζί, τέτοια ώστε να ελαχιστοποιείται το σφάλμα ταξινόμησης. Στις δημοσιευμένες εργασίες που αφορούν στην εύρεση του βέλτιστου υποσύνολου χαρακτηριστικών (είτε ξεχωριστά είτε σε συνδυασμό με την εύρεση των βέλτιστων παραμέτρων), οι ΓΑ εφαρμόζονται με βάση μια προσέγγιση περιτύλιγματος: υιοθετείται ένας ταξινομητής και κάθε υποσύνολο χαρακτηριστικών (άτομο του πληθυσμού του ΓΑ) αξιολογείται με βάση το σφάλμα ταξινόμησης που προκύπτει όταν αυτό χρησιμοποιηθεί ως διάνυσμα εισόδου για την εκπαίδευση και τη δοκιμή του ταξινομητή. Το βέλτιστο υποσύνολο χαρακτηριστικών είναι αυτό το οποίο οδηγεί στο ελάχιστο σφάλμα ταξινόμησης. Η προσέγγιση αυτή, ωστόσο, οδηγεί σε ένα διάνυσμα χαρακτηριστικών το οποίο είναι μεν βέλτιστο για τον ταξινομητή ο οποίος υιοθετείται από το πλαίσιο περιτύλιξης, αλλά όχι ολικά βέλτιστο για το πρόβλημα ταξινόμησης. Εάν χρησιμοποιηθεί ένας διαφορετικός ταξινομητής μπορεί να προκύψει ένα διαφορετικό βέλτιστο διάνυσμα χαρακτηριστικών, ο συνδυασμός των οποίων μπορεί να οδηγήσει σε μικρότερο σφάλμα ταξινόμησης από το ελάχιστο που προέκυψε στην προηγούμενη περίπτωση. Στην περίπτωση της ταυτόχρονης επιλογής χαρακτηριστικών και βελτιστοποίησης παραμέτρων, το βέλτιστο χρωμόσωμα που προκύπτει από τον ΓΑ αντιστοιχεί στον βέλτιστο συνδυασμό των τιμών των παραμέτρων του ταξινομητή και ενός υποσύνολου χαρακτηριστικών. Το βέλτιστο χρωμόσωμα (βέλτιστος συνδυασμός παραμέτρων-χαρακτηριστικών) είναι αυτό που οδηγεί στο ελάχιστο σφάλμα ταξινόμησης. Στην περίπτωση αυτή, το υποσύνολο χαρακτηριστικών είναι βέλτιστο για τον ταξινομητή που εφαρμόζεται και τις τιμές των παραμέτρων που έχουν επιλεγεί από τον ΓΑ, και αντίστοιχα οι τιμές των παραμέτρων που έχουν βρεθεί από τον ΓΑ είναι βέλτιστες για το δεδομένο υποσύνολο χαρακτηριστικών. Παρά την πολυαντικειμενική βελτιστοποίηση, η λύση που προκύπτει δεν μπορεί να θεωρηθεί ολικά βέλτιστη για το πρόβλημα ταξινόμησης, καθώς, όπως και προηγουμένως, εάν χρησιμοποιηθεί ένας διαφορετικός ταξινομητής μπορεί να προκύψει ένας συνδυασμός παραμέτρων-χαρακτηριστικών που να οδηγεί σε ακόμα μικρότερο σφάλμα ταξινόμησης.

Τα ανωτέρω αποδείχθηκαν πειραματικά σε προηγούμενες εργασίες μας (Bountris *et al.*, 2009; Haritou *et al.*, 2014). Στις εργασίες αυτές δοκιμάστηκαν διάφορα συνδυαστικά σχήματα τεχνικών επιλογής χαρακτηριστικών και ταξινομητών για τη βελτίωση της ταξινόμησης ύποπτων περιοχών για κακοήθεια σε (έγχρωμες) εικόνες αυτοφθορίζουσας βρογχοσκόπησης. Το διαθέσιμο σύνολο χαρακτηριστικών αποτελούταν από 725

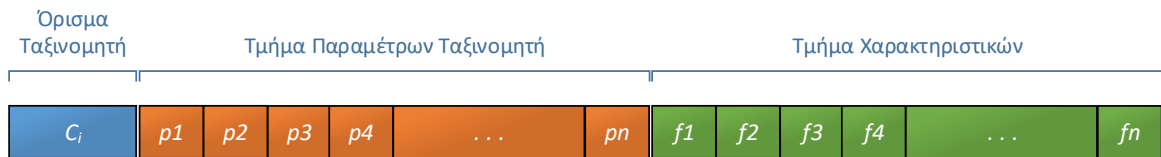
χαρακτηριστικά, τα οποία προέκυψαν από τον συνδυασμό τεχνικών ανάλυσης χρώματος και υφής. Καθώς ο χώρος χαρακτηριστικών ήταν πολύ μεγάλος και υπήρχαν πολλά περιττά χαρακτηριστικά, ήταν πολύ σημαντικό να βρεθεί ένα βέλτιστο υποσύνολο χαρακτηριστικών. Για τον σκοπό αυτό, δοκιμάστηκαν 4 τεχνικές επιλογής χαρακτηριστικών σε συνδυασμό με 3 ταξινομητές, οδηγώντας σε 12 ζεύγη «τεχνικών επιλογής χαρακτηριστικών - ταξινομητών». Οι ΓΑ ήταν μια από τις τεχνικές επιλογής χαρακτηριστικών και εφαρμόστηκαν ως ένα πλαίσιο περιτύλιξης για την εύρεση του βέλτιστου υποσυνόλου χαρακτηριστικών. Τα αποτελέσματα της εργασίας αυτής έδειξαν πως το σφάλμα ταξινόμησης εξαρτάται άμεσα από τις τεχνικές οι οποίες χρησιμοποιούνται. Οι ΓΑ ήταν συνολικά η καλύτερη τεχνική επιλογής χαρακτηριστικών, ωστόσο τα αποτελέσματα διέφεραν σημαντικά μεταξύ των διαφορετικών ζευγαριών «ΓΑ-ταξινομητής». Για παράδειγμα, ενώ ο συνδυασμός ΓΑ με ΤΝΔ οδήγησε σε ακρίβεια ταξινόμησης της τάξεως του 95%, ο συνδυασμός ΓΑ με τον ταξινομητή k-NN οδήγησε σε ακρίβεια ταξινόμησης της τάξεως του 88%. Εάν λοιπόν είχαμε χρησιμοποιήσει μόνο τον ταξινομητή k-NN ως τον ταξινομητή περιτύλιξης για την επιλογή χαρακτηριστικών, τότε θα είχαμε ένα πλασματικό ελάχιστο σφάλμα ταξινόμησης, αφού όλοι οι άλλοι συνδυασμοί «ΓΑ-ταξινομητής» οδήγησαν σε μικρότερα σφάλματα. Επομένως, αν και οι ΓΑ αποτελούν μια τεχνική βελτιστοποίησης, που σημαίνει ότι αναμένεται με την εφαρμογή αυτών να επιτευχθούν τα βέλτιστα αποτελέσματα, η τελική απόδοση εξαρτάται άμεσα από τον τύπο του ταξινομητή.

Συμπερασματικά, θα μπορούσαμε να πούμε πως οι προτεινόμενες τεχνικές για τη βελτιστοποίηση ενός προβλήματος ταξινόμησης εφαρμόζουν βελτιστοποίηση υπό περιορισμούς: υπό τον περιορισμό του τύπου του ταξινομητή που χρησιμοποιείται κάθε φορά. Ως εκ τούτου, δεν μπορούν να παράγουν ολικά βέλτιστες λύσεις όταν ο στόχος είναι η ελαχιστοποίηση του σφάλματος ταξινόμησης. Προκειμένου να βρεθεί μια ολικά βέλτιστη λύση, πρέπει στο πρόβλημα της βελτιστοποίησης να ενταχθεί και μια άλλη παράμετρος: ο τύπος του ταξινομητή. Αυτό ακριβώς πραγματοποιείται με τον προτεινόμενο αλγόριθμο, τον οποίο ονομάζουμε Μήτρα Μηχανικής Μάθησης Γενετικών Αλγορίθμων ή Μήτρα ΓΑ ή ΜΓΑ (οι λόγοι της ονομασίας αυτής θα φανούν στη συνέχεια).

Το προτεινόμενο πλαίσιο βασίζεται στη λογική ότι ένα σύστημα ταξινόμησης αποτελείται από τρία μέρη:

- α) Τον τύπο του μοντέλου ταξινόμησης
- β) Τις παραμέτρους του μοντέλου ταξινόμησης
- γ) Το διάλυμα χαρακτηριστικών

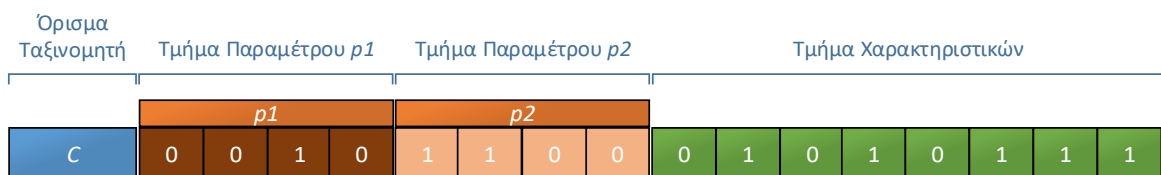
Για την εύρεση του ολικά βέλτιστου συστήματος ταξινόμησης πρέπει κατά τη βελτιστοποίηση ΓΑ να ληφθούν υπόψη και τα τρία μέρη. Για το σκοπό αυτό, προτείνεται ένα ειδικό χρωμόσωμα το οποίο περιέχει και τα τρία αυτά μέρη. Η βασική δομή του χρωμοσώματος Μήτρας ΓΑ απεικονίζεται στην παρακάτω εικόνα.



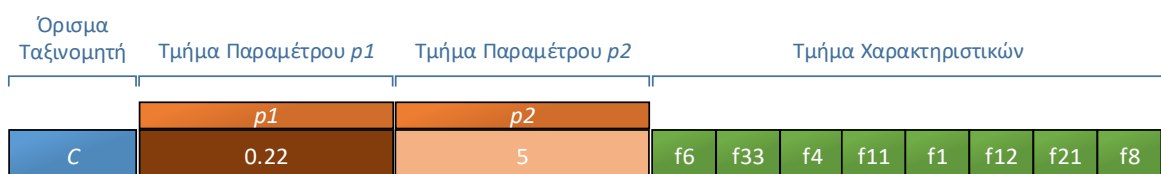
**Εικόνα 10.4** Βασική δομή χρωμοσώματος Μήτρας Γενετικών Αλγορίθμων (Μήτρα ΓΑ)

Όπως απεικονίζεται στην παραπάνω εικόνα, το χρωμόσωμα χωρίζεται σε 3 βασικά μέρη: στο όρισμα του ταξινομητή  $C_i$ , στο τμήμα των παραμέτρων του  $p_1...p_n$  και στο τμήμα χαρακτηριστικών  $f_1...f_n$ . Το όρισμα του ταξινομητή είναι μια μεταβλητή η οποία ορίζει το τμήμα των παραμέτρων του ταξινομητή. Στον προτεινόμενο αλγόριθμο έχουν προκαθοριστεί τα τμήματα των παραμέτρων για διάφορους ταξινομητές. Έτσι, ανάλογα με το ποιος ταξινομητής εφαρμόζεται, ο αλγόριθμος κατασκευάζει κατάλληλα τα χρωμοσώματα πριν ξεκινήσει η διαδικασία γενετικής. Το τμήμα των παραμέτρων μπορεί να χωριστεί σε επιμέρους τμήματα, όπως ακριβώς παρουσιάστηκε ανωτέρω στην Εικόνα 10.3.

Σε αντίθεση με τις σχετικές εργασίες που παρουσιάστηκαν στην προηγούμενη ενότητα, στις οποίες εφαρμόζεται αποκλειστικά η δυαδική κωδικοποίηση για όλα τα τμήματα, στον προτεινόμενο αλγόριθμο: α) τα γονίδια του χρωμοσώματος μπορούν να λάβουν οποιαδήποτε κωδικοποίηση, και β) η κωδικοποίηση των γονιδίων κάθε τμήματος είναι ξεχωριστή και εξαρτάται από το πρόβλημα (υβριδική κωδικοποίηση). Το σχήμα αυτό επιτρέπει την επεξεργασία κάθε τμήματος ξεχωριστά, όπως αναλύεται αμέσως παρακάτω. Στην Εικόνα 10.5 απεικονίζεται ένα χρωμόσωμα με δυαδική κωδικοποίηση σε όλα τα τμήματα του, ενώ στην Εικόνα 10.6 απεικονίζεται ένα χρωμόσωμα με υβριδική κωδικοποίηση, όπου το τμήμα της παραμέτρου  $p_1$  κωδικοποιείται με κωδικοποίηση δεκαδικού αριθμού, το τμήμα της παραμέτρου  $p_2$  έχει κωδικοποίηση ακέραιου αριθμού, ενώ τα γονίδια του τμήματος χαρακτηριστικών έχουν κωδικοποίηση τιμής.



**Εικόνα 10.5** Παράδειγμα δυαδικής κωδικοποίησης του χρωμοσώματος Μήτρας ΓΑ

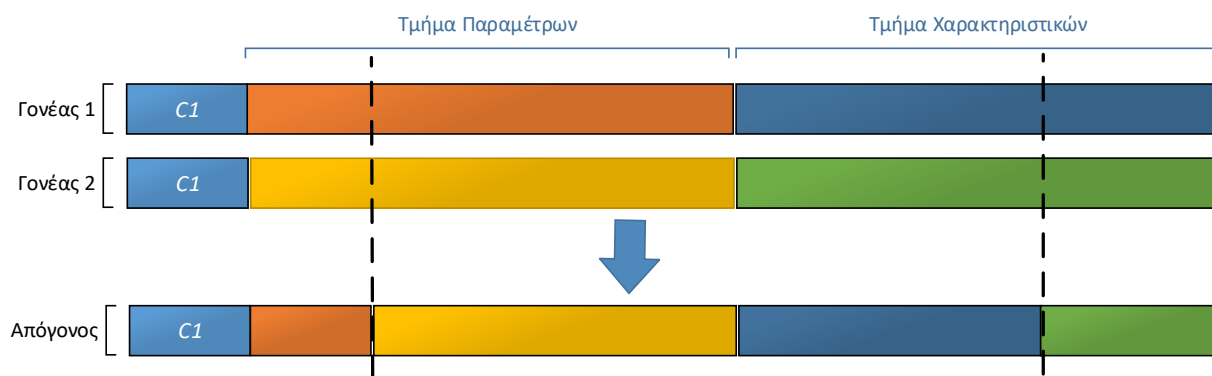


**Εικόνα 10.6** Παράδειγμα υβριδικής κωδικοποίησης του χρωμοσώματος Μήτρας ΓΑ. Το γονίδιο της παραμέτρου  $p_1$  έχει κωδικοποίηση δεκαδικού αριθμού, το γονίδιο της παραμέτρου  $p_2$  έχει κωδικοποίηση ακέραιου αριθμού, ενώ τα γονίδια του τμήματος χαρακτηριστικών έχουν κωδικοποίηση τιμής

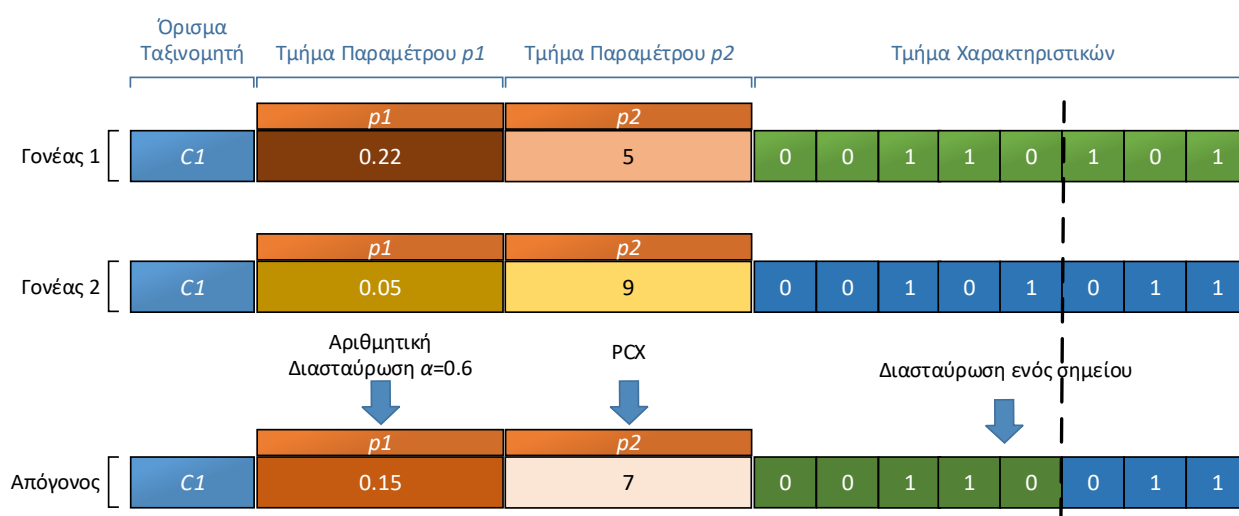
Μια από τις καινοτομίες του προτεινόμενου πλαισίου είναι ότι οι τελεστές διασταύρωσης και μετάλλαξης δύναται να εφαρμοστούν ξεχωριστά σε κάθε τμήμα, δηλαδή κάθε τμήμα του χρωμοσώματος αντιμετωπίζεται από τον αλγόριθμο σαν να ήταν ένα ξεχωριστό χρωμόσωμα (τμηματική διασταύρωση και μετάλλαξη). Η προσέγγιση αυτή παρουσιάζει διάφορα πλεονεκτήματα. Το βασικότερο είναι ότι επιτρέπει την παράλληλη επιλογή χαρακτηριστικών και βελτιστοποίηση παραμέτρων χρησιμοποιώντας υβριδική κωδικοποίηση. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό διότι, όπως είναι γνωστό και έχει πειραματικά αποδειχθεί (Falkenauer, 1999; Janikow & Michalewicz, 1991), η δυαδική κωδικοποίηση δεν αποτελεί καλή κωδικοποίηση στην περίπτωση προβλημάτων δεκαδικών αριθμών. Καθώς λοιπόν ορισμένες παράμετροι των ταξινομητών παίρνουν δεκαδικές τιμές, είναι ορθότερο να ακολουθηθεί μια διαφορετική προσέγγιση κωδικοποίησης σε σχέση με τη δυαδική κωδικοποίηση που εφαρμόζεται στις αντίστοιχες εργασίες (βλ. Ενότητα 10.2). Χρησιμοποιώντας τμηματική διασταύρωση και μετάλλαξη, κάθε τμήμα του χρωμοσώματος αντιμετωπίζεται από τον αλγόριθμο σαν να είναι ένα διαφορετικό χρωμόσωμα. Επομένως, μπορούμε να εφαρμόσουμε διαφορετικές τεχνικές διασταύρωσης και μετάλλαξης σε κάθε τμήμα. Για παράδειγμα, εάν το τμήμα παραμέτρων λαμβάνει κωδικοποίηση δεκαδικών τιμών και το τμήμα χαρακτηριστικών κωδικοποίηση ακέραιων τιμών, τότε μπορούμε να εφαρμόσουμε αριθμητική διασταύρωση στο τμήμα παραμέτρων και διασταύρωση ενός σημείου στο τμήμα χαρακτηριστικών. Με τον τρόπο αυτό, σε κάθε ξεχωριστή μεταβλητή του προβλήματος ταξινόμησης εφαρμόζεται η καταλληλότερη τεχνική διασταύρωσης και μετάλλαξης. Η δυνατότητα αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική εάν αναλογιστούμε πως η απόδοση ενός ΓΑ εξαρτάται άμεσα από τις τεχνικές που χρησιμοποιούνται για την αναπαραγωγή των χρωμοσωμάτων. Και είναι ακόμα σημαντικότερη εάν λάβουμε υπόψη την εργασία του Falkenauer (1999) η οποία δείχνει πως η εφαρμογή δυαδικής κωδικοποίησης σε συνδυαστικά προβλήματα ΓΑ πραγματικών μεταβλητών μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία της διασταύρωσης και εν τέλει του ΓΑ.

Επιπλέον των ανωτέρω, η τεχνική αυτή εξασφαλίζει ότι κάθε τμήμα του χρωμοσώματος (δηλαδή οι παράμετροι και το υποσύνολο χαρακτηριστικών) θα βελτιστοποιηθεί την ίδια στιγμή τόσο ξεχωριστά όσο και παράλληλα με το άλλο τμήμα. Αυτό είναι σημαντικό διότι στην περίπτωση που ο αλγόριθμος έχει αρχίσει να συγκλίνει για ένα τμήμα, τότε το τμήμα αυτό δεν θα επηρεαστεί σημαντικά στις επόμενες γενιές, επομένως δεν θα χαθεί η πληροφορία που έχει ήδη βρεθεί. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να αυξάνεται η πιθανότητα και η ταχύτητα σύγκλισης. Αντίθετα, στην περίπτωση όπου όλο το χρωμόσωμα αντιμετωπίζεται ως μια ακολουθία ψηφίων, τότε οι διασταυρώσεις και οι μεταλλάξεις είναι πολύ πιθανό να χαλάσουν ένα τμήμα το οποίο έχει αρχίσει να συγκλίνει. Ως εκ τούτου, στην περίπτωση αυτή αφενός ο χρόνος σύγκλισης είναι αυξημένος, αφετέρου υπάρχει πιθανότητα ο αλγόριθμος να μην συγκλίνει στην ολικά βέλτιστη λύση.

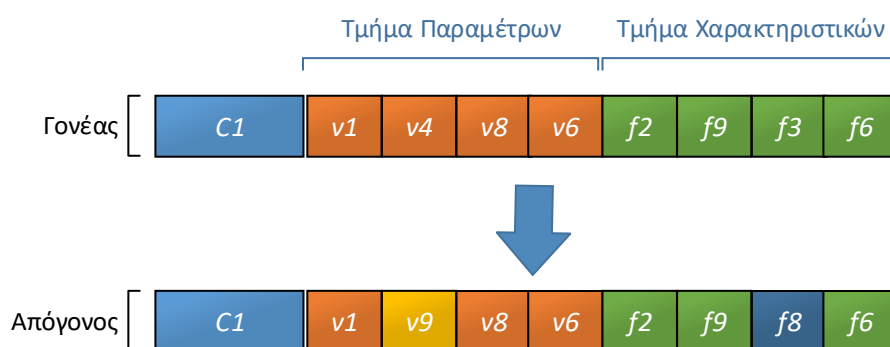
Η προτεινόμενη προσέγγιση τμηματικών διασταυρώσεων και μεταλλάξεων σε ένα χρωμόσωμα εφαρμόζεται ανάλογα με το πρόβλημα. Το βασικό πλαίσιο είναι ότι το τμήμα παραμέτρων και το τμήμα χαρακτηριστικών υπόκεινται, το κάθε ένα ξεχωριστά, σε τμηματική διασταύρωση και τμηματική μετάλλαξη. Στην περίπτωση ωστόσο που οι παράμετροι λαμβάνουν διαφορετικού είδους τιμές και επομένως κωδικοποιούνται με διαφορετικό τρόπο, τότε μπορεί να εφαρμοστεί τμηματική διασταύρωση ξεχωριστά σε κάθε τμήμα των παραμέτρων. Στις παρακάτω εικόνες απεικονίζονται σχετικά παραδείγματα. Στην Εικόνα 10.7 απεικονίζεται γραφικά ένα παράδειγμα τμηματικής διασταύρωσης (τμηματική διασταύρωση ενός σημείου). Στην Εικόνα 10.8 απεικονίζεται ένα παράδειγμα τμηματικής διασταύρωσης όπου εφαρμόζεται διαφορετική τεχνική διασταύρωσης ανά τμήμα. Τέλος, στην Εικόνα 10.9 απεικονίζεται ένα παράδειγμα τμηματικής μετάλλαξης (ομοιόμορφη τμηματική μετάλλαξη).



**Εικόνα 10.7** Τμηματική διασταύρωση ενός σημείου. Ο τελεστής της διασταύρωσης εφαρμόζεται την ίδια στιγμή ξεχωριστά σε κάθε ένα τμήμα του χρωμοσώματος, σαν αυτό να ήταν ένα ξεχωριστό χρωμόσωμα



**Εικόνα 10.8** Παράδειγμα τμηματικής διασταύρωσης. Περίπτωση διαφορετικών τεχνικών διασταύρωσης ανά τμήμα. Στο πρώτο τμήμα εφαρμόζεται αριθμητική διασταύρωση, στο δεύτερο PCX και στο τρίτο διασταύρωση ενός σημείου.



**Εικόνα 10.9** Ομοίομορφη τμηματική μετάλλαξη. Ο τελεστής της μετάλλαξης εφαρμόζεται την ίδια στιγμή ξεχωριστά σε κάθε ένα τμήμα του χρωμοσώματος, σαν αυτό να ήταν ένα ξεχωριστό χρωμόσωμα

Με βάση τη βασική δομή του χρωμοσώματος της Μήτρας ΓΑ (ΜΓΑ), μπορούμε να κατασκευάσουμε διάφορα χρωμοσώματα τα οποία ανταποκρίνονται σε διαφορετικούς ταξινομητές. Στην Εικόνα 10.10 απεικονίζονται ορισμένα χρωμοσώματα ΜΓΑ για ορισμένους ταξινομητές (NB, k-NN, PNN, Γραμμικό SVM, RBF SVM, Τυχαία Δάση, ΤΝΔ 2 κρυφών επιπέδων). Κάθε ένα από τα χρωμοσώματα αυτά αποτελεί ένα καλούπι (μια μήτρα) το οποίο χρησιμοποιείται για τη δημιουργία των χρωμοσωμάτων του ΓΑ ανάλογα με το ποιος ταξινομητής εφαρμόζεται.

Ένα σύνολο μητρών χρωμοσωμάτων, όπως αυτές που παρουσιάζονται στην παρακάτω εικόνα, συνθέτουν μια Μήτρα ΓΑ, η οποία χρησιμοποιείται προκειμένου να δοκιμαστούν ταυτόχρονα διάφορα σχήματα ταξινόμησης. Υπό το πρίσμα αυτό, η Εικόνα 10.10, στο σύνολο της, απεικονίζει μια Μήτρα ΓΑ.

NB	$f_1$	$f_2$	$f_3$	$f_4$	...	$f_n$				
k-NN	$k$	$f_1$	$f_2$	$f_3$	$f_4$	...	$f_n$			
PNN	$\sigma$	$f_1$	$f_2$	$f_3$	$f_4$	...	$f_n$			
Linear SVM	$C$	$f_1$	$f_2$	$f_3$	$f_4$	...	$f_n$			
RBF SVM	$C$	$\gamma$	$f_1$	$f_2$	$f_3$	$f_4$	...	$f_n$		
RF	No Trees	$m$ Var	$f_1$	$f_2$	$f_3$	$f_4$	...	$f_n$		
MLP 2-Hidden Layer	No Neurons 1 <sup>st</sup> Layer	No Neurons 2 <sup>nd</sup> Layer	Learning Rate	Momentum Rate	$f_1$	$f_2$	$f_3$	$f_4$	...	$f_n$

**Εικόνα 10.10** Μήτρα ΓΑ για ορισμένους ταξινομητές

Όπως γίνεται κατανοητό, μια Μήτρα ΓΑ βασίζεται σε μήτρες χρωμοσωμάτων διαφόρων ταξινομητών (καλούπια). Με βάση προκατασκευασμένα καλούπια μπορούμε να συνθέσουμε διάφορες Μήτρες ΓΑ για τη δοκιμή διαφόρων σχημάτων ταξινόμησης. Στα πλαίσια της παρούσας διατριβής κατασκευάστηκαν 14 καλούπια, τα χαρακτηριστικά των οποίων παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα. Τα καλούπια διαφέρουν μεταξύ τους μόνο όσον αφορά το τμήμα παραμέτρων, για τον λόγο αυτό στον παρακάτω πίνακα αναφέρονται μόνο τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά κάθε καλουπιού.

Για κάθε καλούπι προκαθορίζεται η κωδικοποίηση των γονιδίων κάθε τμήματος του χρωμοσώματος. Η κωδικοποίηση των τμημάτων των παραμέτρων εξαρτάται από το είδος της τιμής που λαμβάνει κάθε παράμετρος. Στον Πίνακα 10.3 παρουσιάζονται οι κωδικοποιήσεις που χρησιμοποιήθηκαν για τα καλούπια που κατασκευάστηκαν στα πλαίσια της παρούσας διατριβής. Ωστόσο, αυτές δεν είναι δεσμευτικές και μπορεί για κάθε περίπτωση να εφαρμοστεί διαφορετικού είδους κωδικοποίηση, αρκεί αυτή να είναι κατάλληλη για τη μεταβλητή που κωδικοποιείται. Για το τμήμα χαρακτηριστικών χρησιμοποιείται δυαδική κωδικοποίηση (μπορεί ωστόσο να χρησιμοποιηθεί και κωδικοποίηση τιμής όπως παρουσιάζεται στην επόμενη ενότητα). Όσον αφορά στις τεχνικές διασταύρωσης και μετάλλαξης που εφαρμόζονται σε κάθε τμήμα, αυτές επιλέγονται από τον χρήστη, ανάλογα και με το είδος κωδικοποίησης του κάθε τμήματος. Στον Πίνακα 10.3 αναφέρονται οι τεχνικές που έχουν προκαθοριστεί για τα καλούπια που κατασκευάστηκαν στα πλαίσια της παρούσας διατριβής. Σημειώνεται ωστόσο, ότι οι επιλογές αυτές δεν είναι δεσμευτικές και μπορεί ο χρήστης να επιλέξει κάποια άλλη τεχνική, υπό την προϋπόθεση ότι αυτή είναι κατάλληλη για το είδος της κωδικοποίησης.

Προκειμένου να δοκιμαστούν διάφορα σχήματα ταξινόμησης, κατασκευάζεται αρχικά μία Μήτρα ΓΑ βάσει των διαθέσιμων καλουπιών. Για παράδειγμα, στην εικόνα 10.10 απεικονίζεται μια Μήτρα ΓΑ επτά καλουπιών, κάθε ένα από τα οποία αντιστοιχεί σε έναν διαφορετικό ταξινομητή. Σημειώνεται πως το σύνολο χαρακτηριστικών είναι κοινό σε όλα τα καλούπια μιας Μήτρας ΓΑ, επομένως η κύρια διαφορά των καλουπιών είναι ο ταξινομητής που χρησιμοποιείται σε κάθε ένα από αυτά. Είναι ωστόσο δυνατό δύο καλούπια να βασίζονται στον ίδιο ταξινομητή και να διαφέρουν μόνο ως προς τις τεχνικές κωδικοποίησης και αναπαραγωγής, παρά ταύτα, για λόγους ευκολίας, υποθέτουμε στη συνέχεια ότι κάθε καλούπι αντιστοιχεί σε έναν διαφορετικό ταξινομητή.

Έστω λοιπόν ότι έχουμε μια Μήτρα  $C_i$  ταξινομητών (καλουπιών). Για κάθε έναν ταξινομητή  $C_i$  ξεχωριστά, ο αλγόριθμος ΜΓΑ υλοποιεί ταυτόχρονη επιλογή χαρακτηριστικών και βελτιστοποίηση παραμέτρων. Υπάρχουν δύο εκδοχές για την εφαρμογή του αλγορίθμου ΜΓΑ: η σειριακή και η παράλληλη. Αρχικά περιγράφεται η σειριακή εκδοχή.

**Πίνακας 10.3** Χαρακτηριστικά μητρών ΜΓΑ που κατασκευάστηκαν

Ταξινομητής	Παράμετροι	Κωδικοποίηση Τμήματος Παραμέτρων	Τεχνική Διασταύρωσης	Τεχνική Μετάλλαξης
1	Αφελής Μπεϋζιανός (NB)			
2	$k$ κοντινών γειτόνων ( $k$ -NN)	Πλήθος $k$ γειτόνων	Δυαδική	Ενός σημείου Bit Flip
3	TNΔ PNN	$\sigma$ των Γκαουσιανών	Δεκαδικής τιμής	Αριθμητική Τυχαία
4	TNΔ RBF	$\sigma$ των Γκαουσιανών	Δεκαδικής τιμής	Αριθμητική Τυχαία
5	TNΔ MLP με 1 κρυφό επίπεδο	- Πλήθος νευρώνων κρυφού επιπέδου - Ρυθμός μάθησης - Ρυθμός ορμής	- Δυαδική - Δεκαδικής τιμής - Δεκαδικής τιμής	- Ενός σημείου - Αριθμητική - Αριθμητική - Bit Flip - Τυχαία - Τυχαία
6	TNΔ MLP με 2 κρυφά επίπεδα	- Πλήθος νευρώνων 1 <sup>ου</sup> κρυφού επιπέδου - Πλήθος νευρώνων 2 <sup>ου</sup> κρυφού επιπέδου  - Ρυθμός μάθησης - Ρυθμός ορμής	Τα πλήθη των νευρώνων των κρυφών επιπέδων αποτελούν ένα τμήμα 2 γονιδίων με ακέραια κωδικοποίηση  - Δεκαδικής τιμής - Δεκαδικής τιμής	- Ομοιόμορφη  - Αριθμητική - Αριθμητική - Ομοιόμορφη - Τυχαία - Τυχαία
7	Δέντρο CART	- Ελάχιστο πλήθος δειγμάτων στον κόμβο - Ελάχιστο πλήθος δειγμάτων στο φύλλο	Ένα τμήμα 2 γονιδίων με κωδικοποίηση ακέραίων τιμών	Ομοιόμορφη Ομοιόμορφη
8	Τυχαία Δάση (RF)	- Πλήθος δέντρων - Πλήθος μεταβλητών $m$	- Δυαδική - Δυαδική	- Ενός σημείου - Ενός σημείου - Bit Flip - Bit Flip
9	Σταθμισμένα Τυχαία Δάση (WRF)	- Πλήθος δέντρων - Πλήθος μεταβλητών $m$ - Πίνακας βαρών $W_i$	- Δυαδική - Δυαδική - Ακέραιας τιμής	- Ενός σημείου - Ενός σημείου - Ομοιόμορφη - Bit Flip - Bit Flip - Ομοιόμορφη
10	AdaBoost	- Πλήθος δέντρων - Ρυθμός μάθησης	- Δυαδική - Δεκαδικής τιμής	- Ενός σημείου - Αριθμητική - Bit Flip - Τυχαία
11	RUSBoost	- Πλήθος δέντρων - Ρυθμός μάθησης	- Δυαδική - Δεκαδικής τιμής	- Ενός σημείου - Αριθμητική - Bit Flip - Τυχαία
12	Γραμμικό SVM	Παράμετρος $C$	Δεκαδικής τιμής	Αριθμητική Τυχαία
13	SVM RBF Πυρήνα	- Παράμετρος $C$ - Παράμετρος $\gamma$ του πυρήνα RBF	- Δεκαδικής τιμής - Δεκαδικής τιμής	- Αριθμητική - Αριθμητική - Τυχαία - Τυχαία
14	SVM Πολυωνυμικού Πυρήνα	- Παράμετρος $C$ - Παράμετρος $p$ του πολυωνυμικού πυρήνα	- Δεκαδικής τιμής - Δυαδική	- Αριθμητική - Ενός σημείου - Τυχαία - Bit Flip



Στη σειριακή εκδοχή, ο αλγόριθμος ΜΓΑ επιλέγει αρχικά τη μήτρα του πρώτου ταξινομητή  $C_1$  και με βάση αυτή συνθέτει τα χρωμοσώματα του αρχικού πρώτου πληθυσμού (αρχικός πληθυσμός  $P_1$ ). Ο πληθυσμός  $P_1$  είναι ομογενής και ανταποκρίνεται στον ταξινομητή  $C_1$ , ως εκ τούτου το πρόβλημα ανάγεται σε ένα πρόβλημα ΓΑ ταυτόχρονης επιλογής χαρακτηριστικών και βελτιστοποίησης παραμέτρων ενός ταξινομητή (όπως αυτό παρουσιάστηκε ανωτέρω). Ο αλγόριθμος ψάχνει να βρει το βέλτιστο χρωμόσωμα  $X_o^1$ , το οποίο είναι αυτό που παράγει το ελάχιστο σφάλμα ταξινόμησης, έστω αυτό  $me_1$ , για το δεδομένο σχήμα ταξινόμησης  $C_1$ . Ο φαινότυπος του βέλτιστου χρωμοσώματος  $X_o^1$  ανταποκρίνεται στο βέλτιστο υποσύνολο χαρακτηριστικών και στις βέλτιστες παραμέτρους του ταξινομητή  $C_1$ . Όταν ολοκληρωθεί η εύρεση του βέλτιστου χρωμοσώματος  $X_o^1$ , ο αλγόριθμος επαναλαμβάνεται για το δεύτερο καλούπι ( $C_2$ ), ξεκινώντας μια διαδικασία γένεσης από την αρχή (νέος αρχικός πληθυσμός  $P_2$ ). Η διαδικασία επαναλαμβάνεται μέχρι να ολοκληρωθεί η εφαρμογή όλων των καλουπιών της Μήτρας. Με την ολοκλήρωση του, ο αλγόριθμος εξάγει τα βέλτιστα χρωμοσώματα  $X_o^i$  και τα ελάχιστα σφάλματα  $me_i$  αυτών, κάθε ένα από τα οποία αντιστοιχεί σε κάθε σχήμα ταξινόμησης (καλούπι)  $C_i$  της Μήτρας. Το σχήμα το οποίο εμφανίζει το μικρότερο σφάλμα  $me_i$  αντιστοιχεί στην ολικά βέλτιστη λύση του προβλήματος ταξινόμησης, με το βέλτιστο χρωμόσωμα αυτού να περιέχει το βέλτιστο υποσύνολο χαρακτηριστικών, τον βέλτιστο ταξινομητή και τις βέλτιστες παραμέτρους του.

Όσον αφορά στην παράλληλη εκδοχή του ΜΓΑ, αυτή εφαρμόζεται με βάση τις αρχές των Παράλληλων Γενετικών Αλγορίθμων (Cantú-Paz, 1998). Πιο συγκεκριμένα, εφαρμόζεται μια παραλλαγή της μεθόδου των πολύ-δήμων (Cantú-Paz, 1998). Σύμφωνα με τη μέθοδο των πολύ-δήμων, ο αρχικός πληθυσμός διασπάται σε επιμέρους υποπληθυσμούς και σε κάθε έναν από αυτούς εφαρμόζεται ξεχωριστά ένας ίδιος ΓΑ. Οι ΓΑ εκτελούνται παράλληλα σε ένα δίκτυο επεξεργαστών. Καθώς δημιουργούνται νέες γενιές σε κάθε υποπληθυσμό, λαμβάνουν χώρα μεταναστεύσεις. Υπάρχουν διάφορες προσεγγίσεις μεταναστεύσεων, ωστόσο η συνηθέστερη είναι να αντιγράφεται, σε κάθε γενιά, το καλύτερο άτομο κάθε δήμου στους άλλους. Οι παράλληλοι ΓΑ χρησιμοποιούνται προκειμένου να εκτελεστεί γρηγορότερα ο αλγόριθμος, αφού το πρόβλημα διασπάται σε πολλά μικρότερα τα οποία εκτελούνται σε παράλληλους επεξεργαστές. Στην παράλληλη εκδοχή του ΜΓΑ, εφαρμόζεται μια παραλλαγή της μεθόδου των πολύ-δήμων. Σε αυτήν, κάθε υποπληθυσμός (δήμος) αντιστοιχεί σε έναν πληθυσμό ενός καλουπιού  $C_i$ . Επομένως, ο κάθε δήμος περιέχει άτομα με διαφορετικά χαρακτηριστικά. Πρακτικώς, ορίζεται ένας επεξεργαστής του καταμεμημένου συστήματος προκειμένου να εκτελέσει τον αλγόριθμο ΜΓΑ για ένα καλούπι  $C_i$ . Καθώς τα άτομα μεταξύ των δήμων έχουν διαφορετικά χαρακτηριστικά, δεν πραγματοποιούνται μεταναστεύσεις. Ο κάθε δήμος εκτελείται αυτόνομα από τους άλλους.

Προκειμένου να γίνει περισσότερο κατανοητός ο προτεινόμενος αλγόριθμος ΜΓΑ, στην επόμενη ενότητα παρουσιάζεται η εφαρμογή αυτού για τη εύρεση της ολικά βέλτιστης λύσης του προβλήματος που αντιμετωπίζει η παρούσα διατριβή.

## 10.4 Εφαρμογή του Πλαισίου Μήτρας Γενετικών Αλγορίθμων για τη Βέλτιστη Εξατομικευμένη Διαχείριση Γυναικών με Παθολογικό Screening

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, το πρόβλημα που αντιμετωπίζουμε στο παρόν κεφάλαιο είναι η εύρεση του βέλτιστου ευφυούς μοντέλου, αυτού δηλαδή που παρουσιάζει ταυτόχρονα υψηλή και κυρίως ισορροπημένη απόδοση. Η ισορροπία μεταξύ των μέτρων απόδοσης είναι πολύ σημαντική. Το βασικότερο πρόβλημα των διαγνωστικών εξετάσεων που είναι σήμερα διαθέσιμες για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι το φαινόμενο των μη ισορροπημένων μέτρων απόδοσης, δηλαδή της χαμηλής ευαισθησίας όταν υπάρχει υψηλή ειδικότητα και της χαμηλής ειδικότητας όταν υπάρχει υψηλή ευαισθησία, στην ανίχνευση CIN2+ αλλοιώσεων. Ένα ισορροπημένο τεστ ή σύστημα είναι αυτό το οποίο παρουσιάζει τα πιο ισορροπημένα αποτελέσματα ειδικότητας, ευαισθησίας, θετικής προγνωστικής αξίας και αρνητικής προγνωστικής αξίας στην ανίχνευση CIN2+ βλαβών. Ένα ισορροπημένο τεστ ή σύστημα είναι βέλτιστο, όταν ταυτόχρονα παρουσιάζει υψηλή απόδοση, δηλαδή τα ανωτέρα μέτρα απόδοσης έχουν όλα υψηλές τιμές. Σήμερα, κατά κοινή ομολογία, ένα τέτοιο τεστ ή σύστημα είναι το «Ιερό Δισκοπότηρο» της έρευνας για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Δεν είναι άλλωστε τυχαίο ότι την τελευταία δεκαετία η σχετική έρευνα έχει εστιάσει στο πρόβλημα αυτό, με αποτέλεσμα την εισαγωγή πολυάριθμων διαγνωστικών τεστ τα οποία ανταγωνίζονται μεταξύ τους ως προς το ζήτημα αυτό (βλ. Κεφάλαιο 3). Το θέμα δεν είναι μόνο η βέλτιστη ανίχνευση γυναικών που βρίσκονται σε κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, αλλά και η ελαχιστοποίηση των περιττών κολποσκοπήσεων και θεραπειών. Το πρόβλημα είναι διττό: η μεγιστοποίηση των αληθώς θετικών και η ελαχιστοποίηση των ψευδώς θετικών. Υπό το πρίσμα αυτό, το πρόβλημα είναι ένα πρόβλημα βελτιστοποίησης, το οποίο αντιμετωπίζεται στο παρόν κεφάλαιο με την εφαρμογή του προτεινόμενου πλαισίου Μήτρας ΓΑ. Εφαρμόζοντας τον προτεινόμενο αλγόριθμο στοχεύουμε στη δημιουργία ενός ευφυούς μοντέλου το οποίο θα συνδυάζει τις επιμέρους διαγνωστικές εξετάσεις με τέτοιο τρόπο ώστε να εμφανίζει τη μέγιστη και πιο ισορροπημένη απόδοση. Μέσω αυτού του συνδυαστικού πλαισίου, το ευφύες σύστημα μπορεί να οδηγήσει στη βέλτιστη εξατομικευμένη διαχείριση γυναικών με θετικά αποτελέσματα εξετάσεων στον πληθυσμιακό έλεγχο.

### 10.4.1 Μεθοδολογία

Για την εύρεση του βέλτιστου μοντέλου, εφαρμόστηκε το πλαίσιο Μητρών ΓΑ χρησιμοποιώντας 8 καλούπια. Πιο συγκεκριμένα, δοκιμάστηκαν εξής ταξινομητές:

1. Απλός Μπεϋζιανός ταξινομητής - Naïve Bayes (NB)
2. Δέντρα ταξινόμησης - Classification and Decision Trees (CART)
3. Ταξινομητής  $k$  κοντινών γειτόνων -  $k$ -nearest neighbors classifier (k-NN)
4. Πιθανοτικό Τεχνητό Νευρωνικό Δίκτυο - Probabilistic Neural Network (PNN)
5. Τυχαία Δάση - Random Forests (RF)
6. Σταθμισμένα Τυχαία Δάση - Weighted Random Forests (WRF)
7. Γραμμικές Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης - Linear Support Vector Machines (Linear SVM)
8. RBF Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης - RBF Support Vector Machines (RBF SVM)

Λεπτομέρειες σχετικά με τους ανωτέρω ταξινομητές παρατίθενται στο Παράρτημα Β. Λεπτομέρειες σχετικά με τα χαρακτηριστικά των καλουπιών των ανωτέρω ταξινομητών παρατίθενται στον Πίνακα 10.3.

Ο αλγόριθμος Μητρών ΓΑ εφαρμόστηκε χρησιμοποιώντας κωδικοποίηση τιμής στο τμήμα χαρακτηριστικών και για διαφορετικά μήκη διανυσμάτων χαρακτηριστικών. Η χρήση της δυαδικής κωδικοποίησης στο τμήμα χαρακτηριστικών θα είχε ως αποτέλεσμα την απευθείας εξαγωγή του βέλτιστου υποσυνόλου χαρακτηριστικών για κάθε ταξινομητή. Προκειμένου ωστόσο να μελετηθεί η επίδραση του μεγέθους του υποσυνόλου χαρακτηριστικών στο πρόβλημα ταξινόμησης, καθώς και η επίδραση των διαφόρων μεταβλητών στα μοντέλα ταξινόμησης, επιλέχθηκε να υλοποιηθεί ένα πιο σύνθετο σενάριο βάσει του οποίου εφαρμόζεται ο ΜΓΑ για κάθε δυνατό διαφορετικό μήκος διανύσματος χαρακτηριστικών.

#### **Στάδιο Προεπεξεργασίας**

Προκειμένου να μεγιστοποιηθεί η πιθανότητα (καθώς και ταχύτητα) σύγκλισης του αλγορίθμου στη βέλτιστη λύση, αρχικά μειώθηκε ο χώρος αναζήτησης με την αφαίρεση χαρακτηριστικών τα οποία δεν περιέχουν καλή πληροφορία για το δεδομένο πρόβλημα. Για τον σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκαν τα αποτελέσματα της εργασίας που παρουσιάστηκε στο Κεφάλαιο 6. Από τα διαθέσιμα 49 χαρακτηριστικά, τα 17 χειρότερα, όπως αυτά προέκυψαν από το πλαίσιο συλλογικής κατάταξης χαρακτηριστικών (βλ. Κεφάλαιο 6), αφαιρέθηκαν από το σύνολο χαρακτηριστικών. Η αφαίρεση των άσχετων και μη-πληροφορικών χαρακτηριστικών είναι καίριας σημασίας για την αποτελεσματικότητα του αλγορίθμου. Τέτοιου είδους χαρακτηριστικά όχι μόνο δεν προσφέρουν τίποτα στο πρόβλημα, απεναντίας αυξάνουν αρκετά την πολυπλοκότητα, σε σημείο που μπορεί να οδηγήσουν στη μη

σύγκλιση του αλγορίθμου στη βέλτιστη λύση. Τελικώς, χρησιμοποιήθηκαν τα 32 πρώτα (καλύτερα) χαρακτηριστικά του Πίνακα 6.2. Υπό το πρίσμα αυτό, το πλαίσιο συλλογικής κατάταξης χαρακτηριστικών το οποίο παρουσιάστηκε στο Κεφάλαιο 6 χρησιμοποιείται ως ένα στάδιο προεπεξεργασίας των δεδομένων για τον αλγόριθμο ΜΓΑ.

### **Συνάρτηση Καταλληλότητας Γενετικού Αλγορίθμου**

Ο αλγόριθμος ΜΓΑ έχει ως σκοπό την ταυτόχρονη εύρεση του βέλτιστου ταξινομητή, των βέλτιστων παραμέτρων του και του βέλτιστου υποσυνόλου χαρακτηριστικών (για τον συγκεκριμένο ταξινομητή), έτσι ώστε να προκύψει ένα μοντέλο το οποίο θα παρουσιάζει την υψηλότερη και πιο ισορροπημένη απόδοση. Υπό το πρίσμα αυτό, το πρόβλημα βελτιστοποίησης είναι ένα πρόβλημα μεγιστοποίησης μιας συνάρτησης που εκφράζει τόσο τη συνολική απόδοση ταξινόμησης όσο και την ισορροπία μεταξύ των διαφορετικών μέτρων απόδοσης. Μια τέτοιου είδους συνάρτηση είναι ο συντελεστής συσχέτισης του Matthews (Matthews Correlation Coefficient) ή MCC (Matthews, 1975). Ο MCC είναι ένα μέτρο απόδοσης το οποίο παρουσιάστηκε από τον Brian W. Matthews το 1975 και το οποίο παίρνει υπόψη του το σύνολο των παραμέτρων ενός πίνακα σύγχυσης προκειμένου να παράξει μια ένδειξη της ισορροπίας της απόδοσης ενός μοντέλου. Ο MCC ορίζεται από τη σχέση:

$$MCC = \frac{TP \times TN - FP \times FN}{\sqrt{(TP + FP)(TP + FN)(TN + FP)(TN + FN)}} \quad (10.3)$$

όπου TP είναι τα αληθώς θετικά (True Positive), TN τα αληθώς αρνητικά (True Negative), FP τα ψευδώς θετικά (False Positive) και FN τα ψευδώς αρνητικά (False Negative) αποτελέσματα, όπως αυτά εκφράζονται σε έναν πίνακα σύγχυσης (βλ. Παράρτημα Α).

Αν και δεν υπάρχει ένας βέλτιστος τρόπος για την περιγραφή ενός πίνακα σύγχυσης με μια μόνο τιμή, ο MCC θεωρείται ένα από τα καλύτερα μέτρα για το σκοπό αυτό (Powers, 2011). Όπως έχει αναφερθεί στα προηγούμενα κεφάλαια, η ακρίβεια ταξινόμησης δεν είναι ένα αντιπροσωπευτικό μέτρο της αξίας ενός μοντέλου όταν το πρόβλημα έχει μη ισορροπημένες κλάσεις. Σε αντίθεση με την ακρίβεια, ο MCC δεν επηρεάζεται από την αναλογία των κλάσεων. Επιπλέον, δεν εξαρτάται από τον επιπολασμό. Είναι ένας αμερόληπτος δείκτης και ένα ισορροπημένο μέτρο απόδοσης, για τους λόγους αυτούς θεωρείται ως ένα από τα καλύτερα μέτρα για την αξιολόγηση ενός μοντέλου (Powers, 2011).

Ο MCC είναι ένα συντελεστής ο οποίος συνδυάζει την ευαισθησία, ειδικότητα, θετική και αρνητική προγνωστική αξία, έτσι ώστε να παράξει ένα μέτρο της ισορροπίας μεταξύ των μέτρων αυτών και της συνολικής απόδοσης. Χρησιμοποιώντας τον MCC ως τη συνάρτηση καταλληλότητας του γενετικού αλγορίθμου, ο αλγόριθμος εξάγει το μοντέλο που μεγιστοποιεί τον MCC, δηλαδή το μοντέλο το οποίο παρουσιάζει τα πιο ισορροπημένα αποτελέσματα σε σχέση με την ευαισθησία, την ειδικότητα, τη θετική και αρνητική προγνωστική αξία και την υψηλότερη απόδοση ταξινόμησης δεδομένου της ισορροπίας

αυτής. Ο MCC επιστρέφει μια τιμή στο διάστημα  $[-1, 1]$ , με την τιμή  $-1$  να υποδηλώνει την απόλυτη αρνητική συσχέτιση, την τιμή  $0$  την τυχαία κατανομή και την τιμή  $1$  την απόλυτη συσχέτιση. Σε αντιστοιχία με την ακρίβεια ταξινόμησης, η τιμή  $-1$  του MCC υποδηλώνει μηδενική απόδοση, η τιμή  $0$  απόδοση της τάξης του 50% και η τιμή  $1$  απόδοση 100%.

Βάσει των ανωτέρω, τα χρωμοσώματα κάθε πληθυσμού του αλγορίθμου ΜΓΑ αξιολογούνται με βάση την τιμή MCC που εμφανίζει το κάθε ένα. Προκειμένου να είμαστε σε αντιστοιχία με όσα παρουσιάστηκαν στην προηγούμενη ενότητα, βέλτιστο θεωρείται το χρωμόσωμα με τη μεγαλύτερη τιμή MCC ή τη μικρότερη ποσότητα  $cMCC=1-MCC$ . Η  $cMCC$  χρησιμοποιείται όπως ακριβώς το σφάλμα ταξινόμησης. Στην υλοποίηση που παρουσιάζεται στην παρούσα ενότητα, υπολογίστηκε, για κάθε ένα άτομο, η μέση τιμή της  $cMCC$  εφαρμόζοντας διασταυρωμένη επικύρωση 5 τμημάτων. Η μέση τιμή της  $cMCC$  αποτελεί εν τέλει την τιμή καταλληλότητας του κάθε χρωμοσώματος του ΓΑ.

### **Χαρακτηριστικά και Παράμετροι Γενετικού Αλγορίθμου**

Τα χαρακτηριστικά και οι παράμετροι του γενετικού αλγορίθμου που χρησιμοποιήθηκε για την υλοποίηση του πλαισίου ΜΓΑ παρουσιάζονται στον Πίνακα 10.4. Λεπτομέρειες σχετικά με τις παραμέτρους αυτές αναφέρονται στη συνέχεια.

Όπως φαίνεται από τον Πίνακα 10.4, κάθε γενιά αποτελείται από 400 άτομα. Το νούμερο αυτό είναι το ίδιο για όλους τους διαφορετικούς πληθυσμούς του ΜΓΑ. Κατά την εκτέλεση του, ο αλγόριθμος ΜΓΑ παράγει διαφορετικούς πληθυσμούς, κάθε ένας από τους οποίους αντιστοιχεί σε ένα διαφορετικό καλούπι (όπως παρουσιάστηκε στην προηγούμενη ενότητα). Τα χρωμοσώματα των πληθυσμών αυτών διαφέρουν όσον αφορά το τμήμα παραμέτρων. Λεπτομέρειες σχετικά με την κωδικοποίηση και τις τεχνικές διασταύρωσης και μετάλλαξης των γονιδίων των τμημάτων παραμέτρων κάθε καλουπιού απεικονίζονται στον Πίνακα 10.3. Από την άλλη πλευρά, το τμήμα χαρακτηριστικών είναι το ίδιο για όλους τους πληθυσμούς. Ωστόσο, όπως αναφέρθηκε ανωτέρω, ο ΜΓΑ εκτελέστηκε για διαφορετικού μήκους διανύσματα χαρακτηριστικών. Πρακτικώς, ο ΜΓΑ επαναλήφθηκε, για κάθε καλούπι ξεχωριστά, για υποσύνολα χαρακτηριστικών με μεγέθη από 2 έως 25 χαρακτηριστικά. Ο λόγος που έγινε η διαδικασία αυτή δεν ήταν τόσο για την εύρεση του βέλτιστου υποσυνόλου χαρακτηριστικών (όπως αναφέρθηκε ανωτέρω, αυτό μπορεί να βρεθεί απευθείας εάν χρησιμοποιηθεί δυαδική κωδικοποίηση), αλλά προκειμένου να μελετηθεί η επίδραση διαφορετικών μεγεθών υποσυνόλων χαρακτηριστικών στην απόδοση της ταξινόμησης. Το τμήμα των χαρακτηριστικών κάθε χρωμοσώματος κωδικοποιήθηκε με κωδικοποίηση ακέραιας τιμής. Κάθε γονίδιο παίρνει μια ακέραια τιμή από 1 έως 32, η οποία εκφράζει ένα από τα 32 διαθέσιμα χαρακτηριστικά (όπως αυτά προέκυψαν από το στάδιο της προεπεξεργασίας).

**Πίνακας 10.4** Παράμετροι Γενετικού Αλγορίθμου

<b>Παράμετρος</b>	<b>Τιμή</b>
Μέγεθος πληθυσμού (άτομα)	400
Κωδικοποίηση χρωμοσώματος	Υβριδική, ανά τμήματα
Κωδικοποίηση τμήματος παραμέτρων	Ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο καλούπι (Πίνακας 10.3)
Κωδικοποίηση τμήματος χαρακτηριστικών	Κωδικοποίηση ακέραιων αριθμών
Μήκος χρωμοσώματος	Μεταβλητό
Συνάρτηση καταλληλότητας	Μέση τιμή της cMCC εφαρμόζοντας διασταυρωμένη επικύρωση 5 τμημάτων
Τεχνική επιλογής	Τουρνουά 4 ατόμων
Ποσοστό ελιτισμού $p_e$	10%
Ποσοστό διασταύρωσης $p_c$	63%
Ποσοστό μετάλλαξης πληθυσμού $p_m$	27%
Πιθανότητα μετάλλαξης γονιδίου $p_m^g$	0.1
Τεχνική διασταύρωσης	Υβριδική, ανά τμήματα
Τεχνική διασταύρωσης τμήματος παραμέτρων	Ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο καλούπι (Πίνακας 10.3)
Τεχνική διασταύρωσης τμήματος χαρακτηριστικών	Ομοιόμορφη με διατήρηση κοινών χαρακτηριστικών (Commonality-based Uniform)
Τεχνική μετάλλαξης	Υβριδική, ανά τμήματα
Προσέγγιση μετάλλαξης	Οι γονείς μεταφέρονται στην επόμενη γενιά αφού πρώτα κάθε ένας από αυτούς ξεχωριστά υποστεί μετάλλαξη
Τεχνική μετάλλαξης τμήματος παραμέτρων	Ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο καλούπι (Πίνακας 10.3)
Τεχνική μετάλλαξης τμήματος χαρακτηριστικών	Ομοιόμορφη
Κριτήριο τερματισμού	Μέγιστο πλήθος γενεών ή στάσιμων γενεών
Μέγιστο πλήθος γενεών	30
Μέγιστο πλήθος στάσιμων γενεών	12

Για τη διασταύρωση των τμημάτων χαρακτηριστικών δύο γονέων χρησιμοποιήθηκε η ομοιόμορφη διασταύρωση με διατήρηση κοινών χαρακτηριστικών (Commonality-based Uniform) (Emmanouilidis, Hunter, & MacIntyre, 2000). Με βάση την τεχνική αυτή, η διασταύρωση λαμβάνει χώρα σε δύο στάδια. Αρχικά ελέγχεται εάν υπάρχουν κοινά γονίδια μεταξύ των δύο γονέων, δηλαδή εάν τα δύο υποσύνολα χαρακτηριστικών περιέχουν κοινά χαρακτηριστικά. Θεωρείται ότι τα χαρακτηριστικά αυτά συνεισφέρουν σημαντικά στην απόδοση, μιας και υπάρχουν σε δύο γονείς που έχουν προκύψει από διαδικασία τουρνουά 4 ατόμων, επομένως πρέπει να κρατηθούν και να μεταφερθούν στον απόγονο. Με τη διαδικασία αυτή, εξασφαλίζουμε πως με την εξέλιξη των γενεών τα καλά χαρακτηριστικά θα παραμείνουν μέσα στον πληθυσμό και δεν θα χαθούν λόγω λανθασμένων διασταυρώσεων ή μεταλλάξεων. Αφού τα κοινά γονίδια αντιγραφούν στον απόγονο, τα υπόλοιπα γονίδια του απογόνου προκύπτουν μέσω ομοιόμορφης διασταύρωσης των μη-κοινών γονιδίων των γονέων (δηλαδή τυχαία αντιγραφή των μη-κοινών γονιδίων). Η διαδικασία αυτή έχει ως αποτέλεσμα ο αλγόριθμος να συγκλίνει γρηγορότερα στη βέλτιστη λύση, καθώς τα χαρακτηριστικά που περιέχουν καλή πληροφορία κρατούνται από νωρίς στον πληθυσμό. Το χαρακτηριστικό αυτό της μεθόδου ωστόσο παρουσιάζει ταυτόχρονα και ένα μειονέκτημα: υπάρχει αυξημένη πιθανότητα τοπικού ακροτάτου. Προκειμένου να αποφευχθεί το σενάριο αυτό, χρησιμοποιείται σχετικά μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού για τη διαδικασία της μετάλλαξης. Για τον λόγο αυτό, στη συγκεκριμένη υλοποίηση χρησιμοποιήθηκε ποσοστό μετάλλαξης πληθυσμού ίσο με 27%.

Για τη μετάλλαξη των τμημάτων χαρακτηριστικών των γονέων χρησιμοποιείται η ομοιόμορφη μετάλλαξη, με τη διαφορά ότι δεν επιτρέπεται να εμφανιστεί στο υποσύνολο το ίδιο χαρακτηριστικό δύο φορές. Τα γονίδια ενός χρωμοσώματος τα οποία μεταλλάσσονται, παίρνουν με τυχαίο τρόπο νέες τιμές από το συμπλήρωμα του υποσυνόλου χαρακτηριστικών που εκφράζει το χρωμόσωμα. Η πιθανότητα μετάλλαξης γονιδίου ορίστηκε ίση με 0.1, δηλαδή έως το 10% των γονιδίων (χαρακτηριστικά) θα αλλάξουν τυχαία. Το πλήθος των γονιδίων που θα μεταλλαχθούν καθώς και οι θέσεις τους, επιλέγονται από μια μηχανή τυχαίων αριθμών.

### **Παράμετροι Ταξινομητών**

Οι παράμετροι των ταξινομητών που χρησιμοποιήθηκαν φαίνονται στον Πίνακα 10.3. Παρακάτω αναφέρονται λεπτομέρειες για κάθε έναν ταξινομητή που υλοποιήθηκε και τις παραμέτρους τους.

- Αφελής Μπεϋζιανός (Naïve Bayes – NB). Το κύριο χαρακτηριστικό του αφελούς Μπεϋζιανού ταξινομητή είναι ότι είναι ένας μη-παραμετρικός ταξινομητής, δηλαδή δεν έχει παραμέτρους. Το γεγονός αυτό είναι πάρα πολύ σημαντικό καθώς μειώνεται η πολυπλοκότητα του γενετικού αλγορίθμου. Ο NB που υλοποιήθηκε χρησιμοποιεί την πολυμεταβλητή πολυωνυμική κατανομή (βλ. Παράρτημα Β).

- Δέντρα Ταξινόμησης (CART). Χρησιμοποιήθηκε η τεχνική δέντρων ταξινόμησης CART του Breiman, όπως αυτή παρουσιάζεται στο Παράρτημα Β. Κριτήριο διαχωρισμού είναι ο δείκτης Gini, ενώ γίνεται μετακλάδεμα χρησιμοποιώντας το σφάλμα διασταυρωμένης επικύρωσης (τεχνική Breiman). Τέθηκαν δύο παράμετροι για τα δέντρα, οι οποίες αφορούν στον πρόωρο τερματισμό ανάπτυξης: α) το ελάχιστο πλήθος δειγμάτων στον κόμβο (MinParentSize), και β) το ελάχιστο πλήθος δειγμάτων στο φύλλο (MinLeafSize). Το MinParentSize είναι το ελάχιστο πλήθος των δειγμάτων που πρέπει να υπάρχουν σε έναν κόμβο προκειμένου να γίνει σε αυτόν διάσπαση. Το εύρος τιμών της παραμέτρου αυτής ορίστηκε το σύνολο {5, 6, 7, ... 20}. Το MinLeafSize είναι το ελάχιστο πλήθος δειγμάτων που πρέπει να υπάρχουν σε ένα φύλλο, προκειμένου αυτό να κρατηθεί ως τελικός κόμβος. Το εύρος τιμών της παραμέτρου αυτής ορίστηκε το σύνολο {1, 2, 3, ... 15}.
- Ταξινομητής  $k$  κοντινών γειτόνων (k-NN). Ο k-NN έχει μόνο μια παράμετρο, το πλήθος των γειτόνων  $k$  (βλ. Παράρτημα Β). Για την παράμετρο αυτή ορίστηκε το εύρος τιμών {3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21}. Για τον υπολογισμό της απόστασης μεταξύ των δειγμάτων, χρησιμοποιήθηκε η απόσταση cityblock (manhattan) καθώς όλα τα δεδομένα είναι κατηγορικά.
- Πιθανοτικό Νευρωνικό Δίκτυο (PNN). Το PNN διαθέτει μία μόνο παράμετρο: τη διασπορά  $\sigma$  των Γκαουσιανών των νευρώνων. Το εύρος τιμών της παραμέτρου αυτής ορίστηκε το διάστημα [0.20, 2].
- Τυχαία Δάση (RF) και Σταθμισμένα Τυχαία Δάση (WRF). Η βασική παράμετρος των Τυχαίων Δασών είναι το πλήθος των δέντρων που αποτελούν το δάσος (NTrees). Το εύρος τιμών της παραμέτρου αυτής ορίστηκε το {10, 11, 12, ... 50}. Όσον αφορά στο πλήθος των χαρακτηριστικών τα οποία χρησιμοποιούνται για την κατασκευή κάθε δέντρου του δάσους, αυτό τέθηκε ίσο με την τετραγωνική ρίζα (στρογγυλοποιημένη) του συνολικού πλήθους των χαρακτηριστικών (η συγκεκριμένη μεταβλητή δεν χρησιμοποιήθηκε ως παράμετρος του GA). Για τα βάρη των κλάσεων των WRF διερευνήθηκαν τιμές στο εύρος [1, 10].
- Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης (SVM). Για την παράμετρο C των SVM (βλ., Παράρτημα Β), ορίστηκε το εύρος τιμών {0.01, 0.1, 1, 10, 100, 1000}. Για την παράμετρο  $\gamma$  των RBF SVM (βλ. Παράρτημα Β) ορίστηκε εύρος τιμών {0.000001, 0.0001, 0.001, 0.01, 1, 10}. Σημειώνεται πως για τα SVM χρησιμοποιήθηκε κατ'εξάιρεση δυαδική κωδικοποίηση που εκφράζει τα παραπάνω σύνολα και όχι η κωδικοποίηση δεκαδικής τιμής που αναγράφεται στον Πίνακα 10.3.



## Περιγραφή της Διαδικασίας

Παρακάτω περιγράφεται η διαδικασία που ακολουθήθηκε για την κατασκευή των βέλτιστων ευφών μοντέλων. Ο αλγόριθμος ΜΓΑ εκτελέστηκε στη σειριακή του εκδοχή όπως αυτή παρουσιάστηκε παραπάνω. Σταδιακά, ο αλγόριθμος χρησιμοποιεί μια μήτρα τη φορά προκειμένου να εξάγει το βέλτιστο χρωμόσωμα αυτής, δηλαδή το βέλτιστο υποσύνολο χαρακτηριστικών και τις βέλτιστες παραμέτρους του ταξινομητή της μήτρας. Για κάθε μήτρα, ο αλγόριθμος επαναλήφθηκε 23 φορές, κάθε μια από τις οποίες αντιστοιχεί σε ένα διαφορετικό μήκος διανύσματος χαρακτηριστικών. Η διαδικασία περιγράφεται αναλυτικά στη συνέχεια για μια μήτρα.

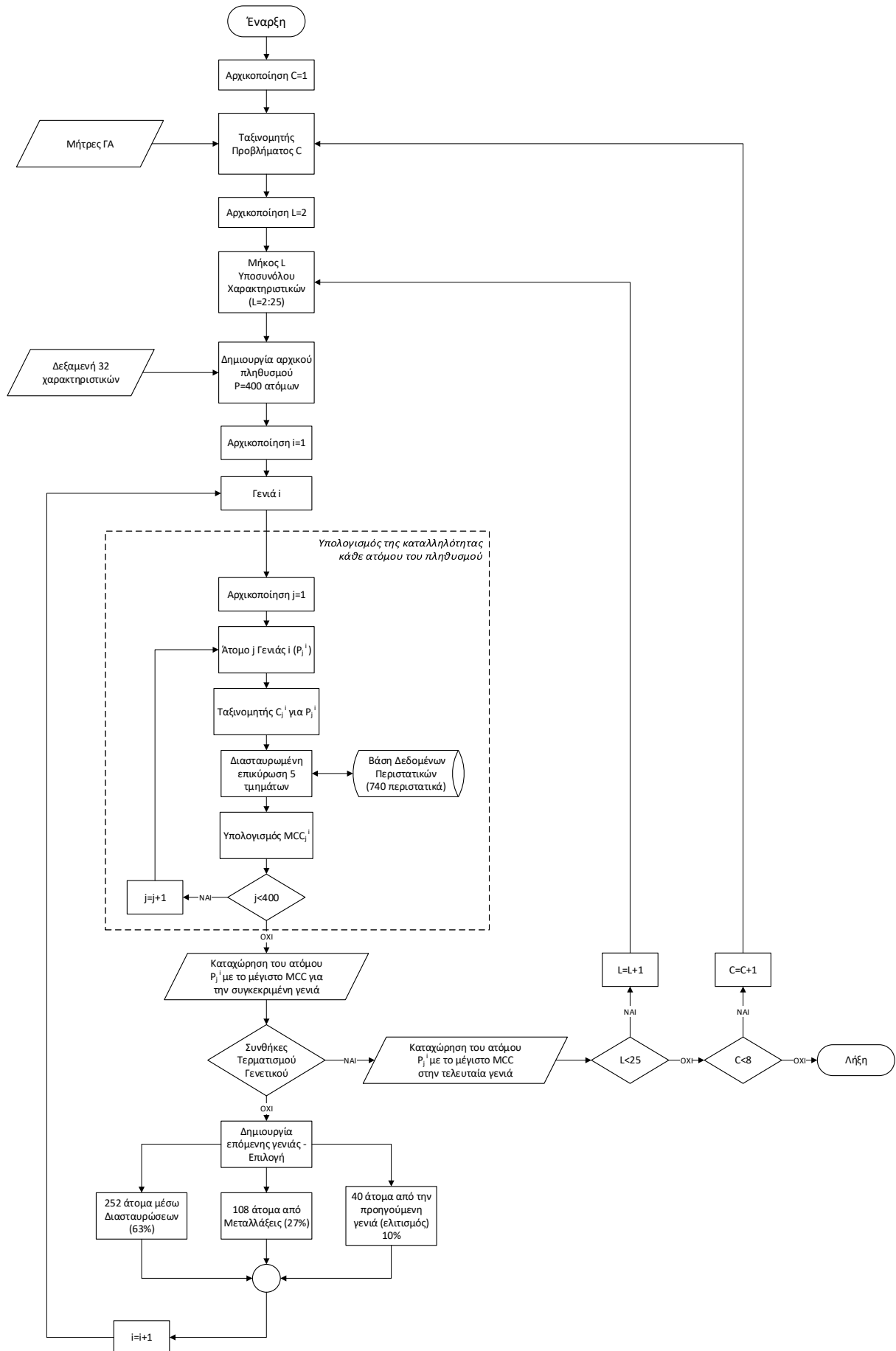
Για κάθε μήτρα, ο γενετικός αλγόριθμος επαναλαμβάνεται για διαφορετικά μήκη διανύσματος χαρακτηριστικών, για  $L = 2, \dots, 25$ . Για κάθε μήκος  $L_i$ , ο ΓΑ εξάγει το βέλτιστο υποσύνολο χαρακτηριστικών και τις βέλτιστες παραμέτρους του ταξινομητή. Για κάθε μήκος υποσυνόλου χαρακτηριστικών δημιουργείται ένας αρχικός πληθυσμός από 400 άτομα, όπου κάθε άτομο εκφράζει ένα τυχαίο συνδυασμό  $L_i$  χαρακτηριστικών, δηλαδή κάθε άτομο εκφράζει ένα τυχαίο υποσύνολο χαρακτηριστικών. Τα υποσύνολα αυτά χρησιμοποιούνται για να εκπαιδευτούν και δοκιμαστούν 400 ταξινομητές (για κάθε υποσύνολο κατασκευάζεται και ένας ταξινομητής). Η εκπαίδευση και η δοκιμή λαμβάνει χώρα εφαρμόζοντας διασταυρωμένη επικύρωση 5 τμημάτων στο σύνολο των δεδομένων. Κατά τη διαδικασία της διασταυρωμένης επικύρωσης, υπολογίζεται για κάθε τμήμα ο πίνακας σύγχυσης που προκύπτει από τη δοκιμή του ταξινομητή, τα αποτελέσματα του οποίου χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό του cMCC. Τελικώς, υπολογίζεται το μέσο cMCC για κάθε ένα άτομο ξεχωριστά. Η τιμή αυτή αντιπροσωπεύει τόσο την απόδοση του συγκεκριμένου ταξινομητή, όσο και την αξία του ελεγχόμενου υποσυνόλου χαρακτηριστικών, δηλαδή αξιολογούνται ταυτόχρονα τόσο οι παράμετροι του κάθε ταξινομητή όσο και το υποσύνολο χαρακτηριστικών.

Μόλις ολοκληρωθεί η αξιολόγηση της πρώτης γενιάς (τα 400 πρώτα άτομα) λαμβάνει χώρα η διαδικασία δημιουργίας της επομένης. Για το σκοπό αυτό εφαρμόζεται αρχικά ο τελεστής της επιλογής, ο οποίος επιλέγει τα άτομα τα οποία θα χρησιμοποιηθούν για τη δημιουργία της επόμενης γενιάς μέσω μιας διαδικασίας τουρνουά 4 ατόμων. Η επόμενη γενιά του γενετικού αλγορίθμου αποτελείται και αυτή από 400 άτομα τα οποία δημιουργούνται ως εξής:

- α) Το 10% των ατόμων με το μεγαλύτερο μέσο MCC περνάνε στην επόμενη γενιά ως έχουν (ελιτισμός),
- β) Το 70% των υπολοίπων, δηλαδή το 63% του συνολικού πληθυσμού, δημιουργείται μέσω διασταυρώσεων.
- γ) Το 30% των υπολοίπων, δηλαδή το 27% του συνολικού πληθυσμού, υπόκειται σε μεταλλάξεις.

Αφού δημιουργηθεί η νέα γενιά, επαναλαμβάνεται η διαδικασία αξιολόγησης των ατόμων της, δηλαδή για κάθε ένα άτομο δημιουργείται, εκπαιδεύεται και αξιολογείται ένας ταξινομητής. Τα άτομα της νέας γενιάς εν συνεχεία δημιουργούν την επομένη και η συνολική διαδικασία επαναλαμβάνεται έως ότου λάβει χώρα μια από τις συνθήκες τερματισμού, δηλαδή: α) είτε όταν ολοκληρωθούν 30 γενιές, β) είτε όταν υπάρξουν 12 στάσιμες γενιές (για 12 συνεχόμενες γενιές ο γενετικός δεν βρει καλύτερο απόγονο).

Μόλις ολοκληρωθεί η ανωτέρω διαδικασία για ένα μήκος  $L_i$ , επαναλαμβάνεται για το επόμενο. Ο αλγόριθμος ΜΓΑ ολοκληρώνεται μόλις δοκιμαστούν όλοι οι ταξινομητές και όλα τα υποσύνολα χαρακτηριστικών. Η συνολική διαδικασία αποτυπώνεται στο διάγραμμα ροής που ακολουθεί.



Σχήμα 10.1 Διάγραμμα ροής πλαισίου ΜΓΑ

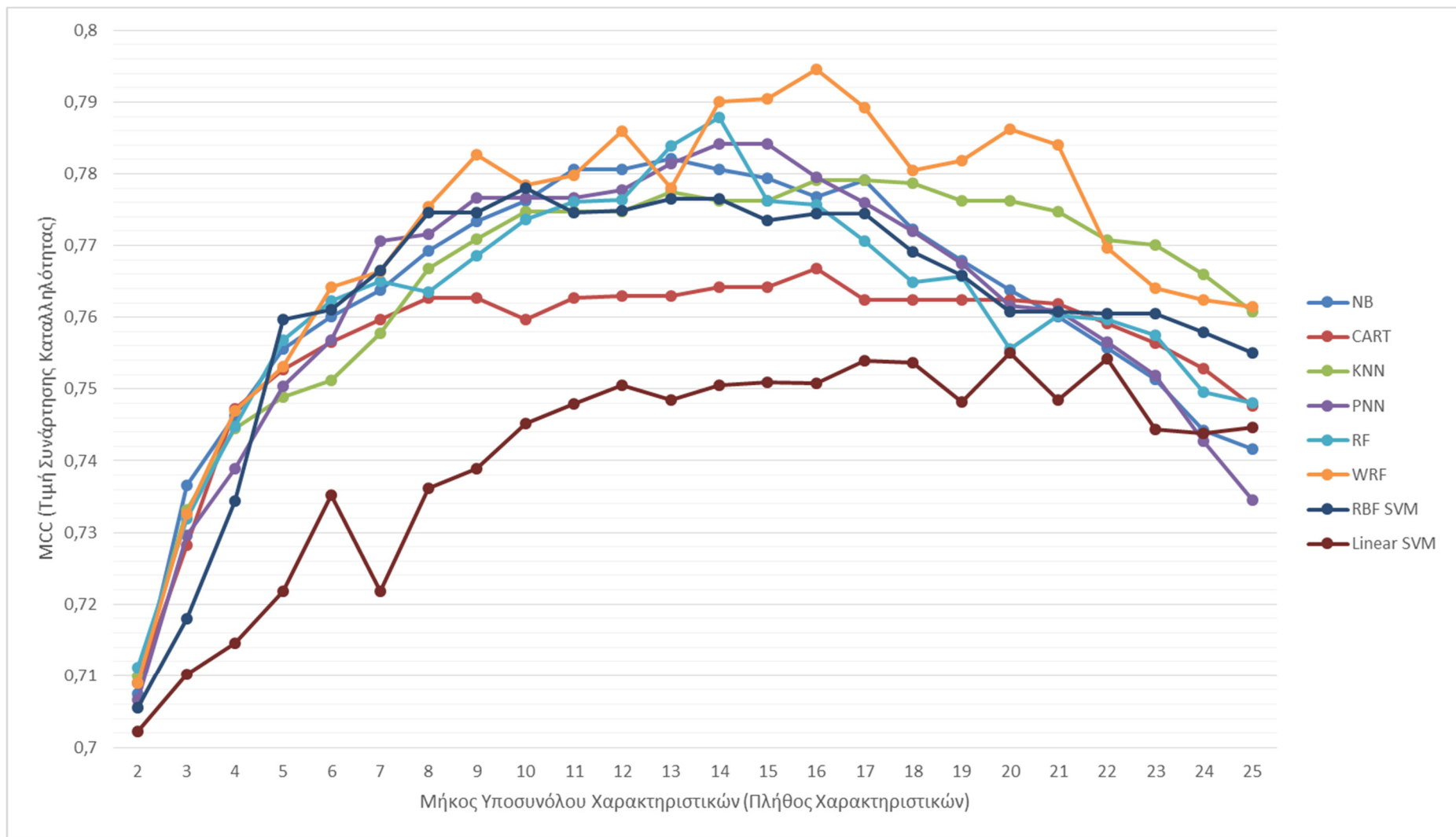
## 10.4.2 Αποτελέσματα

Στα παρακάτω γραφήματα απεικονίζεται η απόδοση των βέλτιστων μοντέλων (οι τελικοί ταξινομητές που προέκυψαν κάθε φορά από τον γενετικό αλγόριθμο) για κάθε ένα διαφορετικό μήκος υποσυνόλου χαρακτηριστικών. Τονίζεται πως οι τιμές που απεικονίζονται αφορούν στους τελικούς ταξινομητές (τα τελικά άτομα) τα οποία προέκυψαν κάθε φορά από τον γενετικό αλγόριθμο.

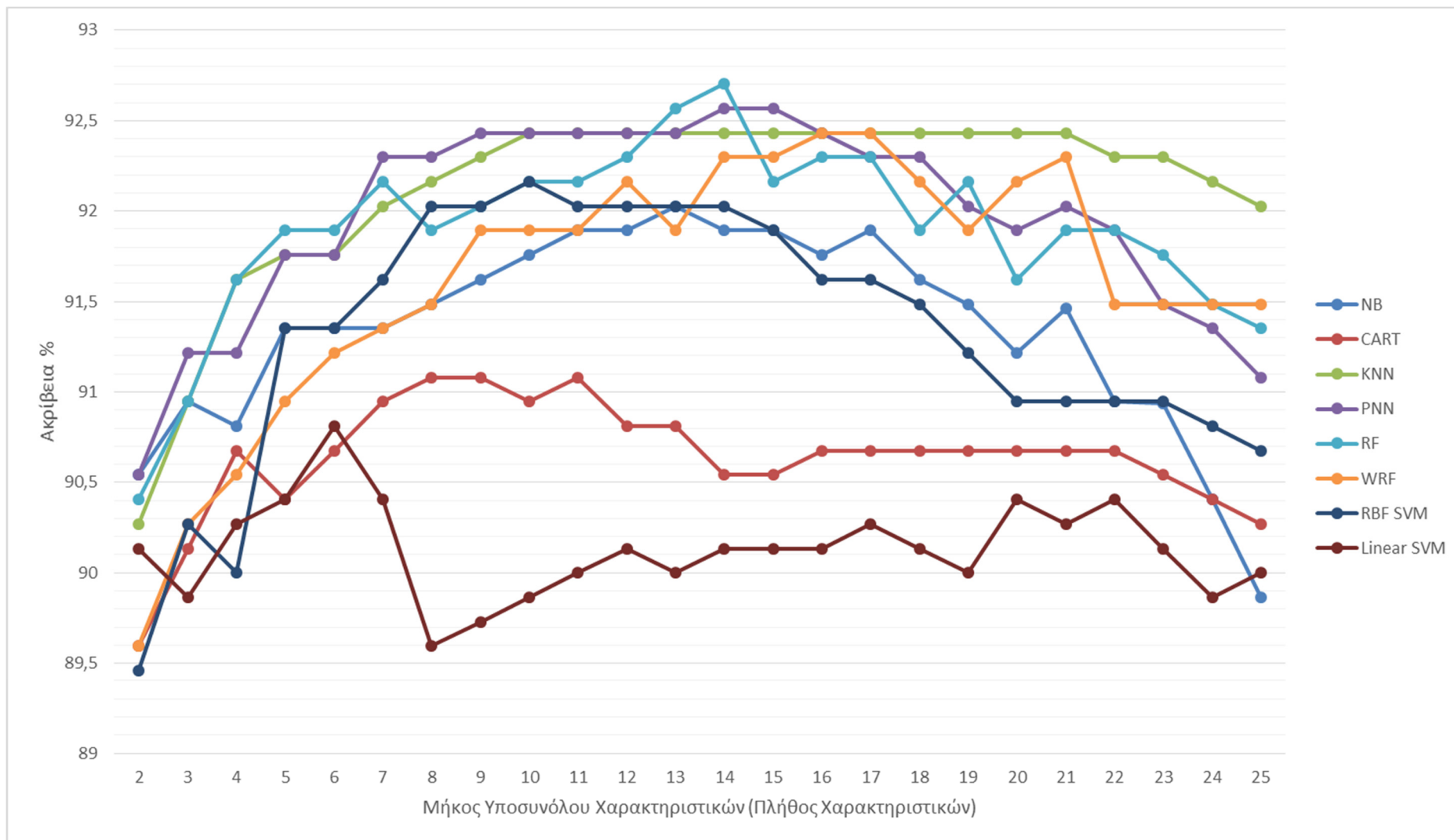
Το Γράφημα 1 απεικονίζει την τιμή MCC των βέλτιστων ταξινομητών ανά μήκος υποσυνόλου χαρακτηριστικών. Από το γράφημα αυτό προκύπτουν διάφορες παρατηρήσεις. Όσο αυξάνεται το μήκος του υποσυνόλου χαρακτηριστικών, δηλαδή όσο αυξάνεται το πλήθος των χαρακτηριστικών που χρησιμοποιούνται για την εκπαίδευση των ταξινομητών, τόσο αυξάνεται και η απόδοση των επιμέρους ταξινομητών. Ωστόσο, αυτό συμβαίνει μέχρι ένα συγκεκριμένο σημείο. Παρατηρούμε πως για κάθε έναν ταξινομητή ξεχωριστά η MCC μεγιστοποιείται για ένα συγκεκριμένο μήκος διανύσματος χαρακτηριστικών, ενώ από το σημείο αυτό και μετά η προσθήκη επιπλέον χαρακτηριστικών οδηγεί σε μείωση της απόδοσης. Η μείωση αυτή προκαλείται καθώς από ένα σημείο και πέρα το μήκος του υποσυνόλου χαρακτηριστικών είναι τόσο μεγάλο ώστε χρησιμοποιούνται χαρακτηριστικά τα οποία περιέχουν ακατάλληλη ή περιττή πληροφορία για τον ταξινομητή. Το φαινόμενο αυτό οδηγεί σε υπερπροσαρμογή του ταξινομητή με αποτέλεσμα τη μείωση της απόδοσής του. Με δύο λόγια, στα γραφήματα αυτά αποτυπώνεται το φαινόμενο της «κατάρτας της διαστασιμότητας». Αναδεικνύεται λοιπόν η μεγάλη σημασία που έχει η διαδικασία της επιλογής χαρακτηριστικών για την τελική απόδοση ενός μοντέλου.

Ο ταξινομητής με τα πιο ισορροπημένα μέτρα απόδοσης είναι ο WRF. Αυτό προκύπτει και από την παρατήρηση των υπολοίπων γραφημάτων. Όπως παρατηρείται, η γραφική που εκφράζει τον WRF βρίσκεται στη μέση των γραφημάτων ευαισθησία, ειδικότητα, PPV και NPV. Το γεγονός αυτό δείχνει πως ο συγκεκριμένος ταξινομητής είναι ο πιο ισορροπημένος ως προς την ειδικότητα, ευαισθησία, PPV και NPV. Από την άλλη πλευρά, αξίζει να παρατηρηθεί πως οι ταξινομητές με υψηλή ευαισθησία παρουσιάζουν χαμηλή ειδικότητα και χαμηλό PPV, ενώ οι ταξινομητές με υψηλή ειδικότητα και NPV παρουσιάζουν χαμηλή ειδικότητα και PPV. Οι ταξινομητές αυτοί εμφανίζουν το ίδιο πρόβλημα με τα ιατρικά τεστ και, αν και παρουσιάζουν καλύτερα μέτρα απόδοσης συγκριτικά με τα επιμέρους ιατρικά τεστ, δεν είναι κατάλληλοι για εφαρμογή στο συγκεκριμένο πρόβλημα.

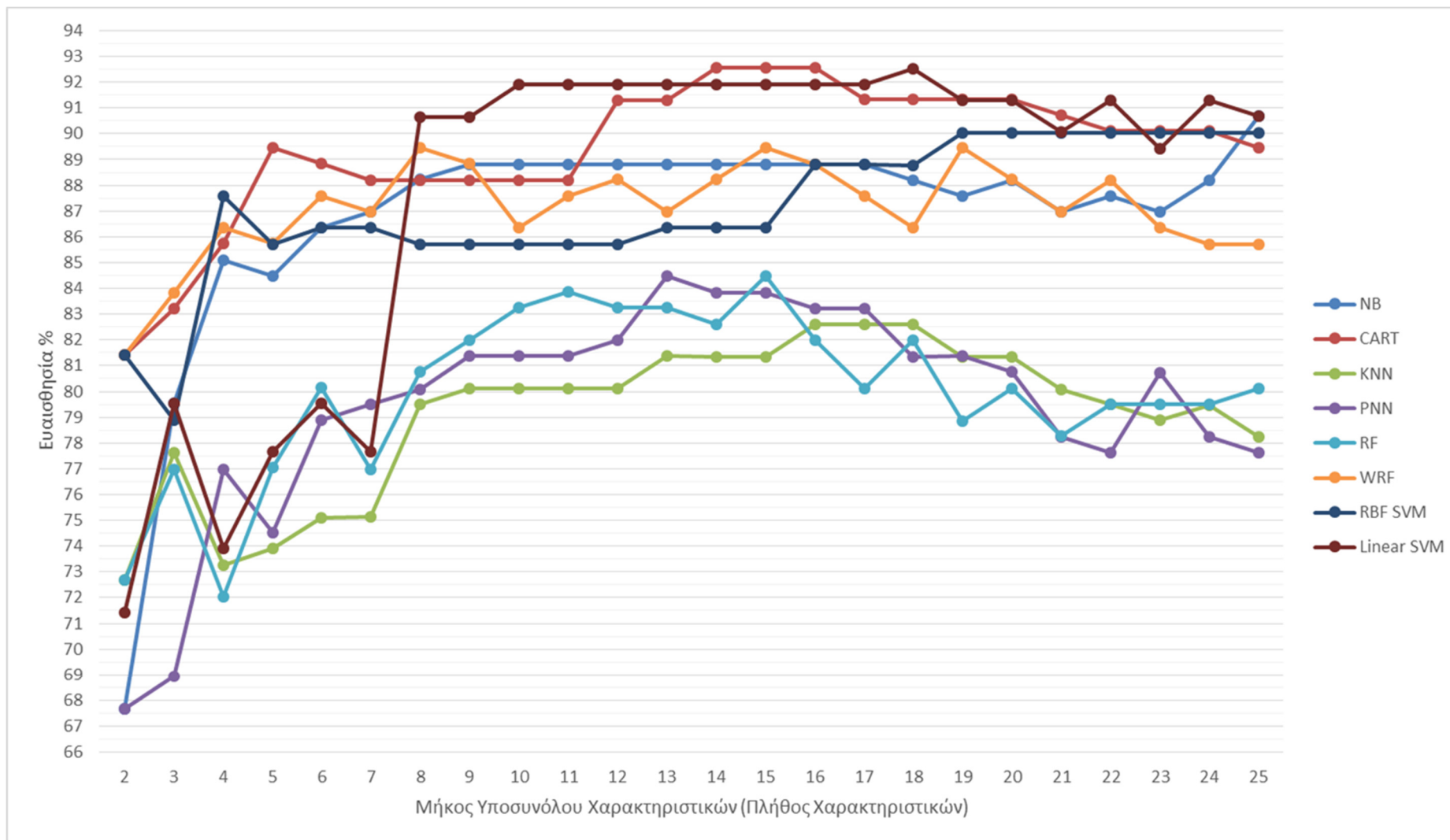
Στον πίνακα 10.5 παρουσιάζεται η απόδοση των βέλτιστων μοντέλων, όπως αυτά προέκυψαν από τον γενετικό αλγόριθμο, για κάθε μια κατηγορία ταξινομητή. Στον ίδιο πίνακα παρουσιάζονται και οι βέλτιστες παράμετροι των μοντέλων αυτών.



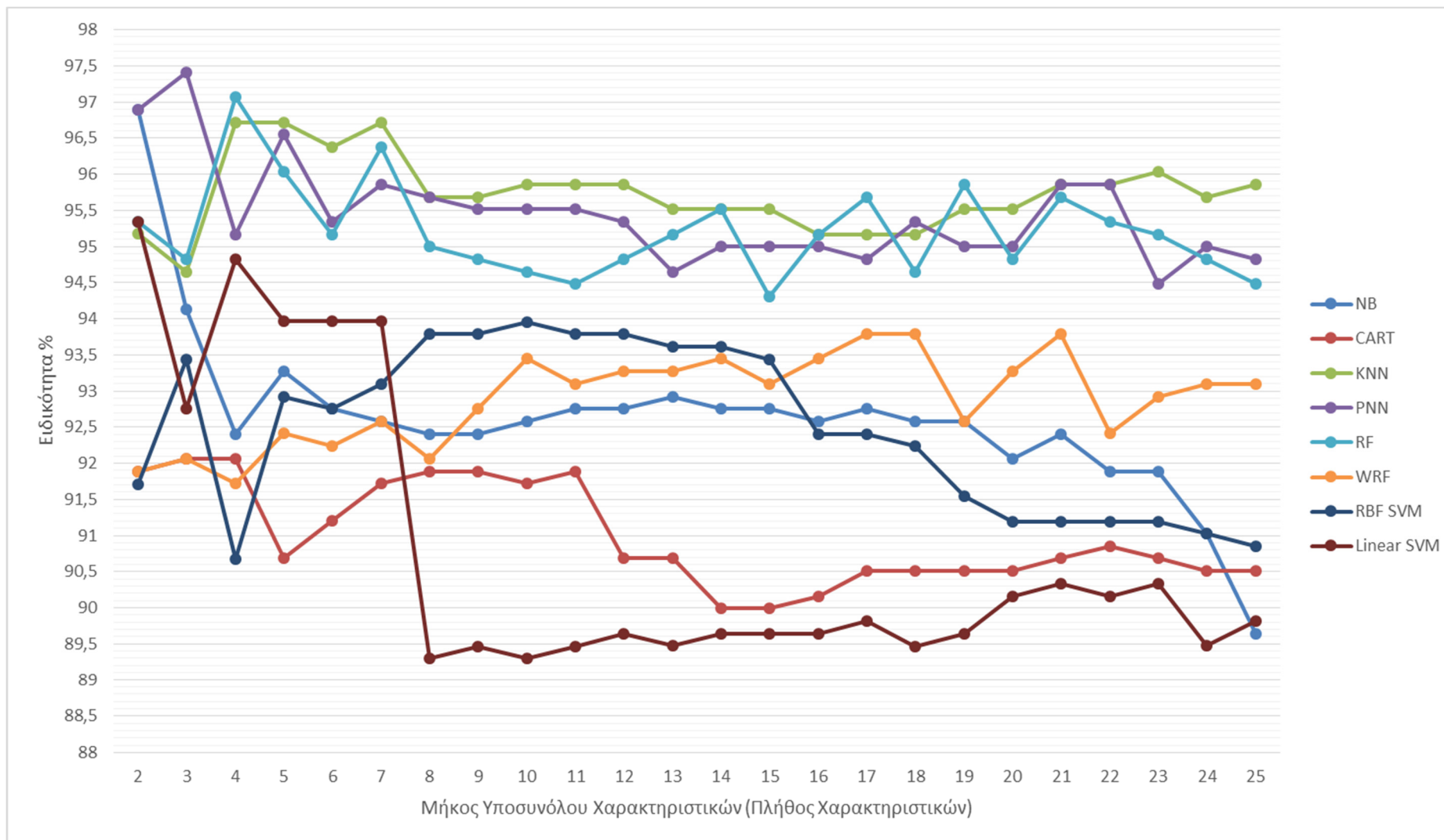
Γράφημα 10.1 Απόδοση MCC των βέλτιστων ταξινομητών για κάθε διαφορετικό μήκος υποσυνόλου χαρακτηριστικών



Γράφημα 10.2 Ακρίβεια % των βέλτιστων ταξινομητών για κάθε διαφορετικό μήκος υποσυνόλου χαρακτηριστικών

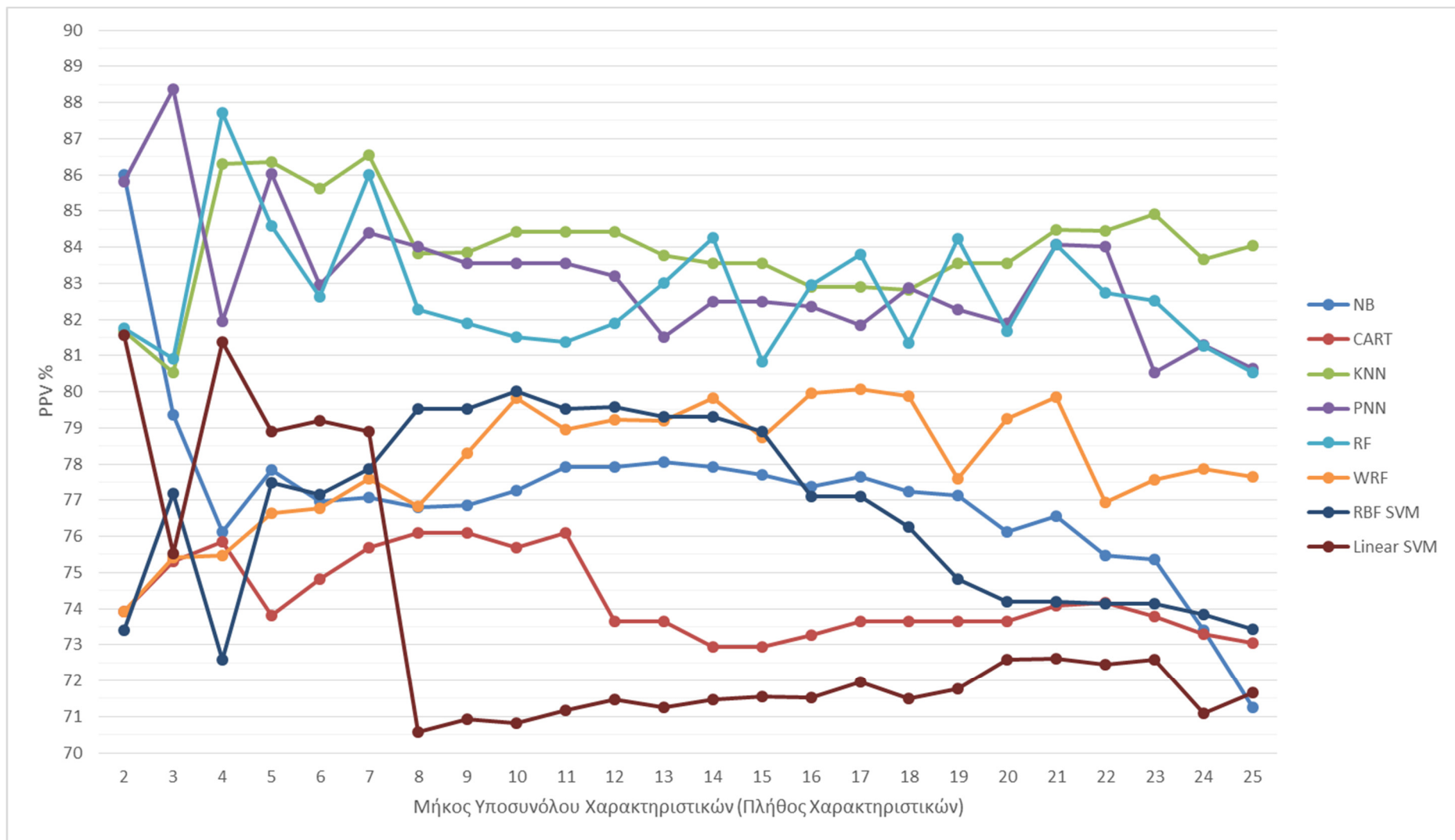


Γράφημα 10.3 Ευαισθησία % των βέλτιστων ταξινομητών για κάθε διαφορετικό μήκος υποσυνόλου χαρακτηριστικών

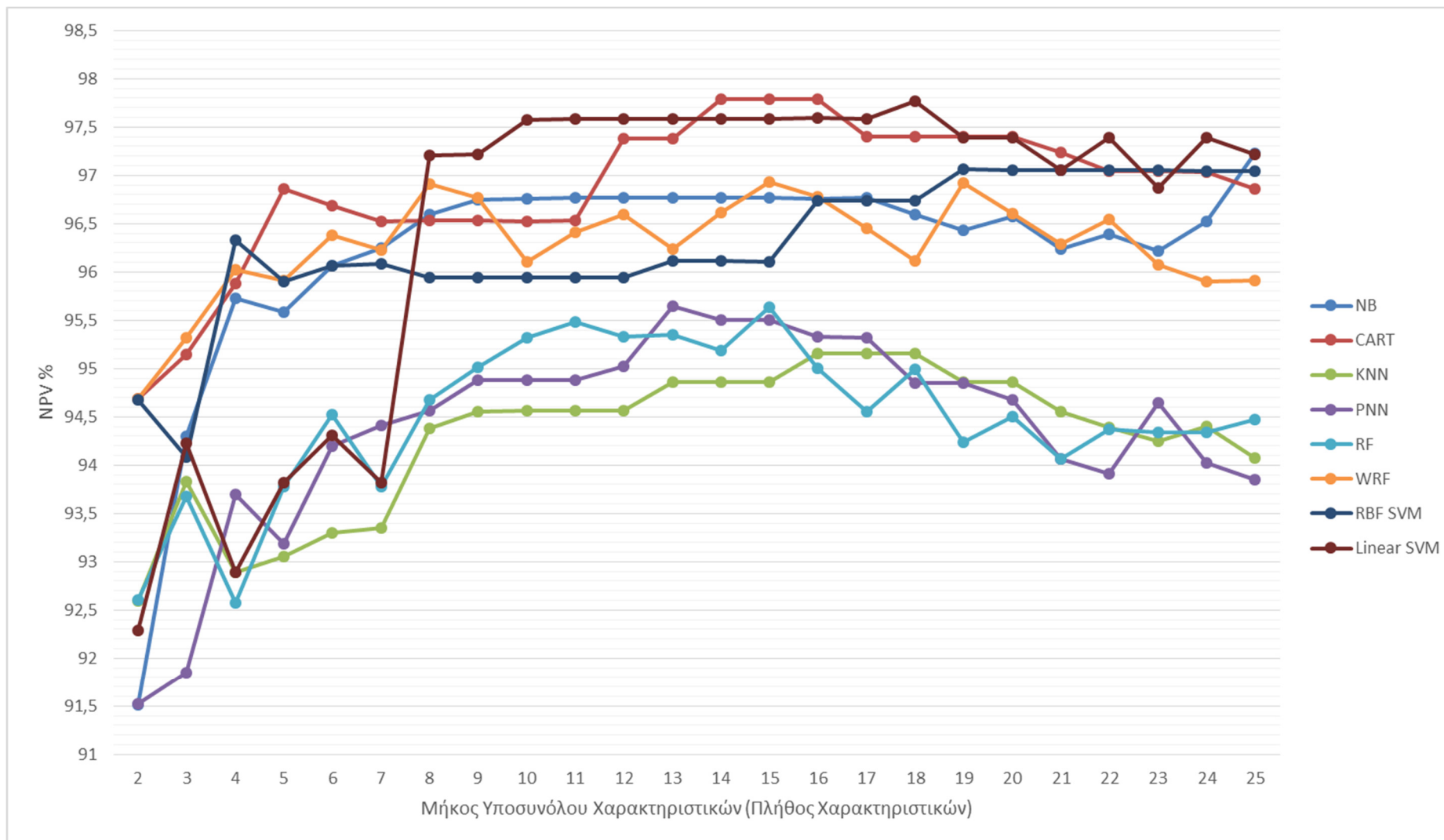


Γράφημα 10.4 Ειδικότητα % των βέλτιστων ταξινομητών για κάθε διαφορετικό μήκος υποσυνόλου χαρακτηριστικών





Γράφημα 10.5 Θετική Προγνωστική Αξία (PPV) % των βέλτιστων ταξινομητών για κάθε διαφορετικό μήκος υποσυνόλου χαρακτηριστικών



Γράφημα 10.6 Αρνητική Προγνωστική Αξία (NPV) % των βέλτιστων ταξινομητών για κάθε διαφορετικό μήκος υποσυνόλου χαρακτηριστικών

**Πίνακας 10.5** Βέλτιστα μοντέλα για κάθε μήτρα ΜΓΑ και η απόδοσή τους

Ταξινομητής	Βέλτιστες Τιμές Παραμέτρων	Βέλτιστο Πλήθος Χαρακτηριστικών	MCC	Ακρίβεια (%)	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)	PPV (%)	NPV (%)
NB		13	0.782	92.0	88.8	92.9	78.1	96.8
CART	MinParentSize = 10 MinLeafSize = 7	16	0.767	90.7	92.6	90.2	73.3	97.8
k-NN	$k = 13$	16	0.779	92.4	82.6	95.2	82.9	95.2
PNN	$\sigma = 0.55$	14	0.784	92.6	83.8	95.0	82.5	95.5
RF	NTrees = 33	14	0.788	92.7	82.6	95.5	84.3	95.2
WRF	NTrees = 25 $W_1 = 1, W_2 = 2$	16	0.795	92.4	88.9	93.5	80.0	96.8
RBF SVM	$C = 0.1$ $\gamma = 1$	10	0.779	92.2	85.7	94.0	80.0	96.0
Linear SVM	$C = 0.1$	20	0.755	90.4	91.3	90.2	72.6	97.4

Από τα ανωτέρω αποτελέσματα καθίσταται σαφές πως κάθε ταξινομητής παρουσιάζει διαφορετική συμπεριφορά. Παραδείγματος χάριν, οι CART και Linear SVM παρουσιάζουν την υψηλότερη ευαισθησία και αρνητική προγνωστική αξία (NPV), αλλά παρουσιάζουν τη χαμηλότερη θετική προγνωστική αξία (PPV). Οι k-NN, PNN και RF παρουσιάζουν την υψηλότερη ειδικότητα και θετική προγνωστική αξία, αλλά παρουσιάζουν χαμηλή ευαισθησία. Η μεταβλητότητα αυτή οφείλεται στη διαφορετική αρχιτεκτονική και στον διαφορετικό αλγόριθμο εκπαίδευσης των επιμέρους ταξινομητών.

Επίσης, είναι σημαντικό να παρατηρήσουμε πως η εξισορρόπηση μεταξύ των μέτρων απόδοσης δεν σημαίνει κατ' ανάγκη και υψηλή ακρίβεια. Αν και το μέγιστο MCC επιτεύχθηκε με τον WRF, η υψηλότερη ακρίβεια επιτεύχθηκε με τον RF. Ωστόσο, καθίσταται σαφές από την ανάγνωση του ανωτέρου πίνακα πως είναι σημαντικότερο να έχουμε ισορροπημένα μέτρα απόδοσης, παρά υψηλή ακρίβεια. Ο RF, αν και παρουσιάζει υψηλή ακρίβεια, παρουσιάζει πολύ χαμηλή ευαισθησία, γεγονός το οποίο δεν είναι επιθυμητό για το συγκεκριμένο πρόβλημα. Αυτό συμβαίνει διότι οι κλάσεις που έχουμε είναι μη ισορροπημένες, με τη θετική κατηγορία (CIN2+) να κατέχει το 22% του συνόλου.

Η καλύτερη απόδοση MCC επιτεύχθηκε με τον WRF για υποσύνολο 16 χαρακτηριστικών. Τα 16 αυτά χαρακτηριστικά απεικονίζονται στον παρακάτω πίνακα.

**Πίνακας 10.6** Βέλτιστο υποσύνολο χαρακτηριστικών για τον ταξινομητή WRF

	<b>Χαρακτηριστικά</b>
1	HPV 62
2	HR-HPV mRNA (FLOW)
3	Pap test
4	HPV 16
5	HPV 51
6	HPV 53
7	p16
8	HPV 66
9	HPV 43
10	HPV 35
11	NASBA 45
12	NASBA 16
13	HR w/o VHR HPV DNA
14	HPV 26
15	HPV 73
16	HPV 61

## 10.5 Συμπεράσματα και Συζήτηση

Στο παρόν κεφάλαιο υιοθετήθηκε ένα πλαίσιο μελέτης το οποίο στοχεύει στην κατασκευή ενός ευφυούς συστήματος το οποίο θα συνδυάζει τις επιμέρους εξετάσεις με τέτοιο τρόπο ώστε να παρουσιάζει τα πιο ισορροπημένα και υψηλά αποτελέσματα ειδικότητας, ευαισθησίας, θετικής και αρνητικής προγνωστικής αξίας στην ανίχνευση CIN2+ βλαβών. Η ισορροπία μεταξύ των μέτρων απόδοσης είναι πολύ σημαντική. Το βασικότερο πρόβλημα των διαγνωστικών εξετάσεων που είναι σήμερα διαθέσιμες για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι το φαινόμενο των μη ισορροπημένων μέτρων απόδοσης, δηλαδή της χαμηλής ευαισθησίας όταν υπάρχει υψηλή ειδικότητα και της χαμηλής ειδικότητας όταν υπάρχει υψηλή ευαισθησία, στην ανίχνευση CIN2+ αλλοιώσεων. Το θέμα δεν είναι μόνο η βέλτιστη ανίχνευση γυναικών που βρίσκονται σε κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (υψηλή ευαισθησία), αλλά και η ελαχιστοποίηση των περιττών κολποσκοπήσεων και θεραπειών (υψηλή ειδικότητα). Σήμερα, κατά κοινή ομολογία, ένα τεστ ή σύστημα το οποίο θα παρουσιάζει υψηλή και ισορροπημένη απόδοση είναι το «Ιερό Δισκοπότηρο» της έρευνας για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

Για την αντιμετώπιση του προβλήματος αυτού, σχεδιάστηκε ένα πλαίσιο βασισμένο σε γενετικούς αλγορίθμους, σκοπός του οποίου είναι η εύρεση της ολικά βέλτιστης λύσης ενός προβλήματος ταξινόμησης, δηλαδή η εύρεση του βέλτιστου ταξινομητή, των βέλτιστων παραμέτρων αυτού και του βέλτιστου διανύσματος χαρακτηριστικών. Ο προτεινόμενος αλγόριθμος βασίζεται σε προκατασκευασμένες μήτρες χρωμοσωμάτων ΓΑ, κάθε μια από τις οποίες αντιστοιχεί και σε έναν διαφορετικό ταξινομητή. Δοκιμάζοντας ένα σύνολο διαφορετικών μητρών, μπορούμε να καταλήξουμε σε ένα βέλτιστο χρωμόσωμα ΓΑ το οποίο αποτελεί την ολικά βέλτιστη λύση του προβλήματος. Όπως παρουσιάστηκε, οι ΓΑ έχουν εφαρμοστεί αποτελεσματικά για τη βελτιστοποίηση είτε της επιλογής χαρακτηριστικών, είτε των παραμέτρων ενός ταξινομητή, είτε και για τα δύο ταυτόχρονα. Ωστόσο, οι προτεινόμενες τεχνικές που έχουν δημοσιευθεί εφαρμόζουν βελτιστοποίηση υπό περιορισμούς: υπό τον περιορισμό του τύπου του ταξινομητή που χρησιμοποιείται κάθε φορά. Ως εκ τούτου, δεν μπορούν να παράγουν ολικά βέλτιστες λύσεις όταν ο στόχος είναι η ελαχιστοποίηση του σφάλματος ταξινόμησης. Προκειμένου να βρεθεί μια ολικά βέλτιστη λύση, πρέπει στο πρόβλημα της βελτιστοποίησης να ενταχθεί και μια άλλη παράμετρος: ο τύπος του ταξινομητή. Αυτό ακριβώς πραγματοποιείται με τον αλγόριθμο ΜΓΑ που παρουσιάζεται στο παρόν κεφάλαιο. Σύμφωνα με τις γνώσεις μας, δεν έχει παρουσιαστεί μέχρι σήμερα στη διεθνή βιβλιογραφία αντίστοιχη εργασία που να αντιμετωπίζει ταυτόχρονα το τριπλό πρόβλημα: την ταυτόχρονη εύρεση του βέλτιστου ταξινομητή, των βέλτιστων παραμέτρων του και του βέλτιστου υποσυνόλου χαρακτηριστικών.

Μια από τις καινοτομίες του προτεινόμενου πλαισίου είναι ότι οι τελεστές διασταύρωσης και μετάλλαξης δύναται να εφαρμοστούν ξεχωριστά σε κάθε τμήμα, δηλαδή κάθε τμήμα του χρωμοσώματος αντιμετωπίζεται από τον αλγόριθμο σαν να ήταν ένα

ξεχωριστό χρωμόσωμα (τμηματική διασταύρωση και μετάλλαξη). Η προσέγγιση αυτή δεν είναι καινούρια. Ήδη από τη δεκαετία του '90 έχουν προταθεί αλγόριθμοι για την αντιμετώπιση ενός χρωμοσώματος ανά τμήματα (Grouping Genetic Algorithms) (Falkenauer, 1999). Η εργασία του Falkenauer (1999) δείχνει με τον καλύτερο τρόπο γιατί η προσέγγιση αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική όταν στο χρωμόσωμα κωδικοποιούνται πραγματικές μεταβλητές που ανταποκρίνονται σε διαφορετικούς φαινοτύπους (συνδυαστικό πρόβλημα ΓΑ πραγματικών μεταβλητών). Μάλιστα, η εργασία του Falkenauer δείχνει πως η εφαρμογή δυαδικής κωδικοποίησης σε συνδυαστικά προβλήματα ΓΑ πραγματικών μεταβλητών μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία της διασταύρωσης και εν τέλει του ΓΑ. Παρά το γεγονός ότι το πρόβλημα αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό, οι μέχρι σήμερα εργασίες που ασχολούνται με τη βελτιστοποίηση της επιλογής χαρακτηριστικών και των παραμέτρων ταξινομητών σε προβλήματα ταξινόμησης δεν το έχουν λάβει υπόψη. Σε αντίθεση με ότι έχει παρουσιαστεί μέχρι σήμερα, ο προτεινόμενος αλγόριθμος λαμβάνει υπόψη του τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά κάθε τμήματος και τα αντιμετωπίζει ξεχωριστά. Με τον τρόπο αυτό έχουμε τη δυνατότητα να χρησιμοποιούμε τις βέλτιστες τεχνικές κωδικοποίησης, διασταύρωσης και μετάλλαξης για κάθε περίπτωση.

Προκειμένου στην εύρεση μιας ολικά βέλτιστης λύσης για το πρόβλημα ταξινόμησης CIN1- vs CIN2+, εφαρμόστηκε ο προτεινόμενος αλγόριθμος ΜΓΑ χρησιμοποιώντας ένα σύνολο 8 μητρών. Το πρόβλημα της ισορροπίας των μέτρων απόδοσης είναι ένα πολυαντικειμενικό πρόβλημα βελτιστοποίησης: η μεγιστοποίηση των αληθώς θετικών και η ελαχιστοποίηση των ψευδώς θετικών. Ωστόσο, δεν απαιτήθηκε να το αντιμετωπίσουμε ως τέτοιο. Ο συντελεστής συσχέτισης του Matthews (MCC) αποτελεί ένα μέτρο του διττού αυτού προβλήματος. Υπό το πρίσμα αυτό, το πρόβλημα ανάγεται τελικά στην εύρεση της λύσης που μεγιστοποιεί τον MCC.

Προκειμένου να μελετηθεί η επίδραση του μεγέθους του υποσυνόλου χαρακτηριστικών στο πρόβλημα ταξινόμησης, καθώς και η επίδραση των διαφόρων μεταβλητών στα μοντέλα ταξινόμησης, ο ΜΓΑ εκτελέστηκε για διαφορετικά μήκη διανύσματος χαρακτηριστικών. Τα αποτελέσματα της εργασίας αυτής αναδεικνύουν τη μεγάλη σημασία που έχει η διαδικασία της επιλογής χαρακτηριστικών στην τελική απόδοση ενός μοντέλου. Από τα αποτελέσματα συμπεραίνουμε πως εξίσου σημαντική με την εύρεση του βέλτιστου ταξινομητή και των παραμέτρων του είναι η εύρεση του βέλτιστου υποσυνόλου χαρακτηριστικών.

Η διαδικασία αυτή ωστόσο είχε πολύ μεγάλο υπολογιστικό κόστος. Το πλαίσιο που σχεδιάστηκε ήταν υψηλής υπολογιστικής πολυπλοκότητας και απαιτήθηκε πολύς χρόνος και μεγάλη υπολογιστική ισχύς προκειμένου να ολοκληρωθεί. Αναφέρεται ενδεικτικά:

- Για κάθε ένα καλούπι, δημιουργήθηκαν και αξιολογήθηκαν:

$$(400 \text{ άτομα}) \times (30 \text{ γενιές}) \times (23 \text{ διαφορετικά μήκη}) = 276.000 \text{ ταξινομητές}$$

- Καθώς εφαρμόστηκαν 8 διαφορετικά καλούπια, το σύνολο των ταξινομητών που δοκιμάστηκαν ήταν:

$$8 \times 276.000 = 2.208.000 \text{ ταξινομητές}$$

- Καθώς για κάθε έναν ταξινομητή η διαδικασία εκπαίδευσης και αξιολόγησης έλαβε χώρα με 5-fold cross validation, πρακτικώς δημιουργήθηκαν:

$$5 \times 2.208.000 = 11.040.000 \text{ ταξινομητές}$$

Η όλη διαδικασία έλαβε χώρα επιστρατεύοντας 2 Η/Υ, εκ των οποίων ο πρώτος αποτελείται από έναν επεξεργαστή i7 quad core στα 3,8Ghz και 16GB μνήμης και ο δεύτερος από έναν i7 quad core στα 3,2Ghz με 16GB μνήμης. Επιπλέον, χρησιμοποιώντας το Parallel Toolbox του MATLAB δημιουργήθηκε ένα δίκτυο 8 επεξεργαστών οι οποίοι έτρεχαν παράλληλα. Κάθε ένας πυρήνας αναλάμβανε το έργο της δημιουργίας, εκπαίδευσης και αξιολόγησης ενός ατόμου, επομένως στην πράξη είχαμε τη δημιουργία, εκπαίδευση και αξιολόγηση 8 ταξινομητών ταυτόχρονα. Ο συνολικός χρόνος ολοκλήρωσης της εργασίας αυτής ήταν 68,18 ώρες. Σημειώνεται πως εάν δεν είχε χρησιμοποιηθεί η παράλληλη επεξεργασία των ατόμων του ΓΑ, ο συνολικός χρόνος θα ήταν 8πλάσιος.

Εφαρμόζοντας το προτεινόμενο πλαίσιο ΜΓΑ καταλήξαμε πως η ολικά βέλτιστη λύση αποτελείται από έναν ταξινομητή Σταθμισμένων Τυχαίων Δασών (WRF) με πλήθος 25 δέντρων και με ένα υποσύνολο 16 χαρακτηριστικών. Το μοντέλο αυτό παρουσιάζει τα πιο ισορροπημένα μέτρα απόδοσης και τον υψηλότερο δείκτη MCC. Το μοντέλο παρουσιάζει ταυτόχρονα υψηλή ευαισθησία (88.9%), υψηλή ειδικότητα (93.5%), υψηλή θετική προγνωστική αξία (80%) και υψηλή αρνητική προγνωστική αξία (96.8%) στην ανίχνευση CIN2+ βλαβών. Η υψηλή και ισορροπημένη απόδοση του μοντέλου σε συνδυασμό με το γεγονός ότι αυτό βασίζεται στον αλγόριθμο των Τυχαίων Δασών και ως εκ τούτου έχει τη δυνατότητα αφενός να εξάγει εκτιμήσεις κινδύνου και αφετέρου να επεξεργαστεί περιστατικά με ελλιπή δεδομένα (παρόμοια με όσα παρουσιάστηκαν για το CDSS Σταθμισμένων Τυχαίων Δασών στο Κεφάλαιο 8), το καθιστούν ως ένα σύστημα που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη βέλτιστη εξατομικευμένη διαχείριση γυναικών με θετικά αποτελέσματα εξετάσεων στον πληθυσμιακό έλεγχο.

Συγκριτικά με τις υπό μελέτη ιατρικές εξετάσεις και τους βιοδείκτες (βλ. Πίνακα 5.5), καθώς επίσης με τους συνδυασμούς αυτών όπως αυτοί παρουσιάστηκαν στην ενότητα 5.3, το συγκεκριμένο μοντέλο παρουσίασε τα πιο ισορροπημένα αποτελέσματα μεταξύ της ευαισθησίας, της ειδικότητας, της θετικής προγνωστικής αξίας και της αρνητικής προγνωστικής αξίας. Συγκριτικά με το Μπεϋζιανό δίκτυο και το CDSS Συνόλου Σταθμισμένων Τυχαίων Δασών (CDSS.WRFs) που παρουσιάστηκαν στο Κεφάλαιο 8, το παρόν μοντέλο παρουσιάζει καλύτερη και πιο ισορροπημένη απόδοση στην ανίχνευση CIN2+. Πρέπει ωστόσο να σημειωθεί πως τα συστήματα του Κεφαλαίου 8 ανταποκρίνονται σε διαφορετικό πρόβλημα (πολυκατηγορικό), ως εκ τούτου η σύγκριση τους με το παρόν

μοντέλο είναι σχετική. Το παρόν μοντέλο ανταποκρίνεται στο δυαδικό πρόβλημα CIN1- vs CIN2+, επομένως δεν έχει τη δυνατότητα να προσδιορίσει την ακριβή ιστολογική κατηγορία κάθε περιστατικού, όπως έχουν τα μοντέλα που παρουσιάστηκαν στο Κεφάλαιο 8. Έτσι, αν και τα τελευταία παρουσιάζουν χαμηλότερη απόδοση σε σχέση με το παρόν, έχουν το πλεονέκτημα του ακριβούς προσδιορισμού της ιστολογίας και της εκτίμησης κινδύνου ανά ιστολογική κατηγορία. Από την άλλη πλευρά, το μοντέλο που προέκυψε από το πλαίσιο ΜΓΑ είναι το βέλτιστο για την περίπτωση που ζητούμενο είναι η υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα στην ανίχνευση CIN2+ (που είναι άλλωστε και το βασικό θέμα που διαπραγματεύεται η παρούσα διατριβή). Συγκριτικά με το CDSS Τεχνητών Νευρικών Δικτύων που παρουσιάστηκε στο Κεφάλαιο 7, σημειώνεται πως, όπως αναλύθηκε εκεί, για τον υπολογισμό της απόδοσης του CDSS.ANNs χρησιμοποιήθηκε επικύρωση επαναληπτικής αντικατάστασης και επικύρωση με παρακράτηση, γεγονός που σημαίνει πως η απόδοση του συστήματος αυτού είναι αισιόδοξη, ενώ η απόδοση που παρουσιάζει το βέλτιστο μοντέλο του παρόντος κεφαλαίου υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας διασταυρωμένη επικύρωση 5 τμημάτων, που σημαίνει ότι ανταποκρίνεται στην πραγματική γενικευμένη απόδοση του μοντέλου. Σημειώνεται επίσης πως καθώς το WRF του παρόντος κεφαλαίου βασίζεται στην ίδια αρχιτεκτονική με τα WRFs του CDSS.WRFs του Κεφαλαίου 8 (ενότητα 8.4), παρουσιάζει τα ίδια πλεονεκτήματα και χαρακτηριστικά με αυτά που αναφέρθηκαν για τα τελευταία στην ενότητα 8.4. Σε σχέση με τα WRFs που παρουσιάστηκαν στην ενότητα 8.4, το παρόν WRF αποτελείται από αρκετά μικρότερο πλήθος δέντρων. Αυτό οφείλεται κυρίως στο γεγονός ότι ενώ τα WRFs του Κεφαλαίου 8 χρησιμοποιούν ένα διάνυμα χαρακτηριστικών αποτελούμενο από 48 χαρακτηριστικά, το παρόν WRF χρησιμοποιεί μόνο 16 χαρακτηριστικά, επομένως απαιτεί λιγότερα δέντρα για την επεξεργασία της πληροφορίας.

Όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω, το WRF που προέκυψε από το πλαίσιο ΜΓΑ είναι το βέλτιστο μοντέλο για το πρόβλημα που διαπραγματεύεται η παρούσα διατριβή, για τον λόγο αυτό χρησιμοποιήθηκε για την κατασκευή του τελικού ευφυούς πληροφοριακού συστήματος. Η απόδοση του μοντέλου προέκυψε από διασταυρωμένη επικύρωση 5 τμημάτων. Ωστόσο, αυτή εφαρμόστηκε μέσα στον γενετικό αλγόριθμο, επομένως τίθεται το ερώτημα της μεροληψίας που μπορεί να έχει εισαχθεί. Προκειμένου να διερευνηθεί η απόδοση του σε δεδομένα που δεν χρησιμοποιήθηκαν καθόλου για την κατασκευή του, στο επόμενο κεφάλαιο πραγματοποιείται ο έλεγχος του τελικού ευφυούς μοντέλου με χρήση ενός νέου συνόλου δεδομένων.



# 11

## **Επικύρωση του Τελικού Ευφούς Μοντέλου με χρήση Νέων Περιστατικών από την Καθημερινή Κλινική Πράξη**

Η κύρωση του τελικού ευφούς μοντέλου που παρουσιάστηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο πραγματοποιήθηκε με χρήση 3572 περιστατικών τα οποία συγκεντρώθηκαν στην πορεία της έρευνας. Η συλλογή τους ολοκληρώθηκε προς το τέλος της παρούσας διατριβής, για τον λόγο αυτό χρησιμοποιήθηκαν μόνο για τον έλεγχο της απόδοσης του τελικού συστήματος (πληθυσμός επικύρωσης). Τα περιστατικά αυτά αποτελούν περιστατικά από την καθημερινή κλινική πράξη, με μέρος αυτών να είναι περιπτώσεις ευκαιριακού ελέγχου. Ως εκ τούτου, για αρκετά από αυτά δεν υπήρχαν διαθέσιμες πλήρεις σειρές εξετάσεων. Στον Πίνακα 11.1 απεικονίζεται η σχέση μεταξύ κυτταρολογίας και ιστολογίας των περιστατικών αυτών. Μπορεί να παρατηρηθεί πως ένα μεγάλος μέρος αυτών αποτελούν κλινικώς αρνητικά περιστατικά (δεν λήφθηκε βιοψία λόγω αρνητικών εξετάσεων). Αυτό οφείλεται στο ότι μέρος του συνολικού πληθυσμού είναι πληθυσμός ευκαιριακού ελέγχου.

**Πίνακας 11.1** Σχέση μεταξύ κυτταρολογίας και ιστολογίας των περιστατικών της βάσης επικύρωσης (πληθυσμός επικύρωσης)

	Παπ Τεστ						Σύνολο
	WNL	ASCUS	LSIL	HSIL	CxCa	Ελλιπές	
<b>Ιστολογική Εξέταση</b>							
<i>Κλινικός Αρνητική</i>	2001	0	0	0	0	0	2001
<i>Αρνητική</i>	90	62	108	19	1	23	303
<i>CINI</i>	86	171	488	60	0	27	832
<i>CIN2/3</i>	9	24	100	227	1	21	382
<i>CxCa</i>	0	0	1	11	38	4	54
<b>Σύνολο</b>	2186	257	697	317	40	75	3572

**Πίνακας 11.2** Πλήθος περιστατικών από το σύνολο των 3572 για τα οποία υπήρχε έγκυρο αποτέλεσμα για τις μοριακές εξετάσεις και τους βιοδείκτες

	Πλήθος περιστατικών με έγκυρο αποτέλεσμα	Πλήθος περιστατικών με ελλιπή δεδομένα
HPV DNA test	3482	90
HPV E6/E7 mRNA NASBA test	2470	1102
HR-HPV E6/E7 mRNA FLOW test	3080	492
p16	2543	1029

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 11.1, από το σύνολο των περιστατικών υπήρχαν 75 για τα οποία δεν υπήρχε διαθέσιμο το αποτέλεσμα του Παπ τεστ. Στον Πίνακα 11.2 αναφέρεται το πλήθος των περιστατικών από το σύνολο των 3572 για τα οποία υπήρχε έγκυρο αποτέλεσμα για κάθε μια από τις υπόλοιπες δοκιμασίες.

Οι λόγοι για τους οποίους ένα τεστ καταχωρήθηκε ως «Ελλιπές» είναι αρκετοί: α) για διάφορους λόγους το τεστ δεν πραγματοποιήθηκε (ευκαιριακός έλεγχος), β) το δείγμα το οποίο χρησιμοποιήθηκε κρίθηκε ως «Ανεπαρκές» για τη διεξαγωγή του συγκεκριμένου τεστ, γ) το αποτέλεσμα του τεστ κρίθηκε ως «Άκυρο». Όπως παρατηρούμε, οι περιπτώσεις αυτές είναι αρκετές, ωστόσο ανήκουν στην καθημερινότητα ενός κυτταρολογικού/μοριακού εργαστηρίου καθώς υπάρχουν πάρα πολλοί παράγοντες που μπορούν να οδηγήσουν σε ένα ελλιπές αποτέλεσμα. Άλλωστε, μέρος του συνολικού πληθυσμού είναι πληθυσμός ευκαιριακού ελέγχου, όπου στις περιπτώσεις αυτές δεν διενεργούνται όλες οι εξετάσεις.

Όπως αναφέρθηκε και στο προηγούμενο κεφάλαιο, το βέλτιστο ευφυές μοντέλο έχει τη δυνατότητα εξαγωγής αποτελέσματος για περιστατικά με ελλιπή δεδομένα. Ως εκ τούτου, το ευφυές σύστημα επέστρεψε αποτελέσματα για το σύνολο των 3572 περιστατικών. Σημειώνεται πως για την εξαγωγή έγκυρων αποτελεσμάτων από το σύστημα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα τουλάχιστον 2 από τα 5 τεστ. Ο κανόνας αυτός λήφθηκε υπόψη στη διαδικασία της κατασκευής της βάσης επικύρωσης. Το σύνολο των περιστατικών που αποτελούν τη βάση επικύρωσης, περιέχουν αποτελέσματα από 2 τουλάχιστον τεστ.

Από τα ανωτέρω καθίσταται σαφές πως υπάρχει ένα βασικό πρόβλημα για τη σύγκριση του μοντέλου με τις επιμέρους εξετάσεις: ο τρόπος με τον οποίο θα διαχειριστούμε τα περιστατικά με ελλιπή δεδομένα για τον υπολογισμό της απόδοσης των επιμέρους εξετάσεων. Για συγκριτικούς λόγους ακολουθήθηκαν 2 αντιμετώπισεις: α) τα περιστατικά με ελλιπή δεδομένα δεν χρησιμοποιούνται καθόλου για τον υπολογισμό της απόδοσης, β) τα ελλιπή δεδομένα καταχωρούνται ως αποτυχία του τεστ και επομένως λαμβάνονται υπόψη ως ψευδώς αρνητικά για τον υπολογισμό της ειδικότητας και ως ψευδώς θετικά για τον υπολογισμό της ευαισθησίας. Όσον αφορά στην πρώτη περίπτωση, για να έχουμε ένα κοινό μέτρο σύγκρισης μεταξύ όλων των τεστ και του μοντέλου πρέπει να χρησιμοποιηθούν μονάχα τα περιστατικά με πλήρες σετ εξετάσεων. Από τα 3572 περιστατικά της βάσης επικύρωσης, τα 1977 έχουν πλήρες σετ εξετάσεων. Όσον αφορά στη δεύτερη περίπτωση, καθώς το μοντέλο εξήγαγε αποτέλεσμα και για 3572 περιστατικά, χρησιμοποιήθηκε το σύνολο των περιστατικών για τον υπολογισμό της απόδοσης τόσο του μοντέλου όσο και των επιμέρους τεστ, λαμβάνονται ωστόσο υπόψη για κάθε ένα τεστ ξεχωριστά ως ψευδώς αρνητικά τα περιστατικά με ελλιπές αποτέλεσμα για τον υπολογισμό της ειδικότητας και ως ψευδώς θετικά τα περιστατικά με ελλιπές αποτέλεσμα για τον υπολογισμό της ευαισθησίας. Η απόδοση του τελικού ευφυούς μοντέλου και των διαγνωστικών εξετάσεων στην ανίχνευση CIN2+, για τα δύο ανωτέρω σενάρια, παρουσιάζεται στους παρακάτω πίνακες.

Όσον αφορά στην περίπτωση των 1997 περιστατικών με πλήρες σετ εξετάσεων, το ευφυές σύστημα παρήγαγε τον υψηλότερο δείκτη Youden, δηλαδή εμφάνισε τα πιο ισορροπημένα αποτελέσματα ευαισθησίας και ειδικότητας. Επίσης, πρέπει να τονιστεί ότι στην περίπτωση αυτή το σύστημα είναι το μοναδικό με ταυτόχρονα υψηλή ευαισθησία (84%) και υψηλή ειδικότητα (91%). Η εξέταση με τον υψηλότερο MCC είναι το Παπ τεστ με κατώφλι HSIL+. Ωστόσο, ούτως ή άλλως, τα περιστατικά με κυτταρολογία HSIL+ παραπέμπονται για κολποσκόπηση. Επομένως, εάν εξαιρεθεί η περίπτωση αυτή, το παρουσιαζόμενο ευφυές μοντέλο παρουσιάζει και τον υψηλότερο MCC.

Όσον αφορά στην περίπτωση του συνόλου της βάσης επικύρωσης, το ευφυές υπολογιστικό σύστημα εμφάνισε τον καλύτερο δείκτη Youden και την υψηλότερη τιμή MCC, γεγονός το οποίο το καθιστά τη δοκιμασία με τη συνολικά καλύτερη απόδοση σε σύγκριση με όλες τις άλλες ιατρικές εξετάσεις. Τονίζεται ότι το σύστημα εξήγαγε αποτελέσματα για το σύνολο των περιστατικών, σε αντίθεση με τις επιμέρους εξετάσεις.

**Πίνακας 11.3** Απόδοση των διαγνωστικών εξετάσεων και του τελικού ευφυούς υπολογιστικού μοντέλου για την ανίχνευση CIN2+ στον πληθυσμό επικύρωσης. Χρήση των 1997 περιστατικών της βάσης επικύρωσης με πλήρες σετ εξετάσεων

	SN (%)	SP (%)	PPV (%)	NPV(%)	MCC	Youden index
Παπ τεστ (ASCUS+)	97.4	62.7	29.2	99.4	0.41	0.60
Παπ τεστ (LSIL+)	91.9	72.2	34.4	98.3	0.46	0.64
Παπ τεστ (HSIL+)	68.9	96.8	77.2	95.2	0.69	0.66
HPV DNA test	92.2	47.1	21.6	97.5	0.27	0.39
HR-HPV DNA	89.3	53.1	23.1	96.9	0.29	0.42
HPV mRNA NASBA test	76.3	85.4	45.2	95.8	0.50	0.62
HR-HPV mRNA FLOW test	84.4	75.7	35.5	96.9	0.44	0.60
p16	63.7	92.4	57.0	94.2	0.54	0.56
Τελικό Ευφύες Μοντέλο	84.1	91.3	60.4	97.3	0.66	0.75

SN: Sensitivity, SP: Specificity, PPV: Positive Predictive Value, NPV: Negative Predictive Value, MCC: Matthews Correlation Coefficient

**Πίνακας 11.4** Απόδοση των διαγνωστικών εξετάσεων και του τελικού ευφυούς υπολογιστικού μοντέλου για την ανίχνευση CIN2+ στον πληθυσμό επικύρωσης. Χρήση του συνόλου των περιστατικών της βάσης επικύρωσης, ήτοι 3572 περιστατικά

	SN (%)	SP (%)	PPV (%)	NPV(%)	MCC	Youden index
Παπ τεστ (ASCUS+)	92.2	69.4	29.5	98.5	0.42	0.62
Παπ τεστ (LSIL+)	86.7	76.9	34.2	97.7	0.45	0.64
Παπ τεστ (HSIL+)	63.5	95.9	68.1	95.0	0.61	0.59
HPV DNA test	89.7	45.7	18.7	97.0	0.24	0.35
HR-HPV DNA	86.7	52.4	20.2	96.6	0.26	0.39
HPV mRNA NASBA test	62.8	56.7	16.8	91.7	0.13	0.20
HR-HPV mRNA FLOW test	67.9	63.6	20.6	93.4	0.21	0.31
p16	49.5	64.7	16.3	90.2	0.10	0.14
Τελικό Ευφύες Μοντέλο	75.7	93.5	61.8	96.5	0.64	0.69

SN: Sensitivity, SP: Specificity, PPV: Positive Predictive Value, NPV: Negative Predictive Value, MCC: Matthews Correlation Coefficient

Πρέπει να παρατηρηθεί πως και στις 2 περιπτώσεις, το μοντέλο εμφάνισε χαμηλότερη θετική προγνωστική αξία συγκριτικά με την απόδοση την οποία επέδειξε για το σύνολο των 740 περιστατικών τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για την κατασκευή του. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η θετική και η αρνητική προγνωστική αξία εξαρτώνται από τον επιπολασμό της νόσου στον πληθυσμό. Ο πληθυσμός που χρησιμοποιείται εδώ έχει διαφορετικά χαρακτηριστικά σε σχέση με τον πληθυσμό που χρησιμοποιήθηκε για την κατασκευή των μοντέλων. Ο πληθυσμός των 740 περιστατικών αποτελεί πληθυσμό παραπομπής σε κολποσκόπηση, ενώ στην προκειμένη περίπτωση μέρος του υπό μελέτη πληθυσμού προήλθε από ευκαιριακό έλεγχο. Έτσι, ενώ στον αρχικό πληθυσμό το ποσοστό των CIN2+ είναι της τάξης του 20%, στην προκειμένη περίπτωση είναι της τάξης του 12%.

Ο επιπολασμός ωστόσο δεν είναι ο μοναδικός λόγος για αυτή τη διαφορά στη θετική προγνωστική αξία. Το μοντέλο βασίζεται στον συνδυασμό των επιμέρους εξετάσεων, επομένως η απόδοση του εξαρτάται άμεσα από τα αποτελέσματα των διαγνωστικών εξετάσεων. Εάν οι διαγνωστικές εξετάσεις παρουσιάζουν μειωμένη απόδοση σε σχέση με την αναμενόμενη, τότε η ανεπάρκεια αυτή επηρεάζει άμεσα και το ίδιο το σύστημα. Μελετώντας τα ανωτέρω αποτελέσματα διαπιστώθηκε πως στον πληθυσμό επικύρωσης με διαθέσιμες τις πλήρες σειρές εξετάσεων (1997 περιστατικά), το HPV DNA test, το HPV mRNA NASBA test και το HR-HPV mRNA FLOW test παρουσιάζουν πολύ χαμηλή θετική προγνωστική αξία συγκριτικά με τη θετική προγνωστική αξία που εμφάνισαν στον αρχικό πληθυσμό μελέτης. Αυτό ωστόσο δεν ισχύει για το Παπ τεστ και το p16. Ο λόγος που συμβαίνει αυτό είναι το γεγονός ότι τα περιστατικά της βάσης επικύρωσης (Κεφάλαιο 11) συγκεντρώθηκαν από διαφορετικά εργαστήρια, σε αντίθεση με τα περιστατικά της βασικής μελέτης (Κεφάλαια 5 - 10) τα οποία συγκεντρώθηκαν από το εργαστήριο αναφοράς (Εργαστήριο Διαγνωστικής Κυτταρολογίας Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»). Ως εκ τούτου, τίθεται το ζήτημα της απόδοσης του κυτταρολογικού/μοριακού εργαστηρίου το οποίο διενεργεί τις εξετάσεις. Η απόδοση αυτή προφανώς και επηρεάζει τα τελικά αποτελέσματα.

Παρά ταύτα, αξίζει να σημειωθεί πως, ακόμα και στην περίπτωση αυτή, το τελικό ευφυές μοντέλο εμφάνισε αρκετά υψηλότερη θετική προγνωστική αξία (της τάξης του 60%), συγκριτικά με τη αυτή που εμφάνισαν τα HPV DNA test (20%), HPV mRNA NASBA test (45%) και HR-HPV mRNA FLOW test (35%).

Σε αντίθεση με τη θετική προγνωστική αξία, η απόδοση του ευφυσούς μοντέλου όσον αφορά στα υπόλοιπα μέτρα απόδοσης κυμαίνεται στα ίδια επίπεδα σε σχέση με αυτά που παρουσιάστηκαν στο προηγούμενο κεφάλαιο (λαμβάνοντας υπόψη τα 1997 περιστατικά με πλήρεις σειρές εξετάσεων, μιας και τέτοια χρησιμοποιήθηκαν στο προηγούμενο κεφάλαιο).

Συνοψίζοντας, τονίζονται τα εξής:

1. Το τελικό ευφύες μοντέλο κατάφερε να συνδυάσει με επιτυχία τις επιμέρους εξετάσεις, παρουσιάζοντας ταυτόχρονα τόσο υψηλή ευαισθησία όσο και υψηλή ειδικότητα στην ανίχνευση CIN2+. Ως εκ τούτου, το προτεινόμενο σύστημα λύνει το πρόβλημα που παρουσιάζουν οι διαγνωστικές εξετάσεις για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, δηλαδή το πρόβλημα της χαμηλής ευαισθησίας όταν υπάρχει υψηλή ειδικότητα και το ανάστροφο.
2. Με βάση τα αποτελέσματα της δοκιμής του σε νέα περιστατικά από την καθημερινή κλινική πράξη, το ευφύες μοντέλο παρουσίασε συνολικά την καλύτερη και πιο ισορροπημένη απόδοση σε σύγκριση με όλες τις άλλες επιμέρους δοκιμασίες.
3. Το τελικό ευφύες σύστημα δύναται να εξάγει αποτελέσματα ακόμα και όταν υπάρχουν ελλιπή δεδομένα. Ως εκ τούτου, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανάλυση και εκτίμηση κινδύνου οποιουδήποτε περιστατικού για το οποίο υπάρχουν διαθέσιμα αποτελέσματα τουλάχιστον δύο εκ των υπό μελέτη δοκιμασιών. Το σύστημα μπορεί να παρέχει χρήσιμες πληροφορίες για τη διαχείριση των γυναικών που βρίσκονται σε κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, ακόμα και εάν προκύψει ένα ανεπαρκές Παπ τεστ.
4. Τέλος, όπως παρουσιάστηκε στα προηγούμενα κεφάλαια, το ευφύες μοντέλο παρέχει στους ιατρούς πληροφορίες σχετικά με την πιθανότητα ένα περιστατικό να βρίσκεται σε κίνδυνο CIN2+.

Όλα τα ανωτέρω καθιστούν το ευφύες υπολογιστικό μοντέλο που αναπτύχθηκε στα πλαίσια της παρούσας διατριβής ένα ιδιαίτερα χρήσιμο εργαλείο στην καθημερινή κλινική πράξη για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

# 12

## Βελτίωση της Ανίχνευσης CIN2+ με χρήση Δεδομένων Τρόπου Ζωής

Σκοπός της εργασίας που παρουσιάζεται στο παρόν κεφάλαιο είναι η διερεύνηση της αξίας δεδομένων τρόπου ζωής για τη βελτίωση της ανίχνευσης CIN2+. Πρακτικώς, διερευνάται εάν τέτοιου είδους πληροφορία μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση της απόδοσης των ευφών μοντέλων που παρουσιάζονται στην παρούσα διατριβή.

Όπως αναφέρθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο, στην πορεία της μελέτης συγκεντρώθηκε ένα πλήθος νέων περιστατικών. Η συλλογή τους ολοκληρώθηκε προς το τέλος της παρούσας διατριβής. Για ένα μέρος των περιστατικών αυτών, καταγράφηκαν επιπλέον πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο ζωής των ασθενών. Όπως παρουσιάστηκε στο Κεφάλαιο 2, είναι γνωστό πως ο τρόπος ζωής σχετίζεται με την εξέλιξη της νόσου. Ωστόσο, δεν υπήρχαν διαθέσιμα σχετικά δεδομένα για τον βασικό πληθυσμό μελέτης της παρούσας διατριβής (740 περιστατικά, Πίνακας 5.1), ως εκ τούτου δεν μελετήθηκε το συγκεκριμένο θέμα προηγουμένως. Με το ζήτημα αυτό ασχολείται το παρόν κεφάλαιο, στο οποίο χρησιμοποιείται ένας νέος πληθυσμός γυναικών για τις οποίες πέρα από τα κλινικά δεδομένα καταγράφηκαν επιπλέον δεδομένα σχετιζόμενα με τον τρόπο ζωής τους (lifestyle).

**Πίνακας 12.1** Σχέση μεταξύ κυτταρολογίας και ιστολογίας των περιστατικών της βάσης δεδομένων (πληθυσμός lifestyle)

	Παπ Τεστ					Σύνολο
	<i>WNL</i>	<i>ASCUS</i>	<i>LSIL</i>	<i>HSIL</i>	<i>CxCa</i>	
<b>Ιστολογική Εξέταση</b>						
<i>Αρνητική</i>	2	5	10	5	0	22
<i>CIN1</i>	5	35	75	23	0	138
<i>CIN2/3</i>	6	10	55	127	0	198
<i>CxCa</i>	0	1	2	16	5	24
<b>Σύνολο</b>	13	51	142	171	5	382

Ο πληθυσμός με διαθέσιμα δεδομένα τρόπου ζωής (πληθυσμός lifestyle) αποτελείται από 382 περιστατικά τα οποία παραπέμφθηκαν σε κολποσκόπηση λόγω θετικής κυτταρολογίας ή παρακολούθησης μετά από θεραπεία. Στο σύνολο τους πραγματοποιήθηκε λήψη βιοψιών λόγω θετικής κολποσκόπησης (δεν υπάρχουν κλινικώς αρνητικά περιστατικά), καθώς και HPV DNA testing. Σημειώνεται πως για τα περιστατικά αυτά δεν υπήρχαν διαθέσιμα αποτελέσματα από άλλες μοριακές εξετάσεις ή βιοδείκτες. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με το μικρό μέγεθος του υπό μελέτη πληθυσμού έχουν ως αποτέλεσμα η εργασία που παρουσιάζεται στο κεφάλαιο αυτό να έχει περισσότερο προκαταρκτικό χαρακτήρα.

Η σχέση μεταξύ κυτταρολογίας και ιστολογίας των περιστατικών αυτών απεικονίζεται στον Πίνακα 12.1.

Πέρα από τα κλινικά δεδομένα, υπήρχαν διαθέσιμα δημογραφικά και δεδομένα σχετικά με τον τρόπο ζωής των ασθενών. Πιο συγκεκριμένα, καταγράφηκαν τα παρακάτω στοιχεία:

- Ηλικία
- Έτος έναρξης σεξουαλικών επαφών
- Πλήθος σεξουαλικών συντρόφων την τελευταία δεκαετία
- Χρήση προφυλακτικού (ναι / όχι / μερικώς)
- Κάπνισμα (ναι / όχι)
- Πλήθος τσιγάρων την ημέρα
- Τοκετοί
- Είδος τοκετών (φυσιολογικός / καισαρική)

Προκειμένου να διερευνηθεί εάν τα ανωτέρω δεδομένα μπορούν να συνδυαστούν αποτελεσματικά για τη βελτίωση της ανίχνευσης CIN2+, κατασκευάστηκε ένα ευφυές μοντέλο χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο Μητρών ΓΑ που παρουσιάστηκε στο Κεφάλαιο 10. Από τις διαθέσιμες μήτρες ΓΑ (καλούπια) επιλέξαμε να χρησιμοποιήσουμε μόνο τη μήτρα του αφελούς Μπεϋζιανού ταξινομητή. Η επιλογή αυτή έγινε διότι τα διαθέσιμα δεδομένα είναι πολύ λίγα και επομένως δεν υπήρχε η δυνατότητα να χρησιμοποιηθεί ένα



μέρος από αυτά ως ξεχωριστό σύνολο ελέγχου. Χρησιμοποιώντας τον αφελή Μπεϋζιανό ταξινομητή (Naïve Bayes - NB) και εφαρμόζοντας διασταυρωμένη επικύρωση 5 τμημάτων, μπορούμε να έχουμε μια εικόνα της πραγματικής γενικευμένης απόδοσης του μοντέλου. Σχετικά με το θέμα αυτό, διευκρινίζονται τα παρακάτω. Στον αλγόριθμο ΜΓΑ, η διασταυρωμένη επικύρωση χρησιμοποιείται εσωτερικά, δηλαδή για την επιλογή των παραμέτρων του μοντέλου. Ο NB όμως είναι ένας μη-παραμετρικός ταξινομητής, ως εκ τούτου δεν επηρεάζεται η μεροληψία της διασταυρωμένης επικύρωσης. Βέβαια, η διασταυρωμένη επικύρωση χρησιμοποιείται για την επιλογή των χαρακτηριστικών. Ωστόσο, σύμφωνα με τους Singhi & Liu (2006) η πρακτική της χρήσης του ίδιου συνόλου για επιλογή χαρακτηριστικών και την επιλογή του μοντέλου δεν είναι απαγορευτική καθώς δεν εισάγεται σοβαρή μεροληψία.

Πρακτικώς, από τη στιγμή που στον αλγόριθμο ΜΓΑ χρησιμοποιείται μόνο ένα καλούπι και μάλιστα αυτό ενός μη παραμετρικού ταξινομητή, το πρόβλημα αφορά αποκλειστικά στην εύρεση του βέλτιστου υποσυνόλου χαρακτηριστικών (ανάγεται δηλαδή στην εφαρμογή ενός ΓΑ για την εύρεση του βέλτιστου υποσυνόλου χαρακτηριστικών).

Το βέλτιστο υποσύνολο χαρακτηριστικών που προέκυψε από τη εφαρμογή του αλγορίθμου ΜΓΑ αποτελείται από τα εξής 9 χαρακτηριστικά:

- Ηλικία
- Πλήθος σεξουαλικών συντρόφων
- Κάπνισμα
- Παπ τεστ
- HPV DNA test (positive / negative)
- VHR HPV DNA
- HPV 18
- HPV 66
- HPV 6

Χρησιμοποιώντας το ανωτέρω υποσύνολο χαρακτηριστικών στον ταξινομητή NB, καταγράφηκε η απόδοση του μοντέλου για την ανίχνευση CIN2+ εφαρμόζοντας διασταυρωμένη επικύρωση 5 τμημάτων. Προκειμένου να ελέγξουμε εάν τα δεδομένα τρόπου ζωής βελτιώνουν την απόδοση της ταξινόμησης, δημιουργήσαμε ένα δεύτερο μοντέλο NB, εφαρμόζοντας την ανωτέρω διαδικασία από την αρχή χρησιμοποιώντας όμως μόνο τα κλινικά δεδομένα (NB (Pap + HPV DNA)).

Στον Πίνακα 12.2 απεικονίζεται η απόδοση των διαγνωστικών εξετάσεων καθώς και των δύο ταξινομητών NB για την ανίχνευση CIN2+ στον υπό μελέτη πληθυσμό. Επιπλέον, σε αντιστοιχία με όσα παρουσιάστηκαν στο Κεφάλαιο 5, υπολογίστηκε η απόδοση διαφόρων συνδυαστικών σχημάτων κυτταρολογίας και HPV DNA. Τα αποτελέσματα της εργασίας αυτής καταγράφονται στους Πίνακες 12.3 και 12.4

**Πίνακας 12.2** Απόδοση ιατρικών εξετάσεων, βιοδεικτών και μοντέλων NB στην ανίχνευση CIN2+ (πληθυσμός lifestyle)

	<b>Ευαισθησία (%)</b>	<b>Ειδικότητα (%)</b>	<b>PPV (%)</b>	<b>NPV (%)</b>	<b>Youden's index</b>
Παπ τεστ (κατώφλι ASCUS+)	97.3	4.4	58.3	53.9	0.02
Παπ τεστ (κατώφλι LSIL+)	92.3	29.2	64.2	73.4	0.21
Παπ τεστ (κατώφλι HSIL+)	66.5	82.0	83.5	64.1	0.48
HPV DNA test (Positive or Negative)	92.3	41.0	68.2	79.5	0.33
HPV DNA test (16 or 18)	54.3	79.5	78.4	55.9	0.34
HPV DNA test (16/18/31/33/45)	70.1	68.3	75.2	62.5	0.39
NB (Pap + HPV DNA)	80.1	68.3	77.7	71.4	0.48
NB (Pap + HPV DNA + Lifestyle)	86.0	73.3	81.7	79.1	0.59

Βάσει των αποτελεσμάτων της εργασίας αυτής, καταλήγουμε στο συμπέρασμα πως τα δεδομένα lifestyle σχετίζονται σημαντικά με το πρόβλημα και περιέχουν σημαντική πληροφορία. Συγκρίνοντας τους δύο ταξινομητές NB, διαπιστώνουμε πως η προσθήκη των δεδομένων lifestyle είχε ως αποτέλεσμα σημαντική βελτίωση της απόδοσης του ταξινομητή. Είναι χαρακτηριστικό ότι στην περίπτωση αυτή ο ταξινομητής παρουσίασε σε όλα τα μέτρα απόδοσης σημαντικά υψηλότερες τιμές. Ο Μπεϋζιανός ταξινομητής που χρησιμοποιεί τα lifestyle δεδομένα παρουσίασε συνολικά καλύτερη απόδοση από το Παπ τεστ, το HPV DNA test, καθώς και από διάφορα συνδυαστικά σχήματα αυτών. Με βάση τα αποτελέσματα, το μοντέλο κατάφερε να συνδυάσει αποτελεσματικά την κυτταρολογία και το HPV DNA με δεδομένα σχετικά με τον τρόπο ζωής.

Η αξία του μοντέλου αυτού (και επομένως των lifestyle δεδομένων) φαίνεται ειδικά εάν παρατηρήσουμε τα αποτελέσματα των ταξινομήσεων για τα περιστατικά με κυτταρολογία LSIL ή λιγότερη (LSIL-). Σύμφωνα με τον Πίνακα 12.1, από τα 206 περιστατικά που είχαν κυτταρολογία LSIL-, στα 74 βρέθηκε CIN2+. Ο Μπεϋζιανός ταξινομητής που χρησιμοποιεί δεδομένα lifestyle, ταξινόμησε ορθά 51 από τα 74 αυτά περιστατικά ως CIN2+. Από τα υπόλοιπα 132 περιστατικά που βρέθηκαν με CIN1-, ο ταξινομητής ταξινόμησε λανθασμένα ως CIN2+ τα 29. Επομένως, το μοντέλο παρέπεμψε για κολποσκόπηση 80 από τα 206 περιστατικά με κυτταρολογία LSIL-, για να βρει 51 από τα 74 CIN2+.

**Πίνακας 12.3** Απόδοση διαφόρων συνδυαστικών σχημάτων “or” κυτταρολογίας και HPV DNA όσον αφορά στον εντοπισμό περιστατικών CIN2+ (πληθυσμός lifestyle)

<b>Παπ τεστ</b>	<b>or</b>	<b>HPV DNA test</b>	<b>Εναισθησία (%)</b>	<b>Ειδικότητα (%)</b>	<b>PPV (%)</b>	<b>NPV (%)</b>	<b>Youden's index</b>
Παπ τεστ (ASCUS+)	or	HPV DNA test (Positive or Negative)	100.0	2.5	58.5	100.0	2.5
Παπ τεστ (ASCUS+)	or	HPV DNA test (16/18/31/33/45)	98.2	3.7	58.3	60.0	1.9
Παπ τεστ (ASCUS+)	or	HPV DNA test (16 or 18)	97.7	4.3	58.4	58.3	2.1
Παπ τεστ (LSIL+)	or	HPV DNA test (Positive or Negative)	99.5	16.8	62.1	96.4	16.3
Παπ τεστ (LSIL+)	or	HPV DNA test (16/18/31/33/45)	97.3	24.2	63.8	86.7	21.5
Παπ τεστ (LSIL+)	or	HPV DNA test (16 or 18)	95.9	27.3	64.4	83.0	23.3
Παπ τεστ (HSIL+)	or	HPV DNA test (Positive or Negative)	95.0	35.4	66.9	83.8	30.4
Παπ τεστ (HSIL+)	or	HPV DNA test (16/18/31/33/45)	85.1	58.4	73.7	74.0	43.5
Παπ τεστ (HSIL+)	or	HPV DNA test (16 or 18)	81.4	67.1	77.3	72.5	48.5

**Πίνακας 12.4** Απόδοση διαφόρων συνδυαστικών σχημάτων “and” κυτταρολογίας και HPV DNA όσον αφορά στον εντοπισμό περιστατικών CIN2+ (πληθυσμός lifestyle)

<b>Παπ τεστ</b>	<b>and</b>	<b>HPV DNA test</b>	<b>Εναισθησία (%)</b>	<b>Ειδικότητα (%)</b>	<b>PPV (%)</b>	<b>NPV (%)</b>	<b>Youden's index</b>
Παπ τεστ (ASCUS+)	and	HPV DNA test (Positive or Negative)	89.59	42.86	68.28	75.00	32.45
Παπ τεστ (ASCUS+)	and	HPV DNA test (16/18/31/33/45)	69.23	68.94	75.37	62.01	38.17
Παπ τεστ (ASCUS+)	and	HPV DNA test (16 or 18)	53.85	79.50	78.29	55.65	33.35
Παπ τεστ (LSIL+)	and	HPV DNA test (Positive or Negative)	85.07	53.42	71.48	72.27	38.48
Παπ τεστ (LSIL+)	and	HPV DNA test (16/18/31/33/45)	65.16	73.29	77.01	60.51	38.45
Παπ τεστ (LSIL+)	and	HPV DNA test (16 or 18)	50.68	81.37	78.87	54.58	32.05
Παπ τεστ (HSIL+)	and	HPV DNA test (Positive or Negative)	63.80	87.58	87.58	63.80	51.38
Παπ τεστ (HSIL+)	and	HPV DNA test (16/18/31/33/45)	51.58	91.93	89.76	58.04	43.51
Παπ τεστ (HSIL+)	and	HPV DNA test (16 or 18)	39.37	94.41	90.63	53.15	33.78

Σύμφωνα με το βέλτιστο υποσύνολο χαρακτηριστικών, όπως αυτό προέκυψε από τον γενετικό αλγόριθμο, οι παράγοντες τρόπου ζωής οι οποίοι συνεισφέρουν στην ανίχνευση των CIN2+ είναι το πλήθος σεξουαλικών συντρόφων, το κάπνισμα, καθώς και η ηλικία. Μελετώντας τα χαρακτηριστικά αυτά, διαπιστώσαμε πως οι γυναίκες που βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν υψηλόβαθμες βλάβες είναι αυτές που έχουν ηλικία μεταξύ 30-41, καπνίζουν και είχαν την τελευταία δεκαετία πάνω από 5 σεξουαλικούς συντρόφους.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της εργασίας που παρουσιάζεται στο παρόν κεφάλαιο, διάφοροι παράγοντες τρόπου ζωής, όπως το κάπνισμα και ο μεγάλος αριθμός σεξουαλικών συντρόφων, σχετίζονται με CIN2+ βλάβες και φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της νόσου. Ωστόσο, προκειμένου να εξαχθούν ασφαλέστερα συμπεράσματα πρέπει να πραγματοποιηθεί αντίστοιχη μελέτη τόσο σε μεγαλύτερο πληθυσμό όσο και σε πληθυσμό με διαθέσιμα τα αποτελέσματα άλλων μοριακών εξετάσεων και βιοδεικτών.



# 13

## **Σχεδίαση και Κατασκευή Διαδικτυακού Πληροφοριακού Συστήματος Υποστήριξης Κλινικής Απόφασης για την Εξατομικευμένη Διαχείριση Γυναικών με Παθολογικό Screening**

Τα ευφυή μοντέλα τα οποία κατασκευάστηκαν στα πλαίσια της παρούσας διατριβής δεν θα είχαν αξία εάν δεν υπήρχε η δυνατότητα να χρησιμοποιηθούν εύκολα από τους κλινικούς ιατρούς. Για το σκοπό αυτό αναπτύχθηκε ένα διαδικτυακό πληροφοριακό σύστημα το οποίο ενσωματώνοντας τα ευφυή μοντέλα λειτουργεί ως ένα ολοκληρωμένο διαδικτυακό σύστημα υποστήριξης κλινικής απόφασης (CDSS) για την εξατομικευμένη διαχείριση γυναικών με παθολογικό screening τραχήλου μήτρας και την εκτίμηση του κινδύνου ύπαρξης και ανάπτυξης υψηλόβαθμων ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (CxCa). Το πληροφοριακό σύστημα αυτό το ονομάσαμε CxCaDSS. Χάρης στο

γεγονός ότι το πληροφοριακό σύστημα αναπτύχθηκε ως διαδικτυακή εφαρμογή, με πρόβλεψη για ύπαρξη ξεχωριστών χρηστών, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ταυτόχρονα από πολλούς ιατρούς, 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 του πληροφοριακού συστήματος 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 και την παρουσίαση νέων δεδομένων, διαγνωστικών εξετάσεων και βιοδείκτων, το σύστημα έχει τη δυνατότητα να επικαιροποιηθεί με την προσθήκη, αφαίρεση ή και τροποποίηση εξετάσεων, βιοδείκτων και λοιπών στοιχείων σχετικά με τους ασθενείς. Επιπλέον, το πληροφοριακό σύστημα έχει σχεδιαστεί με τέτοιο τρόπο ώστε υπάρχει η δυνατότητα ενσωμάτωσης και διαχείρισης διαφορετικών μοντέλων υπολογιστικής νοημοσύνης. 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.

### **13.1 Προδιαγραφές Συστήματος**

Ως γενικό περίγραμμα των απαιτήσεων του πληροφορικού συστήματος είναι η διευκόλυνση γυναικολόγων και του προσωπικού ενός κυτταρολογικού/μοριακού εργαστηρίου στην καταχώριση και επεξεργασία αποτελεσμάτων ιατρικών εξετάσεων και άλλων δεδομένων των γυναικών για τη βέλτιστη παρακολούθησή τους. Στο πλαίσιο αυτό υπάρχουν διάφορα ειδών δεδομένα, όπως αποτελέσματα διαγνωστικών εξετάσεων, δεδομένα σχετικά με θεραπείες, προσωπικά δεδομένα, δημογραφικά και άλλα ιατρικά ή μη δεδομένα. Επιπλέον, ενώ σήμερα υπάρχει ένα συγκεκριμένο πλήθος διαγνωστικών εξετάσεων, στην πορεία είναι πιθανόν οι εξετάσεις να διαφοροποιηθούν (να τροποποιηθούν ή και να αυξηθούν). Το σύστημα λοιπόν πρέπει να έχει τη δυνατότητα καταχώρησης και νέων δεδομένων που μπορεί να προκύψουν μελλοντικά από την εισαγωγή νέων ιατρικών εξετάσεων ή άλλων απαιτήσεων. Το πληροφοριακό σύστημα πρέπει επίσης να αλληλοεπιδρά αποτελεσματικά με τα διάφορα ευφυή μοντέλα. Αυτό σημαίνει πως πρέπει να έχει τη δυνατότητα αντικατάστασης αυτών με νέων, τα οποία ίσως και να έχουν διαφορετικές απαιτήσεις. Τέλος, πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι κάθε γυναίκα μπορεί να υποβληθεί σε περισσότερες από μία σειρές εξετάσεων σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα. Όλα τα ανωτέρω πρέπει να προσαρμόζονται και να εξατομικεύονται για κάθε γυναίκα. Σύμφωνα με τα ανωτέρω, ένα πρακτικό σχετικό πληροφοριακό σύστημα απαιτείται να είναι ιδιαίτερα ευέλικτο. Το πληροφοριακό σύστημα που κατασκευάστηκε στα πλαίσια της παρούσας διατριβής ενσωματώνει λειτουργίες για το σύνολο των παραπάνω απαιτήσεων, όπως αναλυτικά παρουσιάζεται στη συνέχεια.



## **Καταχώρηση νέου περιστατικού**

Η βάση δεδομένων του πληροφοριακού συστήματος επιτρέπει την καταχώρηση ενός συνόλου προσωπικών, δημογραφικών, ιστορικών και ιατρικών ή μη δεδομένων για κάθε γυναίκα (περιστατικό). Παρακάτω παρουσιάζονται τα πεδία της βάσης δεδομένων του συστήματος. Σημειώνεται πως τα πεδία αυτά δεν είναι δεσμευτικά. Λόγω της αρχιτεκτονικής MVC που έχει ακολουθηθεί, τα πεδία μπορούν να τροποποιηθούν, καθώς επίσης να προστεθούν νέα πεδία, ανάλογα με τις ανάγκες που μπορεί να προκύψουν.

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, ενώ ο έλεγχος γίνεται με βάση τον ΑΜΚΑ, ο οποίος είναι υποχρεωτικό στοιχείο.

Τα βασικά προσωπικά στοιχεία που καταχωρούνται για κάθε γυναίκα είναι τα εξής:

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

Για κάθε γυναίκα υπάρχουν διαθέσιμα τα παρακάτω πεδία σχετικά με τα στοιχεία επικοινωνίας:

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

Άλλα προσωπικά στοιχεία και στοιχεία ιατρικού ιστορικού που μπορούν να καταχωρηθούν 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

### **Καταχώρηση 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 ιατρών και ερευνητών, είναι τα εξής:

- Παπ τεστ (κυτταρολογία)
  - Αποτελέσματα κατά Bethesda 2001 (λίστα τιμών με τις εξής διαθέσιμες τιμές: WNL, ASCUS, ASC-H, LSIL, HSIL, AGC, AIS, Adeno-Ca, SCC)
- 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)
- HPV mRNA NASBA test
  - Αποτελέσματα ανά τύπο HPV (NAI/OXI)  
(Τύποι HPV: 16, 18, 31, 33, 45)
- HR-HPV mRNA FLOW test (Flow Cytometry)
  - Αποτέλεσμα (ΘΕΤΙΚΟ/ΑΡΝΗΤΙΚΟ)
- p16 test
  - Αποτέλεσμα (ΘΕΤΙΚΟ/ΑΡΝΗΤΙΚΟ)
- Κολποσκόπηση
  - Αποτελέσματα εξέτασης (κείμενο)
- Ιστολογική εξέταση
  - Αποτελέσματα εξέτασης (κείμενο)

Για τις εξετάσεις Παπ τεστ, HPV DNA test, HPV mRNA NASBA test, HR-HPV mRNA FLOW test και p16, υπάρχει επίσης η επιλογή No Answer (N/A) η οποία αντιστοιχεί στην περίπτωση που το αποτέλεσμα της συγκεκριμένης εξέτασης δεν είναι διαθέσιμο.

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

Η διαδικασία είναι παρόμοια με την προηγούμενη με τη διαφορά ότι δεν καταχωρούνται εκ νέου τα βασικά στοιχεία της γυναίκας, δεδομένου ότι ήδη έχουν καταχωρηθεί. Μπορούν όμως να τροποποιηθούν. Γίνεται αναζήτηση, με διάφορα στοιχεία όπως ονοματεπώνυμο ή ΑΜΚΑ, και αφού βρεθεί ο φάκελος της γυναίκας προστίθενται σε αυτόν τα νέα αποτελέσματα των εξετάσεων.

## **Εκτέλεση ευφυών μοντέλων**

Όταν ζητηθεί, δεδομένα από τη βάση δεδομένων προωθούνται, βάσει συγκεκριμένων προδιαγραφών, προς επεξεργασία στη Μονάδα Ευφυών Μοντέλων. Η μονάδα παράγει με τη σειρά της αποτελέσματα με τα οποία επανατροφοδοτείται το πληροφοριακό σύστημα.

## **Αναζήτηση στοιχείων**

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

## **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.

## **Ασφάλεια συστήματος και δεδομένων**

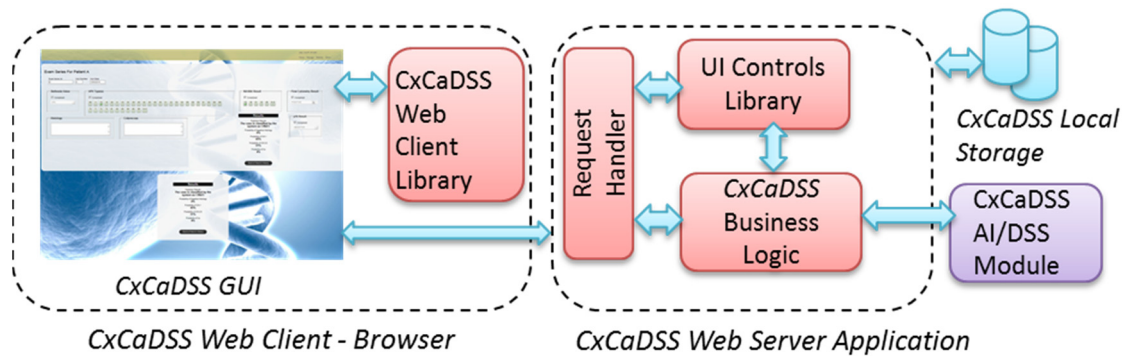
Το πληροφοριακό σύστημα διαχειρίζεται ευαίσθητα ιατρικά και προσωπικά δεδομένα και ως εκ τούτου απαιτείται να διαθέτει χαρακτηριστικά τα οποία να διασφαλίζουν τα στοιχεία αυτά. Απαιτείται λοιπόν κάθε χρήστης να έχει τα δικά του προσωπικά στοιχεία εισόδου, username και password, τα οποία πρέπει υποχρεωτικά 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.

## 13.2 Αρχιτεκτονική και Ανάπτυξη του Πληροφοριακού Συστήματος

Η αρχιτεκτονική του πληροφοριακού συστήματος CxCaDSS απεικονίζεται στην παρακάτω εικόνα.



Εικόνα 13.1 Αρχιτεκτονική πληροφοριακού συστήματος CxCaDSS

Όπως φαίνεται και από την παραπάνω εικόνα, το σύστημα περιέχει 4 βασικές μονάδες: α) τη μονάδα του Web Client, β) τη μονάδα του Web Server, γ) τη βάση δεδομένων (Local Storage), και δ) τη μονάδα ευφυών μοντέλων (AI/DSS Module).

Η μονάδα Web Client είναι το κομμάτι το οποίο τρέχει στον φυλλομετρητή. Περιέχει μια βιβλιοθήκη JavaScript στοιχείων (CxCaDSS Web Client Library) με την οποία υλοποιείται η λογική παρουσίαση της εφαρμογής, παρέχονται πλούσιες δυνατότητες αλληλεπίδρασης με τον χρήστη και πραγματοποιείται η επικοινωνία με τα στοιχεία του Web Server. Η μονάδα του Web Server (CxCaDSS Web Server Application) υλοποιεί τη βασική λειτουργία του πληροφοριακού συστήματος. Αναλαμβάνει τη διερμηνεία της διεπαφής χρήστη και την εννοχρήστρωση των ενεργειών του χρήστη και των ροών εργασίας. Περιέχει τον χειριστή αιτημάτων (Request Handler) ο οποίος παραλαμβάνει αιτήματα από τον φυλλομετρητή, δημιουργεί για αυτά τα στοιχεία της διεπαφής χρησιμοποιώντας τη βιβλιοθήκη Διεπαφής Χρήστη (UI Controls Library) και επιστρέφει την ερμηνεία της απάντησης πίσω στον φυλλομετρητή. Η μονάδα ροής εργασιών (CxCaDSS Business Logic) πραγματοποιεί τη βασική λογική της εφαρμογής και είναι υπεύθυνη για τη αλληλεπίδραση των άλλων στοιχείων του συστήματος. Η μονάδα Business Logic χρησιμοποιεί τη βάση δεδομένων (CxCaDSS Local Storage), στην οποία αποθηκεύονται όλα τα δεδομένα του συστήματος. Τέλος, η μονάδα ευφυών μοντέλων (CxCaDSS AI/DSS module) περιέχει τα ανεπτυγμένα ευφυή μοντέλα. Η μονάδα του web server προωθεί στη μονάδα των ευφυών μοντέλων τα αποτελέσματα των εξετάσεων μιας γυναίκας και το τελευταίο επιστρέφει στον server τα αποτελέσματα των ευφυών μοντέλων.

Ακολουθώντας το πρότυπο Μοντέλου-Προβολής-Ελεγκτή (Model-View-Controller, MVC) (Freeman, 2012) είναι απαραίτητο για τη σχεδίαση του πληροφοριακού συστήματος να προσδιοριστεί το τι περιλαμβάνει το καθένα από τα τρία στοιχεία αυτά.

Όσον αφορά στις Προβολές (Views) της εφαρμογής, με βάση τις προδιαγραφές του συστήματος, έχουμε τις ακόλουθες βασικές κατηγορίες:

- Προβολές ασθενών. Αφορούν στα 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 στην παρουσίαση του ιστορικού των σειρών εξετάσεων μιας ασθενούς και γενικότερων αναφορών πάνω στο ιστορικό των εξετάσεων πολλών ασθενών.
- Προβολές διαχείρισης. Αφορούν στο 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 βοηθάει στο σχεδιασμό των αντίστοιχων Ελεγκτών (Controllers) 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 στην 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 τη μονάδα ευφών μοντέλων.

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 καταχώριση 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 (Models):

- Μοντέλα βάσης δεδομένων. Αυτά αφορούν στην 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. Τα μοντέλα αυτά πρέπει να χρησιμοποιούν μέρος των παραπάνω μοντέλων της βάσης δεδομένων.
- Μοντέλα αλληλεπίδρασης με τη μονάδα ευφυών μοντέλων. Αυτά έχουν να κάνουν κατά βάση με την προβολές των αποτελεσμάτων των ευφυών μοντέλων.
- Μοντέλα διαχείρισης των λογαριασμών χρηστών

Βασικό χαρακτηριστικό και απαίτηση του παρόντος πληροφοριακού συστήματος όπως αναλύθηκε στο προηγούμενο, είναι η ευελιξία του ως προς την προσάρτηση νέων δεδομένων και αποτελεσμάτων ή ακόμα και του τρόπου καταχώρησης και επεξεργασίας των παλαιών. Για να γίνει αυτό είναι απαραίτητη η σχεδίαση 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 παρόν 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 τα ευφυή μοντέλα, 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.

Οι δομικές οντότητες του πληροφοριακού συστήματος μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε τρεις κατηγορίες:

- Οι Οντότητες Εξετάσεων (Exams Entities), όπου στο Μοντέλο Διαμόρφωσης μια συλλογή από αυτές συγκροτεί στην ουσία μια σειρά εξετάσεων για την ασθενή.
- Οι Οντότητες Ιατρικού Ιστορικού της ασθενούς (Patient Data Entities), όπου αντίστοιχα στο Μοντέλο Διαμόρφωσης μια συλλογή από αυτές, αποτελεί το ιατρικό ιστορικό της ασθενούς.
- Οι Ιδιότητες Αποτελεσμάτων από τα Ευφυή Μοντέλα (Intelligent Model Result Entities), όπου αντίστοιχα στο Μοντέλο Διαμόρφωσης μια συλλογή από αυτές, αποτελεί ένα αποτέλεσμα των ευφύων μοντέλων για μια σειράς εξετάσεων της ασθενούς.

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 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.

Το πληροφοριακό σύστημα αναπτύχθηκε σε γλώσσα προγραμματισμού C#, σε περιβάλλον ASP.NET MVC (Freeman, 2012), με τη βοήθεια του MS Visual Studio 2012. 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 όπου 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 μέσο που μπορεί να έχει πρόσβαση στον server (ακόμα και από κινητό ή tablet), εύκολη επέκταση της εφαρμογής στο μέλλον, ασφάλεια των δεδομένων, και 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 πρέπει να υποστηρίζεται από το λογισμικό για βάσεις δεδομένων σε servers της Microsoft, τον MS SQL Server στην έκδοση 2012. Όσο για την πρόσβαση των χρηστών στο περιβάλλον παρουσίασης του πληροφοριακού συστήματος (user interface), αυτή μπορεί να γίνει από οποιοδήποτε μηχάνημα 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.).

### **13.3 Η Διεπαφή του Πληροφοριακού Συστήματος με τα Ευφυή Μοντέλα**

Το ευφυή μοντέλα που αναπτύχθηκαν στα πλαίσια της παρούσας διατριβής είναι υλοποιημένα σε περιβάλλον MATLAB, το οποίο κατά βάση χειρίζεται τα ορίσματα ως πίνακες. Συνεπώς, για να δώσουμε για επεξεργασία τα αποτελέσματα μιας σειράς εξετάσεων στη μονάδα ευφυών μοντέλων και να πάρουμε αποτελέσματα από αυτή, πρέπει κατά την επικοινωνία των δύο συστημάτων, να χρησιμοποιήσουμε πίνακες κατάλληλα δομημένους ώστε να γίνονται κατανοητοί τόσο από το πληροφοριακό σύστημα όσο και από τα ευφυή μοντέλα.

Για τον σκοπό αυτό χρησιμοποιούμε ειδικούς πίνακες για τις ενέργειες αποστολής και παραλαβής δεδομένων. Οι πίνακες αυτοί είναι σταθερού μήκους για το κάθε Μοντέλο Διαμόρφωσης, το οποίο μπορεί να περιλαμβάνει οποιοδήποτε πλήθος εξετάσεων και αποτελεσμάτων. Έτσι, κατά την επικοινωνία τους τα δύο συστήματα (πληροφοριακό και μονάδα ευφυών μοντέλων), μπορούν να ερμηνεύσουν τα στοιχεία των πινάκων σωστά, αφού κάθε στοιχείο έχει πάντα τη δικιά του θέση μέσα στον πίνακα. Η ανταλλαγή πληροφορίας μεταξύ του πληροφοριακού συστήματος και των ευφυών μοντέλων γίνεται με χρήση πινάκων τύπου Mathworks Array (MWArray), οι οποίοι παρέχονται από το MATLAB για τον σκοπό αυτό. Η βασική δομή του πίνακα MWArray που κατασκευάστηκε για την αποστολή δεδομένων από το πληροφοριακό σύστημα στα ευφυή μοντέλα παρουσιάζεται στον Πίνακα 13.1. Οι γραμμές του πίνακα αντιπροσωπεύουν τα αντικείμενα προς εξέταση (περιστατικά), ενώ οι στήλες τις μεταβλητές που χαρακτηρίζουν κάθε αντικείμενο (αποτελέσματα εξετάσεων ή άλλα δεδομένα ασθενούς). Με τη σειρά τους τα ευφυή μοντέλα επιστρέφουν έναν πίνακα τύπου MWArray ο οποίος περιέχει το αποτέλεσμα της ταξινόμησης μαζί με τις εκ των υστέρων πιθανότητες να ανήκει το υπό εξέταση δείγμα σε κάθε μια από τις κλάσεις του προβλήματος ταξινόμησης. Ανάλογα με το ποιο ευφύς μοντέλο χρησιμοποιείται υπάρχουν δύο εκδοχές: η πρώτη αφορά στα ευφυή μοντέλα που κάνουν ταξινόμηση στο πρόβλημα 4 κλάσεων (Negative, CIN1, CIN2/3, CxCa), ενώ η δεύτερη στα μοντέλα που αφορούν στο δυαδικό πρόβλημα ταξινόμησης CIN1- vs CIN2+.



Στον Πίνακα 13.2 απεικονίζεται ένας πίνακας εξόδου πιθανοτήτων για την περίπτωση του πολυκατηγορικού προβλήματος ταξινόμησης. Το διάνυμα πιθανοτήτων περιέχει τόσες γραμμές όσες και οι γραμμές του πίνακα εισόδου, δηλαδή μια γραμμή για κάθε υπό εξέταση περιστατικό, και 5 στήλες για κάθε περιστατικό, όπου η πρώτη στήλη περιέχει το αποτέλεσμα της ταξινόμησης, η δεύτερη την πιθανότητα το δείγμα να ανήκει στην κλάση “Negative”, η τρίτη στήλη περιέχει την πιθανότητα το δείγμα να ανήκει στην κλάση “CIN1”, η τέταρτη στήλη την πιθανότητα το δείγμα να ανήκει στην κλάση “CIN2/3” και η πέμπτη την πιθανότητα το δείγμα να ανήκει στην κλάση “CxCa”. Ανάλογος είναι ο πίνακας για την περίπτωση του δυαδικού προβλήματος ταξινόμησης, ο οποίος αποτελείται από 3 στήλες (η πρώτη περιέχει το αποτέλεσμα της ταξινόμησης, η δεύτερη την πιθανότητα για CIN1- και η τρίτη την πιθανότητα για CIN2+). Τα αποτελέσματα των ευφών μοντέλων καταχωρούνται στο πληροφοριακό σύστημα, στον ηλεκτρονικό φάκελο κάθε γυναίκας.

**Πίνακας 13.1** Δομή πίνακα MWArray για την αποστολή των δεδομένων στα ευφών μοντέλα

	Μεταβλητή 1 (Pap test)	Μεταβλητή 2 (HPV6)	Μεταβλητή 3 (HPV11)	Μεταβλητή 4 (HPV16)	Μεταβλητή 5 (HPV18)	. . .	Μεταβλητή <i>m</i>
Γυναίκα 1							
Γυναίκα 2							
Γυναίκα 3							
....							
Γυναίκα <i>n</i>							

**Πίνακας 13.2** Δομή πίνακα εξόδου των ευφών μοντέλων (περίπτωση ευφούς μοντέλου για το πολυκατηγορικό πρόβλημα ταξινόμησης)

	Αποτέλεσμα Ταξινόμησης (Κλάση)	Πιθανότητα το δείγμα να είναι NEGATIVE	Πιθανότητα το δείγμα να είναι CIN1	Πιθανότητα το δείγμα να είναι CIN2/3	Πιθανότητα το δείγμα να είναι CxCa
Γυναίκα 1					
Γυναίκα 2					
Γυναίκα 3					
....					
Γυναίκα <i>n</i>					

Η κωδικοποίηση των αποτελεσμάτων των διαγνωστικών εξετάσεων και του αποτελέσματος ταξινόμησης στους πίνακες MWArray παρουσιάζεται στους ακόλουθους πίνακες.

**Πίνακας 13.3** Κωδικοποίηση του αποτελέσματος του Παπ τεστ στους πίνακες MWArrays

Τιμή	Κωδικοποίηση
WNL	0
ASCUS	1
LSIL	2
HSIL	3
ADENO-CA	4
SCC	4
Μη διαθέσιμο	NaN

**Πίνακας 13.4** Κωδικοποίηση των αποτελεσμάτων των μοριακών εξετάσεων στους πίνακες MWArrays

Τιμή	Κωδικοποίηση
Αρνητικό	0
Θετικό	1
Μη διαθέσιμο	NaN

**Πίνακας 13.5** Κωδικοποίηση του αποτελέσματος ταξινόμησης των ευφών μοντέλων στους πίνακες MWArrays στην περίπτωση πολυκατηγορικού προβλήματος

Τιμή	Κωδικοποίηση
0	Negative
1	CIN1
2	CIN2/3
3	CxCa

**Πίνακας 13.6** Κωδικοποίηση του αποτελέσματος ταξινόμησης των ευφών μοντέλων στους πίνακες MWArrays στην περίπτωση δυαδικού προβλήματος

Τιμή	Κωδικοποίηση
0	CIN1-
1	CIN2+

Η φυσική επικοινωνία των δύο συστημάτων (πληροφοριακού - ευφών μοντέλων) γίνεται μέσω μιας ξεχωριστής εφαρμογής. Το MATLAB δίνει τη δυνατότητα μετατροπής των ευφών μοντέλων σε δυναμικές βιβλιοθήκης τύπου dll. Η δυναμική βιβλιοθήκη κάθε μοντέλου τρέχει σε μια ξεχωριστή εφαρμογή exe πάνω στον server του πληροφοριακού συστήματος. Η επικοινωνία των δύο εφαρμογών γίνεται με μια από τις μεθόδους του λειτουργικού συστήματος Windows για εσωτερική σηματοδότηση εφαρμογών, τις λεγόμενες Named Pipes. Όσον αφορά στο προγραμματιστικό κομμάτι, η διεπαφή υλοποιείται σε μια κλάση-αντικείμενο που αναλαμβάνει να εκτελέσει όλες τις παραπάνω απαιτούμενες διεργασίες και καλείται από τον αντίστοιχο Controller, όταν ζητηθεί να εκτελεστεί κάποιο ευφές μοντέλο από τον χρήστη.

## 13.4 Το Διαδικτυακό Σύστημα Υποστήριξης Κλινικής Απόφασης στην Πράξη

Παρακάτω παρουσιάζονται ορισμένες εικόνες από το διαδικτυακό σύστημα υποστήριξης κλινικής απόφασης που αναπτύχθηκε.



Εικόνα 13.2 Αρχική σελίδα (homepage) πληροφοριακού συστήματος CxCaDSS



Εικόνα 13.3 Είσοδος χρήστη στο σύστημα

Εικόνα 13.4 Καταχώρηση στοιχείων ασθενούς και ιατρικού ιστορικού της

Patient Id	Last Name	First Name	Father's Name	Controls
3	Lazaridou	Matina	Pavlos	New Exams, Edit Patient, Exams History
5	Matsa	Ariadni		New Exams, Edit Patient, Exams History
1	Papadopoulou	Antigoni	Petros	New Exams, Edit Patient, Exams History
8	Pappa	Alexandra		New Exams, Edit Patient, Exams History
4	Petridou	Anastasia		New Exams, Edit Patient, Exams History

Εικόνα 13.5 Ευρετήριο ασθενών

Exam Series For Patient A

Exam Series Id: 10    Visit Number: 1    Visit Date: 19/2/2014

**Pap Test Result**

Completed  
ASCUS

**HPV DNA Test Result**

Completed

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

**NASBA Result**

Completed

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

**Flow Cytometry Result**

Completed  
POSITIVE

**p16 Result**

Completed  
NEGATIVE

**Histology**

**Colposcopy**

**Results**

Prediction Results  
**The case is classified by the system as CIN2+**

Risk Estimates  
**Estimation of Risk Probabilities for CIN2+**

Probability of CIN2+  
**67%**

Εικόνα 13.6 Καταχώρηση των αποτελεσμάτων των διαγνωστικών εξετάσεων για ένα περιστατικό και εξαγωγή αποτελεσμάτων από τα ευφυή μοντέλα

### 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
<p><b>EXAM SERIES ID</b> <b>140</b></p> <hr/> <p><b>VISIT DATE</b> <b>26/04/2014</b></p>	<p>Bethesda Value <b>WNL</b></p> <p>HPV Type(s) <b>26</b></p> <p>NASBA Result <b>18</b></p> <p>Flow Cytometry Result <b>NEGATIVE</b></p> <p>p16 Result <b>NEGATIVE</b></p> <p>Histology -</p> <p>Colposcopy -</p>	<p><b>26/04/2014 19:03 (Model 1)</b></p> <p>Prediction Results <b>The case is classified by the system as Negative</b></p> <p>Negative <b>66%</b></p> <p>CIN 1 <b>33%</b></p> <p>CIN 2-3 <b>1%</b></p> <p>Ca <b>0%</b></p> <p>Created by <b>greg</b> on 26/04/2014 19:03</p> <p><a href="#">Delete Result</a></p>	<p><a href="#">New Result</a></p> <p><a href="#">Edit</a></p> <p><a href="#">Delete</a></p>
<p><b>EXAM SERIES ID</b> <b>55</b></p> <hr/> <p><b>VISIT DATE</b> <b>14/09/2012</b></p>	<p>Bethesda Value <b>ASCUS</b></p> <p>HPV Type(s) <b>26,51</b></p> <p>NASBA Result <b>18</b></p> <p>Flow Cytometry Result <b>POSITIVE</b></p> <p>p16 Result <b>NEGATIVE</b></p> <p>Histology -</p> <p>Colposcopy -</p>	<p><b>26/04/2014 19:02 (Model 1)</b></p> <p>Prediction Results <b>The case is classified by the system as CIN1</b></p> <p>Negative <b>13%</b></p> <p>CIN 1 <b>47%</b></p> <p>CIN 2-3 <b>40%</b></p> <p>Ca <b>1%</b></p> <p>Created by <b>greg</b> on 26/04/2014 19:02</p> <p><a href="#">Delete Result</a></p>	<p><a href="#">New Result</a></p> <p><a href="#">Edit</a></p> <p><a href="#">Delete</a></p>

Εικόνα 13.7 Προβολή ιστορικού σειρών εξετάσεων για μια ασθενή

## **13.5 Συμπεράσματα**

Το πληροφοριακό σύστημα σε συνδυασμό με τα μοντέλα υπολογιστικής νοημοσύνης που αναπτύχθηκαν στα πλαίσια της παρούσας διατριβής, αποτελούν ένα ολοκληρωμένο Σύστημα Υποστήριξης Κλινικής Απόφασης για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Ως τέτοιο μπορεί να υποστηρίζει τους ιατρούς 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 τη μελέτη της αποτελεσματικότητας των διαθέσιμων δοκιμασιών.

Χάρης στο γεγονός ότι το παρόν πληροφοριακό σύστημα αναπτύχθηκε ως διαδικτυακή εφαρμογή με πρόβλεψη για ύπαρξη ξεχωριστών χρηστών, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ταυτόχρονα από πολλούς ιατρούς, 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 προκύψουν όσο συνεχίζονται οι έρευνες πάνω στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

Τέλος, αξίζει να αναφερθεί πως το παρόν 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.





# 14

## Συμπεράσματα και Μελλοντική

### Έρευνα

Όπως παρουσιάστηκε στα Κεφάλαια 2 και 3 της παρούσας διατριβής, η εξατομικευμένη διαχείριση γυναικών με παθολογία τραχήλου αποτελεί μια ιδιαίτερος σημαντική αλλά ταυτόχρονα δύσκολη και πολύπλοκη υπόθεση. Τα εργαλεία που είναι διαθέσιμα για την εργασία αυτή δεν εξυπηρετούν στον απαιτούμενο βαθμό: από τη μία πλευρά οι σχετικές καινοτόμες μοριακές εξετάσεις και οι βιοδείκτες παρουσιάζουν περιορισμένη απόδοση (είτε χαμηλή ευαισθησία, είτε χαμηλή ειδικότητα), ενώ από την άλλη η άμεση παραπομπή σε κολποσκόπηση και η θεραπεία ανεπαίσθητων κολποσκοπικών ευρημάτων συνοδεύεται με εμφάνιση τόσο ψυχολογικών όσο και παθολογικών προβλημάτων για την ασθενή. Τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της νόσου και τα μειονεκτήματα που παρουσιάζουν τα διαθέσιμα εργαλεία αντιμετώπισης της, καθιστούν απολύτως αναγκαία την υποστήριξη της απόφασης για την έγκαιρη και έγκυρη ανίχνευση γυναικών που βρίσκονται σε κίνδυνο ανάπτυξης ή παρουσίας ή υποτροπής υψηλόβαθμων αλλοιώσεων ή καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, καθώς και για την αποτελεσματική διαχείριση αυτών με παθολογία τραχήλου. Η εξατομικευμένη εκτίμηση του κινδύνου υψηλόβαθμων αλλοιώσεων ή καρκίνου αποτελεί μια αποτελεσματική προσέγγιση προς την κατεύθυνση αυτή.

Οι Castle *et al.* (2007) (Τμήμα Επιδημιολογίας και Πρόληψης Καρκίνου του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου των ΗΠΑ και Ευρωπαϊκό Ινστιτούτο Ογκολογίας) αναφέρουν

χαρακτηριστικά: «Ένα μοντέλο διαχείρισης κινδύνου για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, βασιζόμενο σε κλινικά χαρακτηριστικά που αντιστοιχούν στον κίνδυνο παρουσίας θεραπεύσιμου καρκίνου (CIN3), μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερη κατανομή πόρων, αυξημένη ασφάλεια για τις γυναίκες που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο και αυξημένη ευεξία για τις γυναίκες με χαμηλότερο κίνδυνο».

Ομοίως, οι Charlton *et al.* (2013) (Τμήμα Επιδημιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Harvard) αναφέρουν: «Εάν ήμασταν σε θέση να προβλέψουμε τον κίνδυνο που έχει μια γυναίκα με χαμηλόβαθμες κυτταρολογικές αλλοιώσεις να αναπτύξει υψηλόβαθμη δυσπλασία ή καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, θα μπορούσαμε να βελτιώσουμε την εμπειρία των ασθενών, να εκθέσουμε λιγότερους ασθενείς σε επίπονες και χρονοβόρες διαδικασίες, καθώς και να μειώσουμε το κόστος της υγειονομικής περίθαλψης». Οι τελευταίοι αναφέρουν χαρακτηριστικά πως τα μοντέλα εκτίμησης κινδύνου θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στην περίπτωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας για την υποβοήθηση των κλινικών ιατρών στη διαχείριση ασθενών με παθολογική κυτταρολογία και τη βελτίωση της κλινικής απόφασης, όπως ακριβώς έχουν χρησιμοποιηθεί σε άλλες ασθένειες, με χαρακτηριστική την καρδιαγγειακή νόσο (Charlton *et al.*, 2013).

Σε αυτά τα πλαίσια και λαμβάνοντας υπόψη αφενός την πολυπλοκότητα που χαρακτηρίζει μια σχετική κλινική απόφαση και αφετέρου τις ιδιαιτερότητες του προβλήματος, η δημιουργία ενός ευφυούς συστήματος υποστήριξης κλινικής απόφασης παρουσιάζει αυξημένη χρησιμότητα στην καθημερινή πρακτική διαχείρισης της συγκεκριμένης νόσου. Η χρήση των υπολογιστών (και της μηχανικής μάθησης) στη διάγνωση, πρόβλεψη και πρόγνωση ασθενειών αποτελεί δείγμα μιας αυξανόμενης τάσης προς την εξατομικευμένη προληπτική ιατρική. Αυτή η τάση είναι σημαντική, όχι μόνο για τους ασθενείς (όσον αφορά στον τρόπο ζωής και τις αποφάσεις ποιότητας ζωής), αλλά και για τους ιατρούς (στη λήψη απόφασης), για τους οικονομολόγους της υγείας και τους σχεδιαστές στρατηγικών (στην υλοποίηση μεγάλης κλίμακας στρατηγικών πρόληψης ή θεραπείας του καρκίνου).

Αν και η ανάγκη για εξατομικευμένη διαχείριση είναι επιτακτική, σε αντίθεση με άλλες νόσους ή με άλλες μορφές καρκίνου, πολύ λίγες σχετικές μελέτες και εφαρμογές έχουν παρουσιαστεί μέχρι σήμερα για την παθολογία και τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, με καμία όμως από αυτές να αποτελεί μια ολοκληρωμένη λύση (όπως παρουσιάστηκε στο Κεφάλαιο 4). Είναι χαρακτηριστικό ότι στο σύνολο τους οι συγγραφείς σχετικών μελετών αναφέρουν την αναγκαιότητα ανάπτυξης ολοκληρωμένων και αποδοτικών υπολογιστικών μοντέλων για την εκτίμηση του κινδύνου και την υποστήριξη της απόφασης στον τομέα της παθολογίας και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Προσδοκώντας στην κάλυψη αυτής της αναγκαιότητας, η παρούσα διατριβή στοχεύει στην ανάπτυξη αλγορίθμων υπολογιστικής νοημοσύνης και ευφυών συστημάτων εκτίμησης κινδύνου και υποστήριξης κλινικής απόφασης για την έγκαιρη διάγνωση και την εξατομικευμένη διαχείριση γυναικών

με παθολογικό screening τραχήλου. Σύμφωνα με τις γνώσεις μας, δεν έχουν παρουσιαστεί μέχρι σήμερα στη σχετική βιβλιογραφία, στην παγκόσμια αγορά και σε σχετικά ερευνητικά προγράμματα παρόμοια ευφυή μοντέλα και παρόμοιο ολοκληρωμένο ευφυές πληροφοριακό σύστημα για την εξατομικευμένη διαχείριση γυναικών με παθολογία τραχήλου και την έγκαιρη και έγκυρη ανίχνευση αυτών που βρίσκονται σε κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου, όπως αυτά που παρουσιάζονται στην παρούσα διατριβή.

Η διατριβή βασίστηκε σε έναν πληθυσμό παραπομπής σε κολποσκόπηση 740 γυναικών, για τις οποίες υπήρχαν διαθέσιμα τα αποτελέσματα των πέντε σημαντικότερων και πιο ευρέως χρησιμοποιούμενων δοκιμασιών για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (ThinPrep Παπ τεστ, HPV DNA full genotyping test, HPV E6/E7 mRNA 5-type genotyping test, HR-HPV E6/E7 mRNA test και p16<sup>INK4a</sup>), καθώς και το αποτέλεσμα της ιστολογικής εξέτασης.

Για την ανάλυση και επεξεργασία των δεδομένων αναπτύχθηκε και δοκιμάστηκε πληθώρα αλγορίθμων υπολογιστικής νοημοσύνης, όπως τεχνητά νευρωνικά δίκτυα, Μπεϋζιανά δίκτυα, τυχαία δάση, γενετικοί αλγόριθμοι, καθώς και εξελιγμένες τεχνικές επιλογής χαρακτηριστικών και εξόρυξης γνώσης. Η εργασία αυτή οδήγησε στην κατασκευή διαφόρων ευφυών μοντέλων, τα οποία μέσω του συνδυασμού των αποτελεσμάτων των δοκιμασιών έχουν τη δυνατότητα να παρέχουν στους κλινικούς ιατρούς προβλέψεις για τη διαγνωστική έκβαση και να προσδιορίσουν με υψηλή ακρίβεια τις γυναίκες που βρίσκονται σε πραγματικό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου. Το γενικό συμπέρασμα είναι πως η χρήση τεχνικών υπολογιστικής νοημοσύνης και μηχανικής μάθησης για τον συνδυασμό των αποτελεσμάτων διαφόρων δοκιμασιών και άλλων δεδομένων, οδηγεί σε αυξημένη ευαισθησία, ειδικότητα και θετική προγνωστική αξία στην ανίχνευση CIN2+, συγκριτικά με την απόδοση που παρουσιάζουν οι ιατρικές εξετάσεις και διάφοροι συνδυασμοί τους.

Αρχικά, αναπτύχθηκε ένα σύστημα το οποίο βασίζεται στον συνδυασμό ενός πιθανοτικού νευρωνικού δικτύου και ενός πολυεπίπεδου τεχνητού νευρωνικού δικτύου για τη βελτίωση της ανίχνευσης και του προσδιορισμού προκαρκινικών αλλοιώσεων. Συνδυάζοντας τις διαθέσιμες δοκιμασίες, το CDSS Τεχνητών Νευρωνικών Δικτύων παρουσίασε σημαντικά υψηλότερη απόδοση συγκριτικά με τις υπό μελέτη δοκιμασίες στην ανίχνευση CIN2+, ενώ ταυτόχρονα κατάφερε να προσδιορίσει με μεγάλη ακρίβεια την πραγματική κατάσταση κάθε γυναίκας.

Στη συνέχεια αναπτύχθηκαν ένα Μπεϋζιανό δίκτυο και ένα σύστημα βασισμένο σε ένα σύνολο σταθμισμένων τυχαίων δασών (CDSS.WRFs) για την εκτίμηση του κινδύνου παρουσίας προκαρκινικών αλλοιώσεων και ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Μέσω της δυνατότητας τους να διαχειριστούν δεδομένα με ελλιπής τιμές, τα παρουσιαζόμενα μοντέλα μπορούν να εξάγουν αποτελέσματα για οποιοδήποτε περιστατικό, ανεξαρτήτως εάν υπάρχουν διαθέσιμα αποτελέσματα όλων των εξετάσεων ή μερικών από αυτών. Η ιδιότητα αυτή των μοντέλων είναι πολύ σημαντική, καθώς στην καθημερινή

κλινική πράξη δεν διενεργούνται όλες οι υπό μελέτη δοκιμασίες, αλλά μόνον κάποιες από αυτές. Έχοντας σχεδιάσει και εκπαιδεύσει τα παρουσιαζόμενα μοντέλα με βάση τις πέντε σημαντικότερες δοκιμασίες που υπάρχουν σήμερα διαθέσιμες σχετικά με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (Παπ τεστ, HPV DNA test, HPV E6/E7 mRNA Genotyping test, HR-HPV E6/E7 mRNA test, και p16), τα μοντέλα αυτά καλύπτουν (σχεδόν) όλες τις πιθανές εκδοχές διενέργειας εξετάσεων δευτερογενούς προληπτικού ελέγχου, παρουσιάζοντας έτσι ευρεία πρακτική εφαρμογή στην καθημερινή κλινική πράξη. Εξίσου σημαντική είναι η δυνατότητα τους να εξάγουν τις εκ των υστέρων πιθανότητες των κλάσεων ταξινόμησης. Καθώς στην προκειμένη περίπτωση οι κλάσεις ταξινόμησης αντιστοιχούν σε ιστολογικές κατηγορίες, οι εκ των υστέρων πιθανότητες εκφράζουν πρακτικώς εκτιμήσεις κινδύνου παρουσίας προκαρκινικών αλλοιώσεων και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Οι εκτιμήσεις κινδύνου για CIN2+ αποτελούν επίσης ενδείξεις για τον κίνδυνο ανάπτυξης υψηλόβαθμων αλλοιώσεων ή καρκίνου. Για παράδειγμα, μια γυναίκα με κίνδυνο 20% για CIN2+ (αυτή ταξινομείται από το σύστημα ως CIN1- καθώς η κατηγορία αυτή θα παρουσιάζει 80% πιθανότητα) ενέχει μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη υψηλόβαθμων αλλοιώσεων ή καρκίνου συγκριτικά με μια γυναίκα που εμφανίζει κίνδυνο 5% για CIN2+. Η εκτίμηση κινδύνου για CIN2+ αντικατοπτρίζει επίσης τον κίνδυνο για υποτροπή ή υπολειμματική νόσο, στην περίπτωση που τα μοντέλα εφαρμοστούν μετά από θεραπεία. Όπως παρουσιάστηκε, και τα δύο μοντέλα παρουσιάζουν υψηλή απόδοση στην ανίχνευση CIN2+, υψηλότερη από τις διαθέσιμες δοκιμασίες. Είναι άξιο αναφοράς ότι το CDSS.WRFs προσδιόρισε ορθά ως CIN2/3 το 70% των περιστατικών του συνόλου ελέγχου με ASCUS/LSIL κυτταρολογία τα οποία βρέθηκαν με CIN2/3. Επιπλέον, τα παρουσιαζόμενα συστήματα προσδιόρισαν σε πολύ υψηλό ποσοστό (της τάξης του 78%) την πραγματική ιστολογική κατάσταση των περιστατικών με ASCUS κυτταρολογία.

Επιπροσθέτως, αναπτύχθηκε ένα καινοτόμο πλαίσιο υβριδικών γενετικών αλγορίθμων, ονομαζόμενο Μήτρες Γενετικών Αλγορίθμων (ΜΓΑ), το οποίο στοχεύει στην εύρεση της ολικά βέλτιστης λύσης ενός προβλήματος ταξινόμησης, δηλαδή στην ταυτόχρονη εύρεση του βέλτιστου μοντέλου ταξινόμησης, των βέλτιστων παραμέτρων αυτού και του βέλτιστου διανύσματος χαρακτηριστικών. Εφαρμόζοντας ένα σύνολο οκτώ μητρών διαφορετικών ταξινομητών, εξήχθη ένα βέλτιστο μοντέλο ταξινόμησης, το οποίο παρουσιάζει ταυτόχρονα υψηλή ευαισθησία (88.9%), υψηλή ειδικότητα (93.5%), υψηλή θετική προγνωστική αξία (80%) και υψηλή αρνητική προγνωστική αξία (96.8%) στην ανίχνευση CIN2+. Η υψηλή και ισορροπημένη απόδοση του μοντέλου σε συνδυασμό με το γεγονός ότι αυτό βασίζεται σε σταθμισμένα τυχαία δάση (και ως εκ τούτου φέρει τις ιδιότητες του συστήματος σταθμισμένων τυχαίων δασών που αναφέρθηκε ανωτέρω, δηλαδή τη δυνατότητα εξαγωγής εκτιμήσεων κινδύνου και επεξεργασίας περιστατικών με ελλιπή δεδομένα), το καθιστούν ως ένα σύστημα που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη βέλτιστη εξατομικευμένη διαχείριση γυναικών με θετικά αποτελέσματα εξετάσεων.

Μέσω της εξαγωγής εκτιμήσεων (πιθανοτήτων) κινδύνου για υψηλόβαθμες αλλοιώσεις ή καρκίνο (CIN2+), τα παρουσιαζόμενα ευφυή μοντέλα μπορούν να υποστηρίξουν τους κλινικούς ιατρούς στην έγκαιρη ανίχνευση, παρακολούθηση και εξατομικευμένη διαχείριση γυναικών που βρίσκονται σε κίνδυνο υπόκρυψης ή ανάπτυξης ή υποτροπής CIN2+ αλλοιώσεων. Με τον τρόπο αυτό, τα παρουσιαζόμενα συστήματα αποσκοπούν στη βελτίωση της πρόληψης, στην υποστήριξη της παρακολούθησης και θεραπείας γυναικών με υπόνοια CIN2+, καθώς και στην υποστήριξη λήψης απόφασης στο στάδιο της παρακολούθησης μετά από θεραπεία.

Η παρούσα διατριβή ωστόσο δεν συμβάλει μόνο στη βελτίωση της διάγνωσης και της εξατομικευμένης διαχείρισης γυναικών με ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις τραχήλου μήτρας. Εξίσου σημαντική συνεισφορά της παρούσας διατριβής είναι ο προτεινόμενος αλγόριθμος Μητρών Γενετικών Αλγορίθμων. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των πειραμάτων που διεξήχθησαν, ο προτεινόμενος αλγόριθμος μπορεί να οδηγήσει στην ολικά βέλτιστη λύση ενός προβλήματος ταξινόμησης. Με βάση τις γνώσεις μας, είναι η πρώτη φορά που αντιμετωπίζεται ένα πρόβλημα ταξινόμησης με τον τρόπο αυτό.

Πέρα από την ανάπτυξη ευφυών μοντέλων και συστημάτων, σημαντικό μέρος της διατριβής αφορά στην ανάλυση των δεδομένων. Η ανάλυση των δεδομένων με χρήση μεθόδων θεωρίας πληροφορίας και επιλογής χαρακτηριστικών παρήγαγε νέα γνώση επί των συσχετίσεων και της σημαντικότητας των διαθέσιμων εξετάσεων και βιοδεικτών για την ανίχνευση υψηλόβαθμων τραχηλικών βλαβών. Μέσω της εφαρμογής Μπεϋζιανής Συμπερασματολογίας αξιολογήθηκαν διάφορες συνδυαστικές προσεγγίσεις των δοκιμασιών, οδηγώντας στην εύρεση μιας βέλτιστης στρατηγικής διαχείρισης γυναικών με παθολογικό screening τραχήλου. Η στρατηγική αυτή βασίζεται στην εφαρμογή του HR-HPV E6/E7 mRNA ως δοκιμασία διαλογής των περιστατικών με κυτταρολογία ASCUS/LSIL ή των HR-HPV DNA θετικών στην περίπτωση HPV-βασιζόμενου πληθυσμιακού ελέγχου. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, ένα αρνητικό HR-HPV mRNA (FLOW) παρουσιάζει πολύ μικρή πιθανότητα για CIN2+ σε κάθε από τις προαναφερόμενες περιπτώσεις, επομένως μπορεί να θεωρηθεί ότι το αποτέλεσμα αυτό είναι αρκετό από μόνο του για την εξασφάλιση της απουσίας κινδύνου και την αποδέσμευση της γυναίκας από τη διαδικασία στενής παρακολούθησης με κολποσκοπήσεις. Από την άλλη πλευρά, όπως αναλύθηκε, ένα θετικό αποτέλεσμα οποιουδήποτε τεστ δεν εξασφαλίζει την παρουσία κινδύνου. Ως εκ τούτου, στην περίπτωση που προκύψει θετικό HR-HPV E6/E7 mRNA απαιτούνται περαιτέρω ενέργειες, όπως η πραγματοποίηση επιπλέον δοκιμασιών. Στην περίπτωση αυτή, η καλύτερη επιλογή είναι η πραγματοποίηση HPV DNA Genotyping test και η εφαρμογή των ευφυών μοντέλων για την ακριβή εκτίμηση του κινδύνου CIN2+. Η στρατηγική αυτή αποτελεί μια εύκολη, πρακτική και οικονομικά αποδοτική λύση για τη διαχείριση γυναικών με παθολογικό screening τραχήλου, ενώ βάσει των αποτελεσμάτων

παρουσιάζει υψηλή αποτελεσματικότητα στην ανίχνευση CIN2+ με ταυτόχρονα περιορισμένο πλήθος παραπομπών.

Επιπλέον, η ενδεδειγμένη ανάλυση των σύμφωνων και ασύμφωνων αποτελεσμάτων των δοκιμασιών οδήγησε στην εισαγωγή ενός νέου μέτρου αξιολόγησης των δοκιμασιών: την ευρωστία. Σύμφωνα με τις γνώσεις μας, δεν έχει αναφερθεί ποτέ ξανά στη βιβλιογραφία η έννοια της ευρωστίας ιατρικών δοκιμασιών και της αξιολόγησης αυτών με βάση το μέτρο αυτό. Ως εκ τούτου, η παρούσα εργασία αποτελεί την πρώτη μελέτη όπου παρουσιάζεται και εφαρμόζεται το μέτρο αυτό για την συγκριτική αξιολόγηση ιατρικών εξετάσεων. Βάσει των αποτελεσμάτων, η ευρωστία αποτελεί ένα περισσότερο αξιόπιστο μέτρο συγκριτικά με τις PPV και NPV για να περιγράψει τον βαθμό εμπιστοσύνης που μπορούμε να έχουμε στο αποτέλεσμα μιας εξέτασης.

Τέλος, τα υλοποιημένα ευφυή μοντέλα ενσωματώθηκαν σε μια διαδικτυακή πλατφόρμα, η οποία λειτουργεί ως ένα ολοκληρωμένο διαδικτυακό σύστημα υποστήριξης κλινικής απόφασης για τη βέλτιστη εξατομικευμένη διαχείριση γυναικών με θετικά αποτελέσματα εξετάσεων. Το σύστημα αυτό δεν έρχεται να αντικαταστήσει το Παπ τεστ ή τις HPV δοκιμασίες (άλλωστε οι εξετάσεις αυτές αποτελούν βασικά μέρη του συστήματος), αλλά έρχεται να βελτιώσει τα διαγνωστικά αποτελέσματα των εξετάσεων, αποσκοπώντας με τον τρόπο αυτό στην έγκαιρη και έγκυρη ανίχνευση γυναικών που βρίσκονται σε κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και στην καλύτερη διαχείριση των γυναικών με παθολογικά ευρήματα.

Όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω, προς το τέλος της παρούσας διατριβής συγκεντρώθηκαν δεδομένα σχετικά με τον τρόπο ζωής των ασθενών. Με βάση τα προκαταρκτικά αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν στο Κεφάλαιο 12, ο τρόπος ζωής φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της νόσου και να σχετίζεται σημαντικά με CIN2+ βλάβες. Η περαιτέρω μελέτη, ανάλυση και επεξεργασία δεδομένων τρόπου ζωής χρησιμοποιώντας περισσότερα δείγματα (μεγαλύτερους πληθυσμούς) αποτελεί μια σημαντική κατεύθυνση για μελλοντική έρευνα.

Στο ίδιο πλαίσιο, η μελέτη περισσότερων μεταβλητών και η χρήση τους στην κατασκευή ευφυών μοντέλων, όπως αποτελέσματα νέων δοκιμασιών και βιοδεικτών, περισσότερα δεδομένα σχετικά με τον τρόπο ζωής, χρήση πληροφορίας από το ιατρικό ιστορικό της γυναίκας, κ.λπ., μπορεί να οδηγήσει σε ακόμα καλύτερες και κυρίως περισσότερο οικονομικά αποδοτικές λύσεις.

Ένα άλλο πεδίο στο οποίο μπορεί να πραγματοποιηθεί μελλοντική έρευνα είναι η κατασκευή χρονομεταβλητών-δυναμικών μοντέλων. Τα μοντέλα τα οποία αναπτύχθηκαν στην παρούσα διατριβή είναι στατικά, καθώς τα διαθέσιμα δεδομένα αφορούσαν στην εικόνα κάθε ασθενούς σε μια στιγμή, τη στιγμή διενέργειας των εξετάσεων. Προκειμένου να αναπτυχθούν δυναμικά μοντέλα πρέπει να συγκεντρωθούν περιστατικά με διαθέσιμα αποτελέσματα εξετάσεων ανά διάφορα χρονικά διαστήματα. Με τον τρόπο αυτό είναι

εφικτή η κατασκευή χρονομεταβλητών μοντέλων (όπως Markov chains, Markov Logic Networks, κ.α.) για την πρόβλεψη της πορείας της κατάστασης μιας ασθενούς.

Τέλος, η άποψη του συγγραφέα είναι πως ο προτεινόμενος αλγόριθμος Μητρών Γενετικών Αλγορίθμων (ΜΓΑ) μπορεί να έχει σημαντική εφαρμογή στο μέλλον. Εάν κατασκευάσουμε ένα αρκετά μεγάλο σύνολο μητρών διαφορετικών ταξινομητών και τοποθετήσουμε τον αλγόριθμο ΜΓΑ σε έναν υπερυπολογιστή, τότε θα μπορούσαμε να προσφέρουμε στην επιστημονική κοινότητα ένα εργαλείο για την αυτοματοποιημένη δημιουργία βέλτιστων ευφών μοντέλων ταξινόμησης. Μια τέτοια εφαρμογή θα μπορούσε να αυτοματοποιήσει εντελώς τη σχεδίαση και κατασκευή μοντέλων ταξινόμησης, μετατρέποντας έτσι το σημερινό ερώτημα “*Do we need hundreds of classifiers to solve real world classification problems?*” (Fernández-Delgado *et al.*, 2014) στο ερώτημα “*Do we need human to design classifiers to solve real world classification problems?*”





---

# **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ**



## Παράρτημα Α.

# Βασικά Διαγνωστικά Μέτρα Απόδοσης

Στο παρόν Παράρτημα επεξηγούνται συνοπτικά βασικές έννοιες σχετικά με την αξιολόγηση της απόδοσης των διαγνωστικών εξετάσεων (τεστ).

Ανάλογα με τη σχέση των αποτελεσμάτων ενός διαγνωστικού τεστ και της πραγματικής κατάστασης του ατόμου που ελέγχεται, ορίζονται οι εξής έννοιες όσον αφορά στο αποτέλεσμα του τεστ:

- Αληθώς θετικό (true positive - TP): Ασθενής που αναγνωρίστηκε σωστά από το τεστ ως ασθενής
- Ψευδώς θετικό (false positive - FP): Υγιής που αναγνωρίστηκε λανθασμένα από το τεστ ως ασθενής
- Αληθώς αρνητικό (true negative - TN): Υγιής που αναγνωρίστηκε σωστά από το τεστ ως υγιής
- Ψευδώς αρνητικό (false negative - FN): Ασθενής που αναγνωρίστηκε λανθασμένα από το τεστ ως υγιής

Με βάση τις ανωτέρω έννοιες μπορεί να κατασκευαστεί ένας πίνακας ο οποίος αποτυπώνει την κατανομή των περιστατικών όπως αυτά ταξινομήθηκαν από το τεστ. Ο πίνακας αυτός ονομάζεται Πίνακας Σύγχυσης και παρουσιάζεται παρακάτω. Από τον Πίνακα Σύγχυσης εν συνεχεία υπολογίζονται τα διάφορα διαγνωστικά μέτρα απόδοσης προκειμένου στη μέτρηση της απόδοσης ενός τεστ, όπως παρουσιάζεται παρακάτω.

**Πίνακας Α.1** Πίνακας Σύγχυσης και αντίστοιχα σύνολα

		Αποτέλεσμα Διαγνωστικού Τεστ		Σύνολα
		Θετικό	Αρνητικό	
Πραγματική Κατάσταση	Ασθένεια	<b>TP</b> (Αληθώς Θετικό)	<b>FN</b> (Ψευδώς Αρνητικό)	<b>T<sub>D</sub></b> (Σύνολο Ασθενών)
	Απουσία Ασθένειας	<b>FP</b> (Ψευδώς Θετικό)	<b>TN</b> (Αληθώς Αρνητικό)	<b>T<sub>ND</sub></b> (Σύνολο Υγιών)
Σύνολα		<b>T<sub>TP</sub></b> (Σύνολο Test Positive)	<b>T<sub>TN</sub></b> (Σύνολο Test Negative)	<b>T</b> (Σύνολο)

### **Ακρίβεια (Accuracy)**

Το πιο απλό μέτρο για την έκφραση της απόδοσης ενός τεστ είναι η ακρίβεια. Το μέτρο αυτό είναι το συνολικό ποσοστό των ορθών αποτελεσμάτων του τεστ στο σύνολο του υπό μελέτη πληθυσμού, ήτοι  $(TP + TN) / T$ .

### **Ευαισθησία (Sensitivity)**

Εκφράζει την ικανότητα του τεστ να αναγνωρίζει σωστά τους ασθενείς. Μετρά το ποσοστό των αληθώς θετικών αποτελεσμάτων (TP) του τεστ στο σύνολο των πραγματικών θετικών αποτελεσμάτων (T<sub>D</sub>). Πρακτικώς αντικατοπτρίζει το ποσοστό των πραγματικών ασθενών που σωστά έχουν προσδιοριστεί από το τεστ ως ασθενείς.

Η ευαισθησία υπολογίζεται από τον Πίνακα Σύγχυσης με βάση την παρακάτω σχέση:

$$\text{Ευαισθησία} = \frac{TP}{TP + FN} = \frac{\text{πλήθος αληθώς θετικών}}{\text{πλήθος όλων όσων έχουν την ασθένεια}}$$

### **Ειδικότητα (Specificity)**

Εκφράζει την ικανότητα του τεστ να αναγνωρίζει σωστά εκείνους που δεν είναι ασθενείς. Μετρά το ποσοστό των αληθώς αρνητικών αποτελεσμάτων (TN) του τεστ στο σύνολο των πραγματικών αρνητικών αποτελεσμάτων (T<sub>ND</sub>). Πρακτικώς αντικατοπτρίζει το ποσοστό των πραγματικά υγιών που σωστά έχουν προσδιοριστεί από το τεστ ως υγιείς.

Η ειδικότητα υπολογίζεται από τον Πίνακα Σύγχυσης με βάση την παρακάτω σχέση:

$$\text{Ειδικότητα} = \frac{TN}{TN + FP} = \frac{\text{πλήθος αληθώς αρνητικών}}{\text{πλήθος όλων όσων δεν έχουν την ασθένεια}}$$

Μέσω των μέτρων της ειδικότητας και της ευαισθησίας μπορούν να προσδιοριστούν διάφορες άλλες ποσότητες σχετικές με την απόδοση, όπως:

- Ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων (False Positive Rate – FPR) =  $FP / (FP + TN) = 1 - \text{ειδικότητα}$
- Ποσοστό ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων (False Negative Rate – FNR) =  $FN / (TP + FN) = 1 - \text{ευαισθησία}$
- Ποσοστό αληθώς θετικών αποτελεσμάτων (True Positive Rate – TPR) = ευαισθησία
- Ποσοστό αληθώς αρνητικών αποτελεσμάτων (True Negative Rate – TNR) = ειδικότητα

### **Θετική Προγνωστική Αξία (Positive Predictive Value - PPV)**

Εκφράζει το ποσοστό των ατόμων που βρέθηκαν από το τεστ ως ασθενείς και έχουν στην πραγματικότητα την ασθένεια. Το συγκεκριμένο μέτρο απαντά στο ερώτημα «εάν για ένα άτομο το τεστ βγάλει θετικό αποτέλεσμα, ποια είναι η πιθανότητα να έχει πραγματικά την ασθένεια;». Δείχνει λοιπόν ουσιαστικά τον βαθμό εμπιστοσύνης που μπορούμε να έχουμε σε ένα θετικό αποτέλεσμα του τεστ. Η μαθηματική απόδοση του συγκεκριμένου μέτρου περιγράφεται από τη σχέση:

$$\text{Θετική Προγνωστική Αξία} = \frac{TP}{TP + FP} = \frac{\text{πλήθος αληθώς θετικών}}{\text{πλήθος θετικών αποτελεσμάτων του τεστ}}$$

### **Αρνητική Προγνωστική Αξία (Negative Predictive Value - NPV)**

Εκφράζει το ποσοστό των ατόμων που βρέθηκαν από το τεστ ως υγιείς και δεν έχουν στην πραγματικότητα την ασθένεια (είναι στην πραγματικότητα υγιείς). Το συγκεκριμένο μέτρο απαντά στο ερώτημα «εάν για ένα άτομο το τεστ βγάλει αρνητικό αποτέλεσμα, ποια η πιθανότητα να μην έχει την ασθένεια;». Δείχνει λοιπόν ουσιαστικά τον βαθμό εμπιστοσύνης που μπορούμε να έχουμε σε ένα αρνητικό αποτέλεσμα του τεστ. Η μαθηματική απόδοση του συγκεκριμένου μέτρου περιγράφεται από τη σχέση:

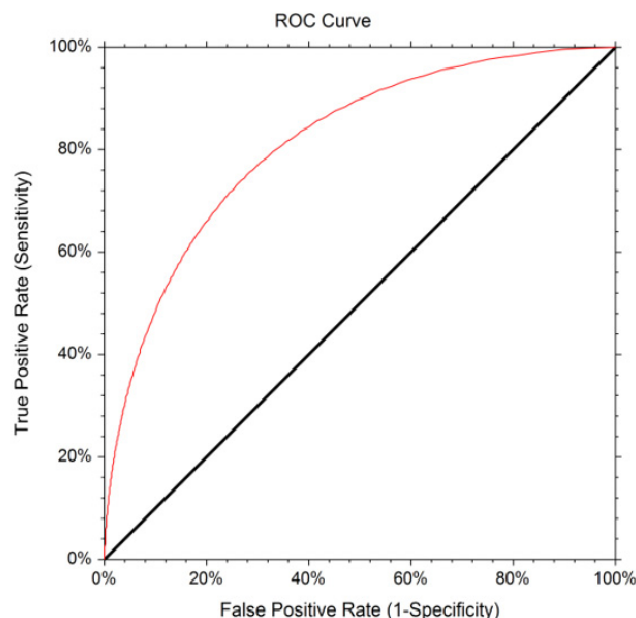
$$\text{Αρνητική Προγνωστική Αξία} = \frac{TN}{TN + FN} = \frac{\text{πλήθος αληθώς αρνητικών}}{\text{πλήθος αρνητικών αποτελεσμάτων}}$$

## Καμπύλη ROC

Μια καμπύλη ROC είναι μια δισδιάστατη γραφική αναπαράσταση της ευαισθησίας συναρτήσει του ποσοστού ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων ( $FPR=1-ειδικότητα$ ). Κάθε σημείο της καμπύλης ROC αναπαριστά ένα ζευγάρι {ευαισθησίας / (1-ειδικότητας)} που αντιστοιχεί σε ένα συγκεκριμένο σημείο διαχωρισμού. Η καμπύλη ROC αποτελεί σημαντικό εργαλείο για την αξιολόγηση ενός διαγνωστικού τεστ καθώς πρακτικώς αναπαριστά τη σχέση μεταξύ ευαισθησίας και ειδικότητας.

Η καμπύλη ROC ορίζεται στο μοναδιαίο τετράγωνο  $[0,1] \times [0,1]$  ξεκινώντας από το σημείο (0,0) και καταλήγοντας στο σημείο (1,1). Η καμπύλη αναπαριστά τη σχέση μεταξύ των αληθώς θετικών ποσοστών και ψευδώς θετικών ποσοστών του τεστ καθώς το διαχωριστικό όριο μεταβάλλεται. Η διαγώνιος  $y=x$  αναπαριστά τη διαδικασία τυχαίου αποτελέσματος.

Σημαντική ποσότητα στις καμπύλες ROC αποτελεί η περιοχή κάτω από την καμπύλη (Area under ROC Curve, AUC), της οποίας το εμβαδόν συνδέεται με την πιθανότητα η τιμή του τεστ για έναν ασθενή να είναι μεγαλύτερη από την τιμή του τεστ για ένα άτομο που δεν έχει την ασθένεια. Στην περίπτωση ενός τέλει διαγνωστικού τεστ ισχύει  $AUC=1$ , ενώ στην περίπτωση ενός μη πληροφοριακού τεστ ισχύει  $AUC=0.5$ . Άλλα χαρακτηριστικά μεγέθη της καμπύλης είναι η μέγιστη κάθετη απόσταση, δηλαδή η απόσταση της καμπύλης από τη διαγώνιο γραμμή (όσο μεγαλύτερη είναι η απόσταση αυτή, τόσο πιο πληροφοριακό είναι το διαγνωστικό τεστ), καθώς και το σημείο συμμετρίας στο οποίο ισχύει  $ευαισθησία=ειδικότητα$ .



Εικόνα Α.1 Παράδειγμα καμπύλης ROC

## Παράρτημα Β.

# Βασικά Μοντέλα Ταξινόμησης

Η ταξινόμηση προτύπων (pattern classification) αποτελεί αντικείμενο μελέτης για πολλούς επιστημονικούς τομείς, ενώ οι εφαρμογές της αφορούν στην τεχνητή νοημοσύνη και στην όραση υπολογιστών. Είναι ένα πρόβλημα μηχανικής μάθησης, δηλαδή ένα πρόβλημα που αφορά τη δημιουργία, την εκπαίδευση και τη βελτίωση ενός γνωστικού μοντέλου από ένα σύνολο δεδομένων. Η ταξινόμηση προτύπων συνίσταται στην εξαγωγή συμπεράσματος για ένα πρότυπο (δείγμα) που περιγράφεται από ένα σύνολο χαρακτηριστικών. Για παράδειγμα, πρόβλημα ταξινόμησης είναι η εξαγωγή συμπερασμάτων για την υγεία ενός ασθενούς όταν γνωρίζουμε διάφορα χαρακτηριστικά του (επιδημιολογικά χαρακτηριστικά, εξετάσεις κ.ά.).

Τα μοντέλα ταξινόμησης προτύπων χαρακτηρίζονται κυρίως από δύο παράγοντες: από τον τρόπο εκπαίδευσης τους και από τη νοημοσύνη που διαθέτουν. Όσον αφορά στην εκπαίδευση ταξινομητών, υπάρχουν δύο βασικές κατηγορίες: η μάθηση υπό επίβλεψη και η μάθηση χωρίς επίβλεψη. Μάθηση υπό επίβλεψη ονομάζεται η εκμάθηση ταξινομητών όταν το μοντέλο βασίζεται στην αποθηκευμένη γνώση που προέρχεται από ένα σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης, ενώ μάθηση χωρίς επίβλεψη ονομάζεται η ομαδοποίηση δεδομένων και η εξόρυξη συσχετίσεων μεταξύ αυτών όταν το μοντέλο λειτουργεί χωρίς καμία προϋπάρχουσα γνώση. Στην πράξη, στην πρώτη περίπτωση το μοντέλο εκπαιδεύεται με γνωστά δεδομένα (σύνολο εκπαίδευσης) και ζητείται από αυτό να εξάγει συμπεράσματα για νέα άγνωστα δεδομένα, ενώ στη δεύτερη περίπτωση ζητείται από αυτό να εξάγει συμπεράσματα για δεδομένα για τα οποία δεν υπάρχει διαθέσιμη καμία πρότερη γνώση. Στην παρούσα διατριβή ασχολούμαστε μόνο με προβλήματα επιβλεπόμενης μάθησης.

Η νοημοσύνη των μοντέλων ταξινόμησης αφορά στις μεθόδους και στους αλγορίθμους που αυτά χρησιμοποιούν τόσο για να εκπαιδευτούν όσο και για να εξάγουν συμπεράσματα. Οι σημαντικότερες τεχνικές ταξινόμησης προτύπων βασίζονται σε στατιστικές μεθόδους, πιθανοτικές μεθόδους, στα δέντρα απόφασης και στα τεχνητά νευρωνικά δίκτυα.

## B.1 Ταξινομητής $k$ Κοντινών Γειτόνων

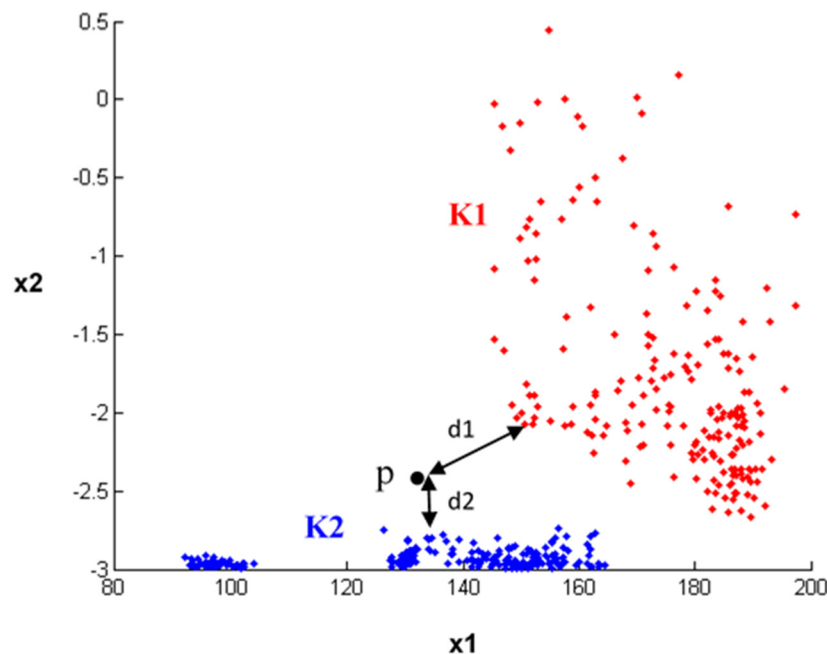
Στη στατιστική προσέγγιση, κάθε δείγμα (πρότυπο) περιγράφεται από ένα διάνυσμα  $n$  χαρακτηριστικών και θεωρείται ότι αποτελεί σημείο ενός  $n$ -διάστατου χώρου (χώρος χαρακτηριστικών). Το κάθε δείγμα προς ταξινόμηση αντιστοιχίζεται σε μία από τις κατηγορίες του προβλήματος με βάση τη στατιστική ομοιότητα των χαρακτηριστικών του ως προς τα χαρακτηριστικά γνωστών δειγμάτων.

Η ταξινόμηση  $k$  κοντινών γειτόνων ( $k$  nearest neighbor ή  $k$ -NN) είναι μια στατιστική μέθοδος μάθησης υπό επίβλεψη, δηλαδή είναι γνωστές οι κατηγορίες για ένα πλήθος δειγμάτων (δείγματα εκπαίδευσης). Ο αλγόριθμος της μεθόδου ταξινομεί ένα νέο άγνωστο δείγμα σε εκείνη την κατηγορία (κλάση) από την οποία απέχει λιγότερο, με βάση μία απόσταση. Η βασική ιδέα της μεθόδου είναι η ταξινόμηση του άγνωστου δείγματος με βάση την κατηγορία των πλησιέστερων (γειτονικών) δειγμάτων εκπαίδευσης στον  $n$ -διάστατο χώρο χαρακτηριστικών (Theodoridis & Koutroumbas, 2009, Chapters 2, 4). Ο ταξινομητής  $k$  κοντινών γειτόνων είναι ιδιαίτερα απλός καθώς βασίζεται αποκλειστικά και μόνο στην απόσταση του προς ταξινόμηση δείγματος από τα γνωστά δείγματα (δείγματα εκπαίδευσης) στο χώρο χαρακτηριστικών, και για τον λόγο αυτό θεωρείται ένα από τα πιο απλά μοντέλα ταξινόμησης. Είναι ιδιαίτερα δημοφιλής για διάφορους λόγους: είναι απλός, δεν χρειάζεται διαδικασία μάθησης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ακόμα και όταν το πλήθος των διαθέσιμων δειγμάτων εκπαίδευσης είναι πολύ μικρό, αποδίδει πολύ καλά σε χαμηλές διαστάσεις ακόμα και για πολύπλοκες επιφάνειες απόφασης, και έχει ως μοναδική παράμετρο την τιμή  $k$  που αντιστοιχεί στο πλήθος των κοντινών γειτόνων που ελέγχονται. Από την άλλη διαθέτει ορισμένα σημαντικά μειονεκτήματα, όπως: α) η διαδικασία ταξινόμησης είναι ιδιαίτερα αργή καθώς πρέπει να υπολογιστούν όλες οι αποστάσεις μεταξύ του προς ταξινόμηση δείγματος και των γνωστών δειγμάτων (και για τον λόγο αυτό είναι απαγορευτική η χρήση του σε μεγάλες βάσεις δεδομένων), και β) η αποτελεσματικότητά του μειώνεται αρκετά καθώς αυξάνουν οι διαστάσεις του προβλήματος.

Για να γίνει κατανοητός ο αλγόριθμος, παρουσιάζεται αρχικά η απλή εκδοχή του, δηλαδή η περίπτωση  $k=1$ . Η περίπτωση αυτή ονομάζεται ταξινόμηση (ενός) κοντινότερου γείτονα. Ο αλγόριθμος κοντινότερου γείτονα υπολογίζει στο χώρο χαρακτηριστικών τις αποστάσεις μεταξύ του προς ταξινόμηση δείγματος με όλα τα γνωστά δείγματα και για κάθε κατηγορία κρατά τη μικρότερη. Το δείγμα τελικά ταξινομείται στην κατηγορία με τη μικρότερη απόσταση, καθώς θεωρείται ότι ανήκει σε αυτή μιας και βρίσκεται πιο κοντά σε δείγμα αυτής. Για τη μέτρηση της απόστασης μεταξύ του άγνωστου δείγματος και των γνωστών δειγμάτων μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφορες αποστάσεις, όπως η Ευκλείδεια, η τετραγωνική, η απόσταση Hamming, η Mahalanobis απόσταση, και άλλες (Theodoridis & Koutroumbas, 2009, Chapter 2).



Στην Εικόνα Β.1 απεικονίζεται ένα παράδειγμα ταξινόμησης ενός άγνωστου δείγματος  $p$  με τη μέθοδο του κοντινότερου γείτονα. Κάθε δείγμα χαρτογραφείται στον χώρο χαρακτηριστικών με βάση τις τιμές των χαρακτηριστικών τους (scatter διάγραμμα). Για λόγους ευκολίας, στην παρακάτω εικόνα απεικονίζεται ένας δυσδιάστατος χώρος χαρακτηριστικών, δηλαδή απεικονίζονται μόνο 2 χαρακτηριστικά (το  $x_1$  και το  $x_2$ ). Με βάση τις τιμές των δύο αυτών χαρακτηριστικών του, κάθε γνωστό δείγμα (σύνολο εκπαίδευσης) χαρτογραφείται πάνω στο scatter διάγραμμα. Στο συγκεκριμένο παράδειγμα, με κόκκινο απεικονίζονται τα δείγματα της κατηγορίας  $K_1$  και με μπλε τα δείγματα της κατηγορίας  $K_2$ . Το νέο άγνωστο δείγμα  $p$  απεικονίζεται και αυτό στον χώρο χαρακτηριστικών βάσει των τιμών των χαρακτηριστικών του. Εν συνεχεία υπολογίζονται οι αποστάσεις μεταξύ του δείγματος  $p$  και όλων των γνωστών δειγμάτων κάθε κατηγορίας και κρατούνται για κάθε κατηγορία οι μικρότερες αποστάσεις. Για την κατηγορία  $K_1$  αυτή είναι η  $d_1$  και αντίστοιχα για την κατηγορία  $K_2$  είναι η  $d_2$ . Το άγνωστο δείγμα  $p$  τελικώς ταξινομείται στην κατηγορία με τη μικρότερη απόσταση, δηλαδή στην κατηγορία  $K_2$  καθώς  $d_2 < d_1$ . Για το συγκεκριμένο παράδειγμα, για τον υπολογισμό της απόστασης χρησιμοποιείται η Ευκλείδεια απόσταση.



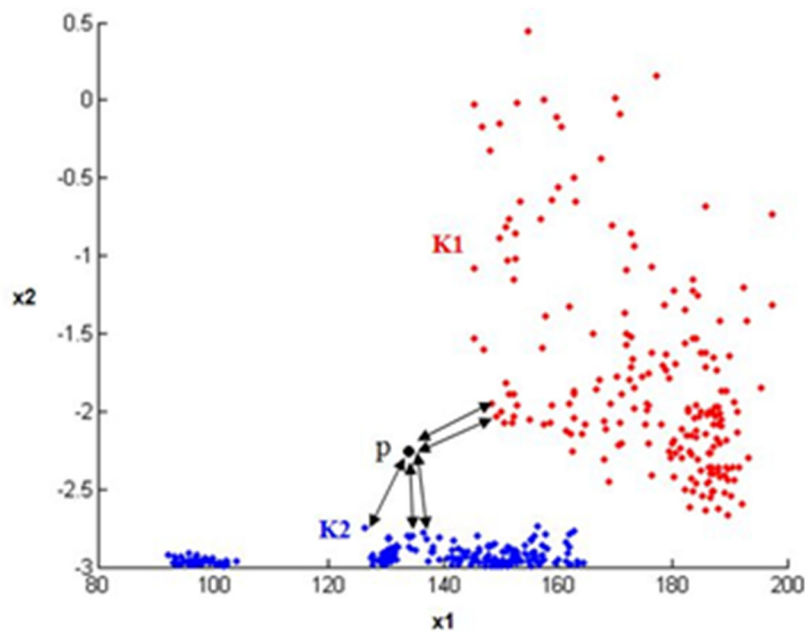
**Εικόνα Β.1** Ταξινόμηση κοντινότερου γείτονα. Το άγνωστο δείγμα  $p$  ταξινομείται στην κατηγορία  $K_2$  διότι  $d_2 < d_1$ .

Στην πράξη το πρόβλημα δεν είναι τόσο απλό, καθώς οι κατηγορίες μπορεί να μην είναι ξεκάθαρα διαχωρίσιμες. Σε πολλές περιπτώσεις ένα δείγμα μπορεί να ανήκει σε μια κατηγορία αλλά να βρίσκεται πλησιέστερα σε ένα δείγμα άλλης κατηγορίας. Προκειμένου να αποφευχθεί το πρόβλημα αυτό, λαμβάνονται υπόψη για την ταξινόμηση περισσότερα του ενός κοντινά δείγματα, έτσι ώστε η επίδραση οποιουδήποτε διαφορούμενου προτύπου να

εξομαλυνθεί. Αυτός ο τρόπος ταξινόμησης ονομάζεται ταξινόμηση  $k$  κοντινών γειτόνων ( $k$  nearest neighbor ή  $k$ -NN), όπου  $k$  το πλήθος των γειτονικών προτύπων τα οποία λαμβάνονται υπόψη για την ταξινόμηση του άγνωστου δείγματος.

Αρχικά υπολογίζονται οι αποστάσεις του άγνωστου δείγματος από όλα τα γνωστά δείγματα (σύνολο εκπαίδευσης) και κρατούνται τα  $k$  κοντινότερα δείγματα ( $k$  κοντινοί γείτονες). Εν συνεχεία, μέσω μιας διαδικασίας ψηφοφορίας ο αλγόριθμος ταξινομεί το άγνωστο δείγμα στην κατηγορία στην οποία ανήκουν οι περισσότεροι εκ των  $k$  κοντινών γειτόνων. Για την αποφυγή ισοψηφίας, επιλέγεται μονό πλήθος  $k$  κοντινών γειτόνων.

Στην Εικόνα Β.2 παρουσιάζεται η ταξινόμηση του άγνωστου δείγματος  $p$  με τη μέθοδο των  $k$  κοντινών γειτόνων, για  $k=5$ . Όπως και στο προηγούμενο παράδειγμα, έτσι και εδώ, αρχικά υπολογίζονται οι αποστάσεις στο χώρο χαρακτηριστικών μεταξύ του δείγματος  $p$  και όλων των γνωστών δειγμάτων (χρησιμοποιείται η Ευκλείδεια απόσταση στην προκειμένη περίπτωση). Εν συνεχεία κρατούνται οι  $k=5$  μικρότερες αποστάσεις, κάθε μια εκ των οποίων αντιστοιχεί σε ένα γειτονικό πρότυπο (κοντινοί γείτονες). Από τους 5 κοντινούς γείτονες, οι 3 ανήκουν στην κατηγορία  $K2$  ενώ οι 2 στην κατηγορία  $K1$ . Ως εκ τούτου, το δείγμα ταξινομείται στην κατηγορία με τους περισσότερους εκ των  $k$  κοντινών γειτόνων, δηλαδή στην κατηγορία  $K2$ .



**Εικόνα Β.2** Ταξινόμηση με  $k=5$  κοντινούς γείτονες. Οι 3 κοντινότεροι γείτονες ανήκουν στην κατηγορία  $K2$ , επομένως το δείγμα  $p$  ταξινομείται σε αυτήν.

## B.2 Μπεϋζιανή Ταξινόμηση και ο Αφελής Μπεϋζιανός Ταξινομητής

Η πιθανοτική προσέγγιση του προβλήματος της ταξινόμησης βασίζεται στην πιθανοτική μοντελοποίηση των σχέσεων μεταξύ των χαρακτηριστικών και της μεταβλητής στόχου που αντιπροσωπεύει τις κλάσεις του προβλήματος. Για την ταξινόμηση ενός άγνωστου δείγματος, ένας Μπεϋζιανός ταξινομητής προβαίνει στην εκτίμηση των εκ των υστέρων πιθανοτήτων των κλάσεων του προβλήματος δοθέντος των τιμών των χαρακτηριστικών του προς ταξινόμηση δείγματος. Εν συνεχεία, ο αλγόριθμος ταξινομεί το δείγμα στην κλάση με τη μεγαλύτερη εκ των υστέρων πιθανότητα, δηλαδή στην κλάση που εμφανίζει τη μεγαλύτερη πιθανότητα να ανήκει το δείγμα (Theodoridis & Koutroumbas, 2009, Chapter 2).

Για ένα πρόβλημα ταξινόμησης  $M$  κλάσεων,  $\omega_1, \omega_2, \dots, \omega_M$ , και ένα άγνωστο δείγμα με διάνυσμα χαρακτηριστικών  $\mathbf{x}$ , ορίζονται  $M$  δεσμευμένες πιθανότητες ως προς τις κλάσεις  $P(\omega_i|\mathbf{x}), i = 1, 2, \dots, M$ . Η πιθανότητα  $P(\omega_i|\mathbf{x})$  είναι η δεσμευμένη πιθανότητα της κλάσης  $\omega_i$  δεδομένου του διανύσματος  $\mathbf{x}$ , αναπαριστά δηλαδή την πιθανότητα το άγνωστο δείγμα να ανήκει στην κλάση  $\omega_i$ . Οι δεσμευμένες πιθανότητες αυτές είναι γνωστές ως εκ των υστέρων πιθανότητες των κλάσεων  $\omega_i$  και μπορούν να υπολογιστούν με βάση το θεώρημα του Bayes:

$$P(\omega_i|\mathbf{x}) = \frac{p(\mathbf{x}|\omega_i)P(\omega_i)}{p(\mathbf{x})} \quad (\text{B.1})$$

όπου  $p(\mathbf{x}|\omega_i)$  είναι η δεσμευμένη συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας του διανύσματος  $\mathbf{x}$  δεδομένου της κλάσης  $\omega_i$ ,  $P(\omega_i)$  είναι η εκ των προτέρων πιθανότητα της κλάσης  $\omega_i$ , και  $p(\mathbf{x})$  είναι η περιθώρια συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας του διανύσματος  $\mathbf{x}$ . Η συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας  $p(\mathbf{x}|\omega_i)$  είναι γνωστή και ως συνάρτηση πιθανοφάνειας (likelihood function) των  $\omega_i$  ως προς  $\mathbf{x}$ . Στα ανωτέρω έχει γίνει η υπόθεση ότι τα χαρακτηριστικά μπορούν να πάρουν οποιαδήποτε τιμή στον  $l$ -διάστατο διανυσματικό χώρο χαρακτηριστικών. Αν τα χαρακτηριστικά παίρνουν διακριτές τιμές, τότε οι συναρτήσεις  $p(\mathbf{x}|\omega_i)$  και  $p(\mathbf{x})$  αντιπροσωπεύουν πιθανότητες και σημειώνονται ως  $P(\mathbf{x}|\omega_i)$  και  $P(\mathbf{x})$  αντίστοιχα.

Για την ταξινόμηση ενός άγνωστου δείγματος με διάνυσμα χαρακτηριστικών  $\mathbf{x}$  ο Μπεϋζιανός ταξινομητής προβαίνει στην εκτίμηση των εκ των υστέρων πιθανοτήτων  $P(\omega_i|\mathbf{x})$  και κατατάσσει το δείγμα στην κλάση που εμφανίζει τη μεγαλύτερη πιθανότητα να ανήκει το δείγμα σε αυτήν. Επομένως, για να πραγματοποιηθεί η ταξινόμηση αρκεί να υπολογισθούν οι απαιτούμενες πιθανότητες για την εκτίμηση των εκ των υστέρων πιθανοτήτων των κλάσεων.

Οι εκ των προτέρων πιθανότητες των κλάσεων  $P(\omega_i)$ ,  $i = 1, 2, \dots, M$ , μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα εκπαίδευσης. Θεωρώντας ένα πρόβλημα ταξινόμησης με δυο κλάσεις, έστω  $\omega_1$  και  $\omega_2$ , αν  $N$  είναι ο συνολικός αριθμός των δειγμάτων εκπαίδευσης και  $N_1, N_2$  από αυτά ανήκουν στις κλάσεις  $\omega_1, \omega_2$  αντίστοιχα, τότε  $P(\omega_1) \approx N_1/N$  και  $P(\omega_2) \approx N_2/N$ . Οι δεσμευμένες συναρτήσεις πυκνότητας πιθανότητας  $p(\mathbf{x}|\omega_i)$ ,  $i = 1, 2, \dots, M$ , περιγράφουν την κατανομή των χαρακτηριστικών σε κάθε μια από τις κλάσεις και μπορούν και αυτές να υπολογιστούν από τα διαθέσιμα δεδομένα. Τέλος, η συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας  $p(\mathbf{x})$  υπολογίζεται από τις δύο προηγούμενες ποσότητες σύμφωνα με τον τύπο:

$$p(\mathbf{x}) = \sum_{i=1}^M p(\mathbf{x}|\omega_i)P(\omega_i) \quad (\text{B.2})$$

Με βάση τα ανωτέρω, στην περίπτωση ενός προβλήματος ταξινόμησης δύο κλάσεων, έστω  $\omega_1$  και  $\omega_2$ , ο κανόνας ταξινόμησης του Bayes μπορεί να εκφραστεί ως εξής:

$$\begin{aligned} \text{Αν } P(\omega_1|\mathbf{x}) > P(\omega_2|\mathbf{x}), \text{ το } \mathbf{x} \text{ ταξινομείται στην } \omega_1 \\ \text{Αν } P(\omega_1|\mathbf{x}) < P(\omega_2|\mathbf{x}), \text{ το } \mathbf{x} \text{ ταξινομείται στην } \omega_2 \end{aligned}$$

Με βάση τον ανωτέρω κανόνα ταξινόμησης και το θεώρημα του Bayes, η απόφαση ταξινόμησης μπορεί να εκφραστεί σύμφωνα με τις ανισότητες:

$$p(\mathbf{x}|\omega_1)P(\omega_1) \geq p(\mathbf{x}|\omega_2)P(\omega_2) \quad (\text{B.3})$$

Η ποσότητα  $p(\mathbf{x})$  δεν παίζει κανένα ρόλο στην απόφαση ταξινόμησης διότι είναι η ίδια για όλες τις κλάσεις. Επομένως, το πρόβλημα ανάγεται στην εκτίμηση των  $P(\omega_i)$  και  $p(\mathbf{x}|\omega_i)$ . Αν και όπως αναφέρθηκε ανωτέρω οι εκ των προτέρων πιθανότητες των κλάσεων μπορούν εύκολα να υπολογισθούν από τα δεδομένα εκπαίδευσης, οι συναρτήσεις πυκνότητας πιθανότητας  $p(\mathbf{x}|\omega_i)$ , οι οποίες εκφράζουν την κατανομή των χαρακτηριστικών στις κλάσεις, δεν είναι εύκολο να εκτιμηθούν. Πρέπει είτε να γνωρίζουμε την κατανομή των χαρακτηριστικών, είτε να θεωρήσουμε ότι τα χαρακτηριστικά ακολουθούν μια γνωστή κατανομή, είτε να εκτιμήσουμε την κατανομή τους από τα δεδομένα. Όσον αφορά στην τελευταία περίπτωση, υπάρχουν διαθέσιμες διάφορες τεχνικές για την εκτίμηση των συναρτήσεων πυκνότητας πιθανότητας από τα δεδομένα εκπαίδευσης (Theodoridis & Koutroumbas, 2009, Chapter 2). Ωστόσο, προκειμένου να προκύψουν ακριβείς εκτιμήσεις των συναρτήσεων πυκνότητας πιθανότητας πρέπει το πλήθος των δειγμάτων εκπαίδευσης να είναι αρκετά μεγάλο. Η ανάγκη για επιπλέον δεδομένα εκπαίδευσης αυξάνει εκθετικά σε σχέση με τη διάσταση  $l$  του χώρου των χαρακτηριστικών. Αν από  $N$  δείγματα εκπαίδευσης μπορεί να προκύψει ακριβής εκτίμηση της κατανομής ενός χαρακτηριστικού (για διανυσματικό χώρο μιας διάστασης), θα χρειαστούν  $N^l$  δείγματα εκπαίδευσης για ένα διανυσματικό χώρο  $l$  διαστάσεων. Επομένως, στην περίπτωση μεγάλων διαστάσεων του

χώρου χαρακτηριστικών (μεγάλων τιμών του  $l$ ) δεν μπορούμε να προβούμε στην εκτίμηση της συνάρτησης πυκνότητας πιθανότητας με μεγάλη ακρίβεια αφού είναι πολύ δύσκολο να συγκεντρωθεί ένας πολύ μεγάλος αριθμός δεδομένων εκπαίδευσης.

Προκειμένου να ξεπεραστεί το ανωτέρω πρόβλημα, μπορούμε να προβούμε στην εκτίμηση των συναρτήσεων πυκνότητας πιθανότητας θεωρώντας ότι τα χαρακτηριστικά είναι μεταξύ τους ανεξάρτητα. Με δεδομένη την υπόθεση αυτή, η εκτίμηση της συνάρτησης πυκνότητας πιθανότητας είναι πιο απλή και ανάγεται στην παραγοντοποίηση των συναρτήσεων πυκνότητας πιθανότητας κάθε χαρακτηριστικού ξεχωριστά:

$$p(x|\omega_i) = \prod_{j=1}^l p(x_j|\omega_i), \quad i = 1, 2, \dots, M \quad (\text{B.4})$$

Επομένως το πρόβλημα ανάγεται στον υπολογισμό  $l$  συναρτήσεων πυκνότητας πιθανότητας μίας διάστασης. Στην περίπτωση αυτή χρειάζονται  $lN$  δείγματα εκπαίδευσης και όχι  $N^l$ .

Ο Μπεϋζιανός ταξινομητής ο οποίος λειτουργεί βάσει του ανωτέρου πλαισίου, δηλαδή λειτουργεί θεωρώντας ότι όλα τα χαρακτηριστικά είναι υπό συνθήκη ανεξάρτητα μεταξύ τους, ονομάζεται αφελής (naïve). Ο αφελής Μπεϋζιανός ταξινομητής (Naïve Bayes - NB) αποτελεί τον πιο απλό πιθανοτικό ταξινομητή. Παρά την αφελή σχεδίαση και τις υπεραπλουστευμένες υποθέσεις ανεξαρτησίας των χαρακτηριστικών, έχει αποδειχθεί ότι αποδίδει ιδιαίτερα καλά σε πολλά πραγματικά περίπλοκα προβλήματα ταξινόμησης, ενώ ταυτόχρονα είναι εύρωστος σε παραβιάσεις της υπόθεσης της ανεξαρτησίας των χαρακτηριστικών (Theodoridis & Koutroumbas, 2009, Chapter 2). Ο H. Zhang (2004) έδειξε πως υπάρχουν βάσιμοι θεωρητικοί λόγοι για την απίθανη αποτελεσματικότητα που επιδεικνύει.

Ο αφελής Μπεϋζιανός ταξινομητής παρουσιάζει πολλά πλεονεκτήματα έναντι άλλων μοντέλων ταξινόμησης, με το πιο βασικό την απλότητα του στην κατασκευή και τη χρήση του. Καταρχήν, αποτελεί έναν από τους λίγους μη-παραμετρικούς ταξινομητές με την έννοια ότι δεν διαθέτει παραμέτρους που πρέπει να επιλεγούν από τον χρήστη κατά τη κατασκευή του. Ως εκ τούτου δεν απαιτεί κάποιο ξεχωριστό σύνολο δεδομένων (σύνολο επικύρωσης) για την εύρεση των βέλτιστων τιμών των παραμέτρων του, όπως απαιτούν τα περισσότερα μοντέλα ταξινόμησης. Η ιδιότητα του αυτή είναι πολύ σημαντική σε προβλήματα όπου η επιλογή των παραμέτρων των ταξινομητών είναι δύσκολη ή περίπλοκη, όπως παραδείγματος χάριν σε προβλήματα με λίγα δεδομένα εκπαίδευσης όπου δεν υπάρχει η δυνατότητα δημιουργίας ξεχωριστού συνόλου επικύρωσης. Πρακτικώς, ο αφελής Μπεϋζιανός ταξινομητής λειτουργεί ευθέως και δεν απαιτεί ειδική σχεδίαση για να κατασκευαστεί αρκεί μόνο η εκπαίδευση του με τα δεδομένα εκπαίδευσης, διαδικασία κατά την οποία εκτιμώνται οι κατανομές των χαρακτηριστικών και οι εκ των προτέρων πιθανότητες των κλάσεων. Από τη στιγμή που υπολογισθούν οι ποσότητες αυτές, ο ταξινομητής μπορεί να προβεί στην ταξινόμηση οποιουδήποτε άγνωστου δείγματος

εφαρμόζοντας απλά το θεώρημα του Bayes. Επιπλέον, εκπαιδεύεται πιο γρήγορα από ότι οι περισσότεροι αλγόριθμοι ταξινόμησης: για την εκπαίδευση του είναι αρκετό ένα μόνο πέρασμα των δεδομένων εκπαίδευσης (γραμμική πολυπλοκότητα  $O(N)$ , όπου  $N$  το πλήθος των δειγμάτων εκπαίδευσης). Άλλα σημαντικά πλεονεκτήματα είναι η ανθεκτικότητα που παρουσιάζει απέναντι στο θόρυβο (επειδή ακολουθεί πιθανοτική προσέγγιση) και η δυνατότητα του να χρησιμοποιηθεί σε προβλήματα με ελλιπή δεδομένα (όπου απλά παραλείπονται οι ελλιπείς τιμές στον υπολογισμό των κατανομών).

Η απλότητα του σε συνδυασμό με την αποτελεσματικότητα του έχουν καταστήσει τον αφελή Μπεϋζιανό ταξινομητή ένα από τα βασικά μοντέλα ταξινόμησης. Ειδικά σε προβλήματα με αποκλειστικά κατηγορικά δεδομένα στα οποία αποδίδει ιδιαίτερα καλά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένα βασικό μοντέλο για τη σύγκριση διαφόρων ταξινομητών μεταξύ τους.

### **Πολυωνυμική Πολυμεταβλητή Naïve Bayes Ταξινόμηση**

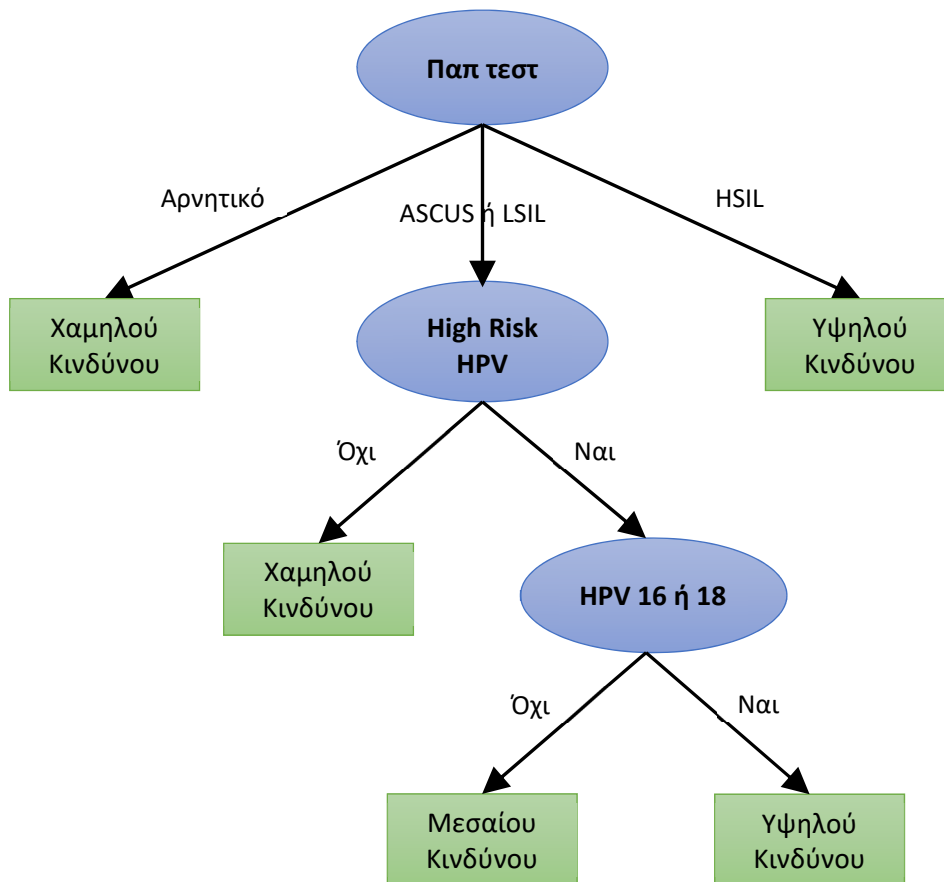
Για τον υπολογισμό των κατανομών των χαρακτηριστικών, η μέθοδος βασίζεται σε ορισμένες γνωστές κατανομές. Ανάλογα με το πρόβλημα και το είδος των δεδομένων επιλέγεται διαφορετική κατανομή. Για διακριτά χαρακτηριστικά οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες κατανομές είναι η πολυωνυμική κατανομή και η κατανομή Bernoulli. Για κατηγορικά χαρακτηριστικά, η πιο κατάλληλη κατανομή είναι η πολυμεταβλητή πολυωνυμική κατανομή (multivariate multinomial distribution). Στην παρούσα διατριβή, το πρόβλημα που αντιμετωπίζεται είναι ένα πρόβλημα ταξινόμησης με αποκλειστικά κατηγορικά χαρακτηριστικά, για τον λόγο αυτό οι αφελείς Μπεϋζιανοί ταξινομητές που κατασκευάστηκαν βασίζονται στο σύνολο τους στην πολυμεταβλητή πολυωνυμική κατανομή. Επομένως, όπου στην παρούσα διατριβή αναφέρεται η ταξινόμηση NB, αυτή πρακτικώς ανταποκρίνεται στην πολυωνυμική πολυμεταβλητή Naïve Bayes ταξινόμηση (multivariate multinomial naïve Bayes classification) (Bountris *et al.*, 2016).

Για τον υπολογισμό των κατανομών των χαρακτηριστικών με χρήση της πολυμεταβλητής πολυωνυμικής κατανομής, η μέθοδος αρχικά καταγράφει τα διακριτά κατηγορικά επίπεδα  $L_k^i$  κάθε χαρακτηριστικού  $F_i$ . Κάθε συνδυασμός χαρακτηριστικού-κλάσης ( $F_i - C_j$ ) αντιστοιχεί σε μια ξεχωριστή, ανεξάρτητη, πολυωνυμική τυχαία μεταβλητή. Για κάθε συνδυασμό χαρακτηριστικού-κλάσης ξεχωριστά, η μέθοδος μετρά το πλήθος των δειγμάτων του συνόλου εκπαίδευσης κάθε κατηγορικού επιπέδου και υπολογίζει για όλα τα επίπεδα του χαρακτηριστικού την πιθανότητα το χαρακτηριστικό  $F_i$  στην κλάση  $C_j$  να έχει επίπεδο  $L_k^i$ . Με τον τρόπο αυτό, δημιουργείται ένα ξεχωριστό σύνολο πιθανοτήτων για το σύνολο των επιπέδων ενός χαρακτηριστικού για κάθε συνδυασμό χαρακτηριστικού/κλάσης. Τελικώς, οι ξεχωριστές πολυωνυμικές τυχαίες μεταβλητές σχηματίζουν στο σύνολο τους μια πολυμεταβλητή πολυωνυμική τυχαία μεταβλητή (Bountris *et al.*, 2016).

### B.3 Δέντρα Απόφασης

Τα δέντρα απόφασης (Duda, Hart, & Stork, 2001, Chapter 8; T. M. Mitchell, 1997, Chapter 3) αποτελούν μια απλή αλλά πολύ σημαντική τεχνική ταξινόμησης. Τα δέντρα απόφασης είναι δεντρικές δομές οι οποίες αντιπροσωπεύουν μια σειρά από κανόνες τύπου IF-THEN. Οι κανόνες αυτοί δημιουργούνται με βάση τα χαρακτηριστικά των προτύπων και τις κλάσεις του προβλήματος. Προκειμένου ένα δέντρο απόφασης να ταξινομήσει ένα άγνωστο δείγμα προβαίνει σε μια σειρά από ερωτήματα τα οποία ελέγχουν τις τιμές των χαρακτηριστικών του δείγματος. Τα ερωτήματα αυτά και οι πιθανές απαντήσεις τους απεικονίζονται με τη μορφή ενός δένδρου.

Ένα δένδρο απόφασης αποτελείται από κόμβους, ακμές και φύλλα. Κάθε κόμβος αντιστοιχεί σε ένα χαρακτηριστικό, ενώ κάθε ακμή που εξέρχεται από τον κόμβο αυτό αντιστοιχεί σε μια πιθανή τιμή του χαρακτηριστικού. Σε κάθε τελικό κόμβο, που καλείται και φύλλο, αντιστοιχεί μια κλάση. Ένα παράδειγμα ενός δένδρου απόφασης απεικονίζεται στην παρακάτω εικόνα όπου ένα περιστατικό ταξινομείται σε χαμηλού, μεσαίου ή υψηλού κινδύνου με βάση τα χαρακτηριστικά του. Οι κόμβοι απεικονίζουν τα διαθέσιμα χαρακτηριστικά (Παπ τεστ, HR-HPV DNA, και HPV 16/18), οι ακμές απεικονίζουν τα πιθανά αποτελέσματα των χαρακτηριστικών, και τα φύλλα (τελικοί κόμβοι) απεικονίζουν το αποτέλεσμα της ταξινόμησης (κλάση) για κάθε πιθανή διαδρομή (μονοπάτι).



Εικόνα B.3 Παράδειγμα δένδρου απόφασης

Ένα δέντρο απόφασης λαμβάνει ως είσοδο ένα αντικείμενο που περιγράφεται από ένα σύνολο χαρακτηριστικών και επιστρέφει για αυτό μια απόφαση, την προβλεπόμενη τιμή εξόδου για την είσοδο. Τα δέντρα αποφάσεων εξάγουν τις αποφάσεις τους εκτελώντας μια ακολουθία ελέγχων (ερωτήματα). Κάθε εσωτερικός κόμβος στο δέντρο αντιστοιχεί σε έναν έλεγχο τιμής για ένα από τα χαρακτηριστικά, ενώ οι διακλαδώσεις από κάθε κόμβο λαμβάνουν ως ετικέτα τις δυνατές τιμές του χαρακτηριστικού αυτού. Κάθε κόμβος-φύλλο στο δέντρο προσδιορίζει την τιμή που θα επιστραφεί ως έξοδος όταν η προσπέλαση φτάσει μέχρι το συγκεκριμένο φύλλο. Τα δείγματα κατατάσσονται σε κατηγορίες ξεκινώντας από τον κόμβο-ρίζα και καταλήγοντας σε κάποιο κόμβο-φύλλο. Υπάρχει ένα μοναδικό μονοπάτι που οδηγεί από τη ρίζα σε κάθε φύλλο. Το μονοπάτι αυτό είναι μία έκφραση του κανόνα που χρησιμοποιείται για να ταξινομηθούν νέα δείγματα.

Τα χαρακτηριστικά εισόδου μπορεί να είναι διακριτά ή συνεχή. Τα δέντρα απόφασης τα οποία χρησιμοποιούνται στη μηχανική μάθηση διακρίνονται σε δυο κατηγορίες ανάλογα με το είδος της εξόδου:

- Δέντρα ταξινόμησης, όπου η έξοδος (φύλλα) αντιστοιχεί σε μια από τις κατηγορίες (κλάσεις) του προβλήματος ταξινόμησης,
- Δέντρα παλινδρόμησης, όπου η έξοδος έχει συνεχή τιμή.

Όπως φαίνεται και από την παραπάνω εικόνα, ο κορμός ενός δέντρου (εσωτερικοί κόμβοι) βασίζεται στα διαθέσιμα χαρακτηριστικά. Για την κατασκευή ενός δέντρου ελέγχονται τα διαθέσιμα χαρακτηριστικά και τοποθετούνται στο δέντρο (ορίζονται ως κόμβοι) ανάλογα με την αποδοτικότητα που παρουσιάζει κάθε ένα από αυτά στον διαχωρισμό των δεδομένων με βάση τις κλάσεις. Αυτή η διαδικασία γίνεται σταδιακά και λαμβάνει χώρα χρησιμοποιώντας τα διαθέσιμα δεδομένα εκπαίδευσης (σύνολο εκπαίδευσης). Για τον λόγο αυτό με τον όρο εκπαίδευση ενός δέντρου απόφασης εννοούμε τη σταδιακή διαδικασία κατασκευής του χρησιμοποιώντας τα δεδομένα εκπαίδευσης. Αρχικά επιλέγεται ως κόμβος-ρίζα το χαρακτηριστικό το οποίο διαχωρίζει με τον πιο αποδοτικό τρόπο τα δεδομένα εκπαίδευσης σε σχέση με τις κλάσεις του προβλήματος. Ανάλογα με τις πιθανές τιμές του κόμβου-ρίζα δημιουργούνται διάφορα υποσύνολα δεδομένων (διαμέριση του συνόλου εκπαίδευσης), κάθε ένα από τα οποία αντιστοιχεί σε μια τιμή του κόμβου-ρίζα. Για κάθε ακμή του κόμβου-ρίζα, δηλαδή για κάθε υποσύνολο που έχει δημιουργηθεί, ελέγχονται τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά και επιλέγεται ως επόμενος κόμβος το χαρακτηριστικό το οποίο διαχωρίζει βέλτιστα τα δεδομένα του υποσυνόλου. Από τη στιγμή που δημιουργηθεί ένας εσωτερικός κόμβος, ακολουθείται για αυτόν η ίδια διαδικασία που περιεγράφηκε ανωτέρω, δηλαδή τα δεδομένα του υποσυνόλου που αντιστοιχούν σε αυτόν διασπώνται σε μικρότερα υποσύνολα, ανάλογα με τις τιμές που λαμβάνει ο κόμβος, και ελέγχονται τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά ως πιθανοί επόμενοι κόμβοι. Η ίδια διαδικασία επαναλαμβάνεται για κάθε διαμέριση των δεδομένων, δημιουργώντας με αυτόν τον τρόπο κλαδιά, μέχρι τα δεδομένα εκπαίδευσης να έχουν διαιρεθεί σε υποσύνολα στα οποία τα δεδομένα ανήκουν όλα στην



ίδια κλάση. Πρακτικώς, ο αλγόριθμος σταματά όταν φτάσει σε κόμβο από τον οποίο δεν είναι δυνατό να ξεκινήσει μία νέα διάσπαση. Αυτό μπορεί να συμβεί για διάφορους λόγους: είτε διότι το υποσύνολο που έχει δημιουργηθεί αποτελείται από δεδομένα που ανήκουν όλα στην ίδια κλάση (και επομένως δεν έχει νόημα να γίνει επιπλέον διάσπαση), είτε διότι δεν υπάρχουν άλλα χαρακτηριστικά να επιλεγούν ως επόμενοι κόμβοι (κόμβοι-παιδιά), είτε διότι κανένα από τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά δεν διαμερίζει το συγκεκριμένο υποσύνολο με αποδοτικό τρόπο (διαδικασία πρόωρου τερματισμού). Στις περιπτώσεις αυτές ο κόμβος δεν έχει κόμβους-παιδιά και αποτελεί φύλλο του δέντρου.

Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι για την επιλογή της σειράς των χαρακτηριστικών, αλλά ο στόχος είναι πάντα ο ίδιος, δηλαδή, η επιλογή του χαρακτηριστικού που διαχωρίζει βέλτιστα τις κλάσεις σε κάθε υποσύνολο. Ο τρόπος επιλογής του χαρακτηριστικού που θα αποτελέσει κόμβο του δέντρου αποτελεί μια από τις βασικές διαφορές μεταξύ των αλγορίθμων κατασκευής δέντρων. Το βασικότερο μέτρο που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της απόδοσης ενός χαρακτηριστικού είναι η εντροπία του. Η τιμή της εντροπίας εκφράζει την τάξη (ομοιομορφία) των υποσυνόλων που δημιουργούνται από τη διαμέριση του συνόλου εκπαίδευσης με βάση τις τιμές του χαρακτηριστικού. Η μείωση της εντροπίας εκφράζει τη μείωση της διατάραξης, ή αλλιώς την αύξηση της τάξης (ομοιομορφίας) που επέρχεται από τη χρήση ενός χαρακτηριστικού έναντι ενός άλλου. Σκοπός των μεθόδων κατασκευής δέντρων απόφασης είναι η μείωση της εντροπίας καθώς ακολουθούμε ένα μονοπάτι από τη ρίζα ως τα φύλλα ενός δέντρου.

### **Μέτρα Επιλογής Χαρακτηριστικών – Κριτήρια Διαχωρισμού**

Υπάρχουν διάφορα μέτρα για την εύρεση του χαρακτηριστικού που διαχωρίζει βέλτιστα τα δεδομένα, όπως είναι το κέρδος πληροφορίας, ο δείκτης Gini (Gini index) και το σφάλμα ταξινόμησης (Duda *et al.*, 2001, Chapter 8). Τα μέτρα αυτά είναι γνωστά και ως κριτήρια διαχωρισμού. Αρκετές μελέτες έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει κάποια συγκεκριμένη μέθοδος που υπερτερεί.

Το κέρδος πληροφορίας  $IG(S,A)$  (Kohavi & Quinlan, 1999) αναπαριστά το κέρδος στην εντροπία της πληροφορίας (τη μείωση δηλαδή της εντροπίας) του συνόλου δεδομένων  $S$  εάν τα δεδομένα του συνόλου διαχωριστούν με βάση τις τιμές της μεταβλητής  $A$ . Η εντροπία  $E(S)$  αναπαριστά την ανομοιογένεια που υπάρχει σε ένα σύνολο δεδομένων  $S$  ως προς τις κλάσεις στις οποίες έχουν ομαδοποιηθεί τα δεδομένα. Επομένως, όσο μικρότερη είναι η εντροπία η οποία επιτυγχάνεται από τον διαχωρισμό των δεδομένων με βάση τη μεταβλητή  $A$ , τόσο καλύτερα η μεταβλητή αυτή διαχωρίζει τα δεδομένα στις κλάσεις. Το μέτρο λοιπόν αυτό παρέχει ένδειξη της αποτελεσματικότητας ενός χαρακτηριστικού να διαχωρίσει σωστά τα δεδομένα. Το κέρδος πληροφορίας χρησιμοποιείται ως το μέτρο για την επιλογή των χαρακτηριστικών από τον αλγόριθμο κατασκευής δέντρων ID3.

Το κέρδος πληροφορίας (IG) έχει το μειονέκτημα πως παρουσιάζει μεροληψία υπέρ των χαρακτηριστικών με μεγάλο πλήθος διακριτών τιμών (multi-valued features), ακόμη και εάν αυτά δεν παρέχουν περισσότερη πληροφορία. Προκειμένου να ξεπεραστεί η μεροληπτικότητα αυτή, έχει οριστεί το μέτρο της αναλογίας του κέρδους (Gain Ratio), το οποίο αποτελεί παραλλαγή του IG και χρησιμοποιείται ως το κριτήριο διαχωρισμού στον αλγόριθμο κατασκευής δέντρων απόφασης C4.5 (Kohavi & Quinlan, 1999). Η αναλογία κέρδους μιας μεταβλητής  $A$  είναι η κανονικοποίηση του κέρδους πληροφορίας της μεταβλητής  $IG(S,A)$ , ως προς την εντροπία της μεταβλητής αυτής  $E(A)$ .

Ένα άλλο μέτρο που χρησιμοποιείται συχνά στους αλγορίθμους κατασκευής δέντρων απόφασης είναι ο δείκτης Gini (Kohavi & Quinlan, 1999):

$$GINI(t) = 1 - \sum_j [p(j|t)]^2 \quad (B.5)$$

όπου  $p(j|t)$  είναι η σχετική συχνότητα της κλάσης  $j$  στον κόμβο  $t$ .

Όταν ένας κόμβος  $p$  διαιρείται σε  $k$  διαμερίσεις, η ποιότητα της διαμέρισης υπολογίζεται ως εξής:

$$GINI_{split} = \sum_{i=1}^k \frac{n_i}{n} GINI(i) \quad (B.6)$$

όπου  $n_i$  το πλήθος των δειγμάτων στον κόμβο-παιδί  $i$  και  $n$  ο αριθμός δειγμάτων στον κόμβο-γονέα  $p$ .

Τέλος, εκτός από τα παραπάνω μέτρα, χρησιμοποιείται ως κριτήριο διαχωρισμού και το σφάλμα ταξινόμησης που προκύπτει από την ταξινόμηση των δεδομένων χρησιμοποιώντας ένα χαρακτηριστικό.

### **Κριτήρια Τερματισμού και Κλάδεμα**

Ένα σημαντικό πρόβλημα που εμφανίζουν τα δέντρα απόφασης είναι το φαινόμενο της υπερπροσαρμογής (overfitting). Τα δέντρα απόφασης τείνουν να υπερπροσαρμόζονται όταν αναπτύσσονται σε βάθος (πλήρη δέντρα), δηλαδή όταν δημιουργούνται τόσο κλαδιά ώστε οι τελικοί κόμβοι (φύλλα) να περιέχουν δεδομένα μόνο από μια κλάση (T. M. Mitchell, 1997, Chapter 3). Εάν κατά τη διαδικασία κατασκευής ενός δέντρου δεν χρησιμοποιηθεί κάποιο κριτήριο τερματισμού, τότε υπάρχει η πιθανότητα να καταλήξουμε σε ένα τόσο μεγάλο και περίπλοκο δέντρο στο οποίο στους τελικούς κόμβους (φύλλα) θα περιέχονται μέχρι και ένα μόνο δείγμα εκπαίδευσης. Για την αποφυγή της υπερπροσαρμογής, υπάρχουν δύο προσεγγίσεις (T. M. Mitchell, 1997, Chapter 3): α) η χρήση ενός κριτηρίου τερματισμού σύμφωνα με το οποίο θα σταματήσει η ανάπτυξη του δέντρου πριν αυτό αναπτυχθεί πλήρως, β) το κλάδεμα (pruning) ενός πλήρους δέντρου, δηλαδή η αποκοπή τμημάτων του έτσι ώστε

να δημιουργηθεί ένα μικρότερο δέντρο. Η χρήση κάποιου κριτηρίου τερματισμού ονομάζεται και προκλάδεμα του δέντρου. Τέτοια κριτήρια τερματισμού μπορεί να είναι είτε ένα κατώφλι στο μέτρο επιλογής των χαρακτηριστικών τέτοιο ώστε να σταματήσει η διαδικασία εάν κανένα από τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά δεν πετυχαίνει τη ζητούμενη απόδοση κατά το διαμερισμό του συνόλου δεδομένων, είτε ο ορισμός μέγιστου πλήθους εσωτερικών κόμβων. Όσον αφορά στο κλάδεμα ενός πλήρους δέντρου (ονομάζεται και μετακλάδεμα), αρχικά το δέντρο αναπτύσσεται πλήρως και εν συνεχεία αποκόπτονται τμήματα του. Οι αλγόριθμοι δέντρων απόφασης που εφαρμόζουν τεχνικές μετακλαδέματος εφαρμόζουν διάφορες μεθόδους για τον υπολογισμό του σφάλματος που υπεισέρχεται με το κόστιμο κλαδιών του δέντρου (Kohavi & Quinlan, 1999).

### **Αλγόριθμοι Κατασκευής Δέντρων Απόφασης**

Υπάρχουν διαθέσιμοι διάφοροι αλγόριθμοι για την κατασκευή δέντρων απόφασης (Kotsiantis, 2007), οι πλέον γνωστοί από αυτούς είναι οι ID3, C4.5 και CART (Duda *et al.*, 2001, Chapter 8).

Ο αλγόριθμος ID3 (Quinlan, 1986) είναι ο πρώτος αλγόριθμος που παρουσιάστηκε για την κατασκευή δέντρων με επαγωγή από δεδομένα εκπαίδευσης. Ο αλγόριθμος κατασκευάζει πλήρη δέντρα με τη διαδικασία που αναφέρθηκε ανωτέρω. Χρησιμοποιεί ως κριτήριο διαχωρισμού το κέρδος πληροφορίας. Αν και αποτελεί τον βασικό αλγόριθμο κατασκευής δέντρων πάνω στον οποίο βασίστηκαν όλοι οι υπόλοιποι αλγόριθμοι, σήμερα δεν χρησιμοποιείται ευρέως καθώς έχουν προταθεί καλύτερες παραλλαγές του.

Ο αλγόριθμος C4.5 (Quinlan, 1992) αποτελεί μια βελτιστοποίηση του ID3 και αποτελεί τον πιο γνωστό και πλέον χρησιμοποιούμενο αλγόριθμο κατασκευής δέντρων. Ακολουθεί την κλασική διαδικασία κατασκευής δέντρων με τη διαφορά ότι χρησιμοποιεί ως κριτήριο διαχωρισμού την αναλογία του κέρδους πληροφορίας (Gain Ratio). Επιπλέον κλαδεύει το δέντρο όταν έχει φτάσει στην πλήρη ανάπτυξή του (μετακλάδεμα). Άλλες βελτιώσεις σε σχέση με τον ID3 είναι ότι έχει τη δυνατότητα να επεξεργαστεί τόσο διακριτά όσο και συνεχή χαρακτηριστικά (η επεξεργασία συνεχών χαρακτηριστικών γίνεται με τον διαχωρισμό των τιμών τους σε διαστήματα), καθώς και έχει τη δυνατότητα να επεξεργαστεί σύνολα δεδομένων με ελλιπείς τιμές. Όσον αφορά στη διαχείριση ελλιπών τιμών, ο αλγόριθμος C4.5 χρησιμοποιεί μια πιθανοτική προσέγγιση. Κατά τη δημιουργία των δέντρων, οι τιμές που λείπουν δεν χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό της εντροπίας και του κέρδους πληροφορίας, ωστόσο ενσωματώνεται στο κριτήριο διαχωρισμού η πληροφορία του πλήθους των ελλειπουσών τιμών για κάθε χαρακτηριστικό προκειμένου να “τιμωρηθούν” χαρακτηριστικά με πολλές ελλιπείς τιμές. Όσον αφορά στην ταξινόμηση ενός δείγματος με ελλιπείς τιμές, ο C4.5 διερευνά όλα τα διαθέσιμα κλαδιά και εξάγει τις πιθανοτικές κατανομές όλων των κλάσεων. Η ταξινόμηση γίνεται στην κλάση που εμφανίζει τη μεγαλύτερη πιθανότητα.

Ο αλγόριθμος CART (Classification and Regression Trees) είναι ένας αλγόριθμος που κατασκευάστηκε από τον Leo Breiman για τη δημιουργία δέντρων αποκλειστικά για προβλήματα ταξινόμησης και παλινδρόμησης (Breiman *et al.*, 1984). Αν και ο CART μοιάζει με τον C4.5, εντούτοις έχουν ορισμένες σημαντικές διαφορές. Καταρχήν, ο αλγόριθμος χρησιμοποιεί ως κριτήριο διαχωρισμού τον δείκτη Gini. Όπως και ο C4.5 προβαίνει σε κλάδεμα του δέντρου, ωστόσο χρησιμοποιεί διαφορετικό τρόπο κλαδέματος. Ενώ ο C4.5 κλαδεύει το δέντρο με ένα πέρασμα από πάνω προς τα κάτω υπολογίζοντας το σφάλμα που υπεισέρχεται με την αφαίρεση ενός κόμβου, ο CART κλαδεύει σταδιακά κομμάτια του δέντρου υπολογίζοντας το σφάλμα ταξινόμησης εφαρμόζοντας διασταυρωμένη επικύρωση (Kohavi & Quinlan, 1999). Μια άλλη σημαντική διαφορά μεταξύ του C4.5 και του CART είναι ότι ο δεύτερος δημιουργεί αποκλειστικά δυαδικά δέντρα, δηλαδή δέντρα στα οποία οι κόμβοι μπορούν να έχουν μόνο δύο εξόδους (ακμές), ενώ στον C4.5 οι κόμβοι μπορούν να έχουν παραπάνω από δύο εξόδους. Τέλος, όπως και ο C4.5 έχει τη δυνατότητα να επεξεργαστεί δεδομένα με ελλιπείς τιμές, ωστόσο ακολουθεί διαφορετική προσέγγιση στο θέμα αυτό. Κατά τη δημιουργία του δέντρου, ο CART αγνοεί τις ελλιπείς τιμές στον υπολογισμό του δείκτη Gini, όπως ακριβώς ο C4.5. Σε αντίθεση όμως με τον C4.5, για την ταξινόμηση ενός δείγματος με ελλιπείς τιμές ο CART χρησιμοποιεί τη μέθοδο των εναλλακτικών κόμβων/διαδρομών (Surrogate Splits) (Breiman *et al.*, 1984). Σύμφωνα με την τεχνική αυτή, κατά τη δημιουργία των δέντρων υπολογίζονται εναλλακτικοί κόμβοι και κλαδιά (διαδρομές) για την περίπτωση όπου ένα χαρακτηριστικό, δηλαδή ένας κόμβος του δέντρου, λείπει. Η διαδικασία είναι αρκετά χρονοβόρα, καθώς ο αλγόριθμος υπολογίζει κάθε μια εναλλακτική διαδρομή για την περίπτωση που κάθε ένας από τους κόμβους του δέντρου καταστεί ελλιπής.

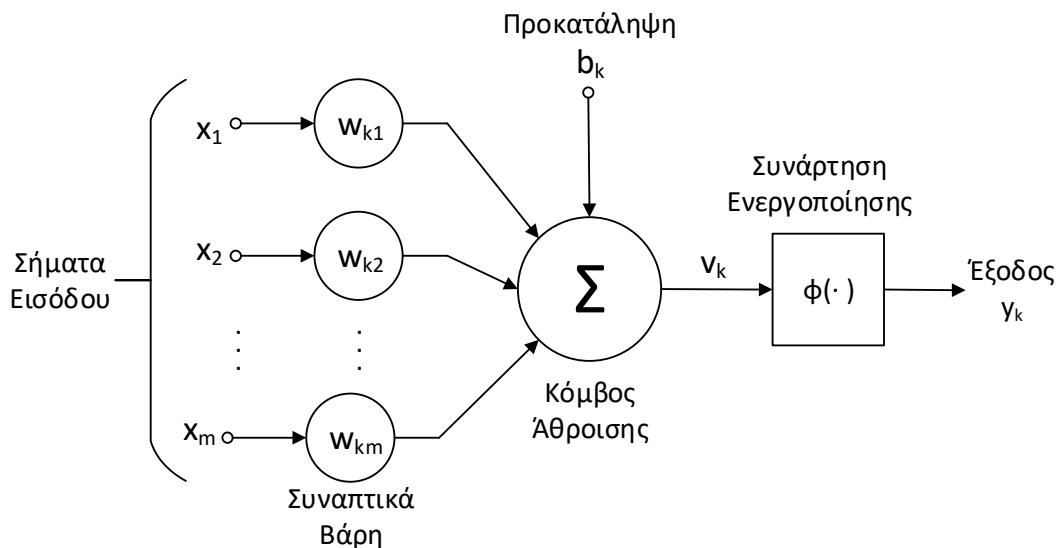
Τα δέντρα απόφασης παρουσιάζουν διάφορα πλεονεκτήματα, με το κυριότερο τη δυνατότητα που παρέχουν για εξαγωγή συμπερασμάτων. Μελετώντας το δέντρο το οποίο προκύπτει από έναν αλγόριθμο κατασκευής δέντρων, κάποιος μπορεί να καταλήξει σε διάφορα συμπεράσματα σχετικά με τα χαρακτηριστικά και τη σχέση αυτών με τις κλάσεις. Τα αποτελέσματα μπορούν εύκολα να ερμηνευτούν και να εξαχθεί η συλλογιστική πορεία για τις ταξινομήσεις που προκύπτουν. Επίσης, μέσω της αναπαράστασης της δεντρικής δομής είναι δυνατή η κατανόηση της διαδικασίας ταξινόμησης, καθώς από τη δομή του μπορεί εύκολα κανείς να κατανοήσει γιατί ένα δέντρο κατατάσσει ένα δείγμα σε κάποια συγκεκριμένη κλάση. Αυτή είναι μια μοναδική ιδιότητα που κατέχουν τα δέντρα σε σχέση με τους υπόλοιπους ταξινομητές. Ωστόσο, τα δέντρα απόφασης δεν αποδίδουν καλά σε πολύπλοκα προβλήματα ταξινόμησης με συνεχή χαρακτηριστικά, καθώς οι περισσότεροι αλγόριθμοι δεν μπορούν να αποδώσουν σε προβλήματα που απαιτούν διαγώνια διαμέριση των δεδομένων. Η διαίρεση του χώρου χαρακτηριστικών είναι ορθογώνια ως προς τον άξονα μιας μεταβλητής και παράλληλη ως προς όλους τους υπόλοιπους άξονες, με αποτέλεσμα οι διαμερίσεις που προκύπτουν να είναι υπερορθογώνια. Το πρόβλημα αυτό μπορεί να ξεπεραστεί με τη χρήση ενός συνόλου δέντρων απόφασης.

## B.4 Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα

Τα τεχνητά νευρωνικά δίκτυα (ΤΝΔ) προέρχονται από την προσπάθεια προσομοίωσης του τρόπου λειτουργίας του ανθρώπινου εγκεφάλου και γενικότερα του νευρικού συστήματος. Τα ΤΝΔ είναι παράλληλοι καταναμημένοι επεξεργαστές αποτελούμενοι από απλές μονάδες επεξεργασίας, που έχουν τη δυνατότητα αποθήκευσης γνώσης προερχόμενης από την εμπειρία μέσω διαδικασίας εκπαίδευσης (Τζαφέστας, 2002; Duda *et al.*, 2001, Chapter 6; T. M. Mitchell, 1997, Chapter 4).

### Βασικό Μοντέλο Τεχνητού Νευρώνα

Η απλή μονάδα επεξεργασίας στην οποία βασίζονται τα ΤΝΔ ονομάζεται βασικό μοντέλο τεχνητού νευρώνα (Τζαφέστας, 2002). Το βασικό μοντέλο του τεχνητού νευρώνα στηρίζεται στο μοντέλο Mc Culloch-Pitts και έχει τη μορφή του παρακάτω σχήματος.



Εικόνα B.4 Βασικό μοντέλο Τεχνητού Νευρώνα (Τζαφέστας, 2002)

Ο τεχνητός νευρώνας, ο οποίος αποτελεί τη θεμελιακή μονάδα επεξεργασίας πληροφορίας στα ΤΝΔ, αποτελείται από τρία στοιχεία:

- α) Ένα σύνολο κλάδων διασύνδεσης (είσοδοι του νευρώνα)
- β) Έναν κόμβο άθροισης
- γ) Μια συνάρτηση ενεργοποίησης

Κάθε κλάδος διασύνδεσης (ονομάζεται και σύναψη) έχει ένα βάρος  $w_i$  το οποίο είναι θετικό εάν η σύναψη είναι διεγερτικού τύπου και αρνητικό εάν η σύναψη είναι απαγορευτικού τύπου. Ο κόμβος άθροισης αθροίζει τις εισόδους πολλαπλασιαζόμενες με τα αντίστοιχα βάρη των συνάψεων. Η συνάρτηση ενεργοποίησης λαμβάνει ως είσοδο το αποτέλεσμα του κόμβου άθροισης και εξάγει μια τιμή, η οποία αποτελεί την έξοδο του νευρώνα. Η έξοδος

του νευρώνα περιορίζεται από τη συνάρτηση ενεργοποίησης στο διάστημα  $[0, 1]$  ή, εναλλακτικά, στο διάστημα  $[-1, 1]$ . Επιπλέον, όταν η συνάρτηση ενεργοποίησης είναι μη γραμμική, προστίθενται μη γραμμικότητα στην έξοδο του νευρώνα. Το μοντέλο του νευρώνα περιέχει επίσης έναν όρο πόλωσης (bias)  $b$  που εφαρμόζεται εξωτερικά στον κόμβο άθροισης. Με βάση τα ανωτέρω, ένας τεχνητός νευρώνας περιγράφεται από τις παρακάτω εξισώσεις:

$$u = \sum_{i=1}^m w_i x_i \tag{B.7}$$

$$y = f(u+b), \tag{B.8}$$

όπου  $x_i$  ( $i = 1, 2, \dots, m$ ) είναι οι είσοδοι του νευρώνα,  $w_i$  ( $i = 1, 2, \dots, m$ ) είναι τα συναπτικά βάρη του νευρώνα,  $u$  είναι η έξοδος του κόμβου άθροισης,  $b$  είναι η πόλωση,  $f$  είναι η συνάρτηση ενεργοποίησης και  $y$  είναι το σήμα εξόδου του νευρώνα.

Όσον αφορά στη συνάρτηση ενεργοποίησης, έχουν προταθεί διάφορες συναρτήσεις, ωστόσο οι πιο συνήθεις είναι η συνάρτηση λογικής κατωφλίου, η κατά τμήματα γραμμική συνάρτηση και η σιγμοειδής συνάρτηση (Τζαφέστας, 2002).



**Εικόνα Β.5** Συνήθεις μορφές συνάρτησης ενεργοποίησης νευρώνων (Τζαφέστας, 2002)

Η συνάρτηση λογικής κατωφλίου παίρνει τιμή 0 (ή -1 εάν χρησιμοποιείται το διάστημα  $[-1, 1]$ ) όταν η είσοδος της είναι αρνητική και τιμή 1 όταν η είσοδος της είναι θετική, με δύο λόγια όταν ο κόμβος άθροισης εξάγει θετική τιμή τότε ο τεχνητός νευρώνας εξάγει τιμή 1 που σημαίνει ότι ενεργοποιείται. Η γραμμική συνάρτηση παίρνει τιμές από 0 έως 1 (ή από -1 έως 1 ανάλογα με το διάστημα που χρησιμοποιείται) και μεταφέρει στην έξοδο του νευρώνα την τιμή  $u$  όταν αυτή βρίσκεται εντός των διαστημάτων ενεργοποίησης. Η σιγμοειδής συνάρτηση είναι η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη συνάρτηση ενεργοποίησης και μπορεί να οριστεί με πολλούς τρόπους. Οι συνήθεις μορφές της είναι η λογαριθμική εφαπτόμενη και η υπερβολική εφαπτομένη. Η λογαριθμική εφαπτόμενη συνάρτηση (Εικόνα Β.4 (γ)) παίρνει τιμές μεταξύ 0 και 1 και δίνεται από τη σχέση:

$$f(u) = \frac{1}{1 + e^{-\lambda u}} \tag{B.9}$$

όπου  $\lambda$  είναι η παράμετρος κλίσης της συνάρτησης. Η υπερβολική εφαπτομένη παίρνει τιμές στο διάστημα  $[-1, 1]$  και δίνεται από τη σχέση:

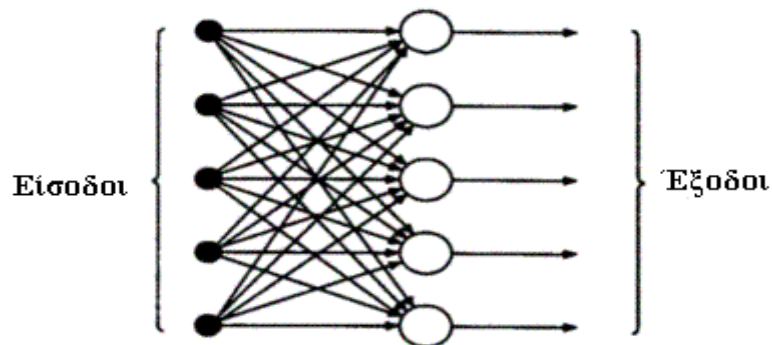
$$f(v) = \frac{1 - e^{-v}}{1 + e^{-v}} \quad (\text{B.10})$$

### Βασικοί Τύποι Τεχνητών Νευρωνικών Δικτύων

Τα ΤΝΔ διακρίνονται σε διάφορες κατηγορίες ανάλογα με: α) την τοπολογία και τη συνδεσμολογία των νευρώνων, και β) τον χρησιμοποιούμενο αλγόριθμο εκπαίδευσης. Η επιλογή του κατάλληλου ΤΝΔ εξαρτάται από τον τύπο του προβλήματος.

Τα ΤΝΔ ως προς τον τρόπο σύνδεσης των νευρώνων διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: στα δίκτυα πρόσθιας τροφοδότησης (feed-forward) και στα δίκτυα ανατροφοδότησης (recurrent) (Τζαφέστας, 2002).

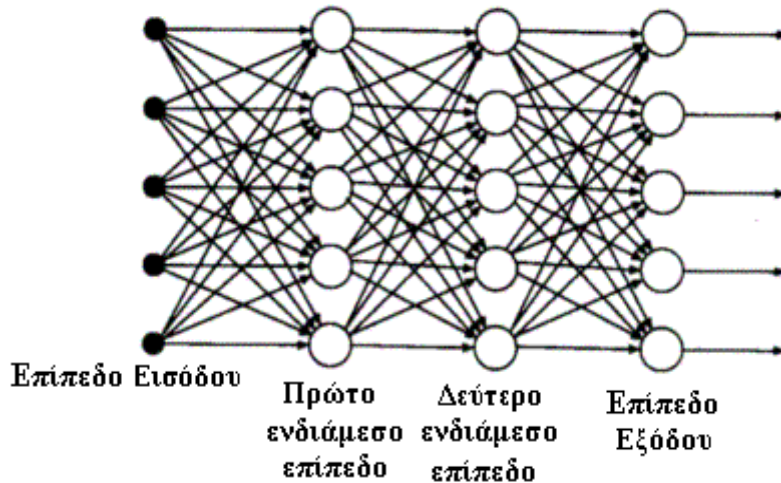
Στην απλούστερη περίπτωση ένα διαστρωματωμένο ΤΝΔ, δηλαδή ένα ΤΝΔ του οποίου οι νευρώνες είναι οργανωμένοι σε επίπεδα, αποτελείται από ένα στρώμα εισόδου με αντίστοιχους νευρώνες εισόδου, το οποίο προβάλλεται στους νευρώνες του επιπέδου εξόδου, αλλά όχι αντίστροφα. Ένα τέτοιο ΤΝΔ είναι αυστηρά του τύπου πρόσθιας τροφοδότησης (feed-forward) και καλείται ΤΝΔ πρόσθιας τροφοδότησης ενός επιπέδου (Εικόνα Β.6). Σημειώνεται ότι το επίπεδο εισόδου δεν προσμετράται γιατί σε αυτό δεν λαμβάνει χώρα κανένας υπολογισμός. Το επίπεδο εισόδου δεν αποτελείται από τεχνητούς νευρώνες όπως αυτοί παρουσιάστηκαν παραπάνω, αλλά αποτελείται απλά από κόμβους οι οποίοι εκφράζουν τις εισόδους του δικτύου.



**Εικόνα Β.6** ΝΔ πρόσθιας τροφοδότησης ενός επιπέδου με πέντε νευρώνες εξόδου (Τζαφέστας, 2002)

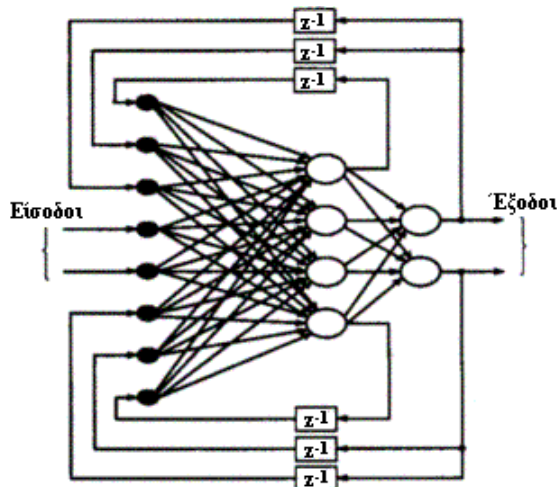
Στη γενική περίπτωση, ένα ΤΝΔ πρόσθιας τροφοδότησης περιέχει ένα ή περισσότερα ενδιάμεσα επίπεδα (ονομάζονται και κρυφά επίπεδα), των οποίων οι υπολογιστικοί κόμβοι είναι γνωστοί ως ενδιάμεσοι νευρώνες. Οι ενδιάμεσοι νευρώνες παρεμβαίνουν μεταξύ των επιπέδων εισόδου και εξόδου του ΤΝΔ. Τα δίκτυα αυτά ονομάζονται πολυεπίπεδα ΤΝΔ πρόσθιας τροφοδότησης όταν περιέχουν ένα τουλάχιστον ενδιάμεσο επίπεδο (Εικόνα Β.7) (Τζαφέστας, 2002). Στα δίκτυα αυτά οι νευρώνες εισόδου εκφράζουν τις εισόδους του δικτύου και οι οποίες μεταφέρονται στους νευρώνες του πρώτου ενδιάμεσου επιπέδου.

Όπως φαίνεται και από την παρακάτω εικόνα, κάθε είσοδος εφαρμόζεται σε κάθε νευρώνα του πρώτου επιπέδου. Ομοίως, οι εξόδοι των νευρώνων του πρώτου ενδιάμεσου επιπέδου εφαρμόζονται στους νευρώνες του δεύτερου ενδιάμεσου επιπέδου, κ.ο.κ.. Επομένως, κάθε εξόδος ενός νευρώνα εφαρμόζεται σε κάθε νευρώνα του επόμενου επιπέδου, μέχρι το επίπεδο εξόδου. Το τελικό επίπεδο νευρώνων (επίπεδο εξόδου) δίνει τη συνολική απόκριση του ΤΝΔ.



**Εικόνα Β.7** Πολυεπίπεδο ΤΝΔ πρόσθιας τροφοδότησης 2 ενδιάμεσων επιπέδων (Τζαφέστας, 2002)

Αν το ΤΝΔ περιέχει τουλάχιστον ένα βρόχο ανατροφοδότησης, ο οποίος ανακυκλώνει πληροφορία μέσω του ίδιου ή προηγούμενων επιπέδων, τότε ονομάζεται αναδρομικό ΤΝΔ (recurrent NN) ή ΤΝΔ ανατροφοδότησης (Εικόνα Β.8) (Τζαφέστας, 2002). Το αποτέλεσμα της ανατροφοδότησης είναι ότι όταν ένα διάνυσμα (πρότυπο) εισόδου εισέρχεται στο ΤΝΔ ανατροφοδότησης, αυτό δεν παράγει ένα πρότυπο εξόδου σε πεπερασμένο αριθμό χρονικών βημάτων, αλλά δρα με έναν κυκλικό τρόπο, όπου τα ίδια επίπεδα ενεργοποιούνται επαναληπτικά.

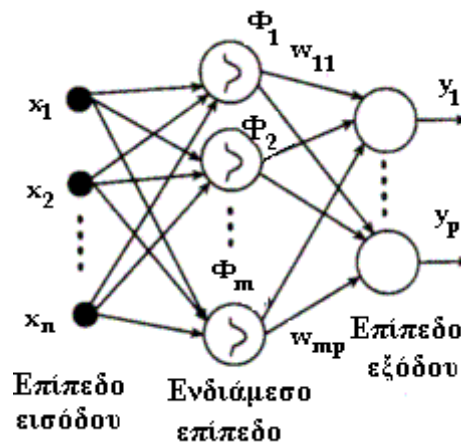


**Εικόνα Β.8** ΤΝΔ ανατροφοδότησης ενός ενδιάμεσου επιπέδου (Τζαφέστας, 2002)



Οι δύο ανωτέρω κατηγορίες (δίκτυα πρόσθιας τροφοδότησης και ανατροφοδότησης) αποτελούν τις βασικές κατηγορίες των ΤΝΔ. Ωστόσο, υπάρχουν διάφοροι τύποι δικτύων οι οποίοι βασίζονται στις κατηγορίες αυτές. Ένα πολυεπίπεδο δίκτυο πρόσθιας τροφοδότησης το οποίο χρησιμοποιεί για νευρώνες το βασικό μοντέλο τεχνητού νευρώνα Mc Culloch-Pitts, ονομάζεται πολυεπίπεδο αντίληπτρο (multilayer perceptron). Ένας άλλος βασικός τύπος δικτύου πρόσθιας τροφοδότησης είναι τα ΤΝΔ ακτινικών συναρτήσεων βάσης (radial basis function ή RBF). Τα RBF αποτελούν και αυτά ΤΝΔ πρόσθιας τροφοδότησης, αλλά θεωρείται ότι αποτελούν ξεχωριστή κατηγορία λόγω των διαφορών τους στη δομή, λειτουργία αλλά και τον τρόπο εκπαίδευσής τους.

Η βασική δομή ενός ΤΝΔ RBF απεικονίζεται στην Εικόνα Β.9. Οι νευρώνες εισόδου διανέμουν τις τιμές ομοιόμορφα χωρίς βάρη στους νευρώνες του ενδιάμεσου επιπέδου. Το δίκτυο έχει μόνο ένα ενδιάμεσο επίπεδο στο οποίο οι νευρώνες ονομάζονται μονάδες RBF γιατί η συνάρτηση μεταφοράς τους είναι μια μη μονότονη ακτινική συνάρτηση βάσης. Η χρήση μη μονότονων συναρτήσεων είναι μια βασική διαφορά μεταξύ των ΤΝΔ RBF και των πολυεπίπεδων αντίληπτρων. Τέλος, οι έξοδοι των ενδιάμεσων νευρώνων εφαρμόζονται στους κόμβους εξόδου με κατάλληλα βάρη (Τζαφέστας, 2002).



**Εικόνα Β.9** Βασική δομή ενός ΤΝΔ ακτινικών συναρτήσεων βάσης (RBF) (Τζαφέστας, 2002)

Δύο συνηθισμένες μορφές ακτινικών συναρτήσεων βάσης είναι η γκαουσιανή συνάρτηση:

$$R_i(x) = \Phi(\|x - c_i\|) = \exp\left(\frac{-\|x - c_i\|^2}{2\sigma_i^2}\right) \quad (\text{B.11})$$

και η λογιστική συνάρτηση:

$$R_i(x) = \Phi(\|x - c_i\|) = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{-\|x - c_i\|^2}{\sigma_i^2}\right)} \quad (\text{B.12})$$

όπου η παράμετρος  $\sigma_i$  ονομάζεται πλάτος και καθορίζει την απόσταση μεταξύ δύο εισόδων στο χώρο εισόδων μέχρι την οποία ο νευρώνας θα έχει κάποια επίδραση (Τζαφέστας, 2002).

## **Εκπαίδευση των Νευρωνικών Δικτύων**

Η εκπαίδευση είναι μια θεμελιακή ικανότητα των ΤΝΔ, η οποία τους επιτρέπει να μαθαίνουν από δεδομένα και να βελτιώνουν τη συμπεριφορά τους με το πέρασμα του χρόνου. Η εκπαίδευση αναφέρεται στη διεργασία επίτευξης μιας επιθυμητής συμπεριφοράς του ΤΝΔ μέσω μιας επαναληπτικής διαδικασίας ανανέωσης των συναπτικών βαρών και των πολώσεων. Η εκπαίδευση των ΤΝΔ υλοποιείται εφαρμόζοντας έναν αλγόριθμο εκπαίδευσης. Υπάρχουν διάφοροι αλγόριθμοι εκπαίδευσης, κάθε ένας από τους οποίους υλοποιεί έναν διαφορετικό τρόπο προσαρμογής (ενημέρωσης) των συναπτικών βαρών. Επίσης, οι αλγόριθμοι εκπαίδευσης διακρίνονται ανάλογα με τον τύπο της μάθησης (επιβλεπόμενη μάθηση, μη επιβλεπόμενη μάθηση, ή υβριδική).

Ο πιο δημοφιλής αλγόριθμος επιβλεπόμενης μάθησης για ΤΝΔ τύπου πολυεπίπεδου αντίληπτρου είναι ο αλγόριθμος ανάστροφης διάδοσης σφάλματος (back-propagation) (Τζαφέστας, 2002). Ο αλγόριθμος Back Propagation είναι μια διαδικασία ενημέρωσης των συναπτικών βαρών των νευρώνων μέσω ανάστροφης διάδοσης του ολικού σφάλματος, η οποία επαναλαμβάνεται σταδιακά μέχρι να ελαχιστοποιηθεί το ολικό σφάλμα οπότε και οι πραγματικές έξοδοι να προσεγγίσουν τις επιθυμητές. Παρακάτω παρουσιάζονται συνοπτικά τα βήματα του αλγορίθμου.

- 1) Εισάγονται στο δίκτυο τα δεδομένα εκπαίδευσης (είσοδοι και επιθυμητές έξοδοι)
- 2) Αρχικά το δίκτυο χωρίς γνώση και με τυχαίες τιμές συναπτικών βαρών υπολογίζει την έξοδο για τη δοσμένη είσοδο (δεδομένα εκπαίδευσης). Συγκρίνεται η έξοδος του δικτύου με την επιθυμητή έξοδο (δεδομένα εκπαίδευσης) και υπολογίζεται το σφάλμα στην έξοδο του δικτύου (ολικό σφάλμα). Το ολικό σφάλμα αφορά το σφάλμα κάθε νευρώνα εξόδου.
- 3) Για κάθε νευρώνα του ενδιάμεσου επιπέδου πριν το επίπεδο εξόδου υπολογίζεται ποια πρέπει να είναι η σωστή έξοδος του ώστε η συνολική έξοδος να συμπίπτει με την επιθυμητή (τοπικό σφάλμα). Υπολογίζεται επίσης ένας συντελεστής ο οποίος παρέχει ένα μέγεθος του πόσο πρέπει να αυξηθεί ή να μειωθεί η έξοδος του νευρώνα ώστε να προσεγγιστεί η σωστή τιμή.
- 4) Με βάση τους υπολογισμούς του βήματος 3, διορθώνονται τα συναπτικά βάρη κάθε νευρώνα του συγκεκριμένου επιπέδου έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθεί το τοπικό σφάλμα.
- 5) Επαναλαμβάνονται τα βήματα 3 και 4 για τους νευρώνες του προηγούμενου επιπέδου, έως ότου η διαδικασία να φτάσει στο επίπεδο εισόδου.
- 6) Επαναλαμβάνεται η διαδικασία των βημάτων 2 έως 5 εωσότου να ελαχιστοποιηθεί το ολικό σφάλμα.

Κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης με τον αλγόριθμο Back Propagation κάθε πρότυπο του συνόλου εκπαίδευσης τροφοδοτείται στο ΤΝΔ ξεχωριστά και οι αλλαγές των βαρών λαμβάνουν χώρα για κάθε πρότυπο ξεχωριστά. Η διαδικασία της εκπαίδευσης θα

ολοκληρωθεί όταν το ΤΝΔ τροφοδοτηθεί με όλα τα πρότυπα του συνόλου εκπαίδευσης. Μια επανάληψη του αλγορίθμου για ολόκληρο το σύνολο των δεδομένων εκπαίδευσης ονομάζεται εποχή (epoch). Στις περισσότερες περιπτώσεις χρειάζονται πολλές εποχές για να ολοκληρωθεί η εκπαίδευση ενός ΤΝΔ με τον αλγόριθμο ανάστροφης μετάδοσης σφάλματος. Οι νέες τιμές των βαρών ενημερώνονται για κάθε δείγμα εκπαίδευσης, οπότε έχουμε διαδοχική ενημέρωση. Η ανωτέρω διαδικασία επαναλαμβάνεται έως ότου το δίκτυο συγκλίνει σε ένα ελάχιστο ολικό σφάλμα.

Το θέμα της εκπαίδευσης των ΤΔΝ είναι πολύ μεγάλο. Παραπάνω αναφέρεται συνοπτικά ο αλγόριθμος Back Propagation καθώς είναι αυτός που χρησιμοποιείται στην παρούσα διατριβή. Για περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τους αλγορίθμους εκπαίδευσης ΤΔΝ ο αναγνώστης που ενδιαφέρεται παραπέμπεται στα (Τζαφέστας, 2002; Duda *et al.*, 2001, Chapter 6; T. M. Mitchell, 1997, Chapter 4).

### **Επίλογος**

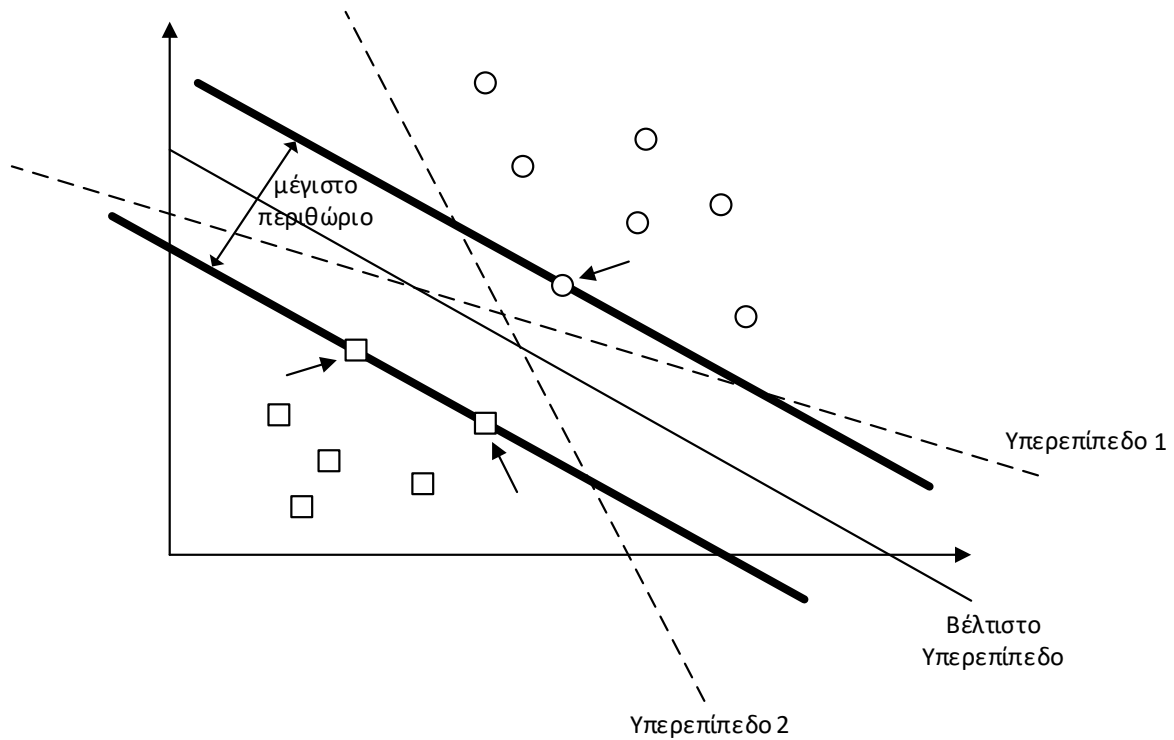
Τα ΤΝΔ αποτελούν ένα από τα πλέον χρησιμοποιούμενα και αποδοτικά μοντέλα ταξινόμησης. Σήμερα υπάρχουν διαθέσιμοι πάρα πολλοί τύποι ΤΝΔ, κάθε ένας από τους οποίους παρουσιάζει τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα του. Οι διαφορετικοί αυτοί τύποι ακολουθούν και διαφορετική διαδικασία σχεδίασης, επομένως ανάλογα με τον τύπο που επιλέγεται απαιτούνται διαφορετικά βήματα για την κατασκευή του ΤΝΔ. Για παράδειγμα, για την κατασκευή ενός πολυεπίπεδου αντίληπτρου απαιτείται από τον σχεδιαστή να επιλέξει το πλήθος των ενδιάμεσων επιπέδων, το πλήθος των νευρώνων των ενδιάμεσων επιπέδων, τον τύπο της συνάρτησης ενεργοποίησης, τον αλγόριθμο μάθησης, καθώς και τις παραμέτρους αυτού. Από την άλλη, ένα δίκτυο RBF ακολουθεί εντελώς διαφορετική προσέγγιση: απαιτεί από τον σχεδιαστή μόνο την επιλογή του πλήθους των νευρώνων του ενδιάμεσου επιπέδου και της τιμής του συντελεστή  $\sigma$  της συνάρτησης ακτινικής βάσης των νευρώνων. Γίνεται λοιπόν αντιληπτό ότι κάθε ένας τύπος ΤΝΔ αποτελεί ουσιαστικά και ένα εντελώς διαφορετικό μοντέλο ταξινόμησης. Ως εκ τούτου, ο σχεδιαστής πρέπει να μελετήσει διεξοδικά τους διαφορετικούς διαθέσιμους τύπους και αλγορίθμους ΤΝΔ και να επιλέξει τελικά το μοντέλο το οποίο εξυπηρετεί καλύτερα στο πρόβλημα. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τα ΤΝΔ και τις τεχνικές κατασκευής τους, ο αναγνώστης παραπέμπεται στα (Τζαφέστας, 2002; Duda *et al.*, 2001, Chapter 6; T. M. Mitchell, 1997, Chapter 4).

## B.5 Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης

Οι Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης (Support Vector Machines - SVMs) αποτελούν μοντέλα επιβλεπόμενης μάθησης που χρησιμοποιούνται ευρέως σε προβλήματα ταξινόμησης και παλινδρόμησης (Burges, 1998). Τα μοντέλα αυτά προτάθηκαν από τον Vapnik (Cortes & Vapnik, 1995) και έχουν δεχθεί θερμή υποδοχή από την επιστημονική κοινότητα τα τελευταία έτη λόγω της αποδεδειγμένης υπεροχής τους σε πρακτικές εφαρμογές έναντι άλλων μεθόδων επιβλεπόμενης μάθησης.

Στόχος των SVMs είναι η εύρεση του υπερεπίπεδου που διαχωρίζει βέλτιστα τα δεδομένα (βέλτιστο υπερεπίπεδο διαχωρισμού). Η βασική ιδέα της μεθόδου μπορεί να δειχθεί αν θεωρήσουμε ένα σύνολο δεδομένων με δυο κλάσεις και ένα χώρο δυο χαρακτηριστικών, όπως απεικονίζεται στην Εικόνα B.10. Στο παράδειγμα της Εικόνας B.10 οι δύο κλάσεις του προβλήματος είναι γραμμικώς διαχωρίσιμες. Ως εκ τούτου υπάρχουν άπειρες ευθείες οι οποίες μπορούν να διαχωρίσουν τα δεδομένα. Αν το πλήθος των χαρακτηριστικών ήταν μεγαλύτερο, τότε οι διαστάσεις του χώρου θα ήταν περισσότερες και επομένως προκύπτει υπερεπίπεδο αντί της ευθείας. Στην Εικόνα B.10 τα υπερεπίπεδα 1 και 2 αντικατοπτρίζουν ευθείες οι οποίες διαχωρίζουν τα δεδομένα. Ωστόσο είναι προφανές ότι τα υπερεπίπεδα αυτά δεν είναι βέλτιστα και δεν διαχωρίζουν τα δεδομένα αποδοτικά. Στην πράξη, υπάρχει μόνο ένα βέλτιστο υπερεπίπεδο το οποίο διαχωρίζει τα δεδομένα με τον καλύτερο τρόπο (όπως φαίνεται και από την Εικόνα B.10). Το βέλτιστο υπερεπίπεδο είναι αυτό το οποίο παρουσιάζει το μέγιστο περιθώριο μεταξύ των δειγμάτων των δύο κλάσεων που βρίσκονται πιο κοντά μεταξύ τους. Όπως φαίνεται, το υπερεπίπεδο αυτό ορίζεται από τα πρότυπα των κλάσεων τα οποία απέχουν τη μικρότερη απόσταση μεταξύ τους. Τα πρότυπα αυτά ονομάζονται Διανύσματα Υποστήριξης (Support Vectors) και είναι σημειωμένα στην παρακάτω εικόνα με βέλη.

Αν και στην παρακάτω εικόνα παρουσιάζεται η περίπτωση γραμμικώς διαχωρίσιμων δεδομένων, οι Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε μη γραμμικώς διαχωρίσιμα δεδομένα χρησιμοποιώντας μη γραμμικές συναρτήσεις πυρήνα (non-linear kernel). Η μη γραμμική συνάρτηση πυρήνα είναι μια μαθηματική συνάρτηση η οποία μετασχηματίζει τα δεδομένα από τον μη γραμμικό διανυσματικό χώρο των χαρακτηριστικών σε γραμμικό διανυσματικό χώρο, επομένως η μεθοδολογία των SVM εφαρμόζεται πλέον στον μετασχηματισμένο χώρο. Διαφορετικές συναρτήσεις πυρήνα πρέπει να εφαρμοστούν σε κάθε σύνολο δεδομένων προβλήματος, ώστε να βρεθεί ποια συνάρτηση αποδίδει καλύτερα για το εκάστοτε πρόβλημα.



Εικόνα Β.10 Βέλτιστο υπερεπίπεδο διαχωρισμού γραμμικώς διαχωρίσιμων προτύπων

### Γραμμικά SVM σε Γραμμικώς Διαχωρίσιμα Δεδομένα

Προκειμένου να γίνει κατανοητή η μέθοδος παρουσιάζεται αρχικά η περίπτωση των γραμμικώς διαχωρίσιμων δεδομένων (Burges, 1998), όπως είναι το παράδειγμα της παραπάνω εικόνας. Όπως και πριν θεωρούμε το πρόβλημα δύο κλάσεων. Από τη στιγμή που τα δεδομένα είναι γραμμικώς διαχωρίσιμα υπάρχουν άπειρα υπερεπίπεδα που τα διαχωρίζουν και τα οποία είναι της μορφής:

$$g(x) = \mathbf{w}^T \mathbf{x} + b = 0 \quad (\text{B.13})$$

όπου  $\mathbf{w}$  το διάνυσμα των βαρών το οποίο είναι κάθετο στο υπερεπίπεδο. Έστω λοιπόν ότι η ανωτέρω εξίσωση περιγράφει ένα από τα υπερεπίπεδα που διαχωρίζουν τα δεδομένα. Τότε για τα δείγματα της μιας κλάσης, έστω ότι αυτά ορίζονται ως  $\mathbf{y}_i = 1$ , θα ισχύει  $\mathbf{w}^T \mathbf{x}_i + b > 0$ , ενώ για τα δείγματα της άλλης κλάσης, έστω ότι αυτά ορίζονται ως  $\mathbf{y}_i = -1$ , θα ισχύει  $\mathbf{w}^T \mathbf{x}_i + b < 0$ . Τα δείγματα για τα οποία ισχύει  $\mathbf{w}^T \mathbf{x}_i + b = 0$  βρίσκονται πάνω στο υπερεπίπεδο.

Εάν  $d_+$  ( $d_-$ ) η ελάχιστη απόσταση μεταξύ του διαχωριστικού υπερεπιπέδου και του κοντινότερου «θετικού» (ή «αρνητικού» αντίστοιχα) δείγματος (Εικόνα Β.11), ορίζουμε το περιθώριο (margin) του διαχωριστικού επιπέδου ως την απόσταση:

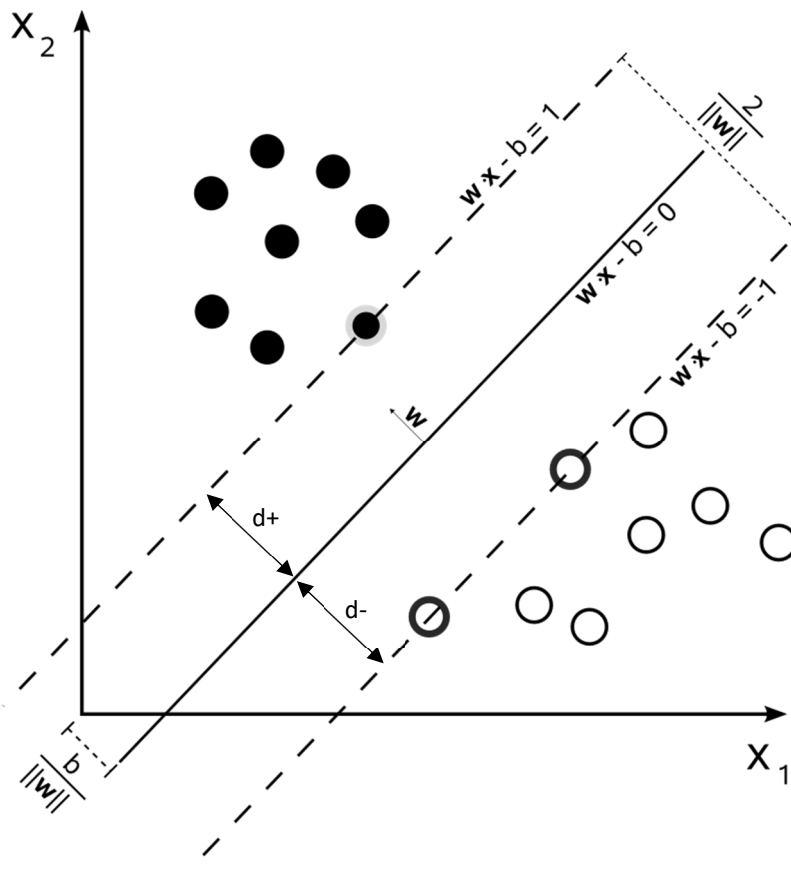
$$m = |d_+| + |d_-| \quad (\text{B.14})$$

Εάν θεωρήσουμε ότι οι αποστάσεις  $d_+$  και  $d_-$  είναι μοναδιαίες αποστάσεις, τότε το βέλτιστο υπερεπίπεδο περιγράφεται από τις εξισώσεις:

$$\begin{aligned} \mathbf{w}^T \mathbf{x}_i^+ + b &\geq +1, & \text{για } y_i &= +1 \\ \mathbf{w}^T \mathbf{x}_i^- + b &\leq -1, & \text{για } y_i &= -1 \end{aligned} \quad (\text{B.15})$$

Ή αλλιώς:

$$y_i(\mathbf{w}^T \mathbf{x}_i + b) - 1 \geq 0, \quad \text{για κάθε } i \quad (\text{B.16})$$



Εικόνα B.11 Βέλτιστο υπερεπίπεδο διαχωρισμού και μέγιστο περιθώριο

Τα δείγματα για τα οποία η εξίσωση B.16 ισχύει με το σύμβολο της ισότητας είναι αυτά τα οποία βρίσκονται πλησιέστερα στο βέλτιστο υπερεπίπεδο και ονομάζονται διανύσματα υποστήριξης (support vectors) (Cortes & Vapnik, 1995). Για τα διανύσματα υποστήριξης ισχύει ότι αυτά βρίσκονται πάνω στο υπερεπίπεδο  $\mathbf{w}^T \mathbf{x}_i^+ + b = 1$  όσον αφορά τα πρότυπα της θετικής κλάσης, και στο υπερεπίπεδο  $\mathbf{w}^T \mathbf{x}_i^- + b = -1$ , όσον αφορά τα πρότυπα της αρνητικής κλάσης, όπως απεικονίζεται στην ανωτέρω εικόνα.

Για να υπολογίσουμε το περιθώριο του διαχωριστικού υπερεπιπέδου παρατηρούμε πως η τιμή της συνάρτησης του υπερεπιπέδου εκφράζει ένα μέτρο της απόστασης του  $\mathbf{x}$  από το υπερεπίπεδο. Γεωμετρικά αυτό εκφράζεται ως:

$$\mathbf{x} = \mathbf{x}_p + d \frac{\mathbf{w}}{\|\mathbf{w}\|} \quad (\text{B.17})$$

όπου  $\mathbf{x}_p$  η προβολή του  $\mathbf{x}$  στο υπερεπίπεδο και  $d$  η απόσταση από το υπερεπίπεδο. Εφόσον το  $\mathbf{x}_p$  βρίσκεται πάνω στο υπερεπίπεδο θα ισχύει για αυτό ότι  $\mathbf{w}^T \mathbf{x}_p + b = 0$ , επομένως  $g(\mathbf{x}) = \mathbf{w}^T \mathbf{x} + b = d\|\mathbf{w}\|$ , από το οποίο προκύπτει πως:

$$d = \frac{g(\mathbf{x})}{\|\mathbf{w}\|} \quad (\text{B.18})$$

Για δύο διανύσματα υποστήριξης, το πρώτο από τη μια κλάση (θετική) και το δεύτερο από την άλλη κλάση (αρνητική), θα ισχύει τότε:

$$d_+ = \frac{g(x_+)}{\|\mathbf{w}\|} = \frac{1}{\|\mathbf{w}\|} \quad (\text{B.19})$$

$$d_- = \frac{g(x_-)}{\|\mathbf{w}\|} = \frac{-1}{\|\mathbf{w}\|}$$

Με βάση τα ανωτέρω, το περιθώριο τότε είναι (Εικόνα B.11):

$$m = |d_+| + |d_-| = \frac{2}{\|\mathbf{w}\|} \quad (\text{B.20})$$

Επομένως, το πρόβλημα της εύρεσης του βέλτιστου υπερεπιπέδου ανάγεται στην ελαχιστοποίηση του  $\|\mathbf{w}\|$  υπό τους περιορισμούς:

$$y_i(\mathbf{w}^T \mathbf{x}_i + b) - 1 \geq 0, \quad \text{για κάθε } i \quad (\text{B.21})$$

Δοθέντος λοιπόν των προτύπων εκπαίδευσης  $(x_i, y_i)$ ,  $i=1, \dots, l$ , αναζητούνται τα διανύσματα  $\mathbf{w}_0$  και  $b_0$  τέτοια ώστε:

$$\mathbf{w}_0 = \operatorname{argmin} \frac{1}{2} \mathbf{w}^T \mathbf{w} \quad (\text{B.22})$$

υπό τους περιορισμούς:

$$y_i(\mathbf{w}^T \mathbf{x}_i + b) - 1 \geq 0, \quad \text{για κάθε } i \quad (\text{B.23})$$

Το ανωτέρω αποτελεί πρόβλημα τετραγωνικού προγραμματισμού και μπορεί να λυθεί με τη μέθοδο των πολλαπλασιαστών Lagrange. Η συνάρτηση Lagrange την οποία πρέπει να ελαχιστοποιήσουμε ως προς  $\mathbf{w}$  και  $b$  είναι:

$$L(\mathbf{w}, b, \boldsymbol{\alpha}) = \frac{1}{2} \|\mathbf{w}\|^2 - \sum_{i=1}^l \alpha_i [y_i(\mathbf{w}^T \mathbf{x}_i + b) - 1] \quad (\text{B.24})$$

όπου  $\alpha_i$  οι πολλαπλασιαστές Lagrange.

Το αντίστοιχο δυϊκό πρόβλημα προκύπτει παραγωγίζοντας ως προς  $\mathbf{w}$  και  $b$  και θεωρώντας στατικότητα, με τις παραγώγους αυτές να ισούται με μηδέν, δηλαδή:

$$\frac{\partial L(\mathbf{w}, b, \boldsymbol{\alpha})}{\partial \mathbf{w}} = \mathbf{w} - \sum_{i=1}^l y_i \alpha_i \mathbf{x}_i = 0$$

$$\frac{\partial L(\mathbf{w}, b, \boldsymbol{\alpha})}{\partial b} = \sum_{i=1}^l y_i \alpha_i = 0$$
(B.25)

Με αντικατάσταση των εξισώσεων προκύπτει:

$$L(\mathbf{w}, b, \boldsymbol{\alpha}) = \sum_{i=1}^l \alpha_i - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^l \sum_{j=1}^l y_i y_j \alpha_i \alpha_j \mathbf{x}_i^T \mathbf{x}_j$$
(B.26)

Οπότε το αρχικό πρόβλημα μετασχηματίζεται στο δυϊκό του, το οποίο είναι το εξής:

$$\max_a W(a) = \sum_{i=1}^l \alpha_i - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^l \sum_{j=1}^l y_i y_j \alpha_i \alpha_j \mathbf{x}_i^T \mathbf{x}_j$$
(B.27)

$$\text{με τον περιορισμό: } \sum_{i=1}^l y_i \alpha_i = 0, \alpha_i \geq 0, i = 1, \dots, l$$

Επομένως, το αρχικό πρόβλημα έχει πλέον αναχθεί στο πρόβλημα μεγιστοποίησης της  $W(a)$  ως προς  $\alpha_i$  υπό τους περιορισμούς  $\sum_{i=1}^l y_i \alpha_i = 0, \alpha_i \geq 0, i = 1, \dots, l$ . Οι λύσεις  $\alpha_i$  προκύπτουν συνήθως μέσα από αριθμητικές μεθόδους και σχηματίζουν ένα αραιό σύνολο καθώς είναι μη μηδενικές μόνο για τα διανύσματα υποστήριξης (τα οποία είναι συνήθως πολύ λιγότερα από τα υπόλοιπα πρότυπα εκπαίδευσης). Έχοντας υπολογίσει τους βέλτιστους συντελεστές  $\alpha_{0i}$  μπορούμε να υπολογίσουμε το βέλτιστο  $\mathbf{w}_0$  από την:

$$\mathbf{w}_0 = \sum_{i=1}^{N_s} \alpha_{0i} y_i \mathbf{x}_i$$
(B.28)

όπου  $N_s$  τα διανύσματα υποστήριξης. Το βέλτιστο  $b_0$  μπορεί να υπολογιστεί θεωρώντας ένα θετικό διάνυσμα υποστήριξης  $\mathbf{x}_s$  ( $\alpha_s=1, y_s=1$ ):

$$b_0 = 1 - \mathbf{w}_0^T \mathbf{x}_s = 1 - \sum_{i=1}^{N_s} \alpha_{0i} y_i \mathbf{x}_i^T \mathbf{x}_s$$
(B.29)



Οι συμπληρωματικές συνθήκες Karush-Kuhn-Tycker από τη θεωρία βελτιστοποίησης εφαρμόζονται στο πρόβλημα αυτό και δίνουν χρήσιμες πληροφορίες για τη μορφή της λύσης. Για τις βέλτιστες λύσεις  $\alpha_0, (w_0, b)$  ισχύει :

$$\alpha_{0i} [y_i (w_0^T x_i + b_0) - 1] = 0, i = 1, \dots, l \quad (\text{B.30})$$

Από την ανωτέρω εξίσωση προκύπτουν οι εξής παρατηρήσεις:

- Αν  $y_i (w_0^T x_i + b_0) \neq 1$ , οπότε το  $x_i$  δεν είναι διάνυσμα υποστήριξης, τότε  $\alpha_{0i} = 0$ .
- Αν  $\alpha_{0i} \neq 0$  τότε  $y_i (w_0^T x_i + b_0) = 1$  οπότε το  $x_i$  είναι Διάνυσμα Υποστήριξης.

Επομένως, μόνο τα διανύσματα υποστήριξης συμμετέχουν στον υπολογισμό του διανύσματος βάρους  $w_0$  και κατά συνέπεια στην εύρεση του βέλτιστου υπερεπιπέδου. Το συμπέρασμα αυτό αναδεικνύει τη σπουδαιότητα της μεθόδου: τα διανύσματα υποστήριξης είναι τα μόνα διανύσματα τα οποία λαμβάνονται υπόψη για τον υπολογισμό του βέλτιστου υπερεπιπέδου. Επίσης, από τα παραπάνω αποδεικνύεται ότι όταν τα δεδομένα είναι διαχωρίσιμα τότε υπάρχει μια μοναδική λύση για το βέλτιστο διαχωριστικό υπερεπίπεδο.

### Γραμμικά SVM σε Μη Διαχωρίσιμα Δεδομένα

Στην περίπτωση μη γραμμικώς διαχωρίσιμων προτύπων δεν υφίσταται διαχωριστικό επίπεδο που να ταξινομεί τα δεδομένα χωρίς σφάλμα. Η παραπάνω ανάλυση δεν μπορεί να εφαρμοστεί ευθέως στην περίπτωση μη γραμμικώς διαχωρίσιμων προτύπων καθώς το πρόβλημα βελτιστοποίησης δεν μπορεί να επιλυθεί επειδή η περιοχή των ενδεχόμενων λύσεων είναι κενή και το δυϊκό πρόβλημα έχει μη-φραγμένη αντικειμενική συνάρτηση. Για να εφαρμοστεί η ανωτέρω ανάλυση στην περίπτωση μη γραμμικώς διαχωρίσιμων δεδομένων, μπορούμε να χαλαρώσουμε τις συνθήκες προσθέτοντας μια «ποινή» όταν αυτές παραβιάζονται. Αυτό γίνεται εισάγοντας τις μεταβλητές χαλάρωσης  $\xi_i \geq 0$  (Burges, 1998; Cortes & Vapnik, 1995), οι οποίες αλλάζουν τους περιορισμούς του προβλήματος ως εξής:

$$\begin{aligned} w^T x_i^+ + b &\geq +1 - \xi_i, & \text{για } y_i &= +1 \\ w^T x_i^- + b &\leq -1 + \xi_i, & \text{για } y_i &= -1 \\ \xi_i &\geq 0, i = 1, \dots, l \end{aligned} \quad (\text{B.31})$$

Με την εισαγωγή των μεταβλητών χαλάρωσης η αντικειμενική συνάρτηση πρέπει να τροποποιηθεί ανάλογα, οπότε το πρόβλημα βελτιστοποίησης μετατρέπεται σε:

$$\min_{w, b, \xi} T(w, \xi) = \frac{1}{2} \|w\|^2 + C \sum_{i=1}^l \xi_i^2 \quad (\text{B.32})$$

υπό τους περιορισμούς:  $y_i (w^T x_i + b) \geq 1 - \xi_i, \xi_i \geq 0, i = 1, \dots, l$

Το πρόβλημα αυτό ονομάζεται βελτιστοποίηση χαλαρού περιθωρίου (soft margin optimization) (Burges, 1998; Cortes & Vapnik, 1995). Η παράμετρος  $C$  καθορίζει το tradeoff μεταξύ του μεγέθους του περιθωρίου και του αριθμού των λανθασμένων ταξινομημένων δειγμάτων. Επιλέγοντας μεγάλο  $C$  απαιτούμε λιγότερα σφάλματα αλλά με μικρότερο περιθώριο, και αντίστροφα. Κατά μια έννοια, η επιλογή του  $C$  δείχνει το πόσο εμπιστοσύνη έχουμε στο σύνολο εκπαίδευσης. Η παράμετρος  $C$  παίρνει διάφορες τιμές και αποτελεί μια παράμετρο η οποία πρέπει να επιλεγεί από τον χρήστη. Συνήθως η βέλτιστη τιμή της βρίσκεται μέσω μιας διαδικασίας ελέγχου-σφάλματος (test and error) χρησιμοποιώντας ένα ξεχωριστό σύνολο δεδομένων (σύνολο επικύρωσης) για έλεγχο.

Ακολουθώντας τον ίδιο φορμαλισμό με προηγουμένως, σχηματίζουμε τη συνάρτηση Lagrange συμπεριλαμβάνοντας έναν επιπλέον όρο που προσμετρά το σφάλμα ταξινόμησης και έναν για τους αντίστοιχους περιορισμούς. Έτσι, αντίστοιχα με προηγουμένως, καταλήγουμε στο αντίστοιχο δυϊκό πρόβλημα βελτιστοποίησης, το οποίο είναι:

$$\max_a G(a) = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^l \sum_{j=1}^l \alpha_i \alpha_j y_i y_j \left( x_i^T x_j + \frac{1}{C} \delta_{ij} \right) + \sum_{i=1}^l \alpha_i$$

$$\text{με τους περιορισμούς: } \sum_{i=1}^l \alpha_i y_i = 0 \quad (\text{B.33})$$

$$0 \leq \alpha_i \leq C, i = 1, \dots, l$$

όπου  $\delta_{ij}$  είναι το  $\delta$  του Kronecker που ορίζεται να είναι 1 αν  $i = j$  και 0 διαφορετικά.

Οι συμπληρωματικές συνθήκες Karush-Kuhn-Tycker από τη θεωρία βελτιστοποίησης σε αυτή τη περίπτωση θα έχουν ως εξής:

$$\alpha_{0i} [ y_i ( w_0^T x_i + b_0 ) - 1 + \xi_i ] = 0, i = 1, \dots, l \quad (\text{B.34})$$

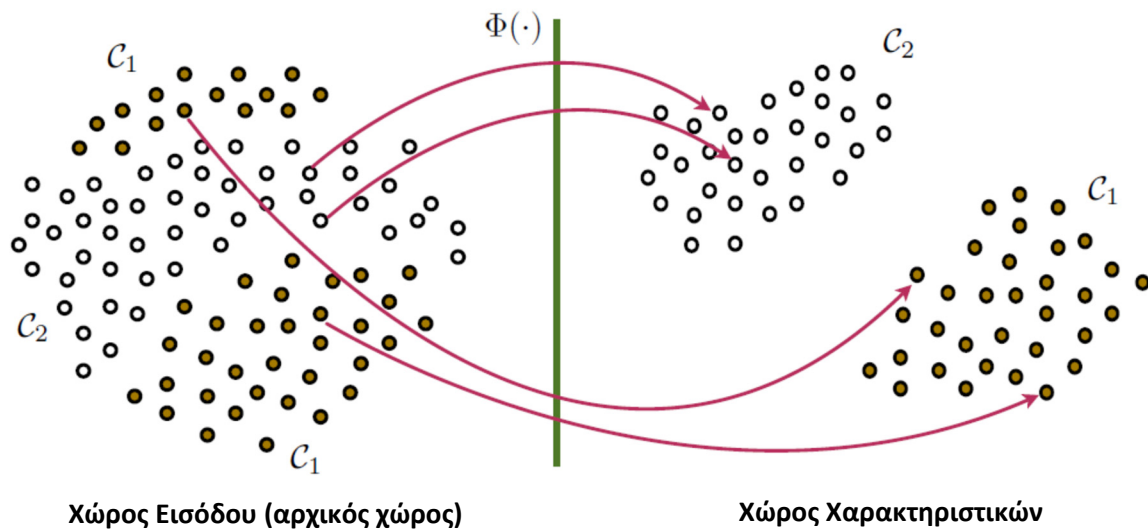
Τότε, το διάνυσμα βάρους  $w_0$  που δίνει το βέλτιστο υπερεπίπεδο υπολογίζεται ομοίως ως εξής:

$$w_0 = \sum_{i=1}^{N_s} \alpha_{0i} y_i x_i \quad (\text{B.35})$$

Ομοίως σε αυτή την περίπτωση, το  $x_i$  θα είναι διάνυσμα υποστήριξης αν  $\alpha_{0i} \neq 0$ . Διαπιστώνουμε λοιπόν πως στην περίπτωση των μη διαχωρίσιμων προτύπων η εύρεση του βέλτιστου υπερεπιπέδου είναι πανομοιότυπη με την περίπτωση των διαχωρίσιμων, με τη διαφορά στην περίπτωση των μη γραμμικώς διαχωρίσιμων δεδομένων έχουμε τον πιο αυστηρό περιορισμό  $0 \leq \alpha_i \leq C$ .

### Μη Γραμμικά SVM

Σε πραγματικές εφαρμογές, τα γραμμικά SVM δεν επαρκούν, καθώς τα περισσότερα προβλήματα ταξινόμησης αναφέρονται σε έντονα μη γραμμικώς διαχωρίσιμα δεδομένα (μη γραμμικά προβλήματα). Ωστόσο, η παραπάνω ανάλυση μπορεί εύκολα να επεκταθεί σε μη γραμμικά προβλήματα με χρήση της τεχνικής των συναρτήσεων πυρήνα (kernel trick), η οποία έχει εφαρμοστεί και σε άλλου είδους ταξινομητές. Η κεντρική ιδέα βασίζεται στο θεώρημα του Cover σύμφωνα με το οποίο τα δεδομένα τα οποία δεν είναι γραμμικώς διαχωρίσιμα στον αρχικό τους χώρο, μπορεί να είναι γραμμικώς διαχωρίσιμα σε έναν χώρο μεγαλύτερης διάστασης (Εικόνα B.12). Ως εκ τούτου, προκειμένου να εφαρμοστούν τα SVM σε μη γραμμικά προβλήματα, αρκεί να μετασχηματιστεί ο αρχικός χώρος χαρακτηριστικών (χώρος εισόδου) σε έναν χώρο στον οποίο τα πρότυπα είναι γραμμικώς διαχωρίσιμα και εν συνεχεία να εφαρμοστούν τα SVM στον μετασχηματισμένο χώρο (χώρος χαρακτηριστικών). Επομένως, αρκεί να βρούμε μια απεικόνιση του αρχικού χώρου χαρακτηριστικών στην οποία τα δεδομένα είναι γραμμικώς διαχωρίσιμα και να λύσουμε το γραμμικό πρόβλημα στο νέο χώρο (Burges, 1998).



**Εικόνα B.12** Μετασχηματισμός δεδομένων από τον χώρο εισόδου (αρχικός χώρος) στον χώρο χαρακτηριστικών μέσω συνάρτησης πυρήνα  $\Phi$  (kernel trick)

Έστω  $\mathbf{x}$  διάνυσμα από τον διανυσματικό χώρο εισόδου (αρχικός χώρος), το οποίο έχει διάσταση  $m_0$ . Έστω  $\{\boldsymbol{\varphi}_j(\mathbf{x})\}_{j=1}^{m_1}$  ένα σύνολο μη γραμμικών μετασχηματισμών από τον χώρο εισόδου στον χώρο χαρακτηριστικών (μετασχηματισμένος χώρος). Θεωρείται ότι οι μετασχηματισμοί  $\boldsymbol{\varphi}_j(\mathbf{x})$  έχουν οριστεί εκ των προτέρων για όλα τα  $j$ . Με βάση τους μετασχηματισμούς αυτούς, ορίζουμε το υπερεπίπεδο που λειτουργεί ως επιφάνεια απόφασης ως εξής:

$$\sum_{j=1}^{m_1} w_j \boldsymbol{\varphi}_j(\mathbf{x}) + b = 0 \quad (\text{B.36})$$

όπου το  $\{w_j\}_{j=1}^{m_1}$  δηλώνει ένα σύνολο από γραμμικά βάρη τα οποία συνδέουν των χώρο χαρακτηριστικών με τον διανυσματικό χώρο εξόδου. Η ανωτέρω εξίσωση μπορεί να απλοποιηθεί θεωρώντας:

$$\sum_{j=1}^{m_1} w_j \boldsymbol{\varphi}_j(\mathbf{x}) = 0 \quad (\text{B.37})$$

όπου θεωρείται ότι  $\boldsymbol{\varphi}_0(\mathbf{x}) = 1$  για όλα τα  $\mathbf{x}$ , έτσι ώστε το  $w_0$  να δηλώνει την παράμετρο  $b$ . Κατά συνέπεια, ορίζεται το διάνυσμα:

$$\boldsymbol{\varphi}(\mathbf{x}) = [\varphi_0(\mathbf{x}), \varphi_1(\mathbf{x}), \dots, \varphi_{m_1}(\mathbf{x})] \quad (\text{B.38})$$

Το διάνυσμα  $\boldsymbol{\varphi}(\mathbf{x})$  αναπαριστά την «εικόνα» που παράγεται στον διανυσματικό χώρο χαρακτηριστικών από το διάνυσμα εισόδου  $\mathbf{x}$ . Σε συνεπτυγμένη μορφή, η επιφάνεια απόφασης θα είναι:

$$\mathbf{w}^T \boldsymbol{\varphi}(\mathbf{x}) = 0 \quad (\text{B.39})$$

Οπότε, για το διάνυσμα  $\mathbf{w}$  θα ισχύει:

$$\mathbf{w} = \sum_{i=1}^l a_i y_i \boldsymbol{\varphi}(\mathbf{x}_i) \quad (\text{B.40})$$

όπου το διάνυσμα  $\boldsymbol{\varphi}(\mathbf{x})$  του χώρου χαρακτηριστικών αντιστοιχεί στο διάνυσμα εισόδου  $\mathbf{x}_i$ , στο  $i$ -στο δείγμα, με  $l$  το πλήθος των δειγμάτων. Από τα ανωτέρω προκύπτει ότι:

$$\sum_{i=1}^l a_i y_i \boldsymbol{\varphi}^T(\mathbf{x}_i) \boldsymbol{\varphi}(\mathbf{x}) = 0 \quad (\text{B.41})$$

Ο όρος  $\boldsymbol{\varphi}^T(\mathbf{x}_i) \boldsymbol{\varphi}(\mathbf{x})$  αναπαριστά το εσωτερικό γινόμενο δυο διανυσμάτων, τα οποία παράγονται στο χώρο χαρακτηριστικών από το διάνυσμα εισόδου  $\mathbf{x}$  και το διάνυσμα εισόδου  $\mathbf{x}_i$  από το  $i$ -στο δείγμα.

Με βάση τα ανωτέρω, μπορούμε να εισάγουμε τη συνάρτηση πυρήνα εσωτερικού γινομένου  $K(\mathbf{x}, \mathbf{x}_i)$ :

$$K(\mathbf{x}, \mathbf{x}_i) = \boldsymbol{\varphi}^T(\mathbf{x}_i)\boldsymbol{\varphi}(\mathbf{x}) = \sum_{j=0}^{m_1} \varphi_j(\mathbf{x}) \varphi_j(\mathbf{x}_i) \text{ για } i = 1, 2, \dots, l \quad (\text{B.42})$$

Από τον παραπάνω ορισμό προκύπτει ότι η συνάρτηση Πυρήνα Εσωτερικού Γινομένου είναι συμμετρική ως προς τα ορίσματά της:

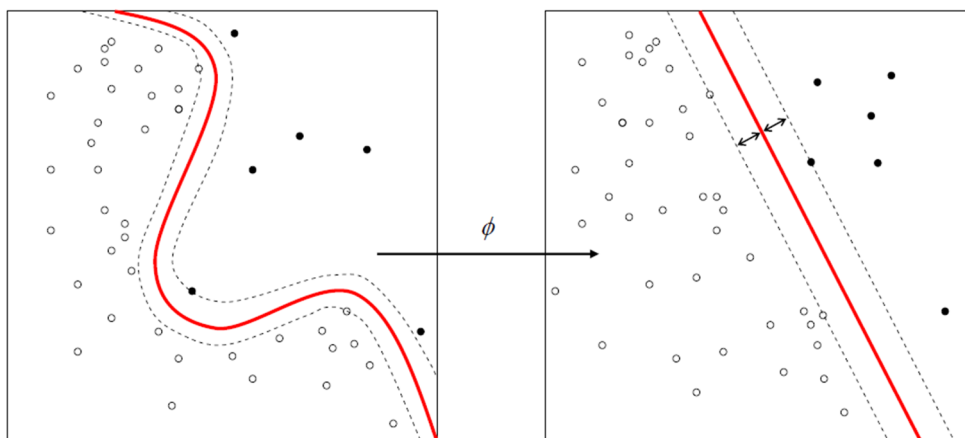
$$K(\mathbf{x}, \mathbf{x}_i) = K(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}) \text{ για όλα τα } i \quad (\text{B.43})$$

Η συνάρτηση πυρήνα εσωτερικού γινομένου  $K(\mathbf{x}, \mathbf{x}_i)$  μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εύρεση του βέλτιστου υπερεπίπεδου στο διανυσματικό χώρο των χαρακτηριστικών χωρίς να χρειάζεται επακριβής έκφραση για το χώρο χαρακτηριστικών, καθώς η εξίσωση B.41 που καθορίζει το βέλτιστο υπερεπίπεδο γίνεται πλέον:

$$\sum_{i=1}^l a_i y_i K(\mathbf{x}, \mathbf{x}_i) = 0 \quad (\text{B.44})$$

Εισάγοντας λοιπόν τη συνάρτηση πυρήνα (kernel trick) και χρησιμοποιώντας την καθ'όλη τη διάρκεια της εκπαίδευσης, αποφεύγουμε να απεικονίσουμε ρητά τα δεδομένα μας στο νέο χώρο και να υπολογίσουμε τα εσωτερικά γινόμενα  $\varphi_j(\mathbf{x})\varphi_j(\mathbf{x}_i)$ . Έτσι αφενός μειώνετε η υπολογιστική πολυπλοκότητα και αφετέρου γίνεται εφικτή η χρήση απεικονίσεων που ειδιάλλως θα ήταν αδύνατο να υπολογιστούν, όπως απεικονίσεις σε χώρους πολύ μεγάλης διάστασης ή και άπειρης διάστασης.

Χρησιμοποιώντας τη συνάρτηση πυρήνα, το διαχωριστικό υπερεπίπεδο στον μετασχηματισμένο χώρο αντιστοιχεί σε μια μη γραμμική διαχωριστική επιφάνεια στον αρχικό χώρο, όπως φαίνεται στην παραπάνω εικόνα. Με τον τρόπο αυτό, ένα γραμμικό SVM στον χώρο χαρακτηριστικών αντικατοπτρίζει ένα μη γραμμικό SVM στον αρχικό χώρο.



**Εικόνα B.13** Το βέλτιστο υπερεπίπεδο στον χώρο χαρακτηριστικών (δεξιά) αντιστοιχεί σε μη γραμμική διαχωριστική επιφάνεια στον αρχικό χώρο (αριστερά), δηλαδή σε ένα μη γραμμικό SVM

Η επιλογή της κατάλληλης συνάρτησης πυρήνα για το εκάστοτε πρόβλημα είναι ιδιαίτερα σημαντική δεδομένου ότι καθορίζει τον διανυσματικό χώρο χαρακτηριστικών που προκύπτει από τον μετασχηματισμό και στον οποίο θα πραγματοποιηθεί η ταξινόμηση των δεδομένων. Είναι κοινή πρακτική να δοκιμάζονται διάφορες συναρτήσεις πυρήνα. Η απόδοσή τους υπολογίζεται πειραματικά με τεχνικές επικύρωσης (για παράδειγμα διασταυρωμένη επικύρωση) και με βάση την απόδοση επιλέγεται η καταλληλότερη για το πρόβλημα συνάρτηση. Εάν η συνάρτηση πυρήνα είναι έγκυρη, το SVM θα λειτουργήσει σωστά, ακόμη και αν ο σχεδιαστής του συστήματος δεν γνωρίζει ακριβώς ποια χαρακτηριστικά των δεδομένων εκπαίδευσης χρησιμοποιούνται στον νέο διανυσματικό χώρο που προκύπτει.

Έχουν προταθεί διάφορες συναρτήσεις πυρήνα, κάθε μια από τις οποίες ταιριάζει καλύτερα σε διαφορετικά προβλήματα ταξινόμησης. Οι πλέον γνωστές και χρησιμοποιούμενες είναι οι εξής (Burges, 1998):

- Πολυωνυμική Συνάρτηση:  $K(x, x_i) = (x^T x_i + 1)^p$
- Συνάρτηση Ακτινικής Βάσης:  $K(x, x_i) = \exp(-\gamma \|x - x_i\|^2)$
- Υπερβολική Εφαπτομένη:  $K(x, x_i) = \tanh(\beta_0 x^T x_i + \beta_1)$

Η δύναμη  $p$  στην πολυωνυμική συνάρτηση, καθώς και η παράμετρος  $\gamma$  στη συνάρτηση ακτινικής βάσης, και  $\beta_0$  και  $\beta_1$  στη συνάρτηση υπερβολικής εφαπτομένης, πρέπει να καθοριστούν εκ των προτέρων από τον σχεδιαστή του συστήματος. Πέρα από τις ανωτέρω, υπάρχουν πάρα πολλές άλλες συναρτήσεις. Ανάλογα με το πρόβλημα και το είδος των δεδομένων, ο σχεδιαστής πρέπει να επιλέξει την κατάλληλη συνάρτηση. Συνήθως αυτό δεν προκύπτει με ευθύ τρόπο. Για τον λόγο αυτό πρέπει να δοκιμάζονται διάφορες συναρτήσεις έως ότου βρεθεί η καταλληλότερη, δηλαδή αυτή που δημιουργεί έναν χώρο χαρακτηριστικών στον οποίο τα δεδομένα διαχωρίζονται καλύτερα.

## Επίλογος

Οι Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης θεωρούνται ως μια βέλτιστη μέθοδος ταξινόμησης. Το γεγονός ότι η μέθοδος βασίζεται στη λύση ενός προβλήματος βελτιστοποίησης, έχει ως αποτέλεσμα να θεωρούνται σήμερα τα SVM ως ο βέλτιστος ταξινομητής. Πολλές μελέτες έχουν δημοσιευθεί οι οποίες δείχνουν την ανωτερότητα της μεθόδου έναντι άλλων ταξινομητών. Ωστόσο, όπως παρουσιάστηκε ανωτέρω, όταν έχουμε να κάνουμε με μη γραμμικά προβλήματα ταξινόμησης, τότε η μέθοδος στηρίζεται στην ορθή επιλογή της συνάρτησης πυρήνα. Σε πολλά προβλήματα ταξινόμησης, οι γνωστές συναρτήσεις πυρήνα δεν λειτουργούν καλά, δηλαδή δεν δημιουργούν γραμμικώς διαχωρίσιμους χώρους, επομένως στα προβλήματα αυτά τα SVM δεν αποδίδουν καλά. Στις περιπτώσεις αυτές η λύση είναι ο σχεδιαστής να κατασκευάσει μια προσαρμοσμένη στα δεδομένα συνάρτηση πυρήνα, εργασία η οποία είναι ιδιαίτερα δύσκολη ως και αδύνατη. Στο πλαίσιο αυτό έχουν προταθεί διάφορες μεθοδολογίες για τη δημιουργία εμπειρικών συναρτήσεων πυρήνα,

δηλαδή συναρτήσεων που κατασκευάζονται από τα δεδομένα εκπαίδευσης. Ωστόσο, ακόμα και στην περίπτωση αυτή, τα αποτελέσματα είναι περιορισμένα. Τέλος, πρέπει να αναφερθεί πως όπως φαίνεται από τα ανωτέρω, τα SVM δεν αποτελούν βέλτιστους ταξινομητές στην περίπτωση αποκλειστικά κατηγορικών δεδομένων. Η μεθοδολογία βασίζεται σε γεωμετρικές αποστάσεις οι οποίες έχουν νόημα στην περίπτωση συνεχών χαρακτηριστικών. Στην περίπτωση αποκλειστικά δυαδικών ή κατηγορικών δεδομένων, οι αποστάσεις αυτές μπορεί να μην έχουν νόημα για τον βέλτιστο διαχωρισμό των δεδομένων. Για τον λόγο αυτό, είθισται τα SVM να μην χρησιμοποιούνται όταν το πρόβλημα το οποίο έχουμε να αντιμετωπίσουμε βασίζεται αποκλειστικά σε δυαδικά ή κατηγορικά δεδομένα.

## B.6 Αποτίμηση Απόδοσης Ταξινομητών

Ένας ταξινομητής έχει σχεδιαστεί επιτυχώς και θεωρείται αποδοτικός όταν παράγει ορθές ταξινομήσεις για δείγματα τα οποία είναι άγνωστα για αυτόν, δηλαδή δεν υπάρχουν στο σύνολο εκπαίδευσης του ούτε έχουν χρησιμοποιηθεί σε κανένα σημείο κατά την κατασκευή του. Η ποιότητα ενός ταξινομητή μπορεί να αξιολογηθεί ελέγχοντας τις ταξινομήσεις που παράγει για άγνωστα για αυτόν δείγματα σε σύγκριση με τις κατηγορίες των δειγμάτων αυτών. Για τον σκοπό αυτό χρησιμοποιείται ένα ξεχωριστό σύνολο, το σύνολο ελέγχου (test set), το οποίο περιέχει δείγματα για τα οποία γνωρίζουμε μεν την πραγματική τους κατηγορία, ωστόσο ο ταξινομητής δεν τις γνωρίζει καθώς δεν έχουν χρησιμοποιηθεί τα δείγματα αυτά κατά τη σχεδίαση και εκπαίδευση του.

Υπάρχουν διάφορες τεχνικές με βάση τις οποίες μπορεί να προκύψει ένα σύνολο ελέγχου. Η πιο απλή τεχνική είναι ο διαχωρισμός των διαθέσιμων δειγμάτων σε διάφορα υποσύνολα, ένα εκ των οποίων θα είναι το σύνολο ελέγχου. Το σύνολο αυτό δεν χρησιμοποιείται σε κανένα στάδιο κατά τη σχεδίαση και κατασκευή του ταξινομητή, δηλαδή κατά την εκπαίδευση του και την επιλογή των παραμέτρων του. Το σύνολο ελέγχου χρησιμοποιείται αφού έχει ολοκληρωθεί πλήρως η κατασκευή του ταξινομητή προκειμένου να αξιολογηθεί η απόδοση του. Η μέθοδος αυτή ονομάζεται μέθοδος παρακράτησης (holdout validation) (Kohavi, 1995). Στην περίπτωση αυτή υπάρχουν δύο προσεγγίσεις για την επιλογή του συνόλου ελέγχου. Εάν απαιτείται η ύπαρξη ξεχωριστού συνόλου επικύρωσης το οποίο θα χρησιμοποιηθεί για την επιλογή των παραμέτρων του ταξινομητή, τότε συνήθως επιλέγεται το 50% των συνολικών δεδομένων για την εκπαίδευση (σύνολο εκπαίδευσης), το 25% για την εύρεση των παραμέτρων του (σύνολο επικύρωσης) και το υπόλοιπο 25% χρησιμοποιείται ως σύνολο ελέγχου. Εάν δεν απαιτείται η ύπαρξη συνόλου επικύρωσης, τότε η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη αναλογία είναι να χρησιμοποιηθούν τα 2/3 των διαθέσιμων δεδομένων για εκπαίδευση και το 1/3 για έλεγχο (Kohavi, 1995). Η επιλογή των δειγμάτων τα οποία αποτελούν τα ανωτέρω υποσύνολα πρέπει να γίνεται με τυχαίο τρόπο. Ωστόσο, είναι σύνηθες να εφαρμόζεται κατάλληλη διαστρωμάτωση των

δεδομένων, ούτως ώστε να εξασφαλίζεται η ύπαρξη κάθε κλάσης με περίπου ίσες αναλογίες σε όλα τα υποσύνολα. Στην περίπτωση εφαρμογής διαστρωμάτωσης, κατά τη διαδικασία κατασκευής των υποσυνόλων επιλέγονται δείγματα με τυχαίο τρόπο μεν, αλλά τόσα από κάθε κλάση ώστε το κάθε υποσύνολο να περιέχει τελικά περίπου την ίδια ποσοστιαία κατανομή των κλάσεων με αυτή του αρχικού συνόλου.

Η μέθοδος της παρακράτησης παρουσιάζει ορισμένα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Στα πλεονεκτήματα της συγκαταλέγεται το γεγονός ότι το σύνολο ελέγχου αποτελείται από συγκεκριμένα δείγματα τα οποία γνωρίζει ο σχεδιαστής. Επομένως, μπορούμε να παρατηρήσουμε πως αποδίδει ο ταξινομητής σε κάθε δείγμα ξεχωριστά και να μελετήσουμε σε βάθος τα λάθη του. Από την άλλη, η μέθοδος της παρακράτησης παρουσιάζει δύο σημαντικά μειονεκτήματα: α) απαιτεί να υπάρχει διαθέσιμο μεγάλο πλήθος δειγμάτων, τέτοιο ώστε να υπάρχουν αρκετά δείγματα για τη δημιουργία των υποσυνόλων, και β) δεν εξασφαλίζει πάντα τη γενίκευση του ταξινομητή καθώς μπορεί να τύχει ο ταξινομητής να αποδίδει καλά στο συγκεκριμένο σύνολο ελέγχου, αλλά όχι γενικά.

Τα ανωτέρω προβλήματα της μεθόδου παρακράτησης μπορούν να ξεπεραστούν εφαρμόζοντας την τεχνική της  $k$  φορές αναδιπλωμένης διασταυρωμένης επικύρωσης ( $k$ -fold cross-validation) ή αλλιώς διασταυρωμένη επικύρωση  $k$  τμημάτων (Kohavi, 1995). Στη μέθοδο αυτή, αρχικά το διαθέσιμο σύνολο δεδομένων διαμερίζεται σε  $k$  υποσύνολα ίδιου μεγέθους. Εν συνεχεία, ο ταξινομητής εκπαιδεύεται με δείγματα εκπαίδευσης που προκύπτουν από την ένωση  $k-1$  υποσυνόλων (training folds) και το υποσύνολο που μένει χρησιμοποιείται ως σύνολο ελέγχου (test fold). Η διαδικασία αυτή επαναλαμβάνεται  $k$  φορές μέχρι να χρησιμοποιηθούν όλα τα υποσύνολα ως σύνολα ελέγχου. Σε κάθε στάδιο καταγράφεται η απόδοση του ταξινομητή στο συγκεκριμένο σύνολο ελέγχου που χρησιμοποιείται, επομένως υπάρχουν  $k$  διαφορετικές αποδόσεις. Η τελική αξιολόγηση του ταξινομητή προκύπτει από το μέσο όρο των  $k$  αποδόσεων. Το πλήθος των τμημάτων  $k$  πρέπει να επιλεγεί από τον χρήστη. Από διάφορες εμπειρικές μελέτες έχει επικρατήσει σήμερα η χρήση της τιμής  $k=5$  ή  $10$ . Η μέθοδος αυτή απεικονίζεται γραφικά στην Εικόνα Β.14 για  $k=10$ . Στο συγκεκριμένο παράδειγμα της Εικόνας Β.14, καταγράφεται για κάθε fold το σφάλμα ταξινόμησης  $E_i$ . Το συνολικό σφάλμα ταξινόμησης του μοντέλου, έστω  $E$ , προκύπτει από τον μέσο όρο των σφαλμάτων των  $k$  τμημάτων  $E_i$ .

Η μέθοδος της παρακράτησης και της διασταυρωμένης επικύρωσης  $k$  τμημάτων αποτελούν τις πλέον χρησιμοποιούμενες και αξιόπιστες τεχνικές για την αξιολόγηση ταξινομητών. Ωστόσο, πέρα από αυτές, έχουν προταθεί και άλλες παρόμοιες τεχνικές, όπως η διασταυρωμένη επικύρωση με αποκλεισμό ενός δείγματος (Leave-One-Out cross validation), η μέθοδος bootstrap, η μέθοδος bootstrap 0.632, κ.α., κάθε μια από τις οποίες παρουσιάζει τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της. Σε γενικές γραμμές, τα πιο έγκυρα αποτελέσματα προκύπτουν από τη χρήση της διασταυρωμένης επικύρωσης  $k$  τμημάτων (Kohavi, 1995).





**Εικόνα Β.14** Γραφική αναπαράσταση της διασταυρωμένης επικύρωσης  $k$  τμημάτων (παράδειγμα για  $k=10$ )

Στο σημείο αυτό πρέπει να αναφερθεί πως ακόμα και σήμερα οι μέθοδοι αξιολόγησης της απόδοσης ταξινομητών αποτελούν αντικείμενο μελέτης και έρευνας της επιστημονικής κοινότητας της μηχανικής μάθησης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα αφενός να έρχονται στο φως νέα δεδομένα σχετικά με τις γνωστές τεχνικές αξιολόγησης, π.χ. (Braga-Neto & Dougherty, 2005), αφετέρου, ακόμα και σήμερα, παρουσιάζονται νέες τεχνικές για τη βέλτιστη αξιολόγηση και επιλογή μοντέλων ταξινόμησης και μηχανικής μάθησης (Dwork *et al.*, 2015). Στο πλαίσιο αυτό αξίζει να αναφερθεί η εργασία του Braga-Neto και των συνεργατών του (Braga-Neto, 2009; Braga-Neto & Dougherty, 2005) σχετικά με την αξιολόγηση ταξινομητών σε προβλήματα με αποκλειστικά διακριτά ή κατηγορικά δεδομένα, όπως είναι το σύνολο δεδομένων της παρούσας διατριβής. Σύμφωνα με την εργασία αυτή, σε προβλήματα ταξινόμησης με πολυπληθή σύνολα αποκλειστικά κατηγορικών δεδομένων, η μέθοδος της επαναληπτικής αντικατάστασης (resubstitution validation), σύμφωνα με την οποία ο ταξινομητής δοκιμάζεται στα δεδομένα του συνόλου εκπαίδευσης, τείνει να παράγει ιδιαίτερος ακριβή αποτελέσματα συγκριτικά με πιο σύνθετα σχήματα αξιολόγησης, καθώς η (αισιόδοξη) προκατάληψη και διακύμανση της μεθόδου τείνουν να εξαλειφθούν όσο μεγαλύτερο είναι το μέγεθος του συνόλου εκπαίδευσης, με την προϋπόθεση ότι η πολυπλοκότητα του ταξινομητή δεν είναι πολύ υψηλή. Ως εκ τούτου, αν και η μέθοδος της επαναληπτικής αντικατάστασης είθισται να μην χρησιμοποιείται καθώς παράγει υπεραισιόδοξα αποτελέσματα, στην περίπτωση προβλημάτων ταξινόμησης με πολυπληθή σύνολα αποκλειστικά διακριτών δεδομένων δεν είναι απαγορευτική η χρήση της.

Οι ανωτέρω αναφερόμενες τεχνικές χρησιμοποιούνται για να δοκιμαστεί ένας ταξινομητής σε δείγματα τα οποία είναι άγνωστα για αυτόν. Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα των ταξινομήσεων με τις πραγματικές κατηγορίες των δειγμάτων μπορούν να προκύψουν

διάφορα μέτρα απόδοσης. Τα μέτρα αυτά χρησιμοποιούνται εν τέλει για να αξιολογήσουμε την απόδοση του κατασκευασμένου μοντέλου.

Το πιο απλό μέτρο για την έκφραση της απόδοσης ενός ταξινομητή είναι το σφάλμα ταξινόμησης ή διαφορετικά η ακρίβεια (accuracy) ταξινόμησης. Το σφάλμα ταξινόμησης εκφράζει το ποσοστό των λανθασμένων ταξινομήσεων που έκανε ο ταξινομητής στο σύνολο ελέγχου. Αντίστοιχα, η ακρίβεια είναι το συνολικό ποσοστό των ορθών ταξινομήσεων του ταξινομητή. Αποτυπώνοντας τα αποτελέσματα ταξινόμησης σε έναν πίνακα σύγχυσης μπορούν να υπολογιστούν διάφορα άλλα μέτρα απόδοσης, όπως η ευαισθησία, η ειδικότητα, η θετική και η αρνητική προγνωστική αξία του μοντέλου, όπως ακριβώς παρουσιάστηκε στο Παράρτημα Α. Τα αναφερόμενα στο Παράρτημα Α διαγνωστικά μέτρα απόδοσης για την αξιολόγηση ενός διαγνωστικού τεστ εφαρμόζονται με τον ίδιο ακριβώς τρόπο για την αξιολόγηση ενός μοντέλου ταξινόμησης. Ως εκ τούτου, μια συνήθης τεχνική για την αξιολόγηση ενός μοντέλου είναι η χρήση της καμπύλης ROC. Σημειώνεται πως τα επιπλέον αυτά μέτρα χρησιμοποιούνται στην αξιολόγηση ταξινομητών μόνο σε δυαδικά προβλήματα ταξινόμησης, δηλαδή σε προβλήματα με δύο κλάσεις. Στην περίπτωση πολυκατηγορικών προβλημάτων ταξινόμησης (με παραπάνω από δύο κλάσεις) μπορεί να υπολογιστεί μόνο το σφάλμα ταξινόμησης, επομένως χρησιμοποιείται μόνο αυτό για την αξιολόγηση του μοντέλου (αν και γίνεται να διασπαστεί το πολυκατηγορικό πρόβλημα σε μικρότερα δυαδικά και να υπολογιστούν για αυτά σύνθετα μέτρα όπως η ευαισθησία και η ειδικότητα).

Τα παραπάνω μέτρα χρησιμοποιούνται τελικώς προκειμένου να ελέγξουμε την απόδοση ενός ταξινομητή και να συγκρίνουμε μεταξύ τους διαφορετικούς αλγορίθμους ταξινόμησης. Αν η διαδικασία αξιολόγησης δείξει ότι ο ταξινομητής δεν είναι αποδοτικός, πρέπει να εξεταστούν μια σειρά από παράγοντες. Ενδεχομένως να μην χρησιμοποιούνται χαρακτηριστικά που είναι σχετικά με το πρόβλημα, να απαιτείται μεγαλύτερο σύνολο εκπαίδευσης, η διάσταση του προβλήματος να είναι ιδιαίτερα μεγάλη, ο επιλεγμένος ταξινομητής να είναι ακατάλληλος για το συγκεκριμένο πρόβλημα ή να απαιτείται διαφορετική ρύθμιση στις παραμέτρους του. Μέσω λοιπόν της διαδικασίας αξιολόγησης απόδοσης των ταξινομητών, καταλήγουμε τελικώς στους αλγορίθμους ταξινόμησης οι οποίοι παράγουν τα καλύτερα αποτελέσματα για το πρόβλημα που αντιμετωπίζουμε.

## Παράρτημα Γ.

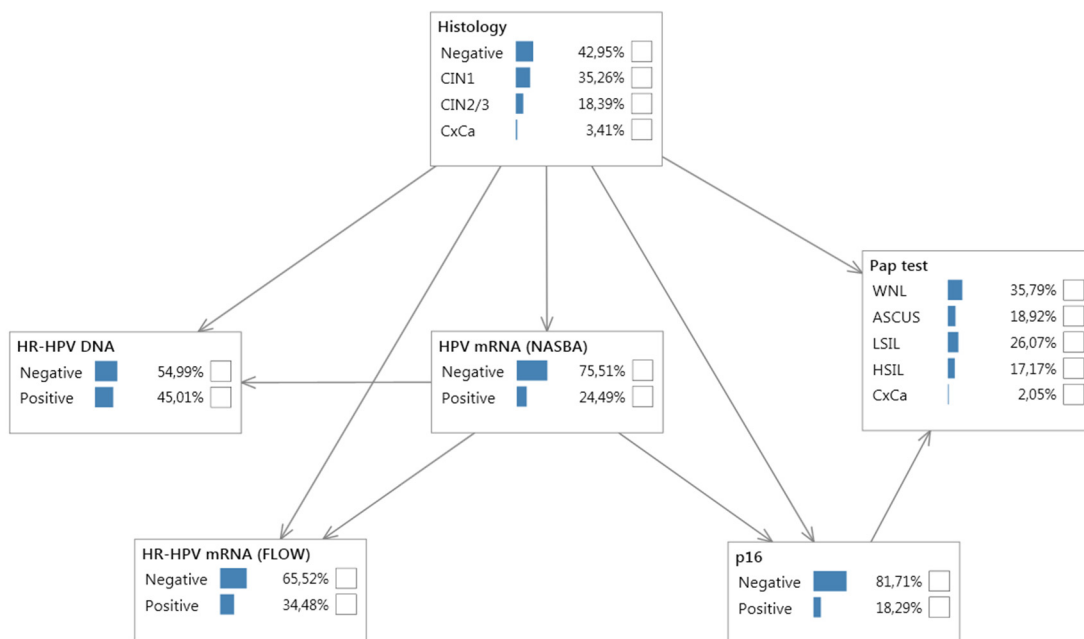
### Κατανομές των Αποτελεσμάτων των

### Εξετάσεων στον υπό Μελέτη

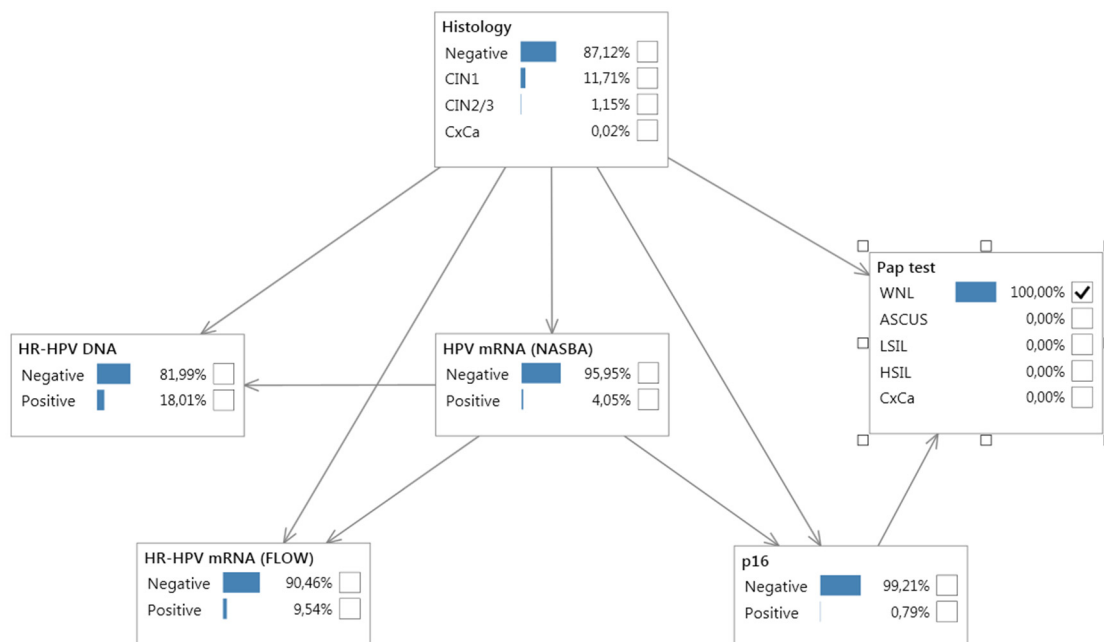
### Πληθυσμό

Όπως παρουσιάστηκε στο Κεφάλαιο 9, χρησιμοποιώντας το Μπεϋζιανό δίκτυο που κατασκευάστηκε στα πλαίσια της παρούσας διατριβής μπορούμε να απεικονίσουμε διάφορες κατανομές των αποτελεσμάτων των διαγνωστικών εξετάσεων και της ιστολογίας στον υπό μελέτη πληθυσμό. Οι κατανομές αυτές είναι χρήσιμες καθώς παρουσιάζουν τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού.

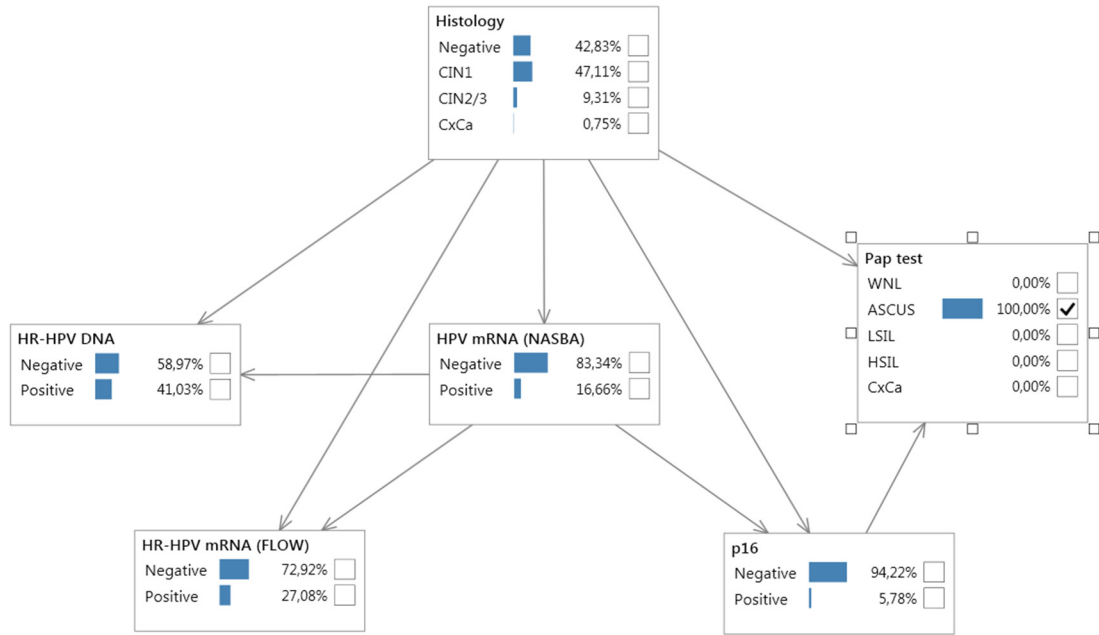
Παρακάτω παρουσιάζονται εικόνες από το Μπεϋζιανό δίκτυο οι οποίες απεικονίζουν τις κατανομές αυτές για διάφορα σενάρια. Η πρώτη εικόνα (Εικόνα Γ.1) απεικονίζει τις κατανομές των αποτελεσμάτων των διαγνωστικών εξετάσεων και της ιστολογίας στον υπό μελέτη πληθυσμό συνολικά. Όλες οι υπόλοιπες εικόνες απεικονίζουν κατανομές για υποπληθυσμούς. Για παράδειγμα, στην Εικόνα Γ.8 απεικονίζεται πως κατανέμονται τα αποτελέσματα του Παπ τεστ, του HPV mRNA NASBA test, του HR-HPV mRNA FLOW test, του p16 και της ιστολογίας, για τα περιστατικά που έχουν θετικό HR-HPV DNA (πληθυσμός θετικού HR-HPV DNA). Ένα διαφορετικό παράδειγμα παρουσιάζεται στην Εικόνα Γ.17. Σε αυτήν απεικονίζονται οι κατανομές των διαγνωστικών εξετάσεων για τα περιστατικά που βρέθηκαν με ιστολογία CIN2/3. Αντίστοιχα παραδείγματα σαν τα ανωτέρω παρουσιάζονται σε όλες τις παρακάτω εικόνες.



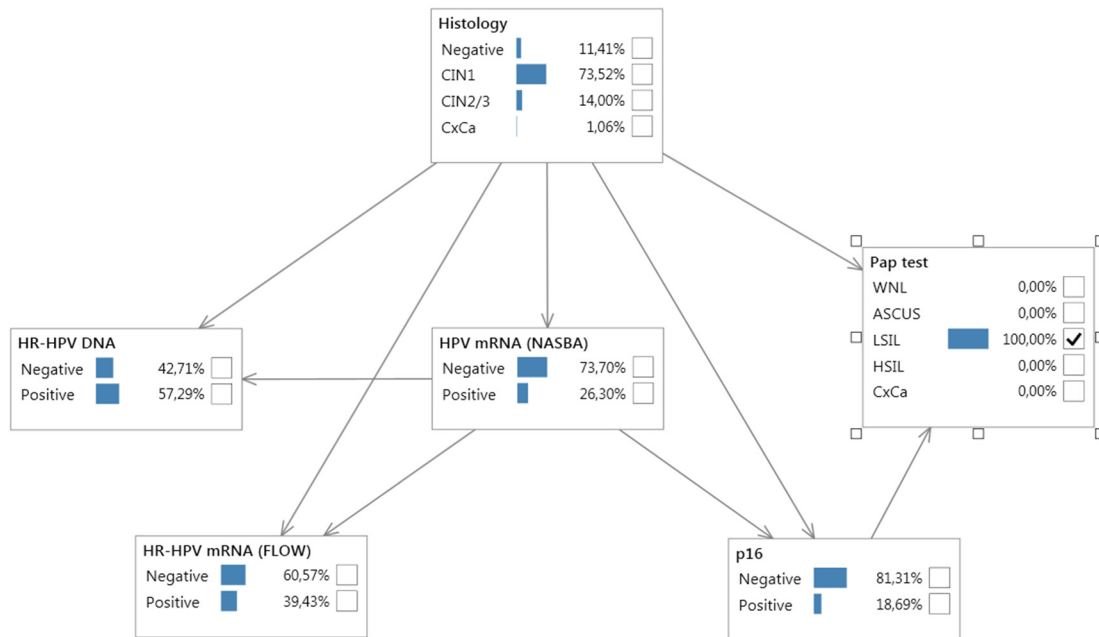
Εικόνα Γ.1 Κατανομές των αποτελεσμάτων των διαγνωστικών εξετάσεων και της ιστολογίας στον υπό μελέτη πληθυσμό συνολικά



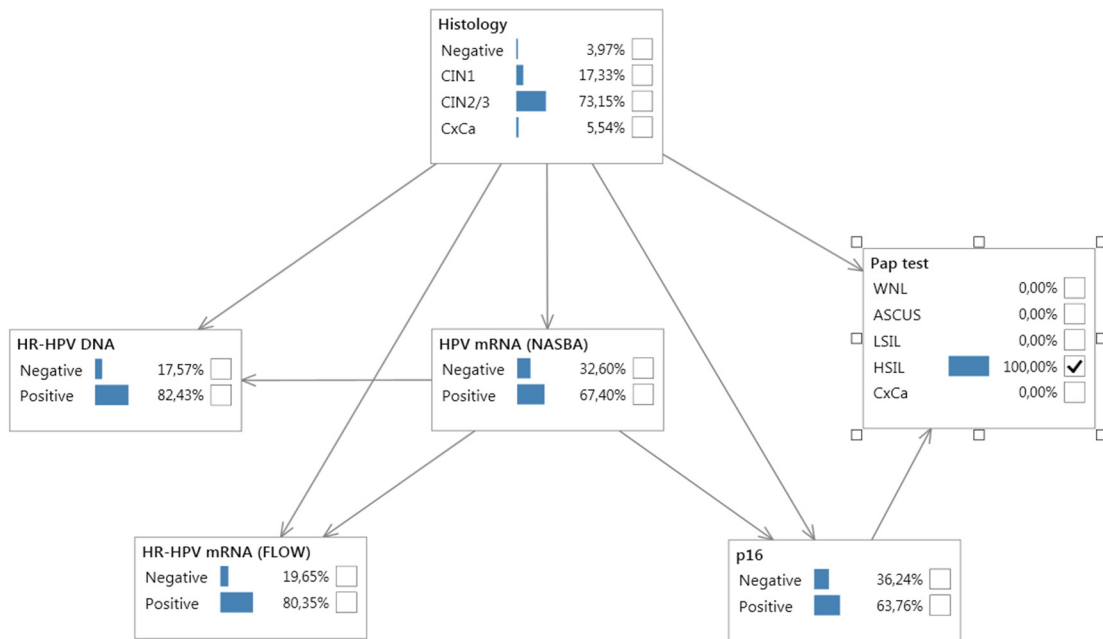
Εικόνα Γ.2 Κατανομές των αποτελεσμάτων των διαγνωστικών εξετάσεων και της ιστολογίας στον πληθυσμό με αρνητική κυτταρολογία



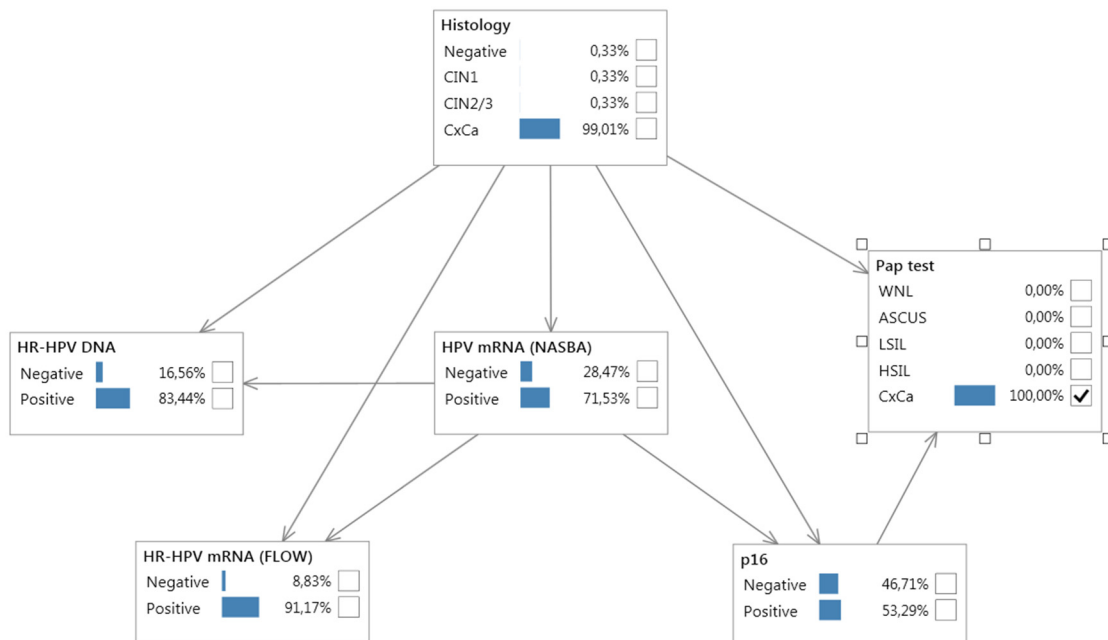
Εικόνα Γ.3 Κατανομές των αποτελεσμάτων των διαγνωστικών εξετάσεων και της ιστολογίας στον πληθυσμό με κυτταρολογία ASCUS



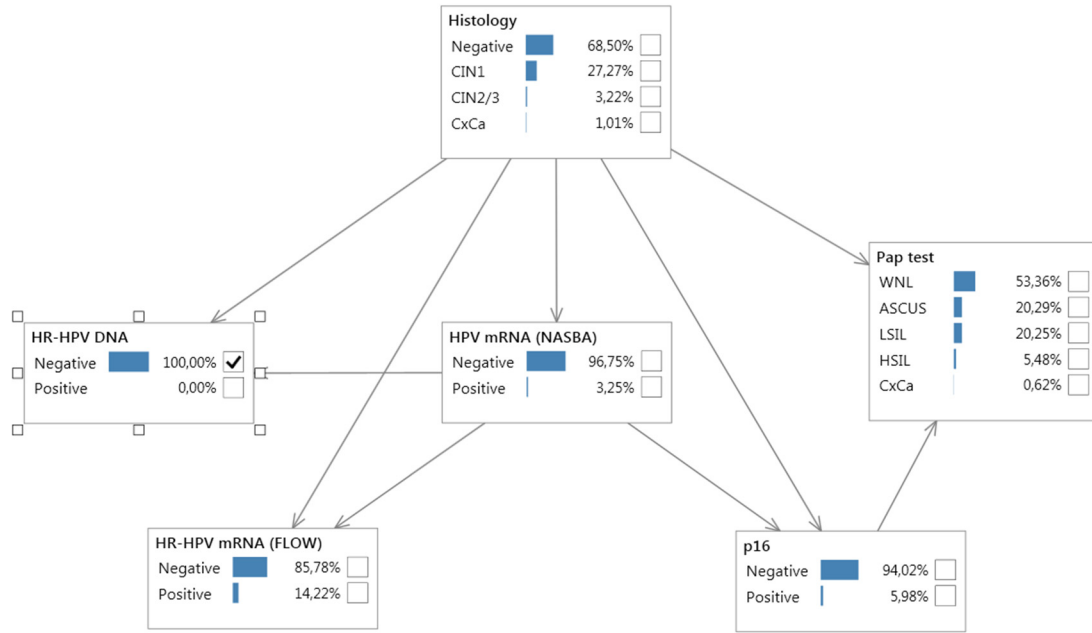
Εικόνα Γ.4 Κατανομές των αποτελεσμάτων των διαγνωστικών εξετάσεων και της ιστολογίας στον πληθυσμό με κυτταρολογία LSIL



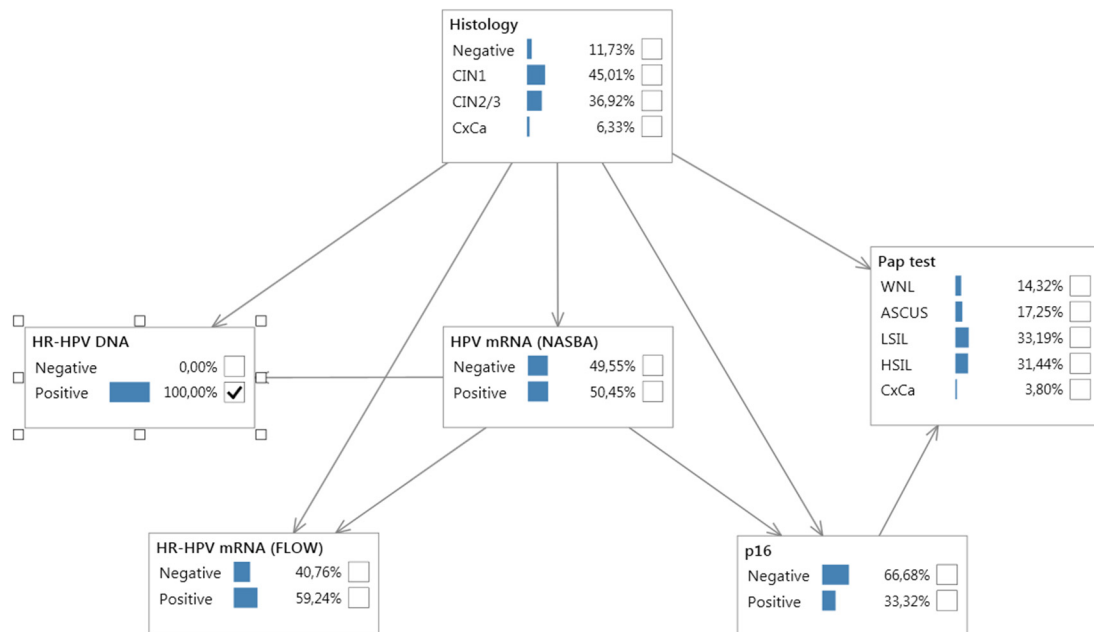
Εικόνα Γ.5 Κατανομές των αποτελεσμάτων των διαγνωστικών εξετάσεων και της ιστολογίας στον πληθυσμό με κυτταρολογία HSIL



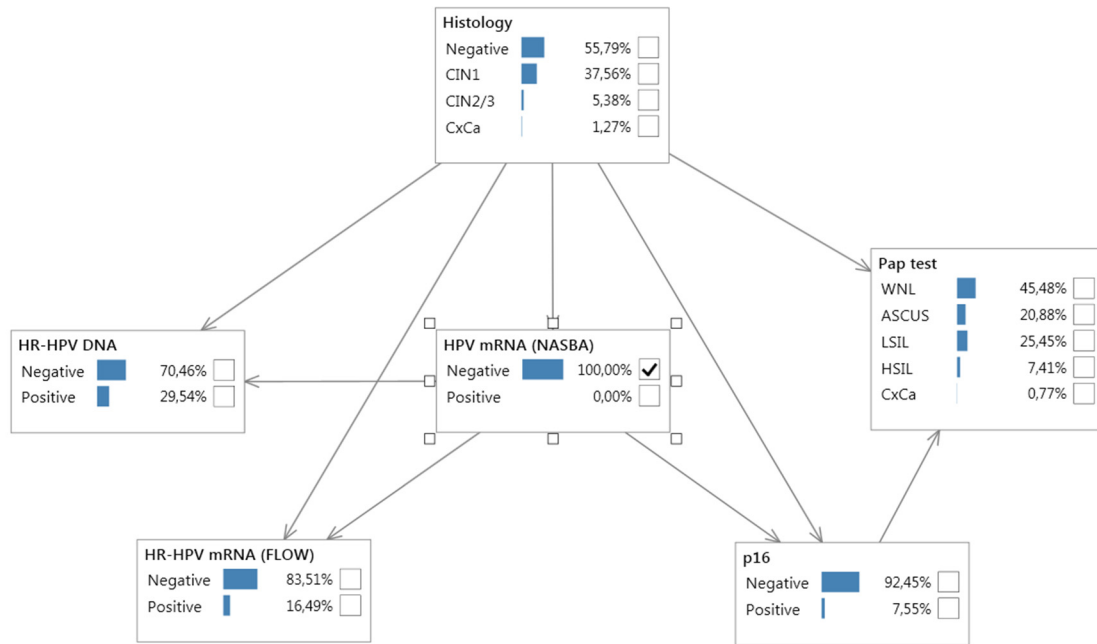
Εικόνα Γ.6 Κατανομές των αποτελεσμάτων των διαγνωστικών εξετάσεων και της ιστολογίας στον πληθυσμό με κυτταρολογία CxCa



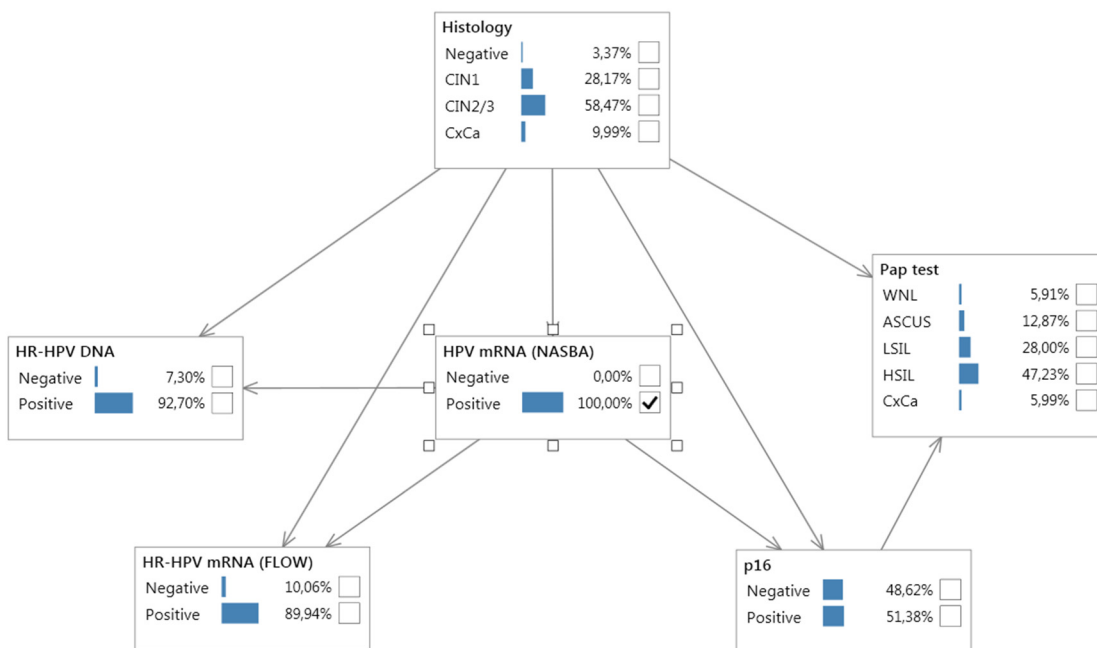
Εικόνα Γ.7 Κατανομές των αποτελεσμάτων των διαγνωστικών εξετάσεων και της ιστολογίας στα περιστατικά με αρνητικό HR-HPV DNA



Εικόνα Γ.8 Κατανομές των αποτελεσμάτων των διαγνωστικών εξετάσεων και της ιστολογίας στα περιστατικά με θετικό HR-HPV DNA



**Εικόνα Γ.9** Κατανομές των αποτελεσμάτων των διαγνωστικών εξετάσεων και της ιστολογίας στα περιστατικά με αρνητικό HPV mRNA NASBA test

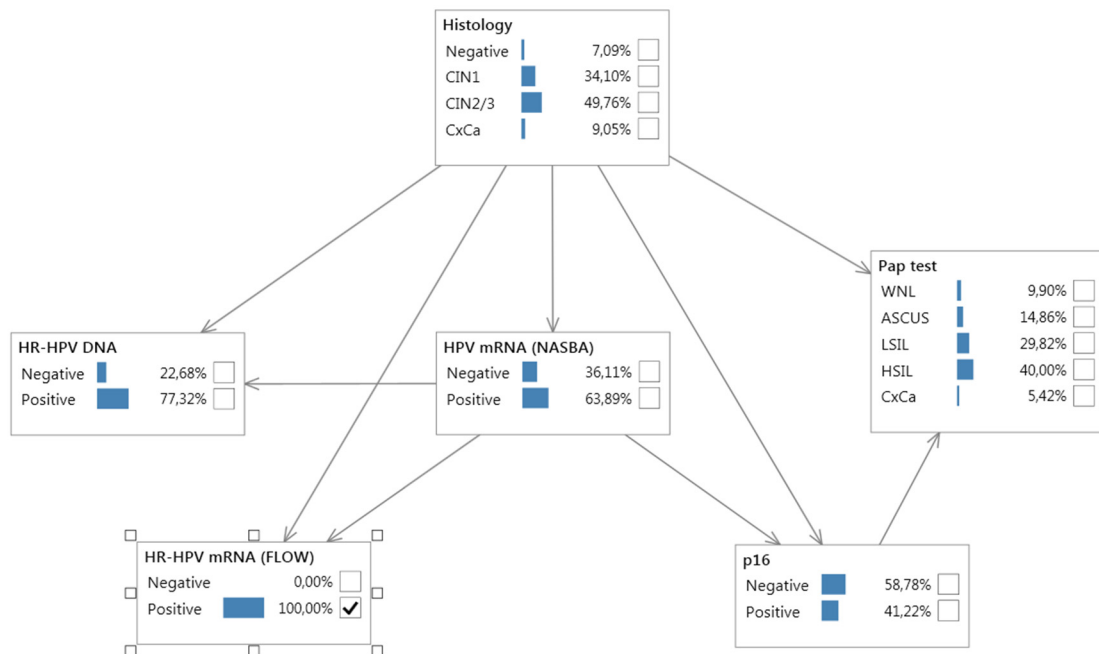


**Εικόνα Γ.10** Κατανομές των αποτελεσμάτων των διαγνωστικών εξετάσεων και της ιστολογίας στα περιστατικά με θετικό HPV mRNA NASBA test

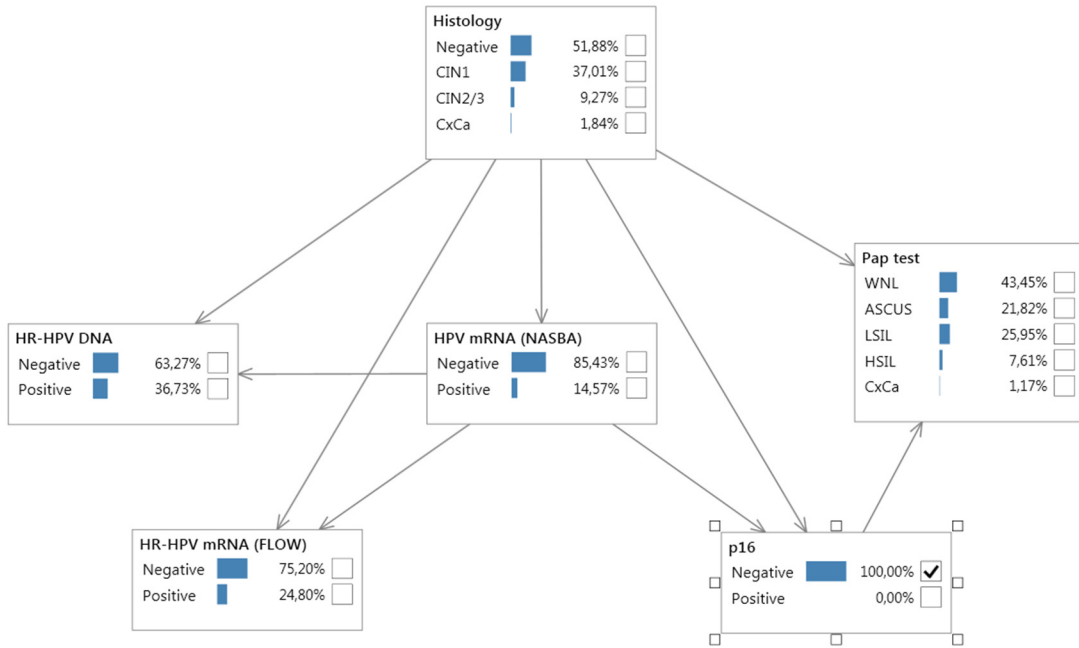




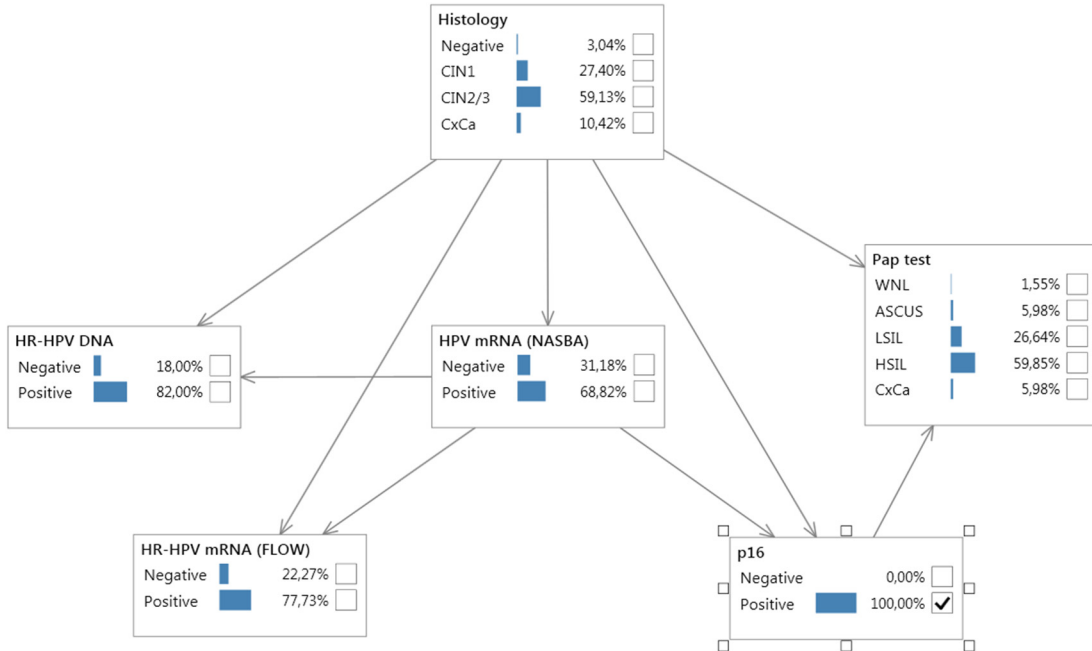
Εικόνα Γ.11 Κατανομές των αποτελεσμάτων των διαγνωστικών εξετάσεων και της ιστολογίας στα περιστατικά με αρνητικό HR-HPV mRNA FLOW test



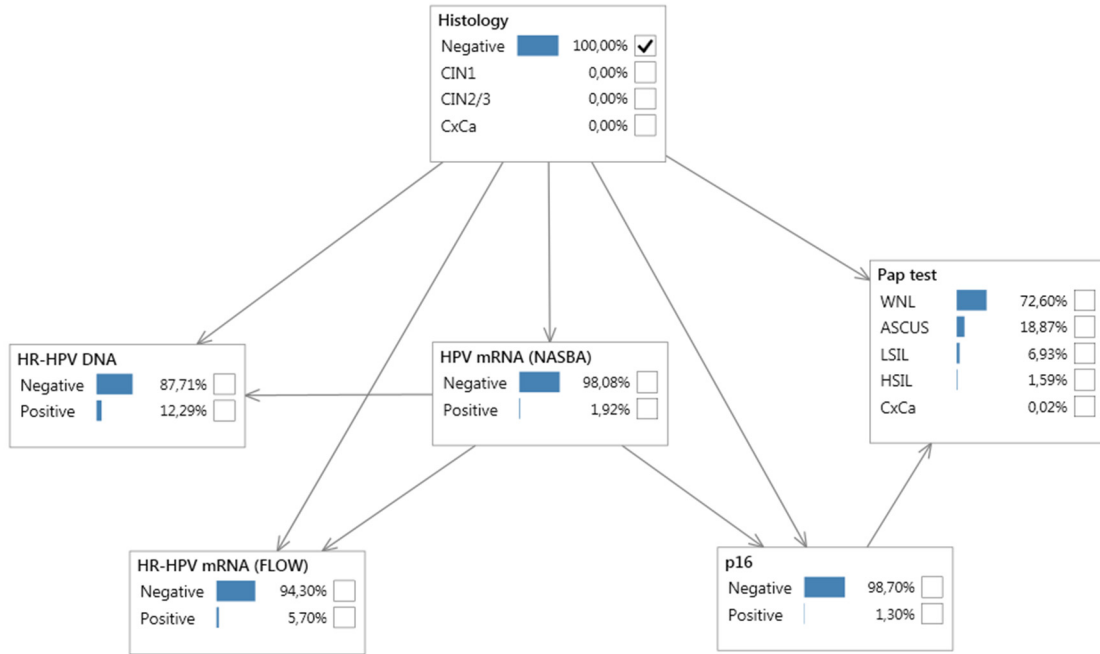
Εικόνα Γ.12 Κατανομές των αποτελεσμάτων των διαγνωστικών εξετάσεων και της ιστολογίας στα περιστατικά με θετικό HR-HPV mRNA FLOW test



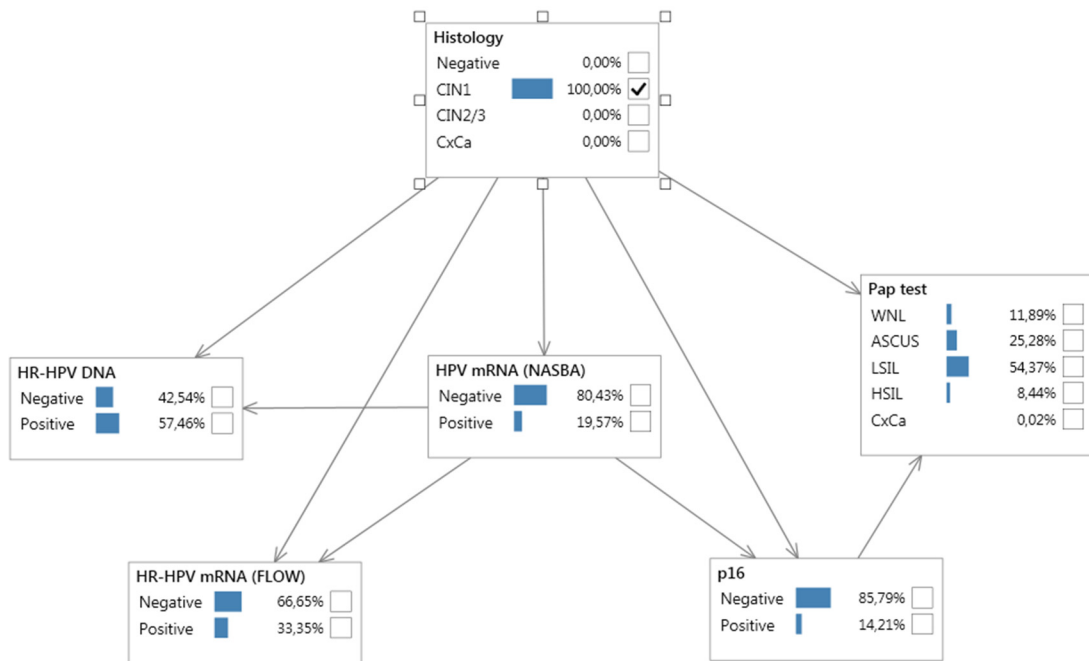
Εικόνα Γ.13 Κατανομές των αποτελεσμάτων των διαγνωστικών εξετάσεων και της ιστολογίας στα περιστατικά με αρνητικό p16



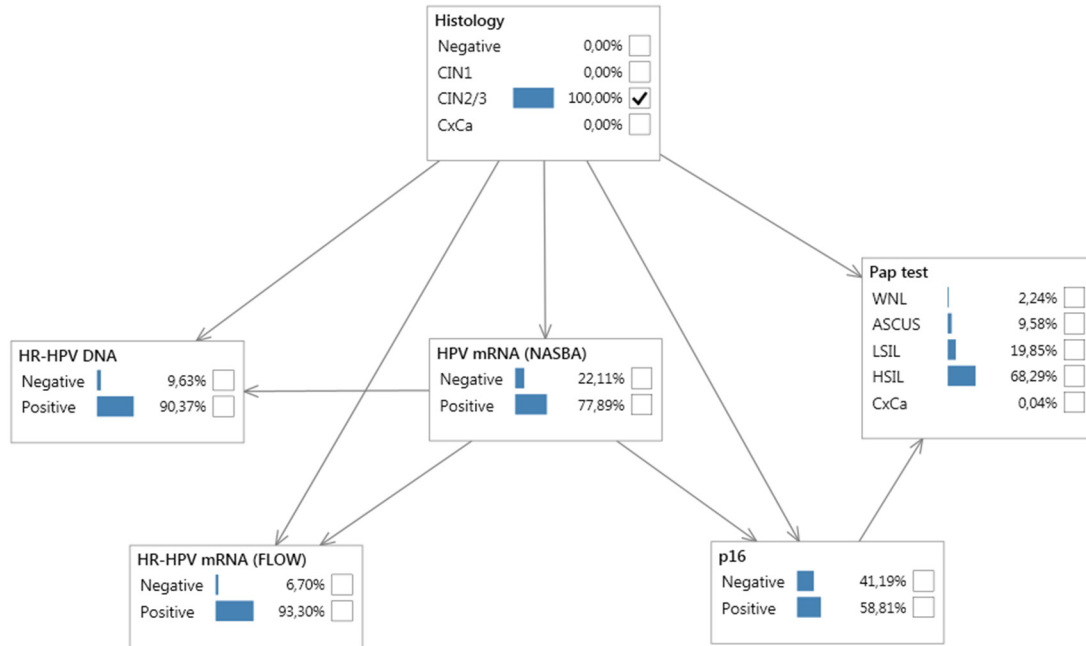
Εικόνα Γ.14 Κατανομές των αποτελεσμάτων των διαγνωστικών εξετάσεων και της ιστολογίας στα περιστατικά με θετικό p16



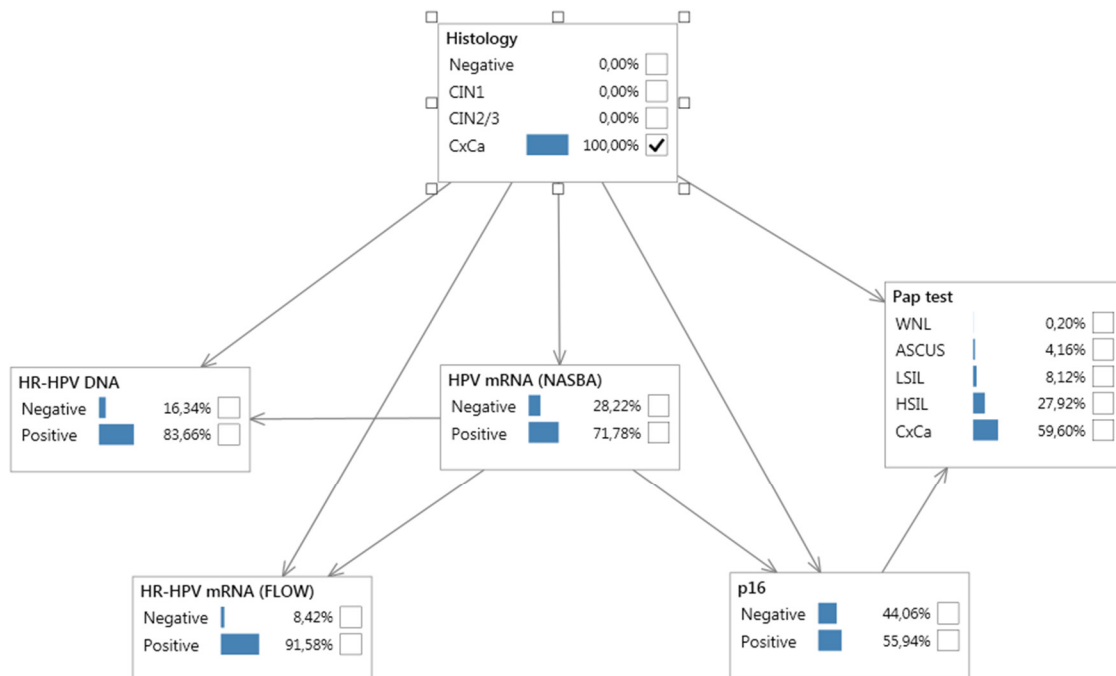
Εικόνα Γ.15 Κατανομές των αποτελεσμάτων των διαγνωστικών εξετάσεων στον πληθυσμό με αρνητική ιστολογία



Εικόνα Γ.16 Κατανομές των αποτελεσμάτων των διαγνωστικών εξετάσεων στον πληθυσμό με ιστολογία CIN1



Εικόνα Γ.17 Κατανομές των αποτελεσμάτων των διαγνωστικών εξετάσεων στον πληθυσμό με ιστολογία CIN2/3



Εικόνα Γ.18 Κατανομές των αποτελεσμάτων των διαγνωστικών εξετάσεων στον πληθυσμό με ιστολογία CxCa

## Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Αλεπάκη, Μ. (n.d.). Ενίσχυση και ανίχνευση του E6/E7 mRNA πέντε καρκινογόνων τύπων του HPV (16, 18, 31, 33, 45) με την τεχνική NASBA. Εργαστήριο Διαγνωστικής Κυτταρολογίας, Π.Γ.Ν «Αττικόν». Retrieved from [http://cytodept.static.otenet.gr/1stSeminar/Presentations/ENISXYSEH\\_KAI\\_ANIXNEYSEH\\_TOY\\_E6E7.pdf](http://cytodept.static.otenet.gr/1stSeminar/Presentations/ENISXYSEH_KAI_ANIXNEYSEH_TOY_E6E7.pdf)
- Αντσακλής, Α. (2008). Καρκίνος τραχήλου μήτρας. Πρόληψη και θεραπευτική αντιμετώπιση.
- Αρεταίειο Νοσοκομείο Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Α. (2015). Ερωτήσεις – απαντήσεις για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Retrieved from <http://www.aretaiio-obgyn.com/el/hpv.html?start=1>
- Διακομανώλης, Ε. (2010). *Κολποσκόπηση & παθολογία του κατώτερου γεννητικού συστήματος της γυναίκας*. Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης.
- Διαμαντοπούλου, Σ. (2012). *Ο ρόλος της έκφρασης m-RNA ιών υψηλού κινδύνου στον πληθυσμιακό έλεγχο γυναικών για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας*. Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ).
- Ελληνική Εταιρεία Κλινικής Κυτταρολογίας. (2016). Κατευθυντήριες οδηγίες για τη Διασφάλιση Ποιότητας του Προσυμπτωματικού Ελέγχου του Καρκίνου του Τραχήλου της μήτρας. Retrieved from <http://www.cytology.gr/index.php?page=newssa>
- Καπράνος, Ν. (2001). In situ υβριδισμός: Μία μοναδική μορφολογική μέθοδος μοριακής βιολογίας με πολύτιμες κλινικές εφαρμογές. *Ιατρικό Βήμα*, 16–22.
- Καπράνος, Ν. (2006). Μαζικός έλεγχος HPV και καρκίνος τραχήλου μήτρας. *Επιστημονικά Θέματα*. Retrieved from [http://www.iatrikionline.gr/ellia\\_13/3.pdf](http://www.iatrikionline.gr/ellia_13/3.pdf)
- Καρακίτσος, Π. (n.d.). HPV, ένας ύπουλος ιός. Retrieved January 21, 2016, from [http://cytodept.static.otenet.gr/1stSeminar/Presentations/HPV\\_ενας\\_υπουλος\\_ιος.pdf](http://cytodept.static.otenet.gr/1stSeminar/Presentations/HPV_ενας_υπουλος_ιος.pdf)
- Κοτταρίδη, Χ. (n.d.). Ανίχνευση υπερέκφρασης mRNA των ογκογονιδίων E6/E7 του ιού HPV με Κυτταρομετρία Ροής. Εργαστήριο Διαγνωστικής Κυτταρολογίας, Π.Γ.Ν «Αττικόν». Retrieved from [http://cytodept.static.otenet.gr/1stSeminar/Presentations/Ανίχνευση\\_υπερέκφρασης\\_mRNA\\_των\\_ογκογονιδίων\\_E6E7\\_του\\_ιού\\_HPV\\_με\\_Κυτταρομετρία\\_Ροής.pdf](http://cytodept.static.otenet.gr/1stSeminar/Presentations/Ανίχνευση_υπερέκφρασης_mRNA_των_ογκογονιδίων_E6E7_του_ιού_HPV_με_Κυτταρομετρία_Ροής.pdf)
- Κυριακίδης, Δ., & Θανασάς, Ι. (2010). Θεραπεία Τραχηλικής Ενδοεπιθηλιακής Νεοπλασίας. Αποτελεσματικότητα και Ανεπιθύμητες Ενέργειες. *Θέματα Μαιευτικής – Γυναικολογίας*, (3), 155–161.
- Μανωλόπουλος, Κ. Ε., & Άντζου-Αγγουριδάκη, Χ. (n.d.). *Κυτταρομετρία ροής*. Retrieved from <http://www.eibbe.gr/kyttaro.ppt>
- Μορτάκης, Α. (2007). *Γυναίκα και HPV. Πρόληψη της Μόλυνσης και των Επιπλοκών της*. Αθήνα 2007: Ιατρικές Εκδόσεις «Λίτσας».
- Μορτάκης, Α. (2013a). Ενημέρωση για κονδυλώματα - HPV - CIN/LSIL/HSIL. Retrieved from <http://mortakis.hpvinfoscenter.gr/>
- Μορτάκης, Α. (2013b). Τεστ Παπανικολάου. Retrieved from <http://mortakis.hpvinfoscenter.gr/>
- Μπάμπας, Ε. (2009). *Δραστηκότητα Κασπασών σε προκαρκινικές και καρκινικές καταστάσεις τραχήλου μήτρας ανθρώπου*. Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης.
- Παπαναστασοπούλου, Μ. (1997). Αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης - Περιγραφή της

- μεθόδου και εφαρμογής της στην ανίχνευση. *Δελτίο Ελλ. Κτην. Εταιρείας*, 48(2), 61–69.
- Παυλάκη, Κ., & Βοργιάς, Γ. (2012). Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας και εμβόλιο κατά του HPV | ΚΕΕΛΠΝΟ. Retrieved from <http://www2.keelpno.gr/blog/?p=1265>
- Τζαφέστας, Σ. (2002). *Υπολογιστική Νοημοσύνη, Τόμος Α: Μεθοδολογίες*. Αθήνα: Εθνικό Μετσόβειο Πολυτεχνείο.
- Χρανιώτη, Α. (n.d.). Μοριακή ανίχνευση και τυποποίηση του ιού HPV με τη χρήση των DNA Μικροσυστοιχιών. Εργαστήριο Διαγνωστικής Κυτταρολογίας, Π.Γ.Ν «Αττικών». Retrieved from [http://cytodept.static.otenet.gr/1stSeminar/Presentations/Μοριακή\\_ανίχνευση\\_&\\_τυποποίηση\\_του\\_ιού\\_HPV\\_με\\_την\\_χρήση\\_των\\_DNA\\_Μικροσυστοιχιών.pdf](http://cytodept.static.otenet.gr/1stSeminar/Presentations/Μοριακή_ανίχνευση_&_τυποποίηση_του_ιού_HPV_με_την_χρήση_των_DNA_Μικροσυστοιχιών.pdf)
- Χρυσάφη, Σ. (2007). *Συσχέτιση παρουσίας γονιδιώματος Θηλωματοϊών (HPV) και Αδενοεξαρτώμενων ιών (AAV) σε φυσιολογικά, δυσπλαστικά και καρκινικά επιχρίσματα από τον τράχηλο της μήτρας*. Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης.
- Abreu, A. L. P., Souza, R. P., Gimenes, F., & Consolaro, M. E. L. (2012). A review of methods for detect human Papillomavirus infection. *Virology Journal*, 9(1), 262. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-9-262>
- Abulafia, O., Pezzullo, J. C., & Sherer, D. M. (2003). Performance of ThinPrep liquid-based cervical cytology in comparison with conventionally prepared Papanicolaou smears: A quantitative survey. *Gynecologic Oncology*, 90(1), 137–144. [https://doi.org/10.1016/S0090-8258\(03\)00176-8](https://doi.org/10.1016/S0090-8258(03)00176-8)
- Agorastos, T., Lambropoulos, A. F., Sotiriadis, A., Mikos, T., Togaridou, E., & Emmanouilides, C. J. (2009). Prevalence and distribution of high-risk human papillomavirus in Greece. *European Journal of Cancer Prevention*, 18(6), 504–509. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0b013e32832abd5e>
- Alba, A., Cararach, M., & Rodríguez-Cerdeira, C. (2009). The Human Papillomavirus (HPV) in Human Pathology: Description, Pathogenesis, Oncogenic Role, Epidemiology and Detection Techniques. *The Open Dermatology Journal*, 3(2), 90–102. <https://doi.org/10.2174/1874372200903020090>
- ALTS. (n.d.). The ASCUS/LSIL Triage Study for Cervical Cancer (ALTS). *Division of Cancer Prevention, USA National Cancer Institute*. Retrieved from <https://prevention.cancer.gov/clinical-trials/major-trials/ascuslsil-triage-study>
- American Cancer Society. (n.d.). Cervical Cancer. Retrieved from <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer.html>
- American Cancer Society. (2015). *Cancer Facts & Figures 2015*. Retrieved from <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2015.html>
- Anagnostou, T., Remzi, M., Lykourinas, M., & Djavan, B. (2003). Artificial Neural Networks for Decision-Making in Urologic Oncology. *European Urology*, 43(6), 596–603. [https://doi.org/10.1016/S0302-2838\(03\)00133-7](https://doi.org/10.1016/S0302-2838(03)00133-7)
- Arbyn, M., Sankaranarayanan, R., Muwonge, R., Keita, N., Dolo, A., Mbalawa, C. G., ... Basu, P. (2008a). Pooled analysis of the accuracy of five cervical cancer screening tests assessed in eleven studies in Africa and India. *International Journal of Cancer*, 123(1), 153–160. <https://doi.org/10.1002/ijc.23489>
- Arbyn, M., Bergeron, C., Klinkhamer, P., Martin-Hirsch, P., Siebers, A. G., & Bulten, J. (2008b). Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology*, 111(1), 167–177.

- <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000296488.85807.b3>
- Arbyn, M., Buntinx, F., Ranst, M. V., Paraskevaidis, E., Martin-Hirsch, P. L., & Dillner, J. (2004). Virologic Versus Cytologic Triage of Women With Equivocal Pap Smears: A Meta-analysis of the Accuracy To Detect High-Grade Intraepithelial Neoplasia. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, 96(4), 280–293. <https://doi.org/10.1093/jnci/djh037>
- Arbyn, M., Snijders, P. J. F., Meijer, C. J. L. M., Berkhof, J., Cuschieri, K., Kocjan, B. J., & Poljak, M. (2015). Which high-risk HPV assays fulfil criteria for use in primary cervical cancer screening? *Clinical Microbiology and Infection*, 21(9), 817–26. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.04.015>
- Arbyn, M., Roelens, J., Simoons, C., Buntinx, F., Paraskevaidis, E., Martin-Hirsch, P. L., & Prendiville, W. J. (2013). Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3), CD008054. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008054.pub2>
- Austin, R. M., Oniško, A., & Druzdzel, M. J. (2010). The Pittsburgh Cervical Cancer Screening Model: a risk assessment tool. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 134(5), 744–750. <https://doi.org/10.1043/1543-2165-134.5.744>
- Barton, S. E., Hollingworth, A., Maddox, P. H., Edwards, R., Cuzick, J., McCance, D. J., ... Singer, A. (1989). Possible cofactors in the etiology of cervical intraepithelial neoplasia. An immunopathologic study. *The Journal of Reproductive Medicine*, 34(9), 613–616.
- Belinson, J. L., Qiao, Y. L., Pretorius, R. G., Zhang, W. H., Rong, S. D., Huang, M. N., ... Fife, D. (2003). Shanxi Province cervical cancer screening study II: self-sampling for high-risk human papillomavirus compared to direct sampling for human papillomavirus and liquid based cervical cytology. *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*, 13(6), 819–826.
- Benevolo, M., Vocaturo, A., Caraceni, D., French, D., Rosini, S., Zappacosta, R., ... Rossi, P. G. (2011). Sensitivity, specificity, and clinical value of human papillomavirus (HPV) E6/E7 mRNA assay as a triage test for cervical cytology and HPV DNA test. *Journal of Clinical Microbiology*, 49(7), 2643–2650. <https://doi.org/10.1128/JCM.02570-10>
- Bengio, Y., & Lecun, Y. (2007). Scaling Learning Algorithms towards AI. *Large Scale Kernel Machines*, (1), 321–360. <https://doi.org/10.1.1.72.4580>
- Bengtsson, E., & Malm, P. (2014). Screening for cervical cancer using automated analysis of PAP-smears. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2014, 842037. <https://doi.org/10.1155/2014/842037>
- Bennetts, A., Irwig, L., Oldenburg, B., Simpson, J. M., Mock, P., Boyes, A., ... Shelley, J. (1995). PEAPS-Q: a questionnaire to measure the psychosocial effects of having an abnormal pap smear. Psychosocial Effects of Abnormal Pap Smears Questionnaire. *Journal of Clinical Epidemiology*, 48(95), 1235–1243. <https://doi.org/089543569500015V> [pii]
- Bentley, E., Cotton, S. C., Cruickshank, M. E., Duncan, I., Gray, N. M., Jenkins, D., ... Waugh, N. (2006). Refining the management of low-grade cervical abnormalities in the UK National Health Service and defining the potential for human papillomavirus testing: a commentary on emerging evidence. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 10(1), 26–38. <https://doi.org/10.1097/01.lgt.0000192695.93172.75>
- Bentley, J., Bertrand, M., Brydon, L., Gagné, H., Hauck, B., Mayrand, M.-H., ... Shier, M. (2012). Colposcopic Management of Abnormal Cervical Cytology and Histology. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 34(12), 1188–1202.

- [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)35468-8](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)35468-8)
- Beresford, J. M., & Gervaise, P. A. (1986). The Emotional Impact of Abnormal Pap Smears on Patients Referred for Colposcopy. *Journal of Gynecologic Surgery*, 2(2), 83–87. <https://doi.org/10.1089/gyn.1986.2.83>
- Bergeron, C., Ikenberg, H., Sideri, M., Denton, K. J., Bogers, J., Schmidt, D., ... Ridder, R. (2015). Prospective evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology for managing women with abnormal Papanicolaou cytology: PALMS study results. *Cancer Cytopathology*, 123(6), 373–381. <https://doi.org/10.1002/ency.21542>
- Bernard, E., Pons-Salort, M., Favre, M., Heard, I., Delarocque-Astagneau, E., Guillemot, D., & Thiébaud, A. C. M. (2013). Comparing human papillomavirus prevalences in women with normal cytology or invasive cervical cancer to rank genotypes according to their oncogenic potential: a meta-analysis of observational studies. *BMC Infectious Diseases*, 13(1), 373. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-373>
- Bernard, H.-U. (2005). The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. *Journal of Clinical Virology*. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.10.021>
- Berner, E. S. (Ed.). (2007). *Clinical Decision Support Systems: Theory and Practice*. New York, NY: Springer New York. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-38319-4>
- Bernstein, S. J., Sanchez-Ramos, L., & Ndubisi, B. (2001). Liquid-based cervical cytologic smear study and conventional papanicolaou smears: A metaanalysis of prospective studies comparing cytologic diagnosis and sample adequacy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 185(2), 308–317. <https://doi.org/10.1067/mob.2001.116736>
- Berzofsky, J. A., Ahlers, J. D., Janik, J., Morris, J., Oh, S., Terabe, M., & Belyakov, I. M. (2004). Progress on new vaccine strategies against chronic viral infections. *The Journal of Clinical Investigation*, 114(4), 450–62. <https://doi.org/10.1172/JCI22674>
- Bethesda system. (n.d.). *Wikipedia*. Retrieved from [https://en.wikipedia.org/wiki/Bethesda\\_system](https://en.wikipedia.org/wiki/Bethesda_system)
- Blatt, A. J., Kennedy, R., Luff, R. D., Austin, R. M., & Rabin, D. S. (2015). Comparison of cervical cancer screening results among 256,648 women in multiple clinical practices. *Cancer Cytopathology*, 123(5), 282–288. <https://doi.org/10.1002/ency.21544>
- Blumenthal, P. D., Lauterbach, M., Sellors, J. W., & Sankaranarayanan, R. (2005). Training for cervical cancer prevention programs in low-resource settings: Focus on visual inspection with acetic acid and cryotherapy. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2005.01.012>
- Borruto, F., & De Ridder, M. (2012). *HPV and cervical cancer: Achievements in prevention and future prospects*. Springer New York. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1988-4>
- Bosch, F. X., Lorincz, A. T., Muñoz, N., Meijer, C. J. L. M., & Shah, K. V. (2002). The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of Clinical Pathology*, 55(4), 244–65. <https://doi.org/10.1136/jcp.55.4.244>
- Bottaci, L., Drew, P. J., Hartley, J. E., Hadfield, M. B., Farouk, R., Lee, P. W., ... Monson, J. R. (1997). Artificial neural networks applied to outcome prediction for colorectal cancer patients in separate institutions. *Lancet*, 350(9076), 469–472. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)11196-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)11196-X)
- Bountris, P., Apostolou, A., Haritou, M., Passalidou, E., & Koutsouris, D. (2009). Combined texture features for improved classification of suspicious areas in autofluorescence bronchoscopy. In *Final Program and Abstract Book - 9th International Conference on*



- Information Technology and Applications in Biomedicine, ITAB 2009*.  
<https://doi.org/10.1109/ITAB.2009.5394448>
- Bountris, P., Haritou, M., Pouliakis, A., Margari, N., Kyrgiou, M., Spathis, A., ... Koutsouris, D. (2014). An intelligent clinical decision support system for patient-specific predictions to improve cervical intraepithelial neoplasia detection. *BioMed Research International*, 2014, 341483. <https://doi.org/10.1155/2014/341483>
- Bountris, P., Haritou, M., Pouliakis, A., Karakitsos, P., & Koutsouris, D. (2015a). A decision support system based on an ensemble of random forests for improving the management of women with abnormal findings at cervical cancer screening. In *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS* (Vol. 2015–Novem, pp. 8151–8156). <https://doi.org/10.1109/EMBC.2015.7320286>
- Bountris, P., Kotronoulas, G., Tagaris, T., Haritou, M., Spathis, A., Karakitsos, P., & Koutsouris, D. (2015b). CxCaDSS: A web-based clinical decision support system for cervical cancer. In *IFMBE Proceedings* (Vol. 45, pp. 757–760). [https://doi.org/10.1007/978-3-319-11128-5\\_188](https://doi.org/10.1007/978-3-319-11128-5_188)
- Bountris, P., Tsirmpas, C., Haritou, M., Pouliakis, A., Karakitsos, P., & Koutsouris, D. (2015c). Bayesian networks to support the management of patients with ASCUS/LSIL pap tests. In *Proceedings of the 2014 4th International Conference on Wireless Mobile Communication and Healthcare - "Transforming Healthcare Through Innovations in Mobile and Wireless Technologies", MOBIHEALTH 2014* (pp. 103–107). <https://doi.org/10.1109/MOBIHEALTH.2014.7015920>
- Bountris, P., Tsirmpas, C., Haritou, M., Pouliakis, A., Kouris, I., Karakitsos, P., & Koutsouris, D. (2015d). An ensemble feature ranking framework for the assessment of the efficacy of cervical cancer detection tests and human papillomavirus genotypes in the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. In *2015 IEEE 15th International Conference on Bioinformatics and Bioengineering, BIBE 2015*. <https://doi.org/10.1109/BIBE.2015.7367657>
- Bountris, P., Topaka, E., Pouliakis, A., Haritou, M., Karakitsos, P., & Koutsouris, D. (2016). Development of a clinical decision support system using genetic algorithms and Bayesian classification for improving the personalised management of women attending a colposcopy room. *Healthcare Technology Letters*, 3(2), 143–149. <https://doi.org/10.1049/htl.2015.0051>
- Braga-Neto, U. (2009). Classification and error estimation for discrete data. *Current Genomics*, 10(7), 446–462. <https://doi.org/10.2174/138920209789208228>
- Braga-Neto, U., & Dougherty, E. (2005). Exact performance of error estimators for discrete classifiers. *Pattern Recognition*, 38(11), 1799–1814. <https://doi.org/10.1016/j.patcog.2005.02.013>
- Breiman, L. (2001). Random Forests. *Machine Learning*, 45(1), 5–32. <https://doi.org/10.1023/A:1010933404324>
- Breiman, L., Friedman, J. H., Olshen, R. A., & Stone, C. J. (1984). *Classification and Regression Trees. The Wadsworth Statistics/Probability Series* (1st ed.). Boca Raton, Florida: Chapman & Hall/CRC. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015807>
- Bridle, J. S. (1990). Probabilistic interpretation of feedforward classification network outputs, with relationships to statistical pattern recognition. In *Neurocomputing* (pp. 227–236). Springer.
- Burges, C. J. C. (1998). A Tutorial on Support Vector Machines for Pattern Recognition. *Data Mining and Knowledge Discovery*, 2(2), 121–167.

- <https://doi.org/10.1023/A:1009715923555>
- Burnside, E. S., Davis, J., Chhatwal, J., Alagoz, O., Lindstrom, M. J., Geller, B. M., ... Page, C. D. (2009). Probabilistic Computer Model Developed from Clinical Data in National Mammography Database Format to Classify Mammographic Findings. *Radiology*, *251*(3), 663–672. <https://doi.org/10.1148/radiol.2513081346>
- Çakır, A., & Demirel, B. (2011). A software tool for determination of breast cancer treatment methods using data mining approach. *Journal of Medical Systems*, *35*(6), 1503–1511. <https://doi.org/10.1007/s10916-009-9427-x>
- Cantú-Paz, E. (1998). A Survey of Parallel Genetic Algorithms. *Calculateurs Parallèles, Réseaux et Systèmes Répartis*, *10*(2), 141–170.
- Cárdenas-Turanzas, M., Follen, M., Benedet, J.-L., & Cantor, S. B. (2005). See-and-treat strategy for diagnosis and management of cervical squamous intraepithelial lesions. *The Lancet Oncology*, *6*(1), 43–50. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(04\)01712-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(04)01712-7)
- Carozzi, F. M. (2007). Combined analysis of HPV DNA and p16INK4a expression to predict prognosis in ASCUS and LSIL pap smears. *Collegium Antropologicum*, *31 Suppl 2*, 103–106.
- Castellsagué, X., & Muñoz, N. (2003). Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis--role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*, (31), 20–28.
- Castillo, P. A., Merelo, J. J., Prieto, A., Rivas, V., & Romero, G. (2000). G-Prop: Global optimization of multilayer perceptrons using GAs. *Neurocomputing*, *35*, 149–163. [https://doi.org/10.1016/S0925-2312\(00\)00302-7](https://doi.org/10.1016/S0925-2312(00)00302-7)
- Castle, P. E., Sideri, M., Jeronimo, J., Solomon, D., & Schiffman, M. (2007). Risk assessment to guide the prevention of cervical cancer. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *197*(4), 356.e1-356.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.07.049>
- Castle, P. E., Glass, A. G., Rush, B. B., Scott, D. R., Wentzensen, N., Gage, J. C., ... Wacholder, S. (2012). Clinical human papillomavirus detection forecasts cervical cancer risk in women over 18 years of follow-up. *Journal of Clinical Oncology*, *30*(25), 3044–3050. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.8389>
- Castle, P. E., Solomon, D., Schiffman, M., & Wheeler, C. M. (2005). Human papillomavirus type 16 infections and 2-year absolute risk of cervical precancer in women with equivocal or mild cytologic abnormalities. *Journal of the National Cancer Institute*, *97*(14), 1066–1071. <https://doi.org/10.1093/jnci/dji186>
- Cervical Cancer Facts. MD Anderson Cancer Center. (n.d.). Retrieved from <https://www.mdanderson.org/cancer-types/cervical-cancer/cervical-cancer-facts.html>
- Charlton, B. M., Carwile, J. L., Michels, K. B., & Feldman, S. (2013). A cervical abnormality risk prediction model: can we use clinical information to predict which patients with ASCUS/LSIL Pap tests will develop CIN 2/3 or AIS? *Journal of Lower Genital Tract Disease*, *17*(3), 242–247. <https://doi.org/10.1097/LGT.0b013e3182730fec>
- Chen, Z., Lin, T., Tang, N., & Xia, X. (2016). A parallel genetic algorithm based feature selection and parameter optimization for support vector machine. *Scientific Programming*, *2016*(Article ID 2739621). <https://doi.org/10.1155/2016/2739621>
- Chickering, D. M., Heckerman, D., & Meek, C. (2004). Large-sample learning of Bayesian networks is NP-hard. *The Journal of Machine Learning Research*, *5*, 1287–1330.
- Chranioti, A., Spathis, A., Aga, E., Meristoudis, C., Pappas, A., Panayiotides, I., & Karakitsos, P. (2012). Comparison of two commercially available methods for HPV genotyping CLART HPV2 and linear array HPV genotyping tests. *Analytical and*

- Quantitative Cytology and Histology*, 34(5), 257–263.
- Clifford, G. M., Rana, R. K., Franceschi, S., Smith, J. S., Gough, G., & Pimenta, J. M. (2005). Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: Comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 14(5), 1157–1164. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-04-0812>
- Compton, J. (1991). Nucleic acid sequence-based amplification. *Nature*, 350(6313), 91–92. <https://doi.org/10.1038/350091a0>
- Cooper, G. F., & Herskovits, E. (1992). A Bayesian Method for the Induction of Probabilistic Networks from Data. *Machine Learning*, 9(4), 309–347. <https://doi.org/10.1023/A:1022649401552>
- Coquillard, G., Palao, B., & Patterson, B. K. (2011). Quantification of intracellular HPV E6/E7 mRNA expression increases the specificity and positive predictive value of cervical cancer screening compared to HPV DNA. *Gynecologic Oncology*, 120(1), 89–93. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.09.013>
- Cortes, C., & Vapnik, V. (1995). Support-Vector Networks. *Machine Learning*, 20(3), 273–297. <https://doi.org/10.1023/A:1022627411411>
- Cortez, M. A., Ivan, C., Zhou, P., Wu, X., Ivan, M., & Calin, G. A. (2010). microRNAs in Cancer: From Bench to Bedside. *Advances in Cancer Research*, 108, 113–157. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-380888-2.00004-2>
- Costa, S., Negri, G., Sideri, M., Santini, D., Martinelli, G., Venturoli, S., ... Pelusi, G. (2007). Human papillomavirus (HPV) test and PAP smear as predictors of outcome in conservatively treated adenocarcinoma in situ (AIS) of the uterine cervix. *Gynecologic Oncology*, 106(1), 170–6. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.03.016>
- Costa, S., Venturoli, S., Origoni, M., Preti, M., Mariani, L., Cristoforoni, P., & Sandri, M. T. (2015). Performance of HPV DNA testing in the follow-up after treatment of high-grade cervical lesions, adenocarcinoma in situ (AIS) and microinvasive carcinoma. *Ecancer*, 9, 1–7. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2015.528>
- Coste, J., Cochand-Priollet, B., de Cremoux, P., Le Galès, C., Cartier, I., Molinié, V., ... Vielh, P. (2003). Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 326. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7392.733>
- Cruz, J. A., & Wishart, D. S. (2006). Applications of machine learning in cancer prediction and prognosis. *Cancer Informatics*, 2, 59–77.
- Cuschieri, K., & Wentzensen, N. (2008). Human papillomavirus mRNA and p16 detection as biomarkers for the improved diagnosis of cervical neoplasia. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 17(10), 2536–2545. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0306>
- Cuzick, J. (2010). Long-term cervical cancer prevention strategies across the globe. *Gynecologic Oncology*, 117(2 SUPPL.), S11–S14. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.01.025>
- Cuzick, J. (2016). Predictors Studies. *Wolfson Institute of Preventive Medicine, Queen Mary University of London*. Retrieved from <http://www.wolfson.qmul.ac.uk/current-projects/predictors-studies#overview>
- Cuzick, J., Arbyn, M., Sankaranarayanan, R., Tsu, V., Ronco, G., Mayrand, M.-H., ... Meijer, C. J. L. M. (2008a). Overview of Human Papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine*,

- 26S, K29–K41. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.06.019>
- Cuzick, J., Szarewski, A., Mesher, D., Cadman, L., Austin, J., Perryman, K., ... Soutter, W. P. (2008b). Long-term follow-up of cervical abnormalities among women screened by HPV testing and cytology - Results from the Hammersmith study. *International Journal of Cancer*, *122*(10), 2294–2300. <https://doi.org/10.1002/ijc.23339>
- Cuzick, J., Cadman, L., Mesher, D., Austin, J., Ashdown-Barr, L., Ho, L., ... Szarewski, A. (2013). Comparing the performance of six human papillomavirus tests in a screening population. *British Journal of Cancer*, *108*(October 2012), 908–913. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.22>
- D’Abramo, C. M., & Archambault, J. (2011). Small molecule inhibitors of human papillomavirus protein - protein interactions. *The Open Virology Journal*, *5*, 80–95. <https://doi.org/10.2174/1874357901105010080>
- Davey, E., Barratt, A., Irwig, L., Chan, S. F., Macaskill, P., Mannes, P., & Saville, A. M. (2006). Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet*, *367*(9505), 122–32. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)67961-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)67961-0)
- Davies, P., Kornegay, J., & Iftner, T. (2001). Current methods of testing for human papillomavirus. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, *15*(5), 677–700. <https://doi.org/10.1053/beog.2001.0214>
- De Laurentiis, M., De Placido, S., Bianco, A. R., Clark, G. M., & Ravdin, P. M. (1999). A prognostic model that makes quantitative estimates of probability of relapse for breast cancer patients. *Clinical Cancer Research*, *5*(12), 4133–4139.
- de Sanjosé, S., Almirall, R., Lloveras, B., Font, R., Diaz, M., Muñoz, N., ... Bosch, F. X. (2003). Cervical human papillomavirus infection in the female population in Barcelona, Spain. *Sexually Transmitted Diseases*, *30*(10), 788–793. <https://doi.org/10.1097/01.OLQ.0000080177.82204.E0>
- de Sanjosé, S., Diaz, M., Castellsagué, X., Clifford, G. M., Bruni, L., Muñoz, N., & Bosch, F. X. (2007). Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases*, *7*(7), 453–459. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70158-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70158-5)
- de Sanjosé, S., Quint, W. G. V., Alemany, L., Geraets, D. T., Klaustermeier, J. E., Lloveras, B., ... Bosch, F. X. (2010). Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The Lancet Oncology*, *11*(11), 1048–1056. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70230-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70230-8)
- De Vuyst, H., Claeys, P., Njiru, S., Muchiri, L., Steyaert, S., De Sutter, P., ... Temmerman, M. (2005). Comparison of pap smear, visual inspection with acetic acid, human papillomavirus DNA-PCR testing and cervicography. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, *89*(2), 120–126. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2005.01.035>
- Dempsey, A. F. (2008). Human Papillomavirus: The Usefulness of Risk Factors in Determining Who Should Get Vaccinated. *Rev Obstet Gyn*, *1*(3), 122–128.
- Denton, K. J., Bergeron, C., Klement, P., Trunk, M. J., Keller, T., & Ridder, R. (2010). The sensitivity and specificity of p16INK4a cytology vs HPV testing for detecting high-grade cervical disease in the triage of ASC-US and LSIL Pap cytology results. *American Journal of Clinical Pathology*, *134*(1), 12–21. <https://doi.org/10.1309/AJCP3CD9YKYFJDQL>
- Dijkstra, M. G., Snijders, P. J. F., Arbyn, M., Rijkaart, D. C., Berkhof, J., & Meijer, C. J. L.

- M. (2014). Cervical cancer screening: on the way to a shift from cytology to full molecular screening. *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 25(5), 927–935. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt538>
- Ding, C., & Peng, H. (2005). Minimum redundancy feature selection from microarray gene expression data. *Journal of Bioinformatics and Computational Biology*, 3(2), 185–205. <https://doi.org/10.1109/CSB.2003.1227396>
- Doi, K. (2007). Computer-aided diagnosis in medical imaging: Historical review, current status and future potential. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 31, 198–211. <https://doi.org/10.1016/j.compmedimag.2007.02.002>
- Doorbar, J. (2006). Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clinical Science*, 110(5), 525–541. <https://doi.org/10.1042/CS20050369>
- Doornewaard, H., van der Schouw, Y. T., van der Graaf, Y., Bos, A. B., Habbema, J. D., & van den Tweel, J. G. (1999). The diagnostic value of computer-assisted primary cervical smear screening: a longitudinal cohort study. *Modern Pathology*, 12(11), 995–1000. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10574595>
- Duda, R. O., Hart, P. E., & Stork, D. G. (2001). *Pattern classification* (2nd ed.). New York: Wiley-Interscience.
- Duin, R. P. W., & Tax, D. M. J. (1998). Classifier conditional posterior probabilities. In *Joint IAPR International Workshops on Statistical Techniques in Pattern Recognition (SPR) and Structural and Syntactic Pattern Recognition (SSPR)* (pp. 611–619). Springer.
- Dunne, E. F., Unger, E. R., Sternberg, M., McQuillan, G., Swan, D. C., Patel, S. S., & Markowitz, L. E. (2007). Prevalence of HPV Infection Among Females in the United States. *JAMA*, 297(8), 813–819. <https://doi.org/10.1001/jama.297.8.813>
- Dwork, C., Feldman, V., Reingold, O., Hardt, M., Roth, A., & Pitassi, T. (2015). Generalization in Adaptive Data Analysis and Holdout Reuse. *arXiv cs.LG*, 1–22. <https://doi.org/10.1126/science.aaa9375>
- Emmanouilidis, C., Hunter, A., & MacIntyre, J. (2000). A multiobjective evolutionary setting for feature selection and a commonality-based crossover operator. In *Proceedings of the Congress on Evolutionary Computing CEC2000* (Vol. 1, pp. 309–316). <https://doi.org/10.1109/CEC.2000.870311>
- Esteller, M. (2008). Epigenetics in Cancer. *New England Journal of Medicine*, 358(11), 1148–1159. <https://doi.org/10.1056/NEJMra072067>
- Eurocytology. (2014). Κυτταρολογία τραχήλου της μήτρας. Retrieved from <http://www.eurocytology.eu/el/course/3>
- Exarchos, K. P., Goletsis, Y., & Fotiadis, D. I. (2012). Multiparametric decision support system for the prediction of oral cancer reoccurrence. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, 16(6), 1127–1134. <https://doi.org/10.1109/TITB.2011.2165076>
- Falkenauer, E. (1999). Applying Genetic Algorithms to Real-World Problems. In *Evolutionary Algorithms* (Volume 111, pp. 65–88). Springer New York. [https://doi.org/10.1007/978-1-4612-1542-4\\_4](https://doi.org/10.1007/978-1-4612-1542-4_4)
- Fan, W., Greengrass, E., McCloskey, J., Yu, P. S., & Drummey, K. (2005). Effective estimation of posterior probabilities: Explaining the accuracy of randomized decision tree approaches. *Proceedings - IEEE International Conference on Data Mining, ICDM*, 154–161. <https://doi.org/10.1109/ICDM.2005.54>
- Fei, Y., & Min, H. (2016). Simultaneous feature with support vector selection and parameters optimization using GA-based SVM solve the binary classification. In *2016*

- IEEE International Conference on Computer Communication and the Internet (ICCCI)* (pp. 426–433). IEEE. <https://doi.org/10.1109/CCI.2016.7778958>
- Fernández-Delgado, M., Cernadas, E., Barro, S., Amorim, D., & Amorim Fernández-Delgado, D. (2014). Do we need hundreds of classifiers to solve real world classification problems? *Journal of Machine Learning Research*, *15*, 3133–3181. <https://doi.org/10.1016/j.csda.2008.10.033>
- Freeman-Wang, T., & Walker, P. (2005). Psychological aspects of colposcopy. *CME Journal of Gynecologic Oncology*, *10*(2), 123–126.
- Freeman, A. (2012). *Pro ASP.NET MVC 4* (4th ed.). Apress.
- Gajjar, K., Ahmadzai, A. A., Valasoulis, G., Trevisan, J., Founta, C., Nasioutziki, M., ... Martin, F. L. (2014). Histology verification demonstrates that biospectroscopy analysis of cervical cytology identifies underlying disease more accurately than conventional screening: Removing the confounder of discordance. *PLoS ONE*, *9*(1), e82416. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082416>
- García-Laencina, P. J., Sancho-Gómez, J.-L., & Figueiras-Vidal, A. R. (2010). Pattern classification with missing data: a review. *Neural Computing and Applications*, *19*(2), 263–282. <https://doi.org/10.1007/s00521-009-0295-6>
- Garland, S. M., Hernandez-Avila, M., Wheeler, C. M., Perez, G., Harper, D. M., Leodolter, S., ... Koutsky, L. A. (2007). Quadrivalent vaccine against Human Papillomavirus to prevent anogenital diseases. *New England Journal of Medicine*, *356*(19), 1928–1943. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa061760>
- Gebel, M. (2009). *Multivariate calibration of classifier scores into the probability space*. Dortmund, Techn. Univ., Diss., 2009.
- GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group, Romanowski, B., de Borja, P. C., Naud, P., Roteli-Martins, C. M., De Carvalho, N. S., ... Sgriobhadair, A. (2009). Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *The Lancet*, *374*(9706), 1975–1985. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61567-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61567-1)
- Gomez-Roman, J. J., Echevarria, C., Salas, S., González-Morán, M. A., Perez-Mies, B., García-Higuera, I., ... Val-Bernal, J. F. (2009). A type-specific study of human papillomavirus prevalence in cervicovaginal samples in three different Spanish regions. *APMIS*, *117*(1), 22–27. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2008.00009.x>
- Gómez-Ruiz, J. A., Jerez-Aragónés, J. M., Muñoz-Pérez, J., & Alba-Conejo, E. (2004). A Neural Network Based Model for Prognosis of Early Breast Cancer. *Applied Intelligence*, *20*(3), 231–238. <https://doi.org/10.1023/B:APIN.0000021415.88365.c4>
- Gómez, D. T., & Santos, J. L. (2007). Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer: Pathogenesis and Epidemiology. *Applied Microbiology*, 680–688.
- Good, B., Peay, J., Pillai, S., & Corbeil, J. (2001). Class prediction based on gene expression: applying neural networks via a genetic algorithm wrapper. In *Genetic and Evolutionary Computation Conference 2001* (pp. 122–130).
- Grumett, S., Snow, P., & Kerr, D. (2003). Neural networks in the prediction of survival in patients with colorectal cancer. *Clinical Colorectal Cancer*, *2*(4), 239–44. <https://doi.org/10.3816/CCC.2003.n.005>
- Hadwin, R., Eggington, S., Brennan, A., Walker, P., Patnick, J., & Pilgrim, H. (2008). Modelling the cost-effectiveness and capacity impact of changes to colposcopy referral guidelines for women with mild dyskaryosis in the UK Cervical Screening Programme. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, *115*(6), 749–757.

- <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01683.x>
- Haedicke, J., & Iftner, T. (2016). A review of the clinical performance of the Aptima HPV assay. *Journal of Clinical Virology*, 76, S40–S48. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.10.027>
- Hanai, T., Yatabe, Y., Nakayama, Y., Takahashi, T., Honda, H., Mitsudomi, T., & Kobayashi, T. (2003). Prognostic models in patients with non-small-cell lung cancer using artificial neural networks in comparison with logistic regression. *Cancer Science*, 94(5), 473–477.
- Haritou, M., Bountris, P., Passalidou, E., Koklonis, K., & Koutsouris, D. (2014). An image analysis tool for the classification of lesions suspicious for malignancy in autofluorescence bronchoscopy. *Biomedical Spectroscopy and Imaging*, 3, 167–183. <https://doi.org/10.3233/BSI-140079>
- Harper, D. M., Franco, E. L., Wheeler, C. M., Moscicki, A.-B., Romanowski, B., Roteli-Martins, C. M., ... Dubin, G. (2006). Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *The Lancet*, 367(9518), 1247–1255. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68439-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68439-0)
- Harper, D. M., Franco, E. L., Wheeler, C. M., Ferris, D. G., Jenkins, D., Schuind, A., ... GlaxoSmithKline HPV Vaccine Study Group. (2004). Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *The Lancet*, 364(9447), 1757–1765. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17398-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17398-4)
- Herrero, R., Brinton, L. A., Reeves, W. C., Brenes, M. M., Tenorio, F., de Britton, R. C., ... Rawls, W. E. (1989). Invasive cervical cancer and smoking in Latin America. *J.Natl.Cancer Inst.*, 81(3), 205–211.
- Holowaty, P., Miller, A. B., Rohan, T., & To, T. (1999). Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *Journal of the National Cancer Institute*, 91(3), 252–258.
- Huang, C.-F., Chang, B. R., Cheng, D.-W., & Chang, C.-H. (2012). Feature selection and parameter optimization of a fuzzy-based stock selection model using genetic algorithms. *International Journal of Fuzzy Systems*, 14(1), 65–75.
- Huang, C. L., & Wang, C. J. (2006). A GA-based feature selection and parameters optimization for support vector machines. *Expert Systems with Applications*, 31(2), 231–240. <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2005.09.024>
- Hudelist, G., Manavi, M., Pischinger, K. I. ., Watkins-Riedel, T., Singer, C. F., Kubista, E., & Czerwenka, K. F. (2004). Physical state and expression of HPV DNA in benign and dysplastic cervical tissue: different levels of viral integration are correlated with lesion grade. *Gynecologic Oncology*, 92(3), 873–880. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2003.11.035>
- Huh, W. K., Ault, K. A., Chelmow, D., Davey, D. D., Goulart, R. A., Garcia, F. A. R., ... Einstein, M. H. (2015). Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: Interim clinical guidance. *Gynecologic Oncology*, 136(2), 178–182. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.12.022>
- Hung, M. S., Hu, M. Y., Shanker, M. S., & Patuwo, B. E. (1996). Estimating Posterior Probabilities In Classification Problems With Neural Networks. *International Journal of Computational Intelligence and Organizations*, 1(1), 49–60.
- ICO HPV Information Centre. (2016a). *Human Papillomavirus and Related Diseases Report: Europe*. Retrieved from <http://www.hpvcentre.net/>

- ICO HPV Information Centre. (2016b). *Human Papillomavirus and Related Diseases Report: Greece*. Retrieved from <http://www.hpvcentre.net/>
- ICO HPV Information Centre. (2016c). *Human Papillomavirus and Related Diseases Report: World*. Retrieved from <http://www.hpvcentre.net/>
- Iftner, T., Becker, S., Neis, K. J., Castanon, A., Iftner, A., Holz, A., ... Sasieni, P. (2015). Head-to-head comparison of the RNA-based aptima human papillomavirus (HPV) assay and the DNA-based hybrid capture 2 HPV test in a routine screening population of women aged 30 to 60 years in Germany. *Journal of Clinical Microbiology*, *53*(8), 2509–2516. <https://doi.org/10.1128/JCM.01013-15>
- Ikenberg, H., Bergeron, C., Schmidt, D., Griesser, H., Alameda, F., Angeloni, C., ... Ridder, R. (2013). Screening for cervical cancer precursors with p16/Ki-67 dual-stained cytology: Results of the PALMS study. *Journal of the National Cancer Institute*, *105*(20), 1550–1557. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt235>
- IncellDX. (2014). *HPV OncoTect™ E6, E7 mRNA Kit*. Retrieved from [https://incelldx.com/incelldx-content/uploads/400101Text\\_02-Brochure-HPV-OncoTect-E6-E7-mRNA1.pdf](https://incelldx.com/incelldx-content/uploads/400101Text_02-Brochure-HPV-OncoTect-E6-E7-mRNA1.pdf)
- International Agency for Research on Cancer. (2012). *Estimated incidence, mortality & prevalence in Europe, 2012*. Retrieved from <http://eu-cancer.iarc.fr/EUCAN/CancerOne.aspx?Cancer=25&Gender=2>
- Irani, R., & Nasimi, R. (2011). Evolving neural network using real coded genetic algorithm for permeability estimation of the reservoir. *Expert Systems with Applications*, *38*(8), 9862–9866. <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2011.02.046>
- Jaisamram, U., Castellsagué, X., Garland, S. M., Naud, P., Palmroth, J., Del Rosario-Raymundo, M. R., ... Baril, L. (2013). Natural history of progression of HPV infection to cervical lesion or clearance: Analysis of the control arm of the large, randomised PATRICIA study. *PLoS ONE*, *8*(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079260>
- Janikow, C. Z., & Michalewicz, Z. (1991). An experimental comparison of binary and floating point representations in genetic algorithms. In *International Conference on Genetic Algorithms 1991* (pp. 31–36).
- Jerez-Aragónés, J. M., Gómez-Ruiz, J. A., Ramos-Jiménez, G., Muñoz-Pérez, J., & Alba-Conejo, E. (2003). A combined neural network and decision trees model for prognosis of breast cancer relapse. *Artificial Intelligence in Medicine*, *27*(1), 45–63. [https://doi.org/10.1016/S0933-3657\(02\)00086-6](https://doi.org/10.1016/S0933-3657(02)00086-6)
- Jondet, M., Agoli-Agbo, R., & Dehennin, L. (2010). Automatic measurement of epithelium differentiation and classification of cervical intraneoplasia by computerized image analysis. *Diagnostic Pathology*, *5*(7). <https://doi.org/10.1186/1746-1596-5-7>
- Jones, M. H., Singer, A., & Jenkins, D. (1996). The mildly abnormal cervical smear: patient anxiety and choice of management. *Journal of the Royal Society of Medicine*, *89*(5), 257–60. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1295776&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Jordan, J., Martin-Hirsch, P. L., Arbyn, M., Schenck, U., Baldauf, J. J., Da Silva, D., ... Prendiville, W. (2009). European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology, Part 2. *Cytopathology*, *20*(1), 5–16. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2303.2008.00636.x>
- Jourdan, L., Dhaenens, C., & Talbi, E.-G. (2001). A Genetic Algorithm for Feature Selection in Data-Mining for Genetics. In *4th Metaheuristics International Conference MIC2001*



- (pp. 29–34). Porto, Portugal.
- Jusman, Y., Ng, S. C., & Abu Osman, N. A. (2014). Intelligent screening systems for cervical cancer. *Scientific World Journal*, 2014(810368). <https://doi.org/10.1155/2014/810368>
- Kaliterna, V., Lepej, S. Ž., & Vince, A. (2009). Comparison between the Abbott RealTime high risk HPV assay and the hybrid capture 2 assay for detecting high-risk human papillomavirus DNA in cervical specimens. *Journal of Medical Microbiology*, 58(12), 1662–1663. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.012138-0>
- Karakitsos, P., Pouliakis, A., Meristoudis, C., Margari, N., Kassanos, D., Kyrgiou, M., ... Paraskevaïdis, E. (2011). A preliminary study of the potential of tree classifiers in triage of high-grade squamous intraepithelial lesions. *Analytical and Quantitative Cytology and Histology*, 33(3), 132–140.
- Karakitsos, P., Chrelias, C., Pouliakis, A., Koliopoulos, G., Spathis, A., Kyrgiou, M., ... Paraskevaïdis, E. (2012). Identification of women for referral to colposcopy by neural networks: A preliminary study based on LBC and molecular biomarkers. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2012, 303192. <https://doi.org/10.1155/2012/303192>
- Katki, H. A., Kinney, W. K., Fetterman, B., Lorey, T., Poitras, N. E., Cheung, L. C., ... Castle, P. E. (2011). Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *The Lancet. Oncology*, 12(7), 663–72. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70145-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70145-0)
- Kawamoto, K., Houlihan, C. A., Balas, E. A., & Lobach, D. F. (2005). Improving clinical practice using clinical decision support systems: a systematic review of trials to identify features critical to success. *BMJ*, 330:765. <https://doi.org/10.1136/bmj.38398.500764.8F>
- Kelloff, G. J., & Sigman, C. C. (2007). Assessing intraepithelial neoplasia and drug safety in cancer-preventive drug development. *Nature Reviews Cancer*, 7(7), 508–518. <https://doi.org/10.1038/nrc2154>
- Kelly, J. G., Angelov, P. P., Trevisan, J., Vlachopoulou, A., Paraskevaïdis, E., Martin-Hirsch, P. L., & Martin, F. L. (2010). Robust classification of low-grade cervical cytology following analysis with ATR-FTIR spectroscopy and subsequent application of self-learning classifier eClass. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 398(5), 2191–2201. <https://doi.org/10.1007/s00216-010-4179-5>
- Kerkar, R. A., & Kulkarni, Y. V. (2006). Screening for cervical cancer: an overview. *Journal of Obstetrics and Gynaecology India*, 56(2), 115–122.
- Kim, H. T., Kim, B. Y., Park, E. H., Kim, J. W., Hwang, E. W., Han, S. K., & Cho, S. (2005). Computerized recognition of Alzheimer disease-EEG using genetic algorithms and neural network. *Future Generation Computer Systems*, 21(7), 1124–1130. <https://doi.org/10.1016/j.future.2004.03.012>
- Kjaer, S. K., van den Brule, A. J. C., Paull, G., Svare, E. I., Sherman, M. E., Thomsen, B. L., ... Meijer, C. J. L. M. (2002). Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 325(June 2007), 572. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7364.572>
- Kohavi, R. (1995). A Study of Cross-Validation and Bootstrap for Accuracy Estimation and Model Selection. *International Joint Conference on Artificial Intelligence*, 14(12), 1137–1143. <https://doi.org/10.1067/mod.2000.109031>
- Kohavi, R., & John, G. H. (1997). Wrappers for feature subset selection. *Artificial*

- Intelligence*, 97, 273–324.
- Kohavi, R., & Quinlan, J. R. (1999). Decision Tree Discovery. In *Handbook of Data Mining and Knowledge Discovery* (pp. 267–276). New York: Oxford University Press.
- Koller, D., & Friedman, N. (2009). *Probabilistic Graphical Models: Principles and Techniques* (Vol. Adaptive C). Cambridge, Massachusetts: The MIT Press. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2010.07.006>
- Kotsiantis, S. B. (2007). Supervised machine learning: A review of classification techniques. *Informatica*, 31, 249–268. <https://doi.org/10.1115/1.1559160>
- Kottaridi, C., Tsiodras, S., Spathis, A., Chranioti, A., Pappas, A., Kassanos, D., ... Karakitsos, P. (2011). Clinical performance of human papillomavirus E6, E7 mRNA flow cytometric assay compared to human papillomavirus DNA typing. *Anal Quant Cytol Histol*, 33(6), 305–310.
- Kourou, K., Exarchos, T. P., Exarchos, K. P., Karamouzis, M. V., & Fotiadis, D. I. (2015). Machine learning applications in cancer prognosis and prediction. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 13, 8–17. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2014.11.005>
- Kroupis, C., Thomopoulou, G., Papatomas, T. G., Vourlidis, N., & Lazaris, A. C. (2007). Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Athens, Greece. *Epidemiology and Infection*, 135(6), 943–50. <https://doi.org/10.1017/S095026880700876X>
- Kubista, M., Andrade, J. M., Bengtsson, M., Forootan, A., Jonák, J., Lind, K., ... Zoric, N. (2006). The real-time polymerase chain reaction. *Molecular Aspects of Medicine*, 27, 95–125. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2005.12.007>
- Kulasingam, S. L., Hughes, J. P., Kiviat, N. B., Mao, C., Weiss, N. S., Kuypers, J. M., & Koutsky, L. A. (2002). Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. *JAMA*, 288(14), 1749–1757.
- Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2012). *Robbins Basic Pathology*. (S. Robbins Pathology, Ed.) (9th ed.). Saunders.
- Kurman, R. J., Ronnett, B. M., Sherman, M. E., & Wilkinson, E. J. (2010). *Tumors of the Cervix, Vagina, and Vulva (AFIP Atlas of Tumor Pathology, Series 4)* (1st ed.). Washington D.C.: American Registry of Pathology.
- Kusy, M., Obrzut, B., & Kluska, J. (2013). Application of gene expression programming and neural networks to predict adverse events of radical hysterectomy in cervical cancer patients. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 51(12), 1357–1365. <https://doi.org/10.1007/s11517-013-1108-8>
- Kyrgiou, M., Koliopoulos, G., Martin-Hirsch, P. L., Arbyn, M., Prendiville, W. J., & Paraskevaïdis, E. (2006). Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: Systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 367(9509), 489–498. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68181-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68181-6)
- Kyrgiou, M., Arbyn, M., Martin-Hirsch, P. L., & Paraskevaïdis, E. (2012). Increased risk of preterm birth after treatment for CIN. *BMJ*, 345(7874). <https://doi.org/10.1136/bmj.e5847>
- Kyrgiou, M., Pouliakis, A., Panayiotides, I., Margari, N., Bountris, P., Valasoulis, G., ... Paraskevaïdis, E. (2016). Personalised management of women with cervical abnormalities using a clinical decision support scoring system. *Gynecologic Oncology*, 141(1), 29–35. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.12.032>
- Lange, H., & Ferris, D. G. (2005). Computer-aided-diagnosis (CAD) for colposcopy. In

- Proc. SPIE 5747, Medical Imaging 2005: Image Processing*. San Diego, California, United States. <https://doi.org/10.1117/12.594658>
- Larrañaga, P., & Moral, S. (2011). Probabilistic graphical models in artificial intelligence. *Applied Soft Computing*, *11*(2), 1511–1528. <https://doi.org/10.1016/j.asoc.2008.01.003>
- Larrañaga, P., Karshenas, H., Bielza, C., & Santana, R. (2013). A review on evolutionary algorithms in Bayesian network learning and inference tasks. *Information Sciences*, *233*, 109–125. <https://doi.org/10.1016/j.ins.2012.12.051>
- Lauri, A., & Mariani, P. O. (2009). Potentials and limitations of molecular diagnostic methods in food safety. *Genes & Nutrition*, *4*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1007/s12263-008-0106-1>
- Ledesma, S., Cerda, G., Avina, G., Hernandez, D., & Torres, M. (2008). Feature selection using artificial neural networks. In *MICAI 2008: Advances in Artificial Intelligence* (pp. 351–359). Mexico.
- Lee, J. W., Choi, C. H., Choi, J. J., Park, Y. A., Kim, S. J., Hwang, S. Y., ... Bae, D. S. (2008). Altered MicroRNA expression in cervical carcinomas. *Clinical Cancer Research*, *14*(9), 2535–2542. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-1231>
- Lessmann, S., Stahlbock, R., & Crone, S. F. (2005). Optimizing hyperparameters of support vector machines by genetic algorithms. In *Proceedings of the 2005 International Conference on Artificial Intelligence, ICAI'05* (Vol. 1, pp. 74–80).
- Li, N., Franceschi, S., Howell-Jones, R., Snijders, P. J. F., & Clifford, G. M. (2011). Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *International Journal of Cancer*, *128*(4), 927–935. <https://doi.org/10.1002/ijc.25396>
- Lie, A. K., & Kristensen, G. (2008). Human papillomavirus E6/E7 mRNA testing as a predictive marker for cervical carcinoma. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, *8*(4), 405–415. <https://doi.org/10.1586/14737159.8.4.405>
- Lisboa, P. J., & Taktak, A. F. G. (2006). The use of artificial neural networks in decision support in cancer: A systematic review. *Neural Networks*, *19*(4), 408–415. <https://doi.org/10.1016/j.neunet.2005.10.007>
- Liu, H. J., Wang, Y. N., & Lu, X. F. (2005). A method to choose kernel function and its parameters for support vector machines. In *2005 International Conference on Machine Learning and Cybernetics* (p. 4277–4280 Vol. 7). IEEE. <https://doi.org/10.1109/ICMLC.2005.1527688>
- Loke, P. Y., Chew, L., & Yap, C. W. (2011). Pilot study on developing a decision support tool for guiding re-administration of chemotherapeutic agent after a serious adverse drug reaction. *BMC Cancer*, *11*(319). <https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-319>
- Luria, S. E., Darnell, J. E., Baltimore, D., & Campbell, A. (1978). *General Virology* (3rd ed.). John Wiley & Sons, Inc.
- Malloy, C., Sherris, J., & Herdman, C. (2000). HPV DNA testing: technical and programmatic issues for cervical cancer prevention in low-resource settings. *Path*.
- Markowitz, L. E., Dunne, E. F., Saraiya, M., Chesson, H. W., Curtis, C., Gee, J., ... Unger, E. R. (2014). Human Papillomavirus Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report*, *63*(5), 1–30. <https://doi.org/10.1037/e601292007-001>
- Marteau, T. M., Walker, P., Giles, J., & Smail, M. (1990). Anxieties in women undergoing colposcopy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, *97*(9), 859–861. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1990.tb02586.x>

- Martin-Hirsch, P. L., Paraskevaidis, E., Bryant, A., & Dickinson, H. O. (2013). Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12), CD001318. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001318.pub3>
- Matthews, B. W. (1975). Comparison of the predicted and observed secondary structure of T4 phage lysozyme. *BBA - Protein Structure*, 405(2), 442–451. [https://doi.org/10.1016/0005-2795\(75\)90109-9](https://doi.org/10.1016/0005-2795(75)90109-9)
- Mayrand, M.-H., Duarte-Franco, E., Rodrigues, I., Walter, S. D., Hanley, J., Ferenczy, A., ... Franco, E. L. (2007). Human Papillomavirus DNA versus Papanicolaou Screening Tests for Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine*, 357(16), 1579–1588. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa071430>
- McHugh, M. L. (2012). Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochemia Medica*, 22(3), 276–282. <https://doi.org/10.11613/BM.2012.031>
- MedlinePlus. (2015). Cervical Cancer. Retrieved from <https://medlineplus.gov/ency/article/000893.htm>
- Meshor, D., Szarewski, A., Cadman, L., Austin, J., Ashdown-Barr, L., Ho, L., ... Cuzick, J. (2013). Comparison of human papillomavirus testing strategies for triage of women referred with low-grade cytological abnormalities. *European Journal of Cancer*, 49(9), 2179–2186. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.01.018>
- Meyer, J. L., Hanlon, D. W., Andersen, B. T., Rasmussen, O. F., & Bisgaard, K. (2007). Evaluation of p16INK4a expression in ThinPrep cervical specimens with the CINtec p16INK4a assay: Correlation with biopsy follow-up results. *Cancer*, 111(2), 83–92. <https://doi.org/10.1002/cncr.22580>
- Milde-Langosch, K., Riethdorf, S., & Loning, T. (2000). Association of human papillomavirus infection with carcinoma of the cervix uteri and its precursor lesions: Theoretical and practical implications. *Virchows Archiv*, 437(3), 227–233.
- Min, S.-H., Lee, J., & Han, I. (2006). Hybrid genetic algorithms and support vector machines for bankruptcy prediction. *Expert Systems with Applications*, 31(3), 652–660. <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2005.09.070>
- Mitchell, M. (1999). *An Introduction to Genetic Algorithms* (5th ed.). Cambridge, Massachusetts: The MIT Press.
- Mitchell, T. M. (1997). *Machine Learning* (1st ed.). McGraw-Hill.
- Mitra, P., Mitra, S., & Pal, S. K. (2000). Staging of cervical cancer with soft computing. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 47(7), 934–940.
- Modis, Y., Trus, B. L., & Harrison, S. C. (2002). Atomic model of the papillomavirus capsid. *EMBO Journal*, 21(18), 4754–4762. <https://doi.org/10.1093/emboj/cdf494>
- Molijn, A., Kleter, B., Quint, W., & van Doorn, L.-J. (2005). Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. *Journal of Clinical Virology*, 32S, S43–S51. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.12.004>
- Monsonogo, J., Bosch, F. X., Coursaget, P., Cox, J. T., Franco, E. L., Frazer, I., ... Linder, J. (2004). Cervical cancer control, priorities and new directions. *International Journal of Cancer*, 108(3), 329–333. <https://doi.org/10.1002/ijc.11530>
- Moscicki, A.-B., Shiboski, S., Broering, J., Powell, K., Clayton, L., Jay, N., ... Palefsky, J. (1998). The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *The Journal of Pediatrics*, 132(2), 277–84.
- Mougiakakou, S. G., Golemati, S., Gousias, I., Nicolaidis, A. N., & Nikita, K. S. (2007). Computer-aided diagnosis of carotid atherosclerosis based on ultrasound image

- statistics, laws' texture and neural networks. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 33(1), 26–36. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2006.07.032>
- Mullis, K. B., & Faloona, F. A. (1987). Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalysed chain reaction. *Methods in Enzymology*, 155, 335–350. [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(87\)55023-6](https://doi.org/10.1016/0076-6879(87)55023-6)
- Muni, D. P., Pal, N. R., & Das, J. (2006). Genetic programming for simultaneous feature selection and classifier design. *IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics, Part B (Cybernetics)*, 36(1), 106–117. <https://doi.org/10.1109/TSMCB.2005.854499>
- Muñoz, N., & Bosch, F. X. (1996). The causal link between HPV and cervical cancer and its implications for prevention of cervical cancer. *Bulletin of the Pan American Health Organization*, 30, 362–377.
- Muñoz, N., Castellsagué, X., Berrington De González, A., & Gissmann, L. (2006). Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*, 24(S3), S3/1–S3/10. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.05.115>
- Muñoz, N., Bosch, F. X., de Sanjosé, S., Herrero, R., Castellsagué, X., Shah, K. V., ... Meijer, C. J. L. M. (2003). Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *The New England Journal of Medicine*, 348(6), 518–27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021641>
- Muñoz, N., Bosch, F. X., Castellsagué, X., Díaz, M., de Sanjosé, S., Hammouda, D., ... Meijer, C. J. L. M. (2004). Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *International Journal of Cancer*, 111(2), 278–285. <https://doi.org/10.1002/ijc.20244>
- Nanda, K., McCrory, D. C., Myers, E. R., Bastian, L. A., Hasselblad, V., Hickey, J. D., & Matchar, D. B. (2000). Accuracy of the Papanicolaou Test in Screening for and Follow-up of Cervical Cytologic Abnormalities: A Systematic Review. *Annals of Internal Medicine*, 132(10), 810. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-132-10-200005160-00009>
- Narimatsu, R., & Patterson, B. K. (2005). High-throughput cervical cancer screening using intracellular human papillomavirus E6 and E7 mRNA quantification by flow cytometry. *American Journal of Clinical Pathology*, 123(5), 716–723. <https://doi.org/10.1309/FE70-AVNY-75TD-DJUH>
- Nasioutziki, M., Daniilidis, A., Dinas, K., Kyrgiou, M., Valasoulis, G., Loufopoulos, P. D., ... Karakitsos, P. (2011). The Evaluation of p16ink4a Immunoexpression/Immunostaining and Human Papillomavirus DNA Test in Cervical Liquid-Based Cytological Samples. *International Journal of Gynecological Cancer*, 21(1), 79–85. <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e3182009eea>
- Naucler, P., Ryd, W., Törnberg, S., Strand, A., Wadell, G., Elfgren, K., ... Dillner, J. (2009). Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. *Journal of the National Cancer Institute*, 101(2), 88–99. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn444>
- Nauth, H. F. (2007). *Gynecological Cytology* (1st ed.). Stuttgart - New York: Thieme.
- Nayar, R., & Wilbur, D. C. (2015). The Pap Test and Bethesda 2014. *Acta Cytologica*, 59(2), 121–132. <https://doi.org/10.1159/000381842>
- Nemose. (2008). Human papillomavirus: classification and taxonomy of human papillomaviruses, definitions, life cycle and malignancy of HPV16, cancer progression, vaccines, bibliography at MetaPathogen. Retrieved from <http://www.metapathogen.com/papillomavirus/>
- Neumüller, C. (2011). *Parameter Meta-Optimization of Metaheuristic Optimization*

- Algorithms*. HeuristicLab. Retrieved from <http://dev.heuristiclab.com/>
- Niculescu-Mizil, A., & Caruana, R. (2005). Predicting good probabilities with supervised learning. *Proceedings of the 22nd International Conference on Machine Learning ICML 05*, (1999), 625–632. <https://doi.org/10.1145/1102351.1102430>
- Nieminen, P., Hakama, M., Viikki, M., Tarkkanen, J., & Anttila, A. (2003). Prospective and randomised public-health trial on neural network-assisted screening for cervical cancer in Finland: Results of the first year. *International Journal of Cancer*, *103*(3), 422–426. <https://doi.org/10.1002/ijc.10839>
- Nobelprize.org. (2008). The 2008 Nobel Prize in Physiology or Medicine - Illustrated Presentation. Retrieved from [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2008/illpres.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2008/illpres.html)
- Obitko, M. (1998). Introduction to Genetic Algorithms. Retrieved from <http://www.obitko.com/tutorials/genetic-algorithms/index.php>
- Oniško, A., & Druzdzel, M. J. (2013). Impact of precision of Bayesian network parameters on accuracy of medical diagnostic systems. *Artificial Intelligence in Medicine*, *57*(3), 197–206. <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2013.01.004>
- Paavonen, J., Jenkins, D., Bosch, F. X., Naud, P., Salmerón, J., Wheeler, C. M., ... HPV PATRICIA study group. (2007). Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*, *369*(9580), 2161–2170. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60946-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60946-5)
- Panotopoulou, E., Tserkezoglou, A., Kouvousi, M., Tsiaousi, I., Chatzieleftheriou, G., Daskalopoulou, D., & Magiakos, G. (2007). Prevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16, 18, 31, and 33 in a cohort of Greek women. *Journal of Medical Virology*, *79*(12), 1898–1905. <https://doi.org/10.1002/jmv.21025>
- Pantanowitz, L., Hornish, M., & Goulart, R. A. (2009). The impact of digital imaging in the field of cytopathology. *CytoJournal*, *6*, 6. <https://doi.org/10.4103/1742-6413.48606>
- Paraskevaidis, E., Arbyn, M., Sotiriadis, A., Diakomanolis, E., Martin-Hirsch, P. L., Koliopoulos, G., ... Roukos, D. H. (2004). The role of HPV DNA testing in the follow-up period after treatment for CIN: A systematic review of the literature. *Cancer Treatment Reviews*, *30*(2), 205–211. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2003.07.008>
- Park, S. Y., Sargent, D., Lieberman, R., & Gustafsson, U. (2011). Domain-Specific Image Analysis for Cervical Neoplasia Detection Based on Conditional Random Fields. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, *30*(3), 867–878. <https://doi.org/10.1109/TMI.2011.2106796>
- Pedreira, C. E., Macrini, L., Land, M. G., & Costa, E. S. (2009). New decision support tool for treatment intensity choice in childhood acute lymphoblastic leukemia. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, *13*(3), 284–290. <https://doi.org/10.1109/TITB.2008.925965>
- Peltokangas, R., & Sorsa, A. (2008). *Real-coded genetic algorithms and nonlinear parameter identification. Report A No 34*. University of Oulu.
- Platt, J. (1999). Probabilistic outputs for support vector machines and comparisons to regularized likelihood methods. *Advances in Large Margin Classifiers*, *10*(3), 61–74.
- Poljak, M., Cuzick, J., Kocjan, B. J., Iftner, T., Dillner, J., & Arbyn, M. (2012). Nucleic acid tests for the detection of alpha human papillomaviruses. *Vaccine*, *30S*, F100–F106. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.04.105>

- Poljak, M., & Kocjan, B. J. (2010). Commercially available assays for multiplex detection of alpha human papillomaviruses. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 8(10), 1139–1162. <https://doi.org/10.1586/eri.10.104>
- Poljak, M., Kocjan, B. J., Ostrbenk, A., & Seme, K. (2016). Commercially available molecular tests for human papillomaviruses (HPV): 2015 update. *Journal of Clinical Virology*, 76, S3–S13. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.10.023>
- Pouliakis, A., Karakitsou, E., Chrelias, C., Pappas, A., Panayiotides, I., Valasoulis, G., ... Karakitsos, P. (2015). The Application of Classification and Regression Trees for the Triage of Women for Referral to Colposcopy and the Estimation of Risk for Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Study Based on 1625 Cases with Incomplete Data from Molecular Tests. *BioMed Research International*, 2015, 914740. <https://doi.org/10.1155/2015/914740>
- Powers, D. M. W. (2011). Evaluation: From Precision, Recall and F-Measure To Roc, Informedness, Markedness & Correlation. *Journal of Machine Learning Technologies*, 2(1), 37–63. <https://doi.org/10.1.1.214.9232>
- Prabhu, T. R. B. (2015). *A Practical Approach to Cervical Cancer Screening Techniques* (1st ed.). Jaypee Brothers Medical Publishers.
- Prati, R. C. (2012). Combining feature ranking algorithms through rank aggregation. In *Proceedings of the 2012 International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN)*. IEEE. <https://doi.org/10.1109/IJCNN.2012.6252467>
- Price, G. J., McCluggage, W. G., Morrison, M. L., McClean, G., Venkatraman, L., Diamond, J., ... Hamilton, P. W. (2003). Computerized Diagnostic Decision Support System for the Classification of Preinvasive Cervical Squamous Lesions. *Human Pathology*, 34(11), 1193–1203. [https://doi.org/10.1016/S0046-8177\(03\)00421-0](https://doi.org/10.1016/S0046-8177(03)00421-0)
- PRISMATIC Project Management Team, P. (1999). Assessment of automated primary screening on PAPNET of cervical smears in the PRISMATIC trial. *Lancet*, 353(9162), 1381–5. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10227217>
- Probabilistic classification. (n.d.). *Wikipedia*. Retrieved from [https://en.wikipedia.org/wiki/Probabilistic\\_classification](https://en.wikipedia.org/wiki/Probabilistic_classification)
- QIAGEN. (2014). digene HC2 HPV DNA Test: Instructions for use. Retrieved from <https://www.qiagen.com/uy/resources/download.aspx?id=6396d4fd-c301-4fea-b5b1-01924735d980&lang=en>
- Quinlan, J. R. (1986). Induction of Decision Trees. *Machine Learning*, 1(1), 81–106. <https://doi.org/10.1023/A:1022643204877>
- Quinlan, J. R. (1992). *C4.5: Programs for Machine Learning* (1st ed.). San Mateo California: Morgan Kaufmann. [https://doi.org/10.1016/S0019-9958\(62\)90649-6](https://doi.org/10.1016/S0019-9958(62)90649-6)
- Rahman, M. (2006). *Introduction to Flow Cytometry*. Retrieved from <http://www.ufjf.br/imunologia/files/2010/03/Flow-Cytometry-introduction.pdf>
- Rapley, R. (2010). Chapter 5: Molecular biology, bioinformatics and basic techniques - Chapter 6: Recombinant DNA and genetic analysis. In K. Wilson & J. M. Walker (Eds.), *Principles and Techniques of Biochemistry and Molecular Biology* (7th ed., p. 744). New York: Cambridge University Press.
- Reid, R., & Scalzi, P. (1985). Genital warts and cervical cancer. VII. An improved colposcopic index for differentiating benign papillomaviral infections from high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 153(6), 611–8. [https://doi.org/10.1016/0020-7292\(86\)90170-0](https://doi.org/10.1016/0020-7292(86)90170-0)

- Rijkaart, D. C., Berkhof, J., Van Kemenade, F. J., Coupe, V. M. H., Hesselink, A. T., Rozendaal, L., ... Meijer, C. J. L. M. (2012a). Evaluation of 14 triage strategies for HPV DNA-positive women in population-based cervical screening. *International Journal of Cancer*, *130*(3), 602–610. <https://doi.org/10.1002/ijc.26056>
- Rijkaart, D. C., Berkhof, J., Van Kemenade, F. J., Coupe, V. M. H., Ruitinga, W., Heideman, D. A. M., ... Meijer, C. J. L. M. (2012b). HPV DNA testing in population-based cervical screening (VUSA-Screen study): results and implications. *British Journal of Cancer*, *106*(5), 975–981. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.581>
- Robnik-Šikonja, M., & Kononenko, I. (2003). Theoretical and Empirical Analysis of ReliefF and RReliefF. *Machine Learning*, *53*, 23–69. <https://doi.org/10.1023/A:1025667309714>
- Rogstad, K. E. (2002). The psychological impact of abnormal cytology and colposcopy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, *109*(4), 364–368.
- Ronco, G., Giorgi-Rossi, P., Carozzi, F. M., Confortini, M., Palma, P. D., Del Mistro, A., ... Cuzick, J. (2010). Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, *11*(3), 249–257. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70360-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70360-2)
- Ronco, G., Dillner, J., Elfstrom, K. M., Tunesi, S., Snijders, P. J. F., Arbyn, M., ... Meijer, C. J. L. M. (2014). Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *The Lancet*, *383*(9916), 524–532. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62218-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62218-7)
- Sahasrabudde, V. V., Luhn, P., & Wentzensen, N. (2011). Human papillomavirus and cervical cancer: biomarkers for improved prevention efforts. *Future Microbiology*, *6*(9), 1083–1098. <https://doi.org/10.2217/fmb.11.87>
- Sankaranarayanan, R., Basu, P., Wesley, R. S., Mahé, C., Keita, N., Mbalawa, C. C. G., ... IARC Multicentre Study Group on Cervical Cancer Early Detection. (2004). Accuracy of visual screening for cervical neoplasia: Results from an IARC multicentre study in India and Africa. *International Journal of Cancer*, *110*(6), 907–913. <https://doi.org/10.1002/ijc.20190>
- Sankaranarayanan, R., Gaffikin, L., Jacob, M., Sellors, J., & Robles, S. (2005). A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, *89*, S4–S12. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2005.01.009>
- Sarian, L. O., Derchain, S. F. M., Andrade, L. A. A., Tambascia, J., Morais, S. S., & Syrjänen, K. J. (2004). HPV DNA test and Pap smear in detection of residual and recurrent disease following loop electrosurgical excision procedure of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecologic Oncology*, *94*(1), 181–186. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2004.03.036>
- Sarian, L. O., Derchain, S. F. M., Naud, P., Roteli-Martins, C., Longatto-Filho, A., Tatti, S., ... Syrjänen, K. J. (2005). Evaluation of visual inspection with acetic acid (VIA), Lugol's iodine (VILI), cervical cytology and HPV testing as cervical screening tools in Latin America: This report refers to partial results from the LAMS (Latin American Screening) study. *Journal of Medical Screening*, *12*(3), 142–149. <https://doi.org/10.1258/0969141054855328>
- Saslow, D., Solomon, D., Lawson, H. W., Killackey, M., Kulasingam, S. L., Cain, J., ... ACS-ASCCP-ASCP Cervical Cancer Guideline Committee, A. (2012). American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and



- early detection of cervical cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 62(3), 147–172. <https://doi.org/10.3322/caac.21139>.
- Scheungraber, C., Kleekamp, N., & Schneider, A. (2004). Management of low-grade squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. *British Journal of Cancer*, 90, 975–978. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601415>
- Schiffman, M., & Kjaer, S. K. (2003). Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*, (31), 14–19.
- Schiffman, M., Herrero, R., Hildesheim, A., Sherman, M. E., Bratti, M., Wacholder, S., ... Lorincz, A. T. (2000). HPV DNA Testing in Cervical Cancer Screening. Results From Women in a High-Risk Province of Costa Rica. *Journal of American Medical Association (JAMA)*, 283(1), 87–93.
- Schiffman, M., & Solomon, D. (2003). Findings to date from the ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS). *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 127, 946–949. [https://doi.org/10.1043/1543-2165\(2003\)127<946:FTDFTA>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/1543-2165(2003)127<946:FTDFTA>2.0.CO;2)
- Schledermann, D., Andersen, B. T., Bisgaard, K., Dohse, M., Ejersbo, D., Hoelund, B., ... Ryd, W. (2008). Are adjunctive markers useful in routine cervical cancer screening? Application of p16INK4a and HPV-PCR on ThinPrep samples with histological follow-up. *Diagnostic Cytopathology*, 36(7), 453–459. <https://doi.org/10.1002/dc.20822>
- Schmitt, M., Depuydt, C., Benoy, I., Bogers, J., Antoine, J., Arbyn, M., & Pawlita, M. (2013). Prevalence and viral load of 51 genital human papillomavirus types and three subtypes. *International Journal of Cancer*, 132(10), 2395–2403. <https://doi.org/10.1002/ijc.27891>
- Sellers, J. W., & Sankaranarayanan, R. (2003). *Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Beginners' Manual*. Lyon, France: IARC Press. Retrieved from <http://screening.iarc.fr/colpo.php>
- Siebert, U., Sroczynski, G., Hillemanns, P., Engel, J., Stabenow, R., Stegmaier, C., ... Goldie, S. J. (2006). The German Cervical Cancer Screening Model: Development and validation of a decision-analytic model for cervical cancer screening in Germany. *European Journal of Public Health*, 16(2), 185–192. <https://doi.org/10.1093/eurpub/cki163>
- Singhi, S. K., & Liu, H. (2006). Feature subset selection bias for classification learning. *Proceedings of the 23rd International Conference on Machine Learning - ICML '06*, 849–856. <https://doi.org/10.1145/1143844.1143951>
- Sinha, N., Lai, L. L., Ghosh, P. K., & Ma, Y. (2007). Wavelet-GA-ANN Based Hybrid Model for Accurate Prediction of Short-Term Load Forecast. In *2007 International Conference on Intelligent Systems Applications to Power Systems* (pp. 1–8). IEEE. <https://doi.org/10.1109/ISAP.2007.4441661>
- Smith, J. S., Lindsay, L., Hoots, B., Keys, J., Franceschi, S., Winer, R., & Clifford, G. M. (2007). Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis update. *International Journal of Cancer*, 121(3), 621–632. <https://doi.org/10.1002/ijc.22527>
- Sokouti, B., Haghypour, S., & Tabrizi, A. D. (2014). A framework for diagnosing cervical cancer disease based on feedforward MLP neural network and ThinPrep histopathological cell image features. *Neural Computing and Applications*, 24(1), 221–232. <https://doi.org/10.1007/s00521-012-1220-y>

- Solomon, D., Davey, D. D., Kurman, R. J., Moriarty, A. T., O'Connor, D., Prey, M., ... Young, N. (2002). The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*, *287*(16), 2114–2119. <https://doi.org/10.1097/00006254-200208000-00015>
- Song, J. S., Kim, E. J., Choi, J., Gong, G., & Sung, C. O. (2013). Significance of HPV-58 infection in women who are HPV-positive, cytology-negative and living in a country with a high prevalence of HPV-58 infection. *PLoS ONE*, *8*(3), e58678. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058678>
- Sørbye, S. W., Fismen, S., Gutteberg, T. J., & Mortensen, E. S. (2010). Triage of women with minor cervical lesions: Data suggesting a “test and treat” approach for HPV E6/E7 mRNA testing. *PLoS ONE*, *5*(9), e12724. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012724>
- Sørbye, S. W., Arbyn, M., Fismen, S., Gutteberg, T. J., & Mortensen, E. S. (2011). Triage of women with Low-Grade cervical lesions - HPV mRNA testing versus repeat cytology. *PLoS ONE*, *6*(8), e24083. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024083>
- Sørbye, S. W., Fismen, S., Gutteberg, T. J., Mortensen, E. S., & Skjeldestad, F. E. (2013). HPV mRNA testing in triage of women with ASC-US cytology may reduce the time for CIN2+ diagnosis compared with repeat cytology. *Current Pharmaceutical Design*, *19*(8), 1401–1405. <https://doi.org/10.2174/1381612811319080006>
- Spathis, A., Kottaridi, C., Chranioti, A., Meristoudis, C., Chrelias, C., Panayiotides, I. G., ... Karakitsos, P. (2012). mRNA and DNA Detection of Human Papillomaviruses in Women of All Ages Attending Two Colposcopy Clinics. *PLoS ONE*, *7*(11), e49205. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049205>
- Specht, D. F. (1990). Probabilistic neural networks. *Neural Networks*, *3*(1), 109–118. [https://doi.org/10.1016/0893-6080\(90\)90049-Q](https://doi.org/10.1016/0893-6080(90)90049-Q)
- Srinivasan, Y., Corona, E., Nutter, B., Mitra, S., & Bhattacharya, S. (2009). A Unified Model-Based Image Analysis Framework for Automated Detection of Precancerous Lesions in Digitized Uterine Cervix Images. *IEEE Journal of Selected Topics in Signal Processing*, *3*(1), 101–111. <https://doi.org/10.1109/JSTSP.2008.2011102>
- Stamataki, P., Papazafiropoulou, A., Elefsiniotis, I., Giannakopoulou, M., Brokalaki, H., Apostolopoulou, E., ... Saroglou, G. (2010). Prevalence of HPV infection among Greek women attending a gynecological outpatient clinic. *BMC Infectious Diseases*, *10*(27). <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-27>
- Stojadinovic, A., Peoples, G. E., Libutti, S. K., Henry, L. R., Eberhardt, J., Howard, R. S., ... Nissan, A. (2009). Development of a clinical decision model for thyroid nodules. *BMC Surgery*, *9*(12). <https://doi.org/10.1186/1471-2482-9-12>
- Stoler, M., Bergeron, C., Colgan, T., Ferenczy, A., Herrington, C. S., & Kim, K.-R. (2014). Chapter 7: Tumours of the uterine cervix. In R. J. Kurman, M. L. Carcangiu, C. S. Herrington, & R. H. Young (Eds.), *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs* (4th ed., pp. 172–198). Lyon, France: IARC Press.
- Szarewski, A., Ambroisine, L., Cadman, L., Austin, J., Ho, L., Terry, G., ... Cuzick, J. (2008). Comparison of predictors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with abnormal smears. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, *17*(11), 3033–3042. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0508>
- Szarewski, A., Mesher, D., Cadman, L., Austin, J., Ashdown-Barr, L., Ho, L., ... Cuzick, J. (2012). Comparison of seven tests for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with abnormal smears: The predictors 2 study. *Journal of Clinical Microbiology*, *50*(6), 1867–1873. <https://doi.org/10.1128/JCM.00181-12>

- Tamposis, I., Iordanidis, E., Tzortzis, L., Bountris, P., Haritou, M., Koutsouris, D., ... Karakitsos, P. (2015). HPVGuard: A software platform to support management and prognosis of cervical cancer. In *Proceedings of the 2014 4th International Conference on Wireless Mobile Communication and Healthcare - "Transforming Healthcare Through Innovations in Mobile and Wireless Technologies"*, MOBIHEALTH 2014 (pp. 401–405). <https://doi.org/10.1109/MOBIHEALTH.2014.7015996>
- Tan, K. C., Teoh, E. J., Yu, Q., & Goh, K. C. (2009). A hybrid evolutionary algorithm for attribute selection in data mining. *Expert Systems with Applications*, 36(4), 8616–8630. <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2008.10.013>
- Tan, T. Z., Quek, C., Ng, G. S., & Razvi, K. (2008). Ovarian cancer diagnosis with complementary learning fuzzy neural network. *Artificial Intelligence in Medicine*, 43(3), 207–222. <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2008.04.003>
- The FUTURE II Study Group. (2007). Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions. *New England Journal of Medicine*, 356(19), 1915–1927. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa061741>
- Theodoridis, S. (2015). *Machine learning: a Bayesian and optimization perspective* (1st ed.). Academic Press.
- Theodoridis, S., & Koutroumbas, K. (2009). *Pattern recognition* (4th ed.). Academic Press.
- TOMBOLA Group, T. (2009a). Biopsy and selective recall compared with immediate large loop excision in management of women with low grade abnormal cervical cytology referred for colposcopy: multicentre randomised controlled trial. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 339, b2548. <https://doi.org/10.1136/BMJ.B2548>
- TOMBOLA Group, T. (2009b). Cytological surveillance compared with immediate referral for colposcopy in management of women with low grade cervical abnormalities: multicentre randomised controlled trial. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 339, b2546. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2546>
- Tong, D. L., & Mintram, R. (2010). Genetic Algorithm-Neural Network (GANN): a study of neural network activation functions and depth of genetic algorithm search applied to feature selection. *International Journal of Machine Learning and Cybernetics*, 1(1–4), 75–87. <https://doi.org/10.1007/s13042-010-0004-x>
- Tota, J., Ramana-Kumar, A. V., El-Khatib, Z., & Franco, E. L. (2014). The road ahead for cervical cancer prevention and control. *Current Oncology*, 21(2), e255-64. <https://doi.org/10.3747/co.21.1720>
- Tropé, A., Sjøborg, K., Eskild, A., Cuschieri, K., Eriksen, T., Thoresen, S., ... Lie, A. K. (2009). Performance of human papillomavirus DNA and mRNA testing strategies for women with and without cervical neoplasia. *Journal of Clinical Microbiology*, 47(8), 2458–2464. <https://doi.org/10.1128/JCM.01863-08>
- Tsiodras, S., Georgoulakis, J., Chranioti, A., Voulgaris, Z., Psyrris, A., Tsvilika, A., ... Karakitsos, P. (2010). Hybrid capture vs. PCR screening of cervical human papilloma virus infections. Cytological and histological associations in 1270 women. *BMC Cancer*, 10(53). <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-53>
- Tsiodras, S., Hatzakis, A., Spathis, A., Margari, N., Meshor, D., Claeys, P., ... Karakitsos, P. (2011). Molecular epidemiology of HPV infection using a clinical array methodology in 2952 women in Greece. *Clinical Microbiology and Infection*, 17(8), 1185–1188. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03505.x>
- Tsompou, I., Arbyn, M., Kyrgiou, M., Wentzensen, N., Koliopoulos, G., Martin-Hirsch, P. L., ... Paraskeva, E. (2009). p16INK4a immunostaining in cytological and

- histological specimens from the uterine cervix: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews*, 35(3), 210–220. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2008.10.005>
- Tsoumpou, I., Valasoulis, G., Founta, C., Kyrgiou, M., Nasioutziki, M., Daponte, A., ... Paraskevaidis, E. (2011). High-risk human papillomavirus DNA test and p16INK4a in the triage of LSIL: A prospective diagnostic study. *Gynecologic Oncology*, 121(1), 49–53. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.12.002>
- Učakar, V., Poljak, M., & Klavs, I. (2012). Pre-vaccination prevalence and distribution of high-risk human papillomavirus (HPV) types in Slovenian women: A cervical cancer screening based study. *Vaccine*, 30(2), 116–120. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.10.066>
- Ursu, R., Onofriescu, M., Nemescu, D., & Iancu, L. S. (2011). HPV prevalence and type distribution in women with or without cervical lesions in the Northeast region of Romania. *Virology Journal*, 8:558. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-8-558>
- Verdoodt, F., Szarewski, A., Halfon, P., Cuschieri, K., & Arbyn, M. (2013). Triage of women with minor abnormal cervical cytology: Meta-analysis of the accuracy of an assay targeting messenger ribonucleic acid of 5 high-risk human papillomavirus types. *Cancer Cytopathology*, 121(12), 675–687. <https://doi.org/10.1002/cncy.21325>
- Villa, L. L., & Denny, L. (2006). Methods for detection of HPV infection and its clinical utility. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 94(Supplement 1), S71–S80. [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(07\)60013-7](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(07)60013-7)
- Waghlikar, K. B., MacLaughlin, K. L., Henry, M. R., Greenes, R. A., Hankey, R. A., Liu, H., & Chaudhry, R. (2012). Clinical decision support with automated text processing for cervical cancer screening. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 19(5), 833–839. <https://doi.org/10.1136/amiajnl-2012-000820>
- Waghlikar, K. B., MacLaughlin, K. L., Kastner, T. M., Casey, P. M., Henry, M., Greenes, R. A., ... Chaudhry, R. (2013). Formative evaluation of the accuracy of a clinical decision support system for cervical cancer screening. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 20(4), 749–757. <https://doi.org/10.1136/amiajnl-2013-001613>
- Waghlikar, K. B., Maclaughlin, K. L., Casey, P. M., Kastner, T. M., Henry, M. R., Hankey, R. A., ... Chaudhry, R. (2014). Automated Recommendation for Cervical Cancer Screening and Surveillance. *Cancer Informatics*, 13(Suppl 3), CIN.S14035. <https://doi.org/10.4137/CIN.S14035>
- Wang, D., Quek, C., & See Ng, G. (2014). Ovarian cancer diagnosis using a hybrid intelligent system with simple yet convincing rules. *Applied Soft Computing*, 20, 25–39. <https://doi.org/10.1016/j.asoc.2013.12.018>
- Wentzensen, N., & von Knebel Doeberitz, M. (2007). Biomarkers in cervical cancer screening. *Disease Markers*, 23(4), 315–330.
- Wentzensen, N., Sherman, M. E., Schiffman, M., & Wang, S. S. (2009). Utility of methylation markers in cervical cancer early detection: Appraisal of the state-of-the-science. *Gynecologic Oncology*, 112(2), 293–299. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.10.012>
- White, M. D. (2014). Pros, cons, and ethics of HPV vaccine in teens-Why such controversy? *Translational Andrology and Urology*, 3(4), 429–34. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4683.2014.11.02>
- Winkelstein, W. J. (1990). Smoking and cervical cancer - current status: a review. *American Journal of Epidemiology*, 131(6), 945–957.

- Wittwer, C. T., & Kusukawa, N. (2012). Chapter 17: Nucleic Acid Techniques. In C. A. Burtis, E. R. Ashwood, & D. E. Bruns (Eds.), *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics* (5th ed., p. 2256). Elsevier Saunders.
- Woodman, C. B. J., Collins, S. I., & Young, L. S. (2007). The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nature Reviews Cancer*, 7(1), 11–22. <https://doi.org/10.1038/nrc2050>
- World Health Organization. (2015). Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Retrieved November 10, 2015, from <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/cervix-new.asp>
- Wright, T. C., Desai, M., Kuhn, L., Pollack, A., & Lorincz, A. T. (2000). HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer. *JAMA*, 283(1), 81–86.
- Wright, T. C., Stoler, M., Behrens, C. M., Sharma, A., Zhang, G., & Wright, T. L. (2015). Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: End of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecologic Oncology*, 136(2), 189–197. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.11.076>
- Wu, C. H., Tzeng, G. H., Goo, Y. J., & Fang, W. C. (2007). A real-valued genetic algorithm to optimize the parameters of support vector machine for predicting bankruptcy. *Expert Systems with Applications*, 32(2), 397–408. <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2005.12.008>
- Yang, J., & Honavar, V. (1998). Feature subset selection using a genetic algorithm. *IEEE Intelligent Systems*, 13(2), 44–49. <https://doi.org/10.1109/5254.671091>
- Yao, X. (1993). A review of evolutionary artificial neural networks. *International Journal of Intelligent Systems*, 8(4), 539–567. <https://doi.org/10.1002/int.4550080406>
- Yu, J., Yu, J., Almal, A. A., Dhanasekaran, S. M., Ghosh, D., Worzel, W. P., & Chinnaiyan, A. M. (2007). Feature Selection and Molecular Classification of Cancer Using Genetic Programming. *Neoplasia*, 9(4), 292–303. <https://doi.org/10.1593/neo.07121>
- Yuan, F.-C. (2012). Parameters Optimization Using Genetic Algorithms in Support Vector Regression for Sales Volume Forecasting. *Applied Mathematics*, 3, 1480–1486. <https://doi.org/10.4236/am.2012.330207>
- Zaravinos, A., Mammias, I. N., Sourvinos, G., & Spandidos, D. A. (2009). Molecular detection methods of human papillomavirus (HPV). *The International Journal of Biological Markers*, 24(4), 215–222.
- Zawislak, A., Price, J. H., McClelland, H. R., Storey, R. G. N., & Caughley, L. (2003). Efficacy of cervical intrarepithelial neoplasia (CIN) treatment by cold coagulation. *Ulster Medical Journal*, 72(1), 10–15.
- Zhang, H. (2004). The Optimality of Naive Bayes. *Proceedings of the Seventeenth International Florida Artificial Intelligence Research Society Conference FLAIRS 2004*, 1(2), 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.patrec.2005.12.001>
- Zhao, M., Fu, C., Ji, L., Tang, K., & Zhou, M. (2011). Feature selection and parameter optimization for support vector machines: A new approach based on genetic algorithm with feature chromosomes. *Expert Systems with Applications*, 38(5), 5197–5204. <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2010.10.041>
- Zhuo, L., Zheng, J., Wang, F., Li, X., Ai, B., & Qian, J. (2008). A genetic algorithm based wrapper feature selection method for classification of hyperspectral images using support vector machine. In *SPIE 7147, Geoinformatics 2008 and Joint Conference on GIS and Built Environment: Classification of Remote Sensing Images* (pp. 397–402). <https://doi.org/10.1117/12.813256>

zur Hausen, H. (2002). Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nature Reviews Cancer*, 2(5), 342–350. <https://doi.org/10.1038/nrc798>

## Δημοσιεύσεις σε Επιστημονικά Περιοδικά και Συνέδρια

### A. Δημοσιεύσεις σε έγκριτα διεθνή επιστημονικά περιοδικά με κριτές (με χρονολογική σειρά)

1. **P. Bountris**, E. Topaka, A. Pouliakis, M. Haritou, P. Karakitsos, and D. Koutsouris, “Development of a clinical decision support system using Genetic algorithms and Bayesian classification for improving the personalized management of women attending a colposcopy room,” *Healthcare Technology Letters*, vol. 3, no. 2, pp. 143-149, 2016.
2. M. Kyrgiou, A. Pouliakis, J. Panayotides, N. Margari, **P. Bountris**, G. Valasoulis, M. Paraskevaidi, E. Bilirakis, M. Nasioutziki, A. Loufopoulos, D. Koutsouris, M. Haritou, P. Karakitsos, and E. Paraskevaidis, “Personalized management of women with cervical abnormalities using Clinical Decision Support Scoring System,” *Gynecologic Oncology*, vol. 141, no.1, pp. 29-35, 2016.
3. A. Pouliakis, E. Karakitsou, N. Margari, **P. Bountris**, M. Haritou, J. Panayotides, D. Koutsouris, and P. Karakitsos, “Artificial Neural Networks as decision support tools in cytopathology: past, present, and future,” *Biomed. Eng. Comput. Biol.*, vol. 7, pp. 1–18, 2016.
4. C. Tsirmpas, A. Anastasiou, **P. Bountris**, and D. Koutsouris, “A new method for profile generation in an internet of things environment: an application in ambient-assisted living,” *IEEE Internet of Things Journal*, vol. 2, no. 6, pp. 471-478, 2015.
5. **P. Bountris**, M. Haritou, A. Pouliakis, N. Margari, M. Kyrgiou, A. Spathis, A. Pappas, I. Panayiotides, E. A. Paraskevaidis, P. Karakitsos, and D. Koutsouris, “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.
6. M. Haritou, **P. Bountris**, E. Passalidou, K. Koklonis, and D. Koutsouris, “An image analysis tool for the classification of lesions suspicious for malignancy in autofluorescence bronchoscopy”, *Biomedical Spectroscopy Imaging*, vol. 3, no. 2, pp. 167-183, 2014.
7. G. Biella, M. Franceschi, F. Rino, A. Davin, G. Giacalone, P. Brambilla, **P. Bountris**, M. Haritou, G. Magnani, F. M. Boneschi, G. Forloni, and D. Albani, “Multiplex assessment of a panel of 16 serum molecules for the differential diagnosis of Alzheimer’s disease,” *Am. J. Neurodegenerative Disease*, vol. 2, no. 1, pp. 40-45, 2013

## **B. Δημοσιεύσεις σε έγκριτα διεθνή επιστημονικά συνέδρια με κριτές (με χρονολογική σειρά)**

1. **P. Bountris**, C. Tsirmpas, M. Haritou, A. Pouliakis, P. Karakitsos, and D. Koutsouris, “An ensemble feature ranking framework for the assessment of the efficacy of cervical cancer detection tests and human papillomavirus genotypes in the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma,” in *Proc. 15th IEEE Int. Conf. Bioinformatics and Bioengineering, BIBE 2015, IEEE*, 2-4 Nov. 2015, Belgrade, Serbia.
2. **P. Bountris**, M. Haritou, A. Pouliakis, P. Karakitsos, and D. Koutsouris, “A decision support system based on an ensemble of random forests for improving the management of women with abnormal findings at cervical cancer screening,” in *Proc. 37th Ann. Int. Conf. of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC 2015, IEEE*, 25-29 Aug. 2015, Milan, Italy, pp. 8151-8156.
3. **P. Bountris**, C. Tsirmpas, M. Haritou, A. Pouliakis, P. Karakitsos, and D. Koutsouris, “Evaluation of cervical cancer detection tests using feature ranking aggregation,” Poster in *the 37th Ann. Int. Conf. of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC 2015, IEEE*, 25-29 Aug. 2015, Milan, Italy.
4. **P. Bountris**, C. Tsirmpas, M. Haritou, A. Pouliakis, P. Karakitsos, and D. Koutsouris, “Bayesian networks to support the management of patients with ASCUS/LSIL Pap tests,” in *Proc. 4th IEEE EMB Int. Conf. on Wireless Mobile Communication and Healthcare, MOBIHEALTH 2014*, 3-4 Nov. 2014, Athens, Greece, pp. 103-107.
5. I. Tamposis, **P. Bountris**, A. Pouliakis, E. Iordanidis, L. Tzortzis, M. Haritou, P. Karakitsos, and D. Koutsouris, “HPVGuard: a software platform to support management and prognosis of cervical cancer,” in *Proc. 4th IEEE EMB Int. Conf. on Wireless Mobile Communication and Healthcare, MOBIHEALTH 2014*, 3-4 Nov. 2014, Athens, Greece, pp. 401-405.
6. **P. Bountris**, G. Kotronoulas, T. Tagaris, M. Haritou, A. Spathis, P. Karakitsos, and D. Koutsouris, “CxCaDSS: A web-based clinical decision support system for cervical cancer,” in *Proc. 6th European Conf. of the International Federation for Medical and Biological Engineering, MBEC 2014, IFMBE*, 7-11 Sep. 2014, Dubrovnik, Croatia, IFMBE Proceedings vol. 45, pp. 757-760.
7. **P. Bountris**, M. Haritou, A. Pouliakis, C. Chrelias, A. Pappas, P. Karakitsos, D. Koutsouris, and The HeCPA study Group, “An intelligent clinical decision support system (CDSS) for patient-specific predictions of cervical cancer,” in *Proc. 2012 Int. Course in Colposcopy & Cervical Pathology, HSCCP 2012*, 8-10 Nov. 2012, Ioannina, Greece, pp. 39. **(Best Oral Presentation Award)**
8. V. Baldas, L. Tang, **P. Bountris**, G. Saleh, and D. Koutsouris, “A real-time automatic instrument tracking system on cataract surgery videos for dexterity assessment”, in *Proc. 10th IEEE Int. Conf. on Information Technology and Applications in Biomedicine, ITAB2010*, Corfu, Greece, Nov. 2010.



9. **P. Bountris**, A. Apostolou, M. Haritou, E. Passalidou, and D. Koutsouris, “Combined texture features for improved classification of suspicious areas in autofluorescence bronchoscopy,” in *Proc. 9th IEEE Int. Conf. on Information Technology and Applications in Biomedicine (ITAB2009)*, Nov. 2009, Larnaca, Cyprus. **(Best paper award)**
10. **P. Bountris**, M. Haritou, E. Passalidou, N. Apostolou, and D. Koutsouris, “Detection and classification of suspicious areas in autofluorescence bronchoscopy,” in *Proc. 11th World Congr. on Medical Physics and Biomedical Engineering, WC2009*, IFMBE Proceedings, vol. 25, no. 4, pp. 1838-1841, Sep. 2009, Munich, Germany.
11. **P. Bountris**, E. Farantatos, N. Apostolou, and D. Koutsouris, “Early stage lung cancer detection using machine vision and pattern recognition methods,” in *Proc. 5th Europ. Symp. Biomedical Engineering, ESBME2006*, 7-9 July 2006, Patra, Greece

#### **Γ. Δημοσιεύσεις σε Πανελλήνια επιστημονικά συνέδρια με κριτές (με χρονολογική σειρά)**

1. **P. Bountris**, C. Tsirmpas, M. Haritou, A. Pouliakis, P. Karakitsos, and D. Koutsouris, “Bayesian networks for improved detection of women at risk of developing cervical cancer”, in *Proc. 6<sup>th</sup> Panhellenic Conf. Biomedical Engineering, ELEVIT 2015*, 6-8 May 2015, Athens, Greece.
2. **P. Bountris**, G. Kotronoulas, T. Tagaris, M. Haritou, A. Spathis, P. Karakitsos, and D. Koutsouris, “An intelligent web-based clinical decision support system for improved triage of women at risk of developing cervical cancer”, in *Proc. 6<sup>th</sup> Panhellenic Conf. Biomedical Engineering, ELEVIT 2015*, 6-8 May 2015, Athens, Greece.
3. M. Haritou, P. Bizopoulos, **P. Bountris**, K. Koklonis, and D. Koutsouris, “A personalised guidance service for managing and integrating healthcare,” in *Proc. 6<sup>th</sup> Panhellenic Conf. Biomedical Engineering, ELEVIT 2015*, 6-8 May 2015, Athens, Greece.
4. Κ. Κοκλώνης, **Π. Μπούντρης**, Μ. Χαρίτου, και Δ. Κουτσούρης, “Ευφύες σύστημα αξιολόγησης και βελτίωσης θεραπευτηρίων σε θέματα υγιεινής και ασφάλειας των εργαζομένων τους”, *6<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Βιοιατρικής Τεχνολογίας, ELABIT 2015*, 6-8 Μαΐου 2015, Αθήνα, Ελλάδα.
5. **P. Bountris**, M. Haritou, P. Karakitsos, and D. Koutsouris, “An intelligent decision support system aiming to improve screening and triage for cervical cancer”, in *Proc. 4<sup>th</sup> Panhellenic Conf. Biomedical Engineering, ELEVIT 2012*, Jan. 2012, Athens, Greece.
6. **P. Bountris**, M. Haritou, A. Apostolou, E. Passalidou, and D. Koutsouris, “An intelligent computing system based on image analysis and pattern recognition techniques to support the early stage detection of bronchial cancer with Autofluorescence Bronchoscopy,” in *Proc. 4<sup>th</sup> Panhellenic Conf. Biomedical Engineering, ELEVIT 2012*, Jan. 2012, Athens, Greece.