



## ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

---

ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ  
ΤΟΜΕΑΣ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ

**Δ.Μ.Δ.Ε.:** ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΗ ΠΡΟΤΥΠΟΠΟΙΗΣΗ ΣΕ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ ΑΙΧΜΗΣ  
ΚΑΙ ΧΡΗΜΑΤΟΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ

*“Ανάλυση των Καμπόλων ROC και εφαρμογή τους σε  
πραγματικά βιοϊατρικά δεδομένα”*

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

της

**ΒΑΛΑΝΤΗ ΕΛΕΝΗ**

**Επιβλέπων:** ΧΡΗΣΤΟΣ ΚΟΥΚΟΥΒΙΝΟΣ

Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Οκτώβρης 2011

# ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι ROC (Receiver Operating Characteristic) καμπύλες (ή καμπύλες λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη), αποτελούν χρήσιμη τεχνική για την οργάνωση, επιλογή και απεικόνιση ταξινομητών με βάση τη γραφική τους παράσταση. Χρησιμοποιούνται ευρέως στη Διαγνωστική Ιατρική ενώ πρόσφατα έχουν υιοθετηθεί στους τομείς της Μηχανικής μάθησης και στην εξόρυξη δεδομένων. Οι ROC καμπύλες και η εφαρμογή τους στη Διαγνωστική Ιατρική αποτελούν το αντικείμενο μελέτης της παρούσης διπλωματικής εργασίας.

Στο πρώτο κεφάλαιο αναλύονται οι βασικές έννοιες της ROC Ανάλυσης, περιγράφεται η έννοια και η χρήση του Εμβαδού Κάτω από την Καμπύλη ROC ενώ ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στην επιλογή του βέλτιστου Διαχωριστικού Ορίου και στην συμβολή του στη διαγνωστική ακρίβεια της κάθε διαχωρίζουσας μεταβλητής.

Στο δεύτερο κεφάλαιο γίνεται μια σύντομη περιγραφή της παθογένειας, επιδημιολογίας και ταξινόμησης των MDS (Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα). Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται επίσης στην περιγραφή των φυσικώς προερχόμενων T-ρυθμιστικών κυττάρων (nTregs) και στον ρόλο τους στη ρύθμιση της ανοσολογικής απάντησης. Επιπλέον μελετήθηκαν και άλλοι κλινικοί παράγοντες εκ των οποίων μερικοί (βλάστες και δυσπλασία) χρησιμοποιούνται ήδη στη διάγνωση και πρόγνωση των MDS.

Στο τρίτο κεφάλαιο παρουσιάζεται μια εφαρμογή της ROC Ανάλυσης σε ένα δείγμα ασθενών με MDS και MDS/AML. Στόχος μας ήταν η εύρεση των σημαντικότερων παραγόντων εν προκειμένω να διερευνηθεί το ενδεχόμενο μελλοντικής τους χρήσης στην πρόγνωση των Μυελοδυσπλαστικών Συνδρόμων.

# ABSTRACT

Receiver Operating Characteristics (ROC) graphs are a useful technique for organizing classifiers and visualizing their performance. ROC graphs are commonly used in medical decision making, and in recent years have been increasingly adopted in the machine learning and data mining research communities. ROC curves and their application on Diagnostic Medicine are the main issues studied in this thesis.

In the first chapter the basic terminals for ROC Analysis are presented. The meaning and the utility of the Area Under the ROC Curve are also described. Moreover, strong emphasis is given on the procedures followed for the best cut off value choice and its contribution to the diagnostic accuracy of each separator variable.

The second chapter presents a brief description of pathophysiology, epidemiology and classification of MDS (Myelodysplastic Syndromes). Strong emphasis is also given on the description of natural Tregs and their role on the immune-mediated response. Additionally, several other clinical factors are studied some of which (blastes and dysplasia) are already being used for the diagnosis and prognosis of MDS.

In the third chapter, an application of the ROC analysis, on a sample of MDS and MDS/AML patients, is presented. The purpose of our study was to identify the most significant factors in order to evaluate a potential use of them on the prognosis of MDS in the future.

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Πρωτίστως, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή του ΕΜΠ, κ. Χρήστο Κουκουβίνο που μου έδωσε τη δυνατότητα να ασχοληθώ με ένα θέμα που ανήκει στα ερευνητικά μου ενδιαφέροντα.

Ευχαριστώ ιδιαίτερος την υποψήφια διδάκτορα Χριστίνα Παρπούλα για το συνεχές ενδιαφέρον και τη σημαντική βοήθειά της κατά την περάτωση της διπλωματικής μου εργασίας.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω επίσης, στα μέλη του Εργαστηρίου Κυτταρομετρίας Ροής του Τμήματος Ανοσολογίας Ιστοσυμβατότητας του Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός», που μου παρείχαν την ιατρική βάση δεδομένων, για την άμεση ανταπόκρισή τους όποτε τη χρειάστηκα.

Ευχαριστώ βαθύτατα την αδερφή μου Βαλαντή Έφη, η οποία με καθοδήγησε όλο αυτό το διάστημα, καθ' ότι εκπόνησε στο ίδιο εργαστήριο τη διπλωματική της εργασία κατά την περίοδο 2008-2010 με τίτλο: «Μελέτη των Τ ρυθμιστικών/κατασταλτικών κυττάρων σε Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα με Κυτταρομετρία Ροής».

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τη συμφοιτήτρια και φίλη Ιωάννα Μπλίντζιου για την υποστήριξη και το συνεχές ενδιαφέρον της καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας.

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b>	1
<b>ABSTRACT</b>	2
<b>ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ</b>	3
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΙΣ ΚΑΜΠΥΛΕΣ ROC</b>	7
1.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ	7
1.2 ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ	10
1.2.1 ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ	10
1.2.2 GOLD STANDARD	12
1.2.3 ΛΟΓΟΙ ΠΙΘΑΝΟΦΑΝΕΙΩΝ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥΣ	14
1.2.4 ΘΕΤΙΚΗ ΚΑΙ ΑΡΝΗΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ (POSITIVE AND NEGATIVE PREDICTIVE VALUE)	17
1.2.5 Η ΑΚΡΙΒΕΙΑ ΤΩΝ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΑΣΙΩΝ	20
1.2.6 ΑΚΡΙΒΕΙΑ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑΣ -	22
ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ	
1.3 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΜΠΥΛΗΣ ROC ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΗ	23
1.4 ΔΙΑΧΩΡΙΣΤΙΚΟ ΟΡΙΟ	26
1.4.1 ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΟΥ ΔΙΑΧΩΡΙΣΤΙΚΟΥ ΟΡΙΟΥ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗ ROC ΚΑΜΠΥΛΗ	26
1.4.2 ΔΕΥΤΕΡΕΥΟΝΤΕΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΝΤΑΙ ΥΠΟΨΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΟΥ ΒΕΛΤΙΣΤΟΥ ΔΙΑΧΩΡΙΣΤΙΚΟΥ ΟΡΙΟΥ	29
1.5 ΕΠΙΛΟΓΗ ΒΕΛΤΙΣΤΟΥ ΣΗΜΕΙΟΥ ΑΠΟΦΑΣΗΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗΝ ΚΑΜΠΥΛΗ	33
1.6 ΛΟΓΟΙ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΗΣ ROC ΚΑΜΠΥΛΗΣ	36
1.7 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΑΣΙΩΝ	39
1.8 ΣΥΝΔΕΣΗ ΤΩΝ ROC ΚΑΜΠΥΛΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΚΛΑΣΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΘΕΩΡΙΑ	42
1.9 Η ROC ΚΑΜΠΥΛΗ ΩΣ ΤΥΧΑΙΟΣ ΠΕΡΙΠΑΤΟΣ	44

1.10	ΕΜΒΑΔΟΝ ΚΑΤΩ ΑΠΟ ΤΗΝ ROC ΚΑΜΠΥΛΗ	45
1.10.1	ΕΙΣΑΓΩΓΗ	45
1.10.2	ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ ΚΑΤΩ ΑΠΟ ΤΗ ROC ΚΑΜΠΥΛΗ -ΜΗ ΠΑΡΑΜΕΤΡΙΚΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ	45
1.10.3	ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΜΕ ΤΟ ΔΙΚΑΝΟΝΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ	47
1.10.4	ΠΑΡΑΜΕΤΡΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ	50
1.10.5	ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΠΥΡΗΝΩΝ	51
1.10.6	ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΜΕ ΕΚΘΕΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΚΑΙ ΜΟΝΤΕΛΟ PARETO	52
1.11	ΛΕΙΑΝΣΗ ΚΑΜΠΥΛΗΣ ROC ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΠΥΡΗΝΩΝ	53
1.12	ΆΛΛΑ ΠΑΡΑΜΕΤΡΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗΣ ΛΕΙΑΣ ΚΑΜΠΥΛΗΣ ROC	54
1.13	ROC CONVEX HULL	57
1.13.1	ΕΙΣΑΓΩΓΗ	57
1.13.2	ΚΑΤΑΣΚΕΥΗ ΤΟΥ ROC CONVEX HULL	58
1.13.3	ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ROC CONVEX HULL	61
1.14	Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΛΟΓΙΣΤΙΚΗΣ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ROC ΚΑΜΠΥΛΗΣ	63
	<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ (MDS)</b>	67
2.1	ΕΙΣΑΓΩΓΗ	67
2.2	ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ	68
2.2.1	ΕΙΣΑΓΩΓΗ	68
2.2.2	FAB ΚΑΙ WHO ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΕΙΣ	69
2.2.2.1	Η ΠΡΟΣΦΑΤΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ WHO 2008 ΣΕ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΤΗ WHO 2001	74
2.2.2.2	ΟΙ ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΕΣ ΤΗΣ WHO ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ ΤΟΥ 2001	78

2.3 ΔΙΕΘΝΕΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ (IPSS)	79
2.4 ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ	81
2.4.1 ΒΛΑΣΤΕΣ-ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ-ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ-ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	81
2.4.2 Τ-ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ	83
2.4.2.1 Ο ΚΟΜΒΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ Τ-ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ	83
2.4.2.2 ΦΥΣΙΚΩΣ ΠΡΟΕΡΧΟΜΕΝΑ CD4+CD25 <sup>high</sup> (nTregs) ΚΑΙ ΕΠΑΓΟΜΕΝΑ CD4+CD25+ ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΑ Τ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ (iTregs)	84
2.4.3 ΛΟΙΠΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	85
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΣΕ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ</b>	87
3.1 ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΒΑΣΗΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	87
3.2 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ – ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΓΙΑ ΜΕΛΕΤΗ ΜΕ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΤΡΙΑ ΡΟΗΣ	88
3.3 ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΜΕΛΕΤΗΣ Tregs, Ts, TCR $\gamma\delta$ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΚΑΙ PANEL ΑΠΛΟΥ ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΟΥ	89
3.4 ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΗΚΑΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΩΝ ROC ΚΑΜΠΥΛΩΝ	90
3.5 ΕΥΡΕΣΗ ΤΟΥ ΒΕΛΤΙΣΤΟΥ ΔΙΑΧΩΡΙΣΤΙΚΟΥ ΟΡΙΟΥ ΓΙΑ ΤΗ ΚΑΘΕΜΙΑ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	97
3.5.1 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΥΓΙΩΝ ΜΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ	97
3.5.2 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΥΓΙΩΝ ΜΕ ΤΙΣ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΟΜΑΔΕΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ	113
3.6 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΑΛΛΗ ΕΡΕΥΝΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ	128
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	132
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	133

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι

## ROC ΚΑΜΠΥΛΕΣ ή Καμπύλες Λειτουργικού Χαρακτηριστικού Δέκτη

### 1.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η πραγματοποίηση προβλέψεων αποτελεί μέλημα ζωτικής σημασίας κάθε επιχείρησης και επιστημονικού πεδίου όσον αφορά την αναζήτηση πληροφορίας και την περεταίρω έρευνα. Το γεγονός αυτό καθιστά την εξασφάλιση προγνωστικής ακρίβειας απαραίτητη στον σχεδιασμό και την σύγκριση μοντέλων, αλγορίθμων και τεχνολογιών που παράγουν προβλέψεις. Οι ROC (Receiver Operating Characteristic) καμπύλες (ή καμπύλες λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη) συμβάλλουν στην εξασφάλιση της επιθυμητής ακρίβειας στις προβλέψεις. Αποτελούν χρήσιμη τεχνική για την οργάνωση, επιλογή και απεικόνιση ταξινομητών με βάση τη γραφική τους παράσταση.

Η σύλληψη της ιδέας των ROC καμπύλων έχει τις ρίζες της στις αρχές της δεκαετίας του 1950. Οι ROC καμπύλες προτάθηκαν από τους Peterson και Birdsall, [1] μεταπτυχιακούς φοιτητές του Τμήματος Ηλεκτρολόγων Μηχανικών του Πανεπιστημίου του Michigan, οι οποίοι εφάρμοσαν τη στατιστική θεωρία αποφάσεων σε προβλήματα της θεωρίας λήψης σημάτων (signal detection theory). Οι ROC καμπύλες προτάθηκαν αρχικά ως γραφική μέθοδος μέτρησης της ποιότητας λήψης σήματος από ένα δέκτη σε ατελή διαγνωστικά συστήματα. Συγκεκριμένα, όταν για ένα δέκτη οι κατανομές του εξωτερικού θορύβου και του σήματος (στόχου της λήψης) συμπίπτουν σε κάποιο διάστημα (και έστω ότι χωρίς βλάβη της γενικότητας οι μετρήσεις σήματος έχουν υψηλότερες μετρήσεις γενικά από αυτές του θορύβου), η καμπύλη ROC που αντιστοιχεί δείχνει τη συμμεταβολή των ποσοστών ‘ορθής λήψης σήματος’ από τις πραγματικές μετρήσεις σήματος και ‘εσφαλμένου συναγερμού’ από τις πραγματικές μετρήσεις θορύβου, συναρτήσεως του σημείου απόφασης – δηλαδή της μέτρησης με βάση την οποία ο δέκτης θεωρεί ότι κάθε άλλη μέτρηση μεγαλύτερη αυτής αποτελεί σήμα.

Η **ROC καμπύλη** ορίζεται ως το μοναδιαίο τετράγωνο  $[0,1] \times [0,1]$ , ξεκινά από το σημείο (0,0) (όταν το σημείο απόφασης είναι μεγαλύτερο από όλες τις μετρήσεις θορύβου και σήματος) για να καταλήξει στο σημείο (1,1) (για την περίπτωση που το σημείο απόφασης είναι μικρότερο από όλες τις μετρήσεις). Το εμβαδόν που ορίζεται κάτω από την καμπύλη αποτελεί ένα μέτρο της ποιότητας διαχωρισμού θορύβου – σήματος και χρησιμοποιείται συχνά στη στατιστική συμπερασματολογία των ROC καμπυλών.

Στον τομέα της διαγνωστικής Ιατρικής, οι ROC καμπύλες αποτελούν χρήσιμο εργαλείο για την λήψη ιατρικών αποφάσεων στα προβλήματα που ανακύπτουν. Η



εισαγωγή τους στα πλαίσια της ιατρικής έρευνας έγινε από τον Lusted (1971), [2] ο οποίος περιέγραψε πως μια μέθοδος που συχνά χρησιμοποιούνται στην ψυχοφυσική θα μπορούσε να υιοθετηθεί και στην λήψη ιατρικών αποφάσεων. Η μέθοδος αυτή ξεπερνούσε τους περιορισμούς που ανέκυπταν από ένα ζεύγος μόνο ευαισθησίας – ιδιαιτερότητας καθώς περιλάμβανε όλα τα όρια αποφάσεων. Μια ROC καμπύλη αποτελεί μια περιγραφική μέθοδο της εγγενούς ακρίβειας ενός τέστ καθώς παρέχει τη δυνατότητα οπτικής και ποσοτικής εκτίμησης της συνολικής διαγνωστικής αποτελεσματικότητας μιας δοκιμασίας ανεξάρτητα από το επιλεγμένο διαχωριστικό όριο.

Πέρα από τον τομέα της Ιατρικής, η χρήση των ROC καμπύλων επεκτάθηκε και προσαρμόστηκε και σε άλλες επιστήμες όπως η Ψυχολογία, η Πληροφορική, η Ραδιολογία η Μετεωρολογία και η Οικονομία. Αξίζει να αναφερθεί εδώ η πολύτιμη συμβολή τους στην απεικόνιση και ανάλυση διαγνωστικών συστημάτων (Swets, 1988). [3]. Η Ατμοσφαιρική Φυσική και η Μηχανική Μάθηση είναι άλλοι δυο τομείς όπου βρίσκουν εφαρμογή οι ROC καμπύλες. Ο Spackman (1989) [4] ήταν από τους πρώτους που επισήμαναν την αξία των ROC καμπυλών στο σχεδιασμό και στη σύγκριση αλγορίθμων. Πέρα από την ευρεία χρήση τους σαν γραφική μέθοδος, οι ROC καμπύλες έχουν κάποιες ιδιότητες που τις κάνουν εξαιρετικά χρήσιμες σε πεδία ασύμμετρων κατανομών και άνισα ταξινομημένων σφαλμάτων. Καθώς η έρευνα συνεχίζεται και σε πεδία όπου έχουμε παρουσία ασύμμετρων κλάσεων, τα παραπάνω χαρακτηριστικά των ROC καμπυλών τις καθιστούν απαραίτητο εργαλείο των στατιστικών.

Τα τελευταία χρόνια έχουν συντελέσει σημαντικά στην ανάπτυξη της Στατιστικής Θεωρίας με εφαρμογές κυρίως στη μη-παραμετρική στατιστική, τα λεγόμενα U-statistics, τους ελέγχους καλής προσαρμογής, τα γενικευμένα γραμμικά μοντέλα, τους τυχαίους περίπατους και την ανάλυση επιβίωσης. Η χρήση τους αφορά κυρίως την εκτίμηση της ποιότητας διαγνωστικών εργαλείων, τη σύγκριση μεταξύ τους, τη βέλτιστη επιλογή μοντέλων, τον ποιοτικό έλεγχο, τη σύγκριση αλγορίθμων μηχανικής μάθησης, την επιλογή βέλτιστων σημείων απόφασης και τη θεωρία αποφάσεων [5].

Η βιβλιογραφία που σχετίζεται με την εξόρυξη δεδομένων και τη μηχανική μάθηση περιλαμβάνει μια συνοπτική μόνο περιγραφή της μεθόδου των ROC καμπύλων με αποτέλεσμα να ανακύπτουν δυσκολίες και πολυπλοκότητες κατά την ερευνητική διαδικασία καθώς και παρανοήσεις όταν χρησιμοποιούνται στην πράξη. Ωστόσο στατιστικά πακέτα όπως το SAS, το STATA και το SPSS έχουν έτοιμες ρουτίνες ανάλυσης καμπύλων ενώ στο διαδίκτυο αλλά και στην διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν δημοσιευμένες συναρτήσεις για τα πακέτα S-plus, Matlab και Mathematica [5].

Κυκλοφορούν επίσης και εξειδικευμένα λογισμικά ανάλυσης ROC καμπύλων με δημοφιλέστερο αυτό του τμήματος Ραδιολογίας του Πανεπιστημίου του Chicago, που είναι διαθέσιμο μέσω διαδικτύου ([www-radiology.uchicago.edu/krl/toppagell.htm](http://www-radiology.uchicago.edu/krl/toppagell.htm)).

Οι κυριότερες σειρές που αποτελούν το επιστημονικό forum ανάπτυξης της θεωρίας των ROC καμπύλων είναι οι: ‘Statistics in Medicine’, ‘Biometrics’, ‘Biometrika’, ‘Medical Decision Making’ και ‘Academic Radiology’, ενώ κλασσικά εγχειρίδια αποτελούν αυτά των Green, Swets (1974) [6], Egan (1975) [7] και Swets, Pickett (1982) [8]. Σημειώνουμε εδώ ότι οι καμπύλες ROC μελετώνται διεξοδικά από τη σκοπιά της διαγνωστικής Ιατρικής και μάλιστα πρόσφατα εκδόθηκε σχετικό βιβλίο (Zhou et al 2002) [9].

## 1.2 ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ

### 1.2.1 ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ

Συχνά στην ιατρική έρευνα αναπτύσσονται διαγνωστικοί έλεγχοι σε συνεχή ή διακριτή κλίμακα για το διαχωρισμό των πληθυσμών υγιών και ασθενών. Η κλινική χρησιμότητα μιας διαγνωστικής δοκιμασίας (εργαστηριακό αποτέλεσμα ή κλινικό εύρημα) προσδιορίζεται κατά κύριο λόγο από την διακριτική της ικανότητα, δηλαδή από την ακρίβεια με την οποία διακρίνει αρρώστους με ή χωρίς το υπό διερεύνηση νόσημα, για το οποίο αυτή επιτελείται.

Οι συχνότερα χρησιμοποιούμενες και αναφερόμενες συνιστώσες της διαγνωστικής ποιότητας μιας δοκιμασίας, που καθορίζουν τη διακριτική της ικανότητα είναι το ποσοστό των αληθώς θετικών αποτελεσμάτων, το ποσοστό δηλαδή των θετικών ενδείξεων στον πληθυσμό των ασθενών (true positive rate, **TPR**) ή η νοσολογική **ευαισθησία** της δοκιμασίας (sensitivity) και δίνεται από τον τύπο:

$$SE=TPR=\frac{TP}{P}=\frac{TP}{TP+FN}$$

και το ποσοστό των αληθώς αρνητικών αποτελεσμάτων, δηλαδή το ποσοστό των (true negative rate, **TNR**) ή η νοσολογική **ειδικότητα** (specificity) της δοκιμασίας και υπολογίζεται ως εξής:

$$SPC=\frac{TN}{N}=\frac{TN}{FP+TN}=1-FPR$$

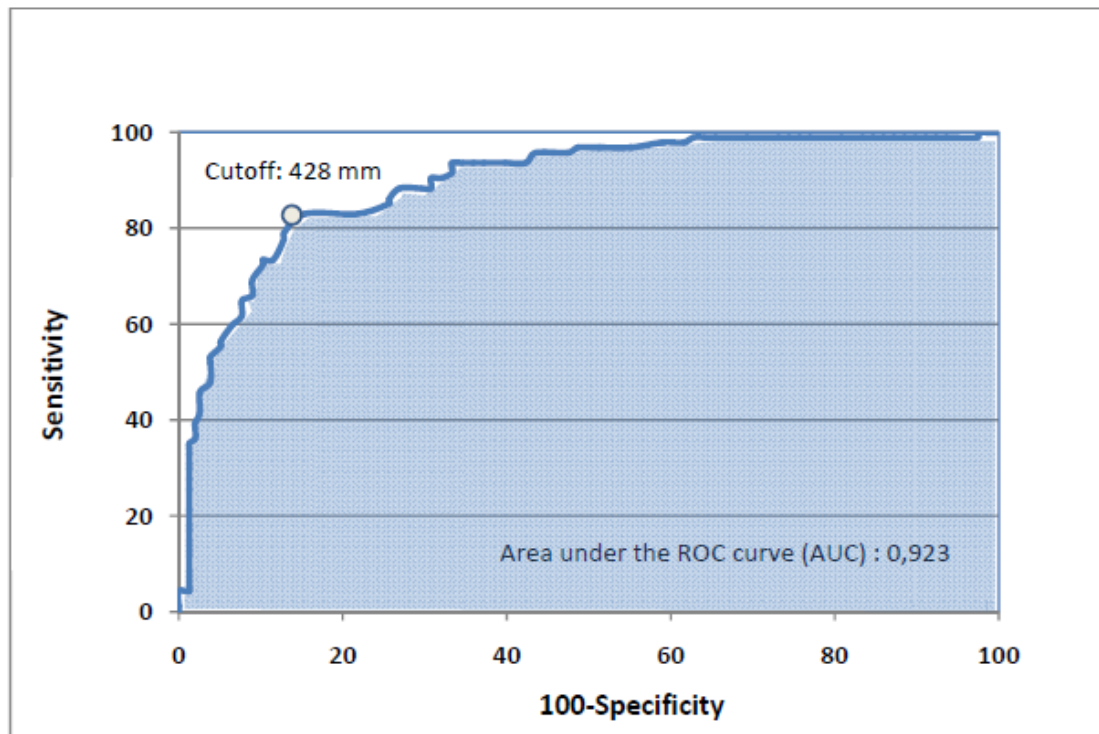
όπου

$$FPR=\frac{FP}{N}=\frac{FP}{FP+TN}$$

Τα ποσοστά αυτά, καθώς και τα συμπληρωματικά τους (ποσοστό ψευδώς αρνητικών (false negative rate, **FNR**) και ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων (false positive rate, **FPR**), αντίστοιχα) ονομάζονται *πιθανοφάνειες* (likelihoods) ή, αλλιώς, λειτουργικά χαρακτηριστικά (operating characteristics) της διαγνωστικής δοκιμασίας και μελετώνται αναλυτικά παρακάτω [5].

Προτού να προχωρήσουμε όμως στην εκτενέστερη ανάλυσή τους ας διασαφηνήσουμε κάτι πολύ σημαντικό: την *αντίστροφη σχέση ευαισθησίας και ειδικότητας*. Είναι προφανές ότι το ιδανικό θα ήταν να διαθέτουμε διαγνωστικές εξετάσεις που να διαθέτουν ταυτόχρονα υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα. Όμως αυτό είναι εκ των πραγμάτων αδύνατο. Ιδιαίτερος σε εξετάσεις μετρήσιμου, ποσοτικού χαρακτήρα όπου και να τοποθετηθεί το **παθολογικό όριο (cutoff value)**-

το όριο αυτό είναι συγκεκριμένο, αυστηρά καθορισμένο και συχνά αναφέρεται δίπλα στην συγκεκριμένη εξέταση σαν **φυσιολογικό όριο (referent value/critical value)**, και για αυτό όμως θα μιλήσουμε αναλυτικότερα στη συνέχεια- η ευαισθησία και η ειδικότητα θα βελτιώνονται η μία σε βάρος της άλλης [10].



**Εικόνα 1.1** :Απεικόνιση της αντίστροφης σχέσης Ευαισθησίας και Ειδικότητας σε μια ROC καμπύλη

### 1.2.3 GOLD STANDARD

Υποθέτουμε αρχικά ότι με βάση κάποιον ατελή ιατρικό έλεγχο (τεστ), μια ομάδα ανθρώπων δίνει κλινικές μετρήσεις σε συνεχή κλίμακα για την ανίχνευση κάποιας ασθένειας. Έστω επίσης ότι με κάποια ασφαλή διαδικασία (Gold Standard) η ομάδα αυτή μπορεί να διαχωριστεί με μοναδικό τρόπο σε ασθενείς (D+) και υγιείς (D-). Είναι προφανές ότι η εξέταση της ακρίβειας μιας διαγνωστικής εξέτασης προϋποθέτει τη σίγουρη γνώση της ομάδος των ασθενών. Η γνώση αυτή συνήθως εξασφαλίζεται μέσω μιας εξαιρετικά ακριβούς διαγνωστικής εξέτασης, μιας εξέτασης αναφοράς, που την ονομάζουμε **Gold Standard**. Αυτό το τεστ της μέγιστης ακρίβειας, μερικές φορές, είναι σχετικώς απλό και φθινό. Πχ. η εύρεση της μόλυνσης από την βάκιλο του Koch (φυματίωση) είναι εφικτή εύκολα με την δερμοαντίδραση Mantoux. Το ίδιο ισχύει και για την ορολογική εξέταση ανεύρεσης των αντισωμάτων του ιού του AIDS.

Τις περισσότερες φορές όμως το Gold Standard είναι μια εξέταση περίπλοκη, δύσκολη, ακριβή ή και επικίνδυνη. Παραδείγματα αυτών των εξετάσεων είναι βιοψίες μέσω επεμβατικών τεχνικών, αυτοψίες ή επεμβατικές απεικονιστικές τεχνικές. Λόγω αυτών των προβλημάτων επί χρονίων νοσημάτων, πολλές φορές είναι προτιμητέο να παρακολουθείται ο ασθενής για κάποιο διάστημα και να επαναληφθούν οι εξετάσεις του παρά να καταφύγει κανείς αμέσως σε επεμβατικές επικίνδυνες ή δύσκολες τεχνικές εξετάσεις. Στην περίπτωση αυτή η επανεξέταση (Followup) θεωρείται Gold Standard. Χαρακτηριστικά αναφέρουμε το εξής παράδειγμα: Ασθενής με καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου III κατά NYHA παρουσιάζει σε τυχαία εξέταση αξονικής θώρακα πνευμονικό όζο διαμέτρου 3 χιλιοστών. Ο αποκλεισμός καρκίνου του πνεύμονα απαιτεί επεμβατικού τύπου εξέταση και βιοψία. Αυτό θεωρείται επικίνδυνο για τον συγκεκριμένο ασθενή (σοβαρού βαθμού καρδιοπάθεια) και αποφασίζεται η επανάληψη της αξονικής μετά τρίμηνο για τον έλεγχο της βλάβης.

Επειδή λοιπόν οι διαγνωστικές εξετάσεις που παρέχουν ακρίβεια στην διάγνωση είναι συνήθως πολύπλοκες, επεμβατικές και κοστίζουν, τόσο οι γιατροί όσο και οι ασθενείς προτιμούν κατ' αρχήν τις πιο απλές εξετάσεις έστω και αν δεν είναι τόσο ακριβείς στην διάγνωση. Για παράδειγμα, η ακτινογραφία θώρακα και η μικροβιολογική εξέταση αρκούν στην αρχική προσέγγιση της πνευμονίας, παρ'ότι η βιοψία πνευμονικού παρεγχύματος θα ήταν η ιδανικώς αποδεικτική εξέταση αλλά και σημαντικά επικίνδυνη. Από την άλλη μεριά όμως η απλότητα μιας εξέτασης θα πρέπει να ελέγχεται σε σχέση με την ανακρίβεια της διάγνωσης που μπορεί να προκύψει. Σε κάποιες περιπτώσεις, παρά την εκπληκτική πρόοδο της Ιατρικής μια Gold Standard εξέταση δεν έχει ανευρεθεί. Χαρακτηριστικά αναφέρουμε την στεφανιογραφία η οποία και θεωρείται gold standard στην διάγνωση της στεφανιαίας νόσου. Παρ' όλα αυτά όμως περιπτώσεις εμφραγμάτων λόγω σπασμού των

στεφανιαίων αγγείων ή μη αθηρωματικής θρόμβωσης μπορεί να υπάρξει με στεφανιογραφία αρνητική.

Γενικώς όμως, αν κανείς θέλει να συγκρίνει τις δυνατότητες μιας διαγνωστικής εξέτασης πρέπει να μπορεί να την εκτιμήσει έναντι μιας πολύ ακριβούς εξέτασης, ιδανικής κατά κάποιον τρόπο που θα παριστά το Gold Standard. Σε κάθε περίπτωση που αυτό δεν συμβαίνει δεν μπορεί να εκτιμηθούν με ακρίβεια οι διαγνωστικές δυνατότητες μιας νέας εξέτασης. Πχ. Αν το νέο υπό δοκιμή τεστ διαγνώσει με μεγαλύτερη ακρίβεια τους νοσούντες από ότι το υποτιθέμενο Gold Standard τότε αυτοί θα ταξινομούνται λανθασμένα σαν ψευδώς θετικοί (false positive) όπως εύκολα συνάγεται από τον παρακάτω πίνακα. Αν αντιθέτως το νέο τεστ είναι περισσότερο ακριβές στο να διαγνώσει πιο πολλούς υγιείς από ότι η εξέταση Gold Standard τότε θα έχει ως αποτέλεσμα δυσταξινόμηση με περισσότερους ψευδώς αρνητικούς (false negative) απ' ότι κανονικά (Πίνακας 1.1).

		Νόσος	
		Παρούσα	Απούσα
TEST	Παρούσα	True Positive (a)	False Positive (b)
	Απούσα	False Negative (c)	True Negative (d)

**Πίνακας 1.1:** Τετράπτυχος πίνακας που δείχνει την σχέση των αποτελεσμάτων μιας εξέτασης και την παρουσία ή μη της νόσου

Ταυτόχρονα γίνεται η υπόθεση ότι γενικά οι ασθενείς καταγράφουν υψηλότερες κλινικές μετρήσεις από τους υγιείς [10].

Επιλέγοντας ένα σημείο στη συνεχή κλίμακα (σημείο απόφασης) ο ιατρός ταξινομεί ως υγιείς όλους όσους έχουν κλινικές μετρήσεις μικρότερες του σημείου απόφασης (ένδειξη αρνητική) και ως ασθενείς όλους όσους έχουν κλινικές μετρήσεις μεγαλύτερες του σημείου απόφασης (ένδειξη θετική). Λόγω της ατέλειας του ιατρικού ελέγχου θα υπάρχουν ασθενείς που ταξινομήθηκαν ως υγιείς και το αντίθετο. Για κάθε σημείο απόφασης ορίζεται ένας 2×2 πίνακας της μορφής:

GS\Test	D+	D-
D+	TN	FP
D-	FN	TP

Πίνακας 1.2: Πίνακας για κάθε σημείο απόφασης

όπου  $FP=1-TN$  (δηλαδή FP είναι το ποσοστό των θετικών ενδείξεων στους υγιείς) και  $FN=1-TP$  (δηλαδή FN είναι το ποσοστό των αρνητικών ενδείξεων στους ασθενείς) [5].

### 1.2.3 ΛΟΓΟΙ ΠΙΘΑΝΟΦΑΝΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥΣ

Ο λόγος του ποσοστού των αληθώς θετικών προς το ποσοστό των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων της δοκιμασίας ονομάζεται *θετικός λόγος πιθανοφανειών* ή λόγος πιθανοφανειών του θετικού αποτελέσματος της δοκιμασίας (likelihood ratio for a positive test result: **LR+** ή L) και εκφράζει πόσες φορές πιο συχνά εμφανίζεται το θετικό αποτέλεσμα στους πάσχοντες σε σχέση με τους μη πάσχοντες από το νόσημα που διερευνάται. Αντίστοιχα ορίζεται και ο *αρνητικός λόγος πιθανοφανειών* (likelihood ratio for a negative test result: **LR-** ή λ) και εκφράζει πόσες φορές πιο συχνά εμφανίζεται το αρνητικό αποτέλεσμα στους μη πάσχοντες σε σχέση με τους πάσχοντες από το νόσημα. Οι σχέσεις που συνδέουν τους λόγους πιθανοφάνειας με τα λειτουργικά χαρακτηριστικά της διαδικασίας είναι οι παρακάτω:

$$LR+=\frac{TPR}{FPR} \quad \text{και} \quad LR-=\frac{FNR}{TNR}$$

Στην προσπάθεια μας να αξιολογήσουμε τους λόγους πιθανοφάνειας προκύπτουν τα παρακάτω πολύ χρήσιμα συμπεράσματα:

Όσον αφορά τον θετικό λόγο πιθανοφάνειας,  $LR+$ , θα λέγαμε ότι:

- Ένας  $LR+$  μεγαλύτερος από την μονάδα σημαίνει ότι ένα θετικό τέστ (παθολογικό) έχει μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιαστεί σε άτομα πάσχοντα παρά σε υγιή.
- Απ' την άλλη μεριά ένας  $LR+$  μικρότερος από την μονάδα σημαίνει ότι το τέστ είναι θετικό πιο συχνά σε υγιείς από ότι σε νοσούντες,
- Ενώ, ένας  $LR+$  ίσος με την μονάδα σημαίνει ότι πιθανότητες είναι ίδιες.

Έτσι αν υποθέσουμε ότι ο θετικός λόγος πιθανοφάνειας για μια γυναίκα που έχει κάνει μαστογραφία είναι  $LR+=11$  συμπεραίνουμε ότι για μια γυναίκα με καρκίνο

του μαστού έχει υπάρξει 11 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να προκύψει θετικό το τεστ μαστογραφίας από μία γυναίκα που δεν πάσχει.

Σε γενικές γραμμές θα λέγαμε ότι ένα θετικό τεστ που διαθέτει ένα LR+ πάνω από 10 είναι μια ισχυρή ένδειξη διάγνωσης (rule in, πιστοποίηση της διάγνωσης), ενώ αν είναι μικρότερος από 0.1 είναι ισχυρή ένδειξη απόρριψης (rule out) μιας διάγνωσης στις περισσότερες των περιπτώσεων. Οι ενδιάμεσες τιμές (μεταξύ 0.1 έως 10) είναι αμφίβολες και δεν βοηθούν στην διάγνωση, με αποτέλεσμα ο ασθενής να χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Όσον αφορά τώρα τον αρνητικό λόγο πιθανοφανειών παραθέτουμε το εξής διαφωτιστικό παράδειγμα:

Έστω  $LR- = 0.16$  ο αρνητικός λόγος πιθανοφανειών μιας γυναίκας που έχει κάνει μαστογραφία. Αυτό σημαίνει ότι η πιθανότητα μιας γυναίκας με καρκίνο του μαστού να έχει αρνητική την εξέταση είναι 0,16 φορές (περίπου 1/6 φορές μικρότερη) μικρότερη από μια γυναίκα που δεν πάσχει από την νόσο. Αν το αναστρέψουμε για να γίνει πιο κατανοητό θα πούμε το ίδιο πράγμα ως εξής: Μια γυναίκα χωρίς καρκίνο του μαστού έχει 6 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχει αρνητική μαστογραφία από μια πάσχουσα γυναίκα. Από το παράδειγμα είναι εμφανές ότι:

- Όταν ένα τεστ σε έναν ασθενή προκύψει αρνητικό και διαθέτει ένα LR- μεγαλύτερο από 10 αυτό είναι ισχυρή ένδειξη διάγνωσης.
- Ενώ αν είναι αρνητικό και κάτω του 0.1 είναι ισχυρή ένδειξη μη νόσου.
- Οι ενδιάμεσες τιμές (μεταξύ 0.1 έως 10) είναι αμφίβολες και δεν βοηθούν στην διάγνωση. Εν τέλει, ο ασθενής χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Το μεγάλο πλεονέκτημα του LR είναι ότι δεν επηρεάζεται από τον *επιπολασμό* του νοσήματος. Ως **επιπολασμό** (prevalence) ορίζουμε το ποσοστό των ατόμων που έχουν την νόσο προς το σύνολο των ατόμων ενός πληθυσμού και υπολογίζεται ως εξής:

$$PRV = \frac{TP+FN}{P+N}$$

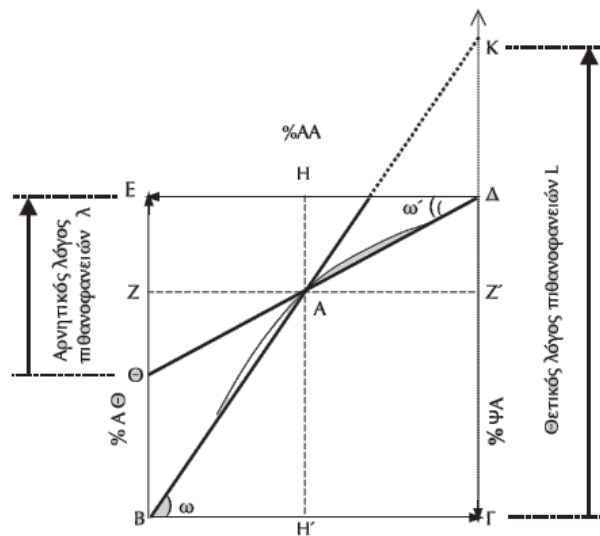
Επομένως, οι κλινικοί γιατροί μπορούν να χρησιμοποιήσουν το LR αδιαφορώντας για το αν το κλινικό περιβάλλον της μελέτης από την οποία αντλήθηκαν οι λόγοι πιθανοφανείας (LR) μοιάζει με το δικό τους καθημερινό κλινικό περιβάλλον ως προς τον επιπολασμό.

Ένα επίσης σημαντικό πλεονέκτημα της αξιολόγησης και χρήσης ενός τεστ μέσω του LR είναι ότι έχουμε να κάνουμε με έναν αριθμό αντί για δύο, σε αντίθεση με την ευαισθησία και την ειδικότητα. Επίσης δεν χρειάζεται κάθε φορά να σκεφτόμαστε με



βάση την ευαισθησία και την ειδικότητα, έννοιες οι οποίες απλά διαχωρίζουν τους φυσιολογικούς από τους παθολογικούς με βάση ένα *cutoff* value κάθε φορά. Σαν αποτέλεσμα δίνεται η δυνατότητα να υπολογίσουμε την LR σε διάφορα cutoffs και έτσι να αντλήσουμε πολύτιμες κλινικές πληροφορίες συγκρίνοντας τις διάφορες τιμές LR. Αυτό γίνεται επειδή χρησιμοποιώντας τον LR μπορούμε να εκμεταλλευτούμε κάθε φορά την κλινική πληροφορία που παρέχει το αριθμητικό επίπεδο βαρύτητας μιας παθολογικής εξέτασης και όχι ταξινομώντας την αδρά σε παθολογική ή φυσιολογική.

Όσον αφορά τώρα τη γραφική απεικόνιση του θετικού και του αρνητικού λόγου πιθανοφανειών παραθέτουμε το παρακάτω σχήμα:



**Εικόνα 1.2:** Γραφική απεικόνιση του θετικού και αρνητικού λόγου πιθανοφανειών

Έστω ένα σημείο A της ROC καμπύλης. Από το σημείο αυτό φέρουμε τις ευθείες ZZ' και HH' κάθετες στους άξονες των συντεταγμένων. Η απόσταση BZ=H'A είναι ίση με το %ΑΘ ενώ η απόσταση BH'=AZ ίση με το %ΨΘ. Ο λόγος H'A/BH', δηλαδή η εφαπτομένη της γωνίας ω (εφω) του τριγώνου BAH', ισούται με το *θετικό λόγο πιθανοφανειών* στο σημείο A ( $L_A$ ). Δεδομένου όμως ότι τα δύο ορθογώνια τρίγωνα BAH' και BΚΓ είναι όμοια, έχουμε ότι:

$$L_A = \frac{\%ΑΘ}{\%ΨΘ} = \frac{BZ}{BH'} = \frac{H'A}{BH'} = \varepsilon\varphi\omega = \frac{\GammaΚ}{B\Gamma} = \GammaΚ$$

Δηλαδή η απόσταση ΓΚ παριστάνει γραφικά το θετικό λόγο πιθανοφανειών. Κατά τον ίδιο τρόπο, η απόσταση ΘΕ παριστάνει γραφικά τον *αρνητικό λόγο πιθανοφανειών* [10, 11]:

$$\lambda_A = \frac{\%ΨΑ}{\%ΑΑ} = \frac{Z'\Delta}{\Delta H} = \frac{AH}{\Delta H} = \varepsilon\varphi\omega' = \frac{\Theta E}{\Delta E} = \Theta E$$

#### 1.2.4 ΘΕΤΙΚΗ ΚΑΙ ΑΡΝΗΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ (POSITIVE AND NEGATIVE PREDICTIVE VALUE)

Ορίζουμε εδώ και κάποιες άλλες πολύ χρήσιμες έννοιες που αφορούν τους διαγνωστικούς ελέγχους. Η *θετική προβλεπόμενη τιμή (PPV)* είναι μια από αυτές και ερμηνεύεται ως η πιθανότητα εμφάνισης θετικού περιστατικού μεταξύ όλων των θετικών προβλέψεων. Παρόμοια ορίζεται και η *αρνητική προβλεπόμενη τιμή (NPV)* ως η πιθανότητα εμφάνισης αρνητικού περιστατικού μεταξύ όλων των αρνητικών προβλέψεων. Οι παραπάνω υπολογίζονται ως εξής:

$$PPV = \frac{TP}{TP + FP} \quad \text{και} \quad NPV = \frac{TN}{TN + FN}$$

Προκειμένω να γίνουν περισσότερο κατανοητές οι παραπάνω έννοιες ας υποθέσουμε ότι ένας κλινικός γιατρός αντιμετωπίζει ένα περιστατικό σε πρώτη φάση με βάση την εμπειρία του και τις γνώσεις του για τον επιπολασμό των νοσημάτων που υποπτεύεται ότι ευθύνονται για την κατάσταση του ασθενούς του φτιάχνει την πρώτη διαγνωστική λίστα του. Στη συνέχεια χρειάζεται να επιλέξει τις διαγνωστικές εξετάσεις που θα του είναι χρήσιμες. Αναλόγως μπορεί να χρειάζεται ένα ευαίσθητο (για να αποκλείσει μια νόσο – rule out) ή ένα ειδικό τεστ (για να διαγνώσει μια νόσο – rule in) και με τον τρόπο αυτό προτείνει τις διαγνωστικές εξετάσεις του.

Από την στιγμή όμως που στέλνει τις εξετάσεις παύει να τον ενδιαφέρει η ευαισθησία και ειδικότητα γιατί οι ιδιότητες αυτές δεν του χρησιμεύουν πια. Αυτό που τον ενδιαφέρει πλέον είναι το αποτέλεσμα των εξετάσεων. Στην περίπτωση που είναι παθολογικό (θετικό) αυτό που θα είναι χρήσιμο είναι να ξέρουμε σε τι ποσοστό μια παθολογική εξέταση του συγκεκριμένου τεστ σημαίνει και νόσο. Η πιθανότητα λοιπόν του ασθενούς με θετική (παθολογική) εξέταση να πάσχει από τη νόσο λέγεται **Θετική Διαγνωστική Αξία (Positive Predictive Value - PPV)**. Επειδή η πιθανότητα αυτή εκφράζεται μετά την λήψη των απαντήσεων της διαγνωστικής εξέτασης που έχει σταλεί ονομάζεται και μετά την **εξέταση πιθανότητα (Post-Test Probability)**.

Στην περίπτωση τώρα που η απάντηση της εξέτασης που έχει παραγγελθεί είναι αρνητική τότε αυτό που ενδιαφέρει είναι να ξέρουμε σε τι ποσοστό η αρνητική απάντηση αποκλείει τη νόσο. Εκφράζει λοιπόν την πιθανότητα ένα άτομο που δεν νοσεί να έχει αρνητική απάντηση στο τεστ. Η πιθανότητα λοιπόν του ασθενούς με αρνητική (φυσιολογική) την εξέταση να μη πάσχει δηλαδή από τη νόσο λέγεται **Αρνητική Διαγνωστική Αξία (Negative Predictive Value - NPV)**. Και σε αυτήν την περίπτωση επειδή η πιθανότητα αυτή εκφράζεται μετά την λήψη των απαντήσεων των διαγνωστικών εξετάσεων που έχουν σταλεί ονομάζεται και μετά τις **εξετάσεις πιθανότητα (Post-Test Probability)**.

Συμπερασματικά θα μπορούσαμε να πούμε ότι οι παραπάνω έννοιες λειτουργούν συμπληρωματικά με τον επιπολασμό της νόσου, ο οποίος και χρησιμεύει για να

εκφράσει την προ των εξετάσεων πιθανότητα (Pretest Probability), πιθανότητα που τροποποιείται μετά την απάντηση των διαγνωστικών εξετάσεων. Επί θετικής απάντησης, στην περίπτωση παθολογικής εξέτασης, ή αρνητικής, στην περίπτωση φυσιολογικής εξέτασης, η τροποποιημένη αυτή νέα πιθανότητα λέγεται **Post-Test Probability**.

Επιπλέον οι τιμές των διαγνωστικών εννοιών εξαρτώνται από την ευαισθησία, την ειδικότητα και τον επιπολασμό της νόσου, για την οποία ενδιαφερόμαστε, στον πληθυσμό που εξετάστηκε. Ο επιπολασμός της νόσου στις μελέτες υπολογισμού της διαγνωστικής αξίας είναι καθορισμένος συνήθως από τους ερευνητές και δεν αντιπροσωπεύει τον επιπολασμό σε πρακτικό κλινικό επίπεδο. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν όταν κάποιος γιατρός θέλει να χρησιμοποιήσει μια διαγνωστική εξέταση και να επωφεληθεί από την διαγνωστική αξία της. Δηλαδή με άλλα λόγια η διαγνωστική αξία μιας εξέτασης μπορεί να είναι μεγαλύτερη ή μικρότερη από ότι περιγράφεται σε μια μελέτη και μάλιστα αυτή η μεταβολή είναι ανάλογη της μεταβολής του επιπολασμού μεταξύ της μελέτης και του πληθυσμού στο πρακτικό κλινικό καθημερινό περιβάλλον.

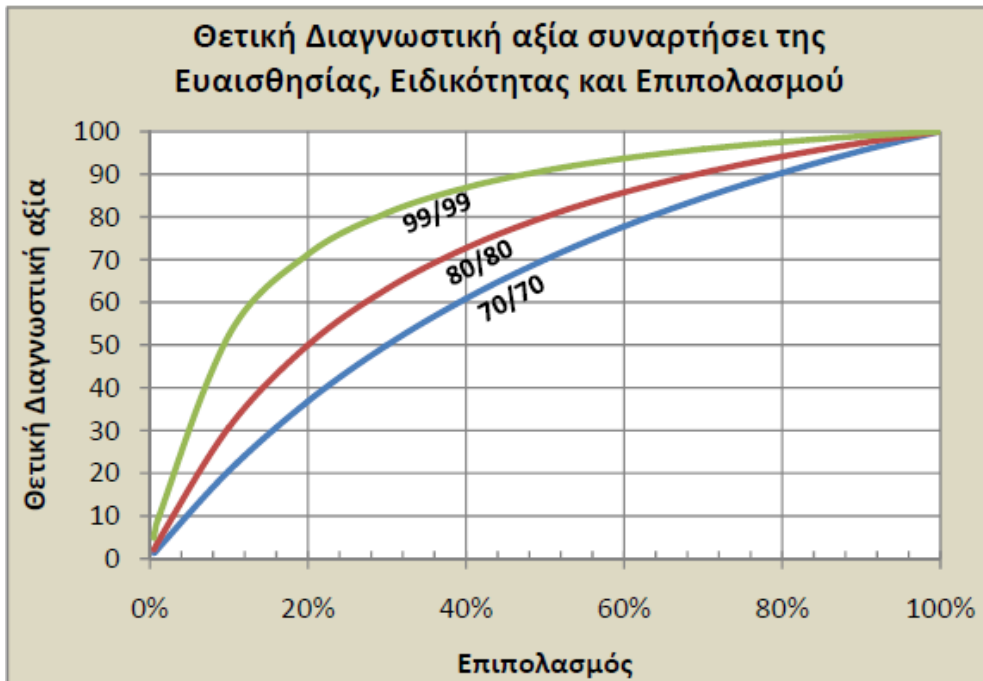
Εφόσον έχουν διασαφηνιστεί οι παραπάνω έννοιες αξίζει να παρατηρηθεί εδώ ότι υπάρχει μαθηματική έκφραση που τις συνδέει και μάλιστα έχει την βάση της στο *θεώρημα του Bayes* και είναι διαφορετική για την Θετική (PPV) και την Αρνητική (NPV) Διαγνωστική Αξία όπως φαίνεται παρακάτω:

$$PPV = \frac{(SE) \cdot (P)}{(SE) \cdot (P) + (1 - SPC) \cdot (1 - P)}$$

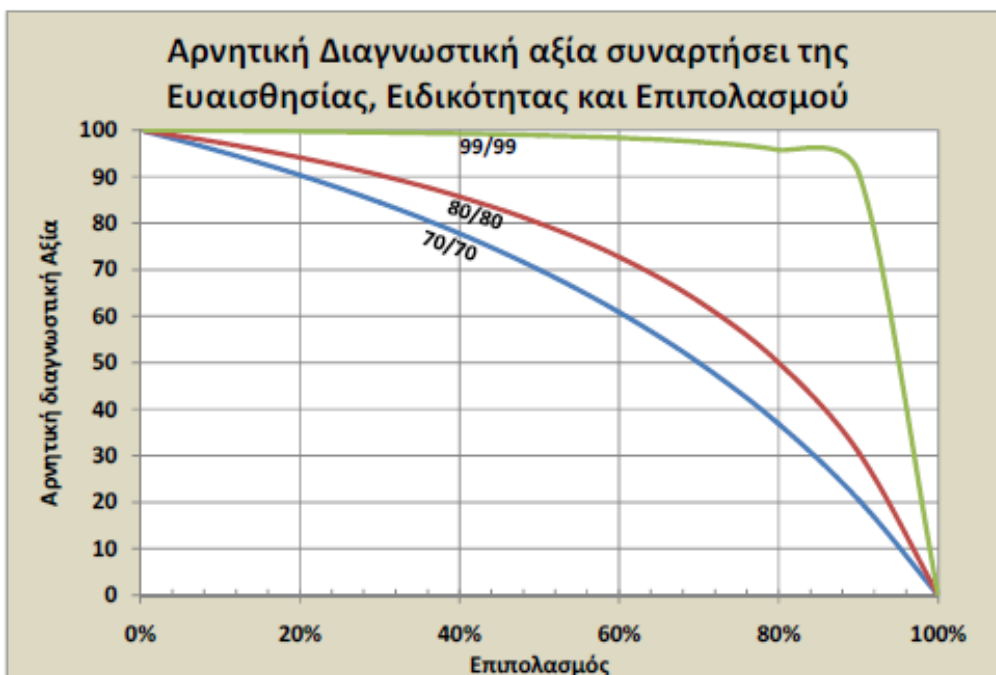
και

$$NPV = \frac{(SPC) \cdot (1 - P)}{(1 - SE) \cdot (P) + (SPC) \cdot (1 - P)}$$

Από τις εξισώσεις εύκολα συνάγεται ότι όσο πιο ευαίσθητο είναι το τεστ, τόσο μεγαλύτερη είναι η αρνητική διαγνωστική αξία του (NPV), δηλαδή όσο πιο μεγάλη ευαισθησία συνεπώς και υψηλή NPV έχει μια εξέταση τόσο πιο ασφαλής αισθάνεται ο γιατρός να αποκλείσει μια διάγνωση όταν πάρει αρνητικά αποτελέσματα. Αντίθετα όσο πιο ειδικό είναι ένα τεστ τόσο μεγαλύτερη PPV έχει, δηλαδή όσο πιο ειδικό ένα τεστ τόσο μεγαλύτερη θετική διαγνωστική αξία διαθέτει και ο γιατρός αισθάνεται ασφαλής να θέσει την διάγνωση επί θετικού αποτελέσματος. Από τις εξισώσεις είναι όμως ιδιαίτερα εμφανής η καθοριστική επίδραση του επιπολασμού στην διαγνωστική αξία. Όσο ενώ η αρνητική διαγνωστική αξία μειώνεται. Αυτό γίνεται άμεσα κατανοητό από τα γραφήματα που παραθέτονται παρακάτω:



Εικόνα 1.3: Η επίδραση τριών επιπέδων (70, 80 & 90%) Se, Sp & του P της νόσου στην PPV



Εικόνα 1.4: Η επίδραση τριών επιπέδων (70, 80 & 90%) Se, Sp & του P της νόσου στην NPV

Στις Εικόνες 1.3 και 1.4 παρουσιάζεται η σχέση της διαγνωστικής αξίας, θετικής και αρνητικής, με τον επιπολασμό για μια διαγνωστική εξέταση με υψηλή ακρίβεια (καλή ευαισθησία και ειδικότητα). Από την Εικόνα 1.3 είναι εμφανές ότι καθώς ο επιπολασμός προσεγγίζει το 0% η θετική διαγνωστική αξία πρακτικά μηδενίζεται ανεξάρτητα από την Ευαισθησία και την Ειδικότητα. Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι σε

πολύ χαμηλό επιπολασμό ενός νοσήματος ένα διαγνωστικό test όσο υψηλή ειδικότητα και εάν διαθέτει, δεν έχει χρησιμότητα διότι το μόνο που προσφέρει είναι μερικά, έστω λίγα, ψευδώς θετικά test.

Η Εικόνα 1.4 αναφέρεται στην αρνητική διαγνωστική αξία και είναι ένας περίπου αντικατοπτρισμός της Εικόνας 1.3. Είναι και εδώ εμφανής η αντίστροφη σχέση του επιπολασμού και της αρνητικής διαγνωστικής αξίας. Όσο μικρότερος ο επιπολασμός, δηλαδή όσο πιο σπάνιο το νόσημα, τόσο μεγαλύτερη η αρνητική διαγνωστική αξία (NPV) [10].

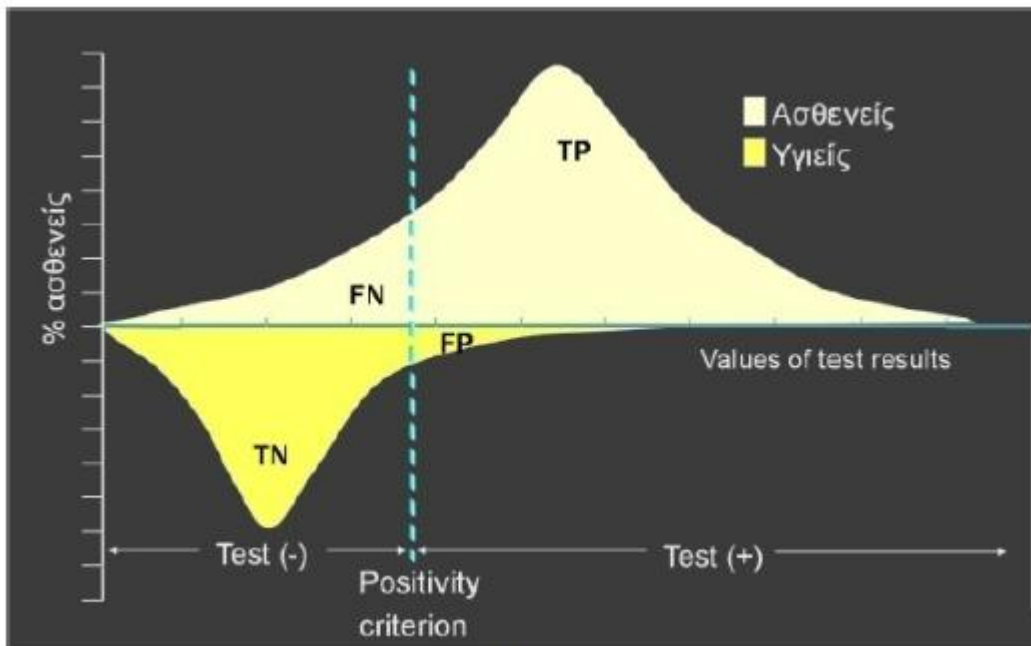
### 1.2.5 Η ΑΚΡΙΒΕΙΑ ΤΩΝ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΑΣΙΩΝ

Η ακριβής διάγνωση μιας νόσου μέσω μιας διαγνωστικής εξέτασης (test) τις περισσότερες φορές είναι δύσκολη, εμπεριέχει πιθανολόγηση μιας νόσου και αρκετή αβεβαιότητα. Συχνά είμαστε αναγκασμένοι να δράσουμε (θεραπεία) με δεδομένο μια πιθανή παρά μια βεβαία διάγνωση. Ένας τρόπος να παρουσιαστεί η αβεβαιότητα περί την διάγνωση απεικονίζεται στην Εικόνα 1.5.

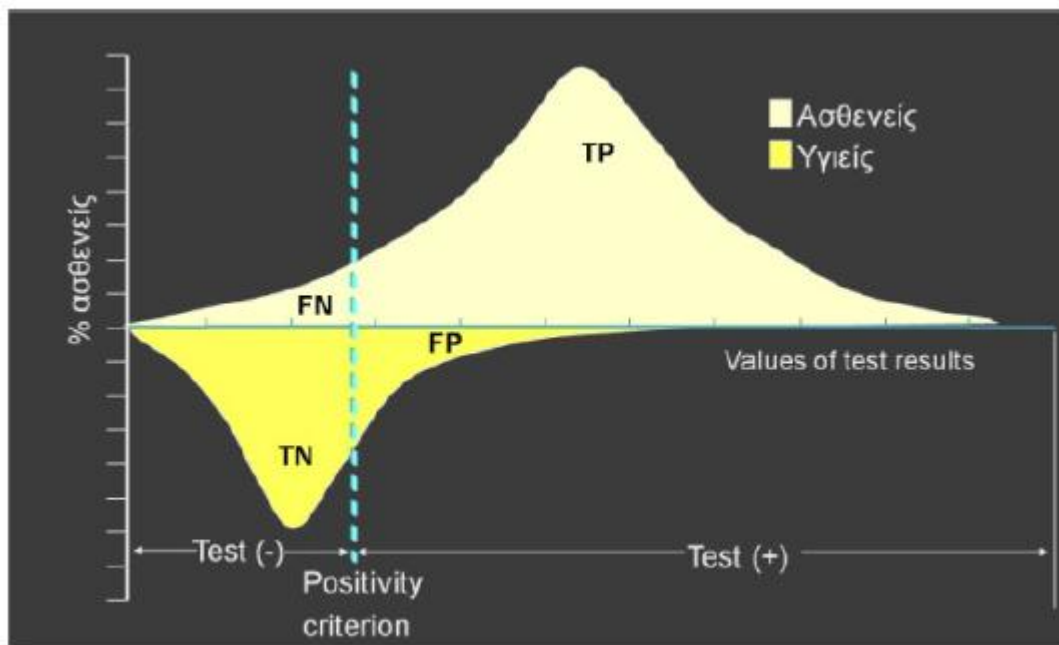
Η υποτιθέμενη εξέταση X μετριέται σε ένα πληθυσμό ασθενών και υγιών και μπορεί να είναι παθολογική ή φυσιολογική με βάση ένα παθολογικό όριο (positivity criterion). Υπάρχουν 4 ομάδες ταξινόμησης του πληθυσμού που εξετάστηκε με βάση αν είχαν παθολογική την εν λόγω εξέταση και την ύπαρξη ή όχι της νόσου. Δύο από αυτές είναι σωστές (οι ομάδες TP-True Positive, TN-True Negative) και οι δύο λανθασμένες (οι ομάδες FP-False Positive, FN-False Negative). Με βάση τα παραπάνω ορίζεται η ακρίβεια μιας διαγνωστικής εξέτασης ως εξής:

$$ACC = \frac{TP + TN}{P + N}$$

Συγκρίνοντας τα σχήματα (A) και (B) της παρακάτω εικόνας θα παρατηρήσουμε ότι ακόμη και αν διαφοροποιήσουμε το παθολογικό όριο και το κάνουμε αυστηρότερο η δυσταξινόμηση δεν απαλείφεται αλλά απλά ανακατανέμονται οι ομάδες η μία σε βάρος της άλλης. Αυτό συμβαίνει για τον απλούστατο λόγο ότι μέρος έστω μικρό των ασθενών έχουν φυσιολογικές τιμές της εξέτασης X (False negative) ενώ ένα αντίστοιχο ποσοστό υγιών έχουν παθολογικές τιμές (False positive). Υπάρχει δηλαδή επικάλυψη τιμών μεταξύ υγιών/ασθενών γεγονός που προσδίδει σοβαρή αβεβαιότητα και καθορίζει την σχετική ακρίβεια της εξέτασης X. Στην Εικόνα 1.5 απεικονίζεται αυτή ακριβώς η σχέση των αποτελεσμάτων μιας διαγνωστικής εξέτασης και της ύπαρξης πραγματικώς ή μη της νόσου [10].



A



B

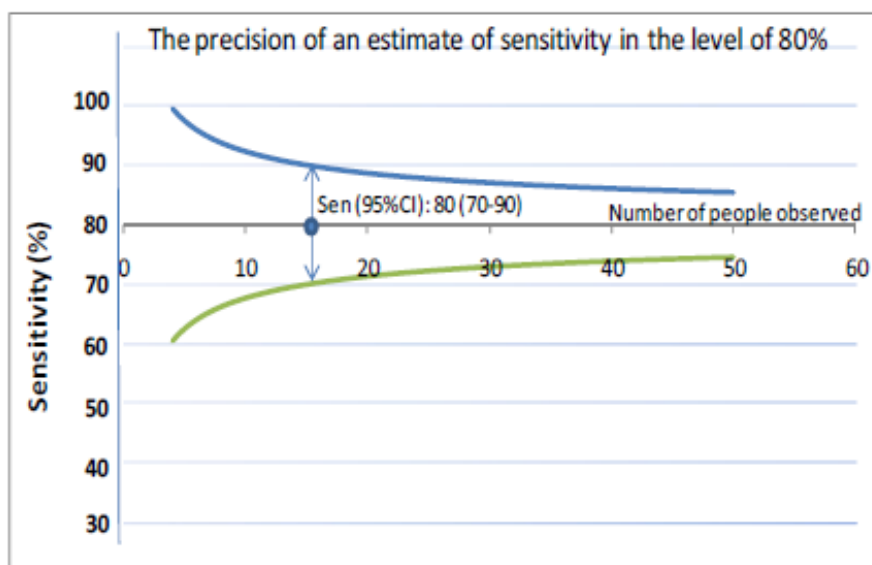
Εικόνα 1.5: Κατανομή συχνότητων ομάδας ασθενών και υγιών σε ένα test X

## 1.2.6 ΑΚΡΙΒΕΙΑ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑΣ - ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ

Οι υπολογισμοί της Ευαισθησίας και Ειδικότητας συνήθως προέρχονται από μελέτες σε μικρό αριθμό πασχόντων από την νόσο που μας ενδιαφέρει καθώς και μη πασχόντων. Για λόγους τυχαίας διακύμανσης, *μικροί αριθμοί μελετώμενου πληθυσμού συνοδεύονται από στατιστική αβεβαιότητα* σχετικά με το αν οι ευρεθείσες τιμές αντιπροσωπεύουν την πραγματική τιμή Ευαισθησίας και Ειδικότητας στον γενικό πληθυσμό. Έτσι λοιπόν είναι προτιμότερο να λαμβάνεται υπόψιν η ακρίβεια υπολογισμού των τιμών της Ευαισθησίας και Ειδικότητας με την παράθεση των τιμών συνοδευόμενων με τα 95% CI. Ο υπολογισμός των 95% CI (διαστημάτων εμπιστοσύνης) είναι εύκολος μέσω της εξίσωσης του διωνυμικού θεωρήματος και ισούται με:

$$p \pm 1,96 \sqrt{\frac{p(1-p)}{N}}$$

όπου  $p$  είναι το ευρεθέν ποσοστό Ευαισθησίας ή Ειδικότητας και  $N$  ο αριθμός των ατόμων που παρακολουθήθηκαν στην μελέτη. Στην παρακάτω εικόνα παρουσιάζεται η επίδραση του αριθμού των ατόμων της μελέτης στην ακρίβεια (διάστημα εμπιστοσύνης) της ευρεθείσας τιμής Ευαισθησίας στα επίπεδα του 80% [10].

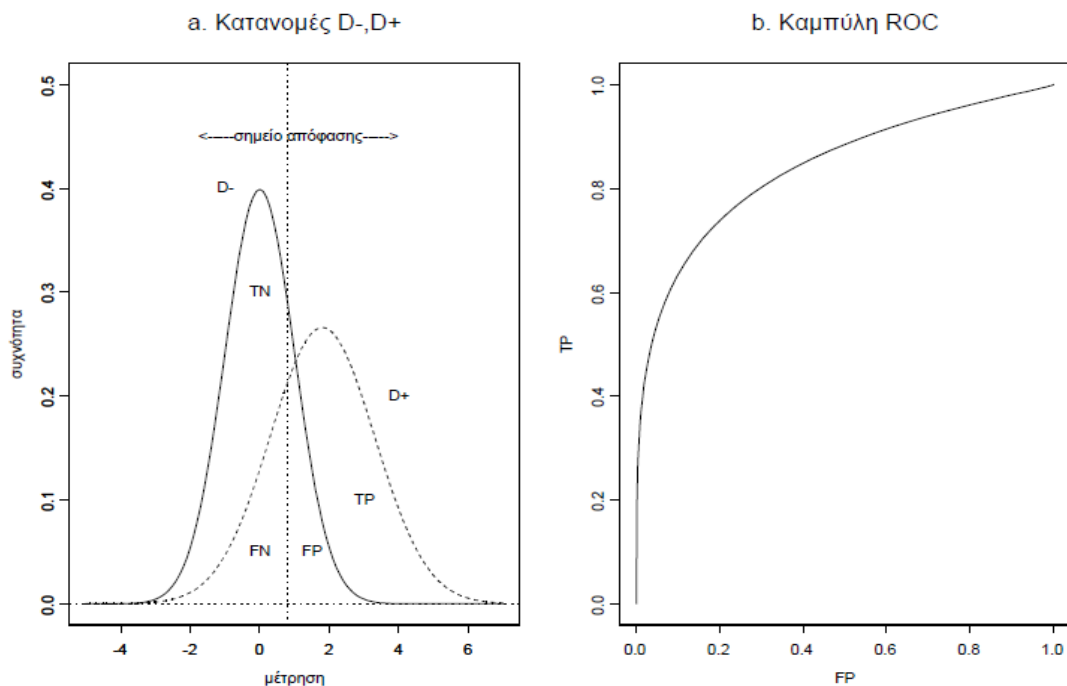


**Εικόνα 1.6:** Υπολογισμός της Ευαισθησίας στο επίπεδο του 80% και τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης αυτής (95%CI). Σημειώνονται τα 95%CI σε μελέτη 15 ατόμων

### 1.3 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ROC ΚΑΜΠΥΛΗΣ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΗ

Η σχέση του ποσοστού των αληθώς θετικών και ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων της διαγνωστικής δοκιμασίας, καθώς μεταβάλλεται προοδευτικά προς μια κατεύθυνση το διαχωριστικό όριο αυτής, παριστάνεται γραφικά με την **ROC καμπύλη** ή καμπύλης λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη. Πιο συγκεκριμένα, η ROC καμπύλη που αντιστοιχεί σε έναν ιατρικό έλεγχο είναι το συνεχές γράφημα που ορίζουν τα σημεία (FP, TP) για όλα τα δυνατά σημεία απόφασης στο μοναδιαίο τετράγωνο  $[0,1] \times [0,1]$  και ξεκινά από το σημείο (0,0) για να καταλήξει στο σημείο (1,1). Για μια επαρκή κλίμακα σημείων απόφασης (αρκετά μεγάλη ώστε να περιλαμβάνει όλες τις κλινικές μετρήσεις που έχουν καταγραφεί) ορίζονται αντίστοιχοι πίνακες του Πίνακα 1.2 και τα αντίστοιχα σημεία (FP, TP) τα οποία ενώνονται με ευθύγραμμα τμήματα και ορίζουν την ROC καμπύλη [5].

Το εμβαδόν κάτω από την ROC καμπύλη χρησιμοποιείται ως δείκτης διαχωρισμού των κατανομών υγιών και ασθενών και υπολογίζεται μη-παραμετρικά σύμφωνα με τον κανόνα του τραπεζίου με βάση τα σημεία (FP, TP) που έχουν υπολογιστεί. Η ελάχιστη τιμή που μπορεί να πάρει είναι 0.5 όταν οι δύο κατανομές συμπίπτουν απόλυτα και η μέγιστη 1.0 όταν οι δύο κατανομές δε συμπίπτουν πουθενά (με την κατανομή των ασθενών να καταγράφει μεγαλύτερες μετρήσεις από αυτήν των υγιών πάντα (Swets 1996)) [12].



Εικόνα 1.7: α. Κατανομές υγιών – ασθενών και ποσοστά αποφάσεων

β. Καμπύλη ROC που αντιστοιχεί



Συχνά τα αποτελέσματα ενός ιατρικού ελέγχου δίνονται σε διακριτή, διαβαθμισμένη κλίμακα, ανάλογα με την πεποίθηση του ιατρού για την ύπαρξη ασθένειας ή όχι (για παράδειγμα, διαβάζοντας μια ακτινογραφία), όπως παρακάτω:

GS	Κατηγορία Ταξινόμησης					Σ
	--	-	-/+	+	++	
D-	33	6	2	11	2	58
D+	3	2	6	11	33	51

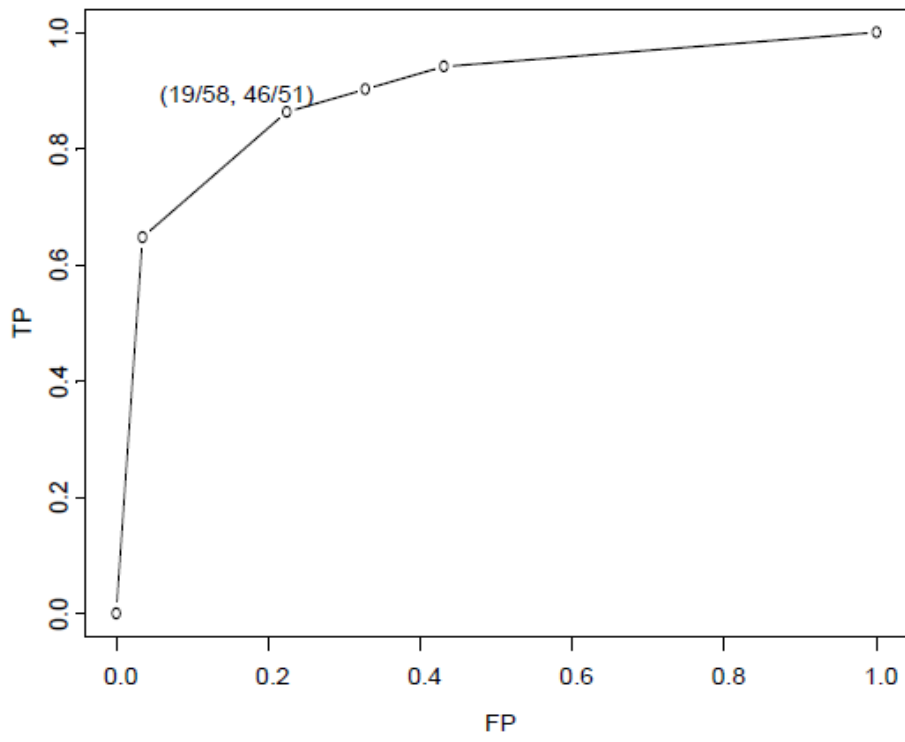
**Πίνακας 1.3:** Ταξινόμηση 109 ακτινογραφιών σε κλίμακα 5 σημείων ‘--’ σίγουρα υγιής, ‘++’: σίγουρα ασθενής.

Σε τέτοιες περιπτώσεις, από ένα πίνακα διπλής εισόδου (διαστάσεων  $2 \times n$ ), όπως ο παραπάνω ορίζονται  $n+1$  πίνακες  $2 \times 2$  μεταβάλλοντας σταδιακά το σημείο απόφασης από κατηγορία σε κατηγορία (περιλαμβάνοντας και τις ακραίες περιπτώσεις, ‘όλες οι κατηγορίες ενδεικτικές ασθένειας’, και ‘καμιά κατηγορία ενδεικτική ασθένειας’ ώστε να περιληφθούν τα σημεία (1,1) και (0,0) αντίστοιχα στα ζεύγη σημείων (FP,TP)) [5]. Για παράδειγμα θεωρώντας ότι όλες οι μετρήσεις από την τρίτη κατηγορία (‘-/+’) και πάνω είναι ενδεικτικές ασθένειας ορίζουμε το παρακάτω  $2 \times 2$  πίνακα:

	--,-	-/+,+,++
D-	39 (TN=39/58)	19 (FP=19/58)
D+	5 (FN=5/51)	46 (TP=46/51)

**Πίνακας 1.4:** Συχνότητες που αντιστοιχούν στην απόφαση και ποσοστά για τον ορισμό του σημείου της καμπύλης ROC

Παρακάτω παραθέτουμε και την καμπύλη ROC που αντιστοιχεί στον Πίνακα 1.4:



**Εικόνα 1.8:** Καμπύλη ROC αντιστοιχεί στον Πίνακα 1.4

## 1.4 ΔΙΑΧΩΡΙΣΤΙΚΟ ΟΡΙΟ

### 1.4.1 ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΟΥ ΔΙΑΧΩΡΙΣΤΙΚΟΥ ΟΡΙΟΥ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗ ROC ΚΑΜΠΥΛΗ

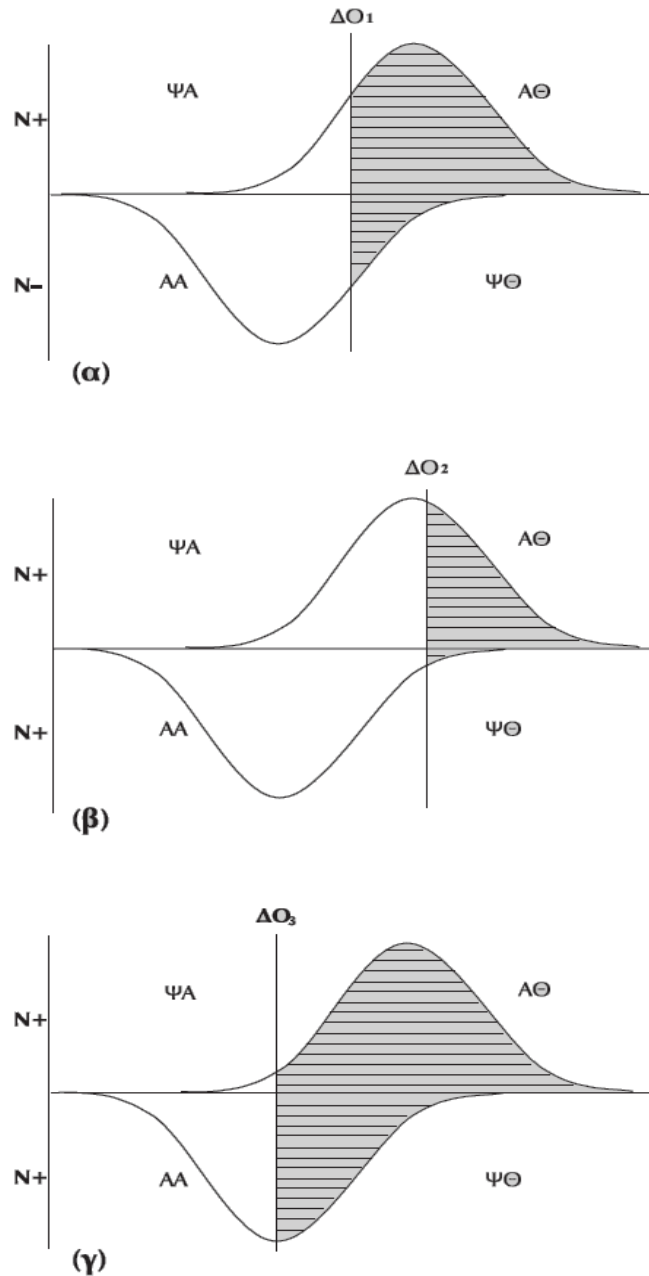
Κάθε διαγνωστική δοκιμασία έχει δύο χαρακτηριστικά: (α) *τη διαχωρίζουσα μεταβλητή* (separator variable), δηλαδή μια «μετρήσιμη» ιδιότητα σε μια ποιοτική, διατάξιμη ή μετρική (συνεχή ή διακριτή) κλίμακα που σχετίζεται με ένα συγκεκριμένο νόσημα και (β) *το διαχωριστικό όριο* ή σημείο διαμερισμού ή γραμμή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

Το διαχωριστικό όριο είναι μία συγκεκριμένη τιμή της διαχωρίζουσας μεταβλητής, που επιλέγεται στην κλίμακα μέτρησής της, πέραν της οποίας οι τιμές της μεταβλητής (ή, καλύτερα, τα αποτελέσματα της δοκιμασίας) θεωρούνται «θετικές» ή «παθολογικές» και κάτω της οποίας «αρνητικές» ή «φυσιολογικές». Πρόκειται, ουσιαστικά, για την τιμή της διαχωρίζουσας μεταβλητής που διακρίνει τους αρρώστους σε πάσχοντες και μη από το υπό διερεύνηση νόσημα. Παριστάνεται από το σημείο της ROC καμπύλης που βρίσκεται πλησιέστερα προς την άνω αριστερή γωνία του τετραγώνου (όπου το TP και το TN είναι ίσα με 1). Η χρησιμοποίηση του δίνει το μέγιστο άθροισμα αληθώς θετικών και αληθώς αρνητικών αποτελεσμάτων και, επομένως, το ελάχιστο άθροισμα ψευδώς θετικών και ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων. Το σημείο αυτό παρέχει και τη μέγιστη πληροφορία. Η επιλογή του διαχωριστικού ορίου είναι κρίσιμης σημασίας, αφού *καθορίζει τη διακριτική ικανότητα της δοκιμασίας*, την ικανότητα δηλαδή αυτής να διακρίνει τους πάσχοντες από τους μη πάσχοντες από το συγκεκριμένο νόσημα.

Οι βιολογικές μεταβλητές εμφανίζουν, συνήθως, μεγάλη διασπορά των τιμών σε νοσούντες και μη πληθυσμούς. Παράλληλα, υφίσταται μερική επικάλυψη των κατανομών των τιμών της μεταβλητής στις δύο ομάδες (νοσούντες και μη). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να μην είναι εφικτός ο καθορισμός ενός διαχωριστικού ορίου που θα ξεχωρίζει πλήρως και απολύτως όλους τους πάσχοντες από τους μη πάσχοντες από το υπό διερεύνηση νόσημα και συνεπώς αποκλείει τη τέλεια διακριτική ικανότητα της δοκιμασίας. Απώτερος σκοπός είναι η επιλογή του βέλτιστου διαχωριστικού ορίου, μεταξύ όλων των δυνατών, σε συνάρτηση με το κλινικό πλαίσιο μέσα στο οποίο πρόκειται να χρησιμοποιηθεί η συγκεκριμένη δοκιμασία για τη λήψη της απόφασης. Εύλογο είναι το γεγονός ότι η επιλογή του βέλτιστου διαχωριστικού ορίου προϋποθέτει τη γνώση του τρόπου με τον οποίο η μετατόπισή του επιδρά στη διαγνωστική ποιότητα της δοκιμασίας.

Στην παρακάτω εικόνα απεικονίζεται η συμβατική διάκριση «φυσιολογικών ή αρνητικών» και «παθολογικών ή θετικών» τιμών μιας βιολογικής μεταβλητής με μερική επικάλυψη των κατανομών των τιμών της στους πάσχοντες και μη πάσχοντες από ορισμένο νόσημα. Οι κανονικές κατανομές συχνότητας αντιστοιχούν στα αποτελέσματα μιας δοκιμασίας σε δυο υποθετικούς πληθυσμούς νοσούντων (N+) και μη νοσούντων (N-) ή υγιών ατόμων. Η καμπύλη πάνω από τον οριζόντιο άξονα

(αποτελέσματα της δοκιμασίας), που αφορά στις μεγαλύτερες τιμές, αντιστοιχεί στον πληθυσμό των νοσούντων, ενώ η καμπύλη κάτω από τον οριζόντιο άξονα, που αφορά στις μικρότερες τιμές, αντιστοιχεί στον πληθυσμό των μη νοσούντων. Η μερική επικάλυψη των δυο κατανομών αποκλείει την τέλεια διακριτική ικανότητα της δοκιμασίας.



**Εικόνα 1.9:** Κατανομές συχνότητας των αποτελεσμάτων μιας δοκιμασίας σε νοσούντα (N+) και υγιή (N-) άτομα

Η ολική επιφάνεια που περιλαμβάνεται κάτω από καθεμία καμπύλη συχνοτήτων είναι ίση με 1 ή (100%). Για καθένα από τα πιθανά διαχωριστικά όρια ( $\Delta O$ ), το γραμμοσκιασμένο τμήμα της ολικής επιφάνειας δεξιά του  $\Delta O$  (όπου το αποτέλεσμα της δοκιμασίας θεωρείται θετικό) και πάνω από τον οριζόντιο άξονα απεικονίζει το ποσοστό των αληθώς θετικών (%ΑΘ) και κάτω από τον οριζόντιο άξονα το ποσοστό των ψευδώς θετικών (%ΨΘ) αποτελεσμάτων.

Κατά τον ίδιο τρόπο, το τμήμα της ολικής επιφάνειας αριστερά του  $\Delta O$  (όπου το αποτέλεσμα της δοκιμασίας θεωρείται αρνητικό) και πάνω από τον οριζόντιο άξονα απεικονίζει το ποσοστό των ψευδώς αρνητικών (%ΨΑ=1-%ΑΘ) και κάτω από τον οριζόντιο άξονα το ποσοστό των αληθώς αρνητικών (%ΑΑ=1-%ΑΘ) αποτελεσμάτων.

Χρησιμοποιώντας διαφορετικές τιμές ως  $\Delta O$ , πάνω από τις οποίες το αποτέλεσμα της δοκιμασίας χαρακτηρίζεται ως θετικό και κάτω από τις οποίες αρνητικό, υπάρχει ταυτόχρονη μεταβολή του ποσοστού των αληθώς θετικών, ψευδώς θετικών, αληθώς αρνητικών και ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων της δοκιμασίας.

Το  $\Delta O_1$  (Εικ. 1.9 α) εξασφαλίζει το μέγιστο άθροισμα αληθώς θετικών και αληθώς αρνητικών αποτελεσμάτων της δοκιμασίας.

Όταν το  $\Delta O$  μετατοπίζεται προς τα δεξιά στον οριζόντιο άξονα ( $\Delta O_2$ ) (Εικ. 1.9 β), δηλαδή προς τις «παθολογικές τιμές» (εδώ, υψηλές τιμές), μειώνεται το %ΑΘ αποτελεσμάτων της δοκιμασίας, δηλαδή το ποσοστό των πασχόντων που χαρακτηρίζονται με βάση το αποτέλεσμα της δοκιμασίας ως πάσχοντες. Κατά συνέπεια, αυξάνει το (%ΨΑ=1-%ΑΘ) αποτελεσμάτων, δηλαδή το ποσοστό των πασχόντων που χαρακτηρίζονται ως μη πάσχοντες. Συγχρόνως, όμως, με τη μείωση του %ΑΘ μειώνεται και το %ΑΑ (1-%ΨΘ), δηλαδή το ποσοστό των μη πασχόντων που χαρακτηρίζονται ως μη πάσχοντες.

Η μετατόπιση του  $\Delta O$  προς τα αριστερά στον οριζόντιο άξονα ( $\Delta O_3$ ) (Εικ. 1.9 γ), δηλαδή προς τις «φυσιολογικές τιμές» (εδώ, χαμηλές τιμές) έχει το αντίθετο ακριβώς αποτέλεσμα. Το %ΑΘ αποτελεσμάτων αυξάνει και, κατά συνέπεια, μειώνεται το %ΨΑ (1-%ΑΘ) αποτελεσμάτων. Συγχρόνως, όμως, με την αύξηση του %ΑΘ αυξάνει και το %ΨΘ αποτελεσμάτων και επομένως μειώνεται το %ΑΑ (1-%ΨΘ) [11].

#### 1.4.2 ΔΕΥΤΕΡΕΥΟΝΤΕΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΝΤΑΙ ΥΠΟΨΗΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΟΥ ΒΕΛΤΙΣΤΟΥ ΔΙΑΧΩΡΙΣΤΙΚΟΥ ΟΡΙΟΥ

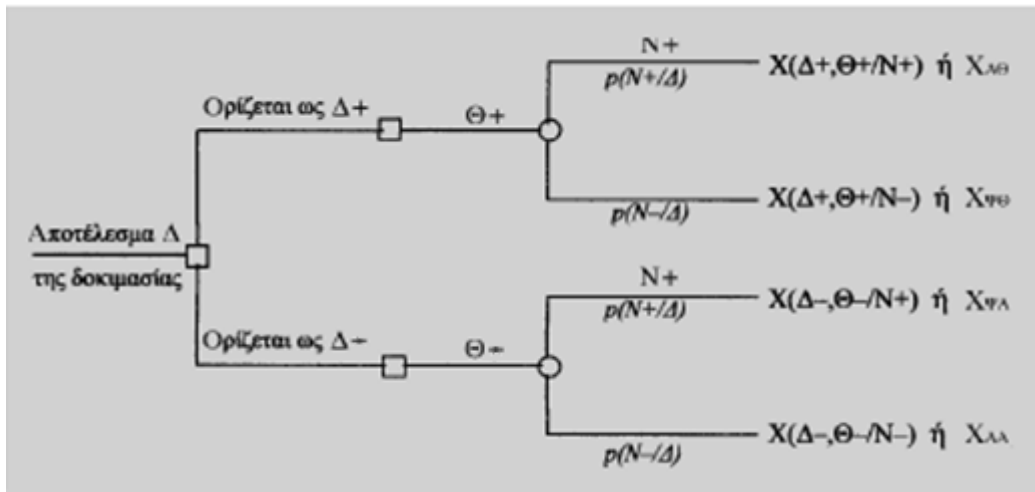
Η χρήση της καμπύλης ROC γίνεται συναρτήσει της θεωρίας λήψης των κλινικών αποφάσεων και τη θεωρία της προσδοκώμενης χρησιμότητας για την επιλογή του βέλτιστου διαχωριστικού ορίου μιας δοκιμασίας.

Το βέλτιστο ΔΟ συνίσταται σε εκείνον το συνδυασμό του ποσοστού των αληθώς θετικών και του ποσοστού των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων της δοκιμασίας που *μεγιστοποιεί την προσδοκώμενη χρησιμότητα* (expected utility) όταν εφαρμόζεται σε ένα συγκεκριμένο κλινικό πρόβλημα. Έχει ήδη αναφερθεί ότι η επιλογή του βέλτιστου διαχωριστικού ορίου είναι ισοδύναμη με την επιλογή ενός σημείου πάνω στην καμπύλη ROC το οποίο βρίσκεται πλησιέστερα στην αριστερή γωνία του τετραγώνου όταν αποσκοπεί απλά στην μεγιστοποίηση του αριθμού των αληθών αποτελεσμάτων ή αλλιώς στην ελαχιστοποίηση του αριθμού των ψευδών αποτελεσμάτων.

Ωστόσο όμως για τον καθορισμό του βέλτιστου ΔΟ που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη, λαμβάνονται υπόψη και άλλοι παράγοντες, όπως:

1. Ο *επιπολασμός του νοσήματος* ή αλλιώς η πιθανότητα του νοσήματος πριν από την εφαρμογή της διαδικασίας. Εάν για παράδειγμα ο επιπολασμός του νοσήματος είναι μικρός και η διαθέσιμη θεραπεία δαπανηρή και με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, είναι προτιμότερη η μετακίνηση του ΔΟ προς τα κάτω-αριστερά, δηλαδή προς τις περισσότερο «παθολογικές» τιμές. Αντίθετα, εάν ο επιπολασμός είναι μεγάλος και οι συνέπειες από τη μη χορήγηση θεραπείας σοβαρές, είναι προτιμότερη η μετακίνηση του ΔΟ προς τα πάνω δεξιά, δηλαδή προς τις περισσότερο «φυσιολογικές» τιμές ώστε να μειωθεί ο αριθμός των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων.
2. Το *αναμενόμενο «καθαρό όφελος»* (net benefit) από τη θεραπεία των νοσούντων ατόμων που σχετίζεται με τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα
3. Το *αναμενόμενο «καθαρό κόστος»* (net cost) από τη θεραπεία των μη νοσούντων που σχετίζεται με τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα της δοκιμασίας.

Οι παραπάνω παράγοντες συνδυάζονται σε έναν τύπο με βάση τον οποίο υπολογίζεται η κλίση της καμπύλης ROC στο σημείο όπου αντιστοιχεί το βέλτιστο διαχωριστικό όριο. Για την παραγωγή αυτού του τύπου χρησιμοποιείται το παρακάτω δένδρο απόφασης:



Εικόνα 1.10: Δέντρο απόφασης για την επιλογή του βέλτιστου ΔΟ.

Ως  $\Delta+$  ορίζεται το θετικό αποτέλεσμα μιας δοκιμασίας, οπότε και ο άρρωστος θα πρέπει να υποβληθεί σε θεραπεία ( $\Theta+$ ). Αντίστοιχα ορίζεται το αρνητικό αποτέλεσμα μιας διαδικασίας  $\Delta-$  οπότε και ο άρρωστος δεν υποβάλλεται σε θεραπεία ( $\Theta-$ ). Σε κάθε περίπτωση τα ενδεχόμενα ως προς την πραγματική κατάσταση του αρρώστου είναι να πάσχει ο άρρωστος από το νόσημα ( $N+$ ) ή να μην πάσχει ( $N-$ ). Η πιθανότητα παρουσίας του νοσήματος δεδομένου του αποτελέσματος  $\Delta$  της δοκιμασίας παριστάνεται με  $p(N+/\Delta)$  ενώ η πιθανότητα απουσίας του νοσήματος με  $p(N-/Δ)$ .

Ως  $X(\Delta+, \Theta+/N+)$  ορίζεται η χρησιμότητα να χαρακτηριστεί ο άρρωστος από την δοκιμασία ως πάσχων και να του χορηγηθεί θεραπεία, δεδομένου ότι πραγματικά πάσχει από το νόσημα.

Παρόμοια ορίζονται και η χρησιμότητα του ψευδώς θετικού αποτελέσματος,  $X(\Delta+, \Theta+/N-)$ , η χρησιμότητα του ψευδώς αρνητικού αποτελέσματος  $X(\Delta-, \Theta-/N+)$ , και η χρησιμότητα του αληθώς αρνητικού αποτελέσματος της δοκιμασίας  $X(\Delta-, \Theta-/N-)$ .

Είναι φανερό ότι όφελος από τη χορήγηση της θεραπείας θα έχουν μόνο οι άρρωστοι που πάσχουν από το συγκεκριμένο νόσημα. Αντίθετα η χορήγηση θεραπείας σε μη πάσχοντες ή η μη χορήγηση σε πάσχοντες, συνοδεύεται από κόστος.

Η διαφορά μεταξύ της χρησιμότητας χορήγησης θεραπείας σε πάσχοντες και της χρησιμότητας μη χορήγησης θεραπείας σε πάσχοντες εκφράζει το καθαρό όφελος:

$$\text{«καθαρό όφελος»}: O = X(\Delta+, \Theta+/N+) - X(\Delta-, \Theta-/N+) = X_{\Lambda\Theta} - X_{\Psi\Lambda} \quad (1)$$

Η διαφορά μεταξύ της χρησιμότητας μη χορήγησης θεραπείας σε μη πάσχοντες και της χρησιμότητας χορήγησης θεραπείας σε μη πάσχοντες εκφράζει το καθαρό κόστος:

$$\text{«καθαρό κόστος»}: K = X(\Delta-, \Theta-/N+) - X(\Delta+, \Theta+/N-) = X_{AA} - X_{\Psi\Theta} \quad (2)$$

Η προσδοκώμενη χρησιμότητα (ΠΧ) κάθε κόμβου τύχης υπολογίζεται πολλαπλασιάζοντας τη χρησιμότητα με την αντίστοιχη πιθανότητα κάθε έκβασης και αθροίζοντας στη συνέχεια τα γινόμενα αυτά. Έτσι, η προσδοκώμενη χρησιμότητα ορισμού του αποτελέσματος της δοκιμασίας ως θετικού [ΠΧ(Δ+)] ισούται με:

$$\text{ΠΧ}(\Delta+) = X_{A\Theta} \times p(N+/\Delta) + X_{\Psi\Theta} \times p(N-/ \Delta) \quad (3)$$

Ανάλογα ορίζεται η προσδοκώμενη χρησιμότητα του αρνητικού αποτελέσματος της δοκιμασίας και ισούται με:

$$\text{ΠΧ}(\Delta-) = X_{\Psi A} \times p(N+/\Delta) + X_{AA} \times p(N-/ \Delta) \quad (4)$$

Η τιμή του αποτελέσματος  $\Delta$  αποτελεί το βέλτιστο διαχωριστικό όριο της δοκιμασίας. Στο σημείο αυτό, η προσδοκώμενη χρησιμότητα του θετικού αποτελέσματος της δοκιμασίας ισούται με την προσδοκώμενη χρησιμότητα του αρνητικού αποτελέσματος. Έτσι εξισώνοντας τις δύο τελευταίες σχέσεις προκύπτει:

$$\frac{p(N+/\Delta)}{p(N-/ \Delta)} = \frac{(X_{AA} - X_{\Psi\Theta})}{(X_{A\Theta} - X_{\Psi A})} \quad (5)$$

Με αντικατάσταση των (1), (2) στην (5) προκύπτει ότι:

$$\frac{p(N+/\Delta)}{p(N-/ \Delta)} = \frac{K}{O} \quad (6)$$

Ο αριστερός όρος της σχέσης (5) αποτελεί το odds της εκ των υστέρων πιθανότητας του νοσήματος δεδομένου του αποτελέσματος  $\Delta$  της δοκιμασίας, το οποίο δίνεται από τον τύπο του Bayes ως εξής:

$$\frac{p(N+/\Delta)}{p(N-/ \Delta)} = \frac{p(N+)}{p(N-)} \times \Lambda\Pi \quad (7)$$

όπου  $\Lambda\Pi$  ο λόγος πιθανοφανειών του αποτελέσματος  $\Delta$  της δοκιμασίας.

Από την εξίσωση των σχέσεων (5), (6) προκύπτει ότι:



$$\Lambda\Pi = \frac{p(N-)}{p(N+)} \times \frac{K}{O} \quad (8)$$

Ωστόσο όμως ο λόγος πιθανοφανειών του αποτελέσματος  $\Delta$  της δοκιμασίας που αντιστοιχεί σε ένα συγκεκριμένο σημείο της καμπύλης ROC ισούται με την κλίση της καμπύλης ROC (εφγ) στο σημείο αυτό [11]. Έτσι ο προηγούμενος τύπος γράφεται τελικά ως εξής:

$$\varepsilon\phi\gamma = \frac{1 - p(N+)}{p(N+)} \times \frac{K}{O}$$

## 1.5 ΕΠΙΛΟΓΗ ΒΕΛΤΙΣΤΟΥ ΣΗΜΕΙΟΥ ΑΠΟΦΑΣΗΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗΝ ΚΑΜΠΥΛΗ

Η συνεχής καμπύλη ROC είναι το γράφημα της συμμεταβολής των ζευγών εσφαλμένα θετικών και ορθώς θετικών αποφάσεων (FP, TP) για όλα τα σημεία απόφασης. Συχνά όμως στην ιατρική έρευνα ο ερευνητής πρέπει να επιλέξει ένα συγκεκριμένο σημείο απόφασης -χρησιμοποιώντας κάποιο κριτήριο για αυτήν την επιλογή- ως λειτουργικό σημείο του ιατρικού διαγνωστικού ελέγχου, σύμφωνα με το οποίο θα κατατάσσει τους εξεταζόμενους σε ασθενείς και υγιείς με το μικρότερο κόστος (ή με το μικρότερο σφάλμα). Η καμπύλη ROC μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την επιλογή του βέλτιστου σημείου απόφασης.

Ανάλογα με τη φύση του διαγνωστικού ελέγχου υπάρχουν τρία κριτήρια επιλογής του σημείου απόφασης. Το αυστηρό κριτήριο είναι αυτό που χρησιμοποιείται στον βιομηχανικό ποιοτικό έλεγχο και με βάση αυτό επιλέγεται το σημείο απόφασης που αντιστοιχεί σε  $FP=0.01$  ή  $0.05$  (δηλαδή επιλογή του σφάλματος τύπου I σύμφωνα με τη μεθοδολογία των στατιστικών ελέγχων υποθέσεων). Σύμφωνα με το αυστηρό κριτήριο μόνο μετρήσεις στα άκρα της κατανομής των φυσιολογικών θα χαρακτηρίζονται ως μη-αποδεκτές. Με βάση το επεικές κριτήριο το σημείο απόφασης επιλέγεται ώστε το κλάσμα TP να είναι κοντά στη μονάδα. Οι συσκευές εντόπισης βλαβών στα αεροσκάφη λειτουργούν με αυτό το κριτήριο.

Το δημοφιλέστερο κριτήριο σε ότι αφορά την επιλογή του σημείου απόφασης με χρήση της καμπύλης ROC βρίσκεται μεταξύ των δύο προηγούμενων και στηρίζεται στην μεγιστοποίηση των ορθών αποφάσεων (θετικών και αρνητικών). Το σημείο της ROC καμπύλης στο οποίο μεγιστοποιούνται οι ορθές αποφάσεις δηλαδή όπου  $TN+TP=max$  (αντίστοιχα ελαχιστοποιούνται οι εσφαλμένες αποφάσεις με  $FN+FP=min$ ) είναι αυτό με τη μέγιστη απόσταση από την κύρια διαγώνιο. Αυτό αντιστοιχεί στο σημείο απόφασης που ορίζεται από το σημείο τομής των συναρτήσεων πιθανότητας των κατανομών υγιών και ασθενών.

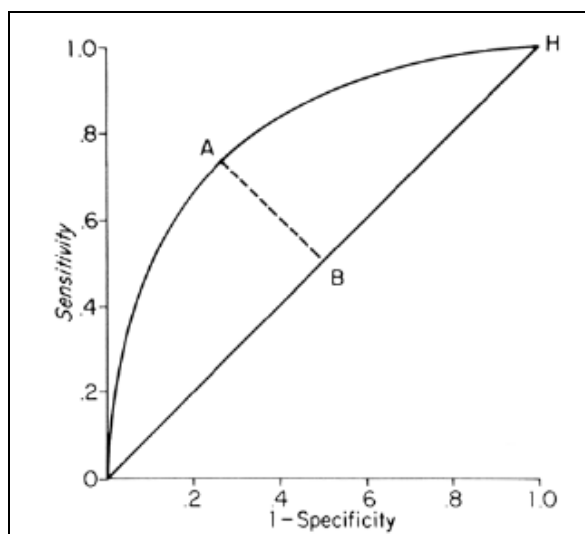
Συγκεκριμένα, έστω ότι οι συντεταγμένες του σημείου A στην Εικόνα 1.11 είναι  $(FP, TP) = (1-TN, TP)$ . Το ευθύγραμμο τμήμα OH έχει κλίση 1 και ικανοποιεί την  $y=x$ . Το AB είναι κάθετο στο OH και θα ικανοποιεί την  $TP=-(1-TN)+\lambda$ , όπου  $\lambda$  ο σταθερός όρος. Λύνοντας ως προς  $\lambda$  έχουμε,  $\lambda=TP-TN+1$ . Το B ανήκει και στις δύο ευθείες οπότε οι συντεταγμένες του θα είναι:

$$\left( \frac{TP+1-TN}{2}, \frac{FP+1-TN}{2} \right)$$

Άρα το μήκος του AB

$$\sqrt{\left[ (1-TN) - \frac{TP+1-TN}{2} \right]^2 + \left[ TP - \frac{TP+1-TN}{2} \right]^2} = \frac{\sqrt{2}}{2} (TP+TN-1)$$

γίνεται μέγιστο όταν η ποσότητα TN+TP είναι μέγιστη.



Εικόνα 1.11: Βέλτιστο σημείο απόφασης με βάση την καμπύλη ROC.

Όταν υγιείς και ασθενείς προέρχονται από κανονικές κατανομές  $N(\mu_1, \sigma_1^2)$  και  $N(\mu_2, \sigma_2^2)$  αντίστοιχα, **το βέλτιστο σημείο απόφασης  $t$**  δίνεται από τη σχέση:

$$t = \frac{-\left(\mu_2\sigma_1^2 - \mu_1\sigma_2^2\right) + \sqrt{\mu_2\sigma_1^2 - \mu_1\sigma_2^2 - \left(\sigma_2^2 - \sigma_1^2\right)\left(\mu_1^2\sigma_2^2 - \mu_2^2\sigma_1^2\right) - 2\sigma_1^2\sigma_2^2 \ln \frac{\sigma_2}{\sigma_1}}}{\sigma_2^2 - \sigma_1^2},$$

ενώ όταν  $\sigma_1^2 = \sigma_2^2$ , τότε:

$$t = \frac{\mu_1 + \mu_2}{2}$$

Όταν έχουμε στη διάθεσή μας ένα απλό τυχαίο δείγμα από έναν πληθυσμό, το ποσοστό εσφαλμένων αποφάσεων συνολικά (misclassification rate – MR) δίνεται από τη σχέση:

$$MR = \text{Prev}(1 - TP) + (1 - \text{Prev})(1 - TN)$$

όπου Prev ο επιπολασμός της ασθένειας στον πληθυσμό – δηλαδή το ποσοστό του πληθυσμού που έχει την ασθένεια σε συγκεκριμένη χρονική στιγμή. Το ζητούμενο είναι το σημείο απόφασης που ελαχιστοποιεί την παραπάνω συνάρτηση:

$$\frac{dMR}{dFP} = -\text{Prev} \frac{dTP}{dFP} + (1 - \text{Prev})$$

και εξισώνοντας με το 0 έχουμε:

$$\frac{dTP}{dFP} = \frac{1 - Prev}{Prev}$$

Δηλαδή, το βέλτιστο σημείο απόφασης πάνω στην καμπύλη ROC είναι αυτό στο οποίο η καμπύλη έχει κλίση  $S = \frac{1 - Prev}{Prev}$ . Η τελευταία σχέση είναι χρήσιμη για την επιλογή του σημείου απόφασης με χρήση της καμπύλης ROC σε μελέτες επιπολασμού μιας ασθένειας σε έναν πληθυσμό. Όταν στα ποσοστά ορθών και εσφαλμένων επιλογών υπεισέρχονται κόστη και κέρδη ανάλογα με την απόφαση το σημείο της καμπύλης ROC με τη βέλτιστη κλίση είναι:

$$S_{opt} = \frac{1 - Prev}{Prev} \cdot \frac{B_{TN} - C_{FP}}{B_{TP} - C_{FN}},$$

όπου  $B_{TP}$ ,  $B_{TN}$  τα κέρδη από τις ορθές αποφάσεις και  $C_{FP}$ ,  $C_{FN}$  τα κόστη από τις εσφαλμένες αποφάσεις. Η βέλτιστη κλίση θα είναι σχετικά μεγάλη και το κριτήριο σχετικά αυστηρό όταν ο επιπολασμός είναι μικρός ή όταν ο αριθμητής της διαφοράς κέρδους-κόστους είναι μεγαλύτερος από τον παρονομαστή, δηλαδή όταν η ορθή απόφαση είναι πιο σημαντική στις ορθώς αρνητικές αποφάσεις. Αντίθετα, η βέλτιστη κλίση θα είναι μικρή και το κριτήριο επιεικές είτε όταν έχουμε μεγάλο επιπολασμό είτε όταν ο παρονομαστής της διαφοράς κόστους-κέρδους είναι μεγάλος σε σχέση με τον αριθμητή, δηλαδή όταν είναι σημαντικό να εντοπιστεί ορθώς η ασθένεια [5].

Η επιλογή του σημείου απόφασης μπορεί να γίνει και με βάση το μέτρο πληροφορίας  $I$  του Shannon [13] το οποίο ορίζεται ως εξής:

$$I = TP \cdot Prev \cdot \log_2 \frac{TP}{G} + FP \cdot (1 - Prev) \cdot \log_2 \frac{FP}{G} + (1 - TP) \cdot Prev \cdot \log_2 \frac{1 - TP}{1 - G} + (1 - FP) \cdot (1 - Prev) \cdot \log_2 \frac{1 - FP}{1 - G}$$

όπου  $G = TP \cdot Prev + FP \cdot (1 - Prev)$  και το σημείο απόφασης θα είναι αυτό που μεγιστοποιεί την πληροφορία  $I$ . Οι Somoza, Mossman (1992) [14] έδωσαν έναν αναλυτικό τύπο για τις συντεταγμένες του βέλτιστου σημείου απόφασης της καμπύλης ROC με βάση την πληροφορία του Shannon για ένα συγκεκριμένο μοντέλο για την καμπύλη και όχι για την γενική περίπτωση.

## 1.6 ΛΟΓΟΙ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΗΣ ROC ΚΑΜΠΥΛΗΣ

Με τη βοήθεια της ROC καμπύλης είναι δυνατή η εκτίμηση της διακριτικής ικανότητας μια δοκιμασίας, η σύγκριση της διακριτικής ικανότητας δύο ή περισσότερων δοκιμασιών για τη διάγνωση του ίδιου νοσήματος, καθώς και η επιλογή του βέλτιστου διαχωριστικού ορίου μιας δοκιμασίας. Η ROC καμπύλη παρέχει τη δυνατότητα οπτικής και ποσοτικής εκτίμησης της συνολικής διαγνωστικής αποτελεσματικότητας μιας δοκιμασίας ανεξάρτητα από το επιλεγμένο διαχωριστικό όριο.

Στην Εικόνα 1.12 φαίνονται οι κατανομές συχνότητας των αποτελεσμάτων (συνεχής ποσοτική μεταβλητή) τριών διαγνωστικών δοκιμασιών με διαφορετική διακριτική ικανότητα και οι αντίστοιχες ROC καμπύλες. Τα σημεία πάνω στις καμπύλες παριστούν ορισμένα από τα άπειρα δυνατά διαχωριστικά όρια των δοκιμασιών.

Οι κατανομές συχνότητας των αποτελεσμάτων της δοκιμασίας 1 σε νοσούντα (N+) και μη νοσούντα (N-) άτομα εμφανίζουν πλήρη επικάλυψη. Για κάθε τιμή του ΔΟ (πχ. σημείο A), το %ΑΘ (TP) αποτελεσμάτων συμπίπτει με το %ΨΘ (FP) αποτελεσμάτων και ο λόγος πιθανοφανειών ισούται με 1. Δηλαδή το αποτέλεσμα της διαδικασίας (θετικό ή αρνητικό) εμφανίζεται με την ίδια συχνότητα στους πάσχοντες και μη πάσχοντες από το νόσημα, επομένως δεν αποτελεί πληροφορία (δεν βελτιώνει την προηγούμενη από τη λήψη του γνώση του κλινικού σχετικά με την πραγματική κατάσταση του αρρώστου) και η δοκιμασία στερείται οποιασδήποτε διαγνωστικής χρησιμότητας (<<άχρηστη>>). Η ROC καμπύλη, που περιγράφει τα λειτουργικά χαρακτηριστικά μιας τέτοιας δοκιμασίας, συμπίπτει με τη διαγώνιο του τετραγώνου.

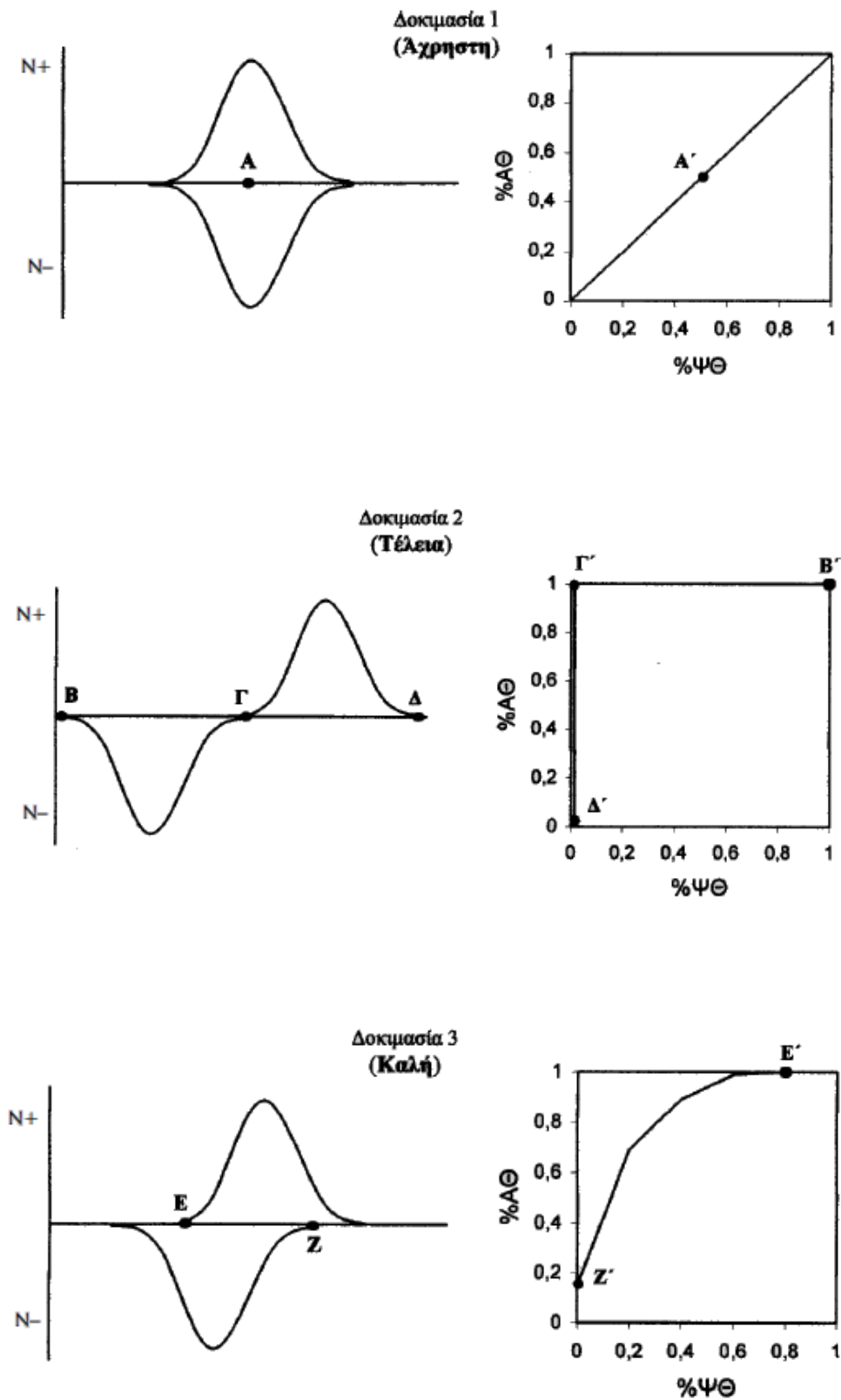
Όσον αφορά στη δεύτερη δοκιμασία, υπάρχει ένα εύρος τιμών του ΔΟ (πχ. σημείο Γ), οι οποίες επιτυγχάνουν πλήρη και απόλυτη διάκριση των πασχόντων από τους μη πάσχοντες. Η αντίστοιχη καμπύλη ROC ανέρχεται κατακόρυφα από την κάτω αριστερή γωνία έως την άνω αριστερή (όπου το %ΑΘ και το %ΑΑ είναι ίσα με 1) και συνεχίζει παράλληλα προς τον οριζόντιο άξονα του %ΨΘ αποτελεσμάτων. Αυτό είναι μια ιδανική κατάσταση και σπάνια (εάν ποτέ) παρατηρείται στην καθημερινή κλινική πράξη.

Τέλος, ένας πιο ρεαλιστικός χαρακτηρισμός της αποτελεσματικότητας των διαγνωστικών δοκιμασιών φαίνεται στις κατανομές συχνότητας και την καμπύλη ROC των αποτελεσμάτων της δοκιμασίας 3. Η μερική επικάλυψη των κατανομών αποκλείει την τέλεια διακριτική ικανότητα της δοκιμασίας. Η αντίστοιχη καμπύλη ROC κείται μεταξύ των καμπυλών της <<άχρηστης >> και της <<τέλειας>> δοκιμασίας. Το σημείο Ζ' καθώς και 'όλα τα σημεία της καμπύλης ROC κάτω από αυτό (δεξιά του Ζ) έχουν %ΑΑ ίσο με 1, ενώ το σημείο Ε' καθώς και όλα τα σημεία δεξιά αυτού (αριστερά του Ε) έχουν %ΑΘ ίσο με 1. Τα δύο αυτά σημεία αποτελούν τα όρια της περιοχής αλληλοεπικάλυψης των κατανομών.

Το σχήμα λοιπόν και η θέση της καμπύλης παρέχουν πληροφορία σχετικά με τη διακριτική ικανότητα της δοκιμασίας (οπτική εκτίμηση). Όσο μεγαλύτερη είναι η κυρτότητα της καμπύλης ROC προς την αριστερή άνω γωνία του τετραγώνου, τόσο μεγαλύτερη είναι η διακριτική ικανότητα. Όταν η καμπύλη βρίσκεται κοντά στη διαγώνιο, η δοκιμασία έχει μικρή ή καμιά διακριτική ισχύ, ενώ η καμπύλη ROC που βρίσκεται κάτω από τη διαγώνιο αφορά σε ευρήματα, των οποίων η απουσία και όχι η παρουσία συνδέεται προς το μελετώμενο νόσημα.

Το εμβαδόν της περιοχής κάτω από την καμπύλη ROC αποτελεί ένα ισχυρό μέτρο του συνολικού πληροφοριακού περιεχομένου της διαγνωστικής δοκιμασίας ανεξάρτητα από το επιλεγμένο διαχωριστικό όριο (ποσοτική εκτίμηση), ανεξάρτητα, δηλαδή από τον επιπολασμό του νοσήματος και το κόστος και όφελος των εκβάσεων της δοκιμασίας. Δεδομένου ότι μια διαγνωστική δοκιμασία δεν είναι κλινικά χρήσιμη αν δεν μπορεί να διακρίνει τους πάσχοντες από τους μη πάσχοντες από το συγκεκριμένο νόσημα για το οποίο επιτελείται, η εκτίμηση της συνολικής διακριτικής ικανότητας της δοκιμασίας αποτελεί ένα σημαντικό βήμα πριν από τον καθορισμό του βέλτιστου διαχωριστικού ορίου αυτής.

Το εμβαδόν της περιοχής κάτω από την καμπύλη ROC εκφράζει την πιθανότητα που υφίσταται να ταξινομήσει η δοκιμασία ορθά ένα τυχαίο ζεύγος ενός πάσχοντος και ενός μη πάσχοντος από το συγκεκριμένο νόσημα ατόμου και λαμβάνει τιμές από 0-1. Μια περιοχή ίση με 1 (εμβαδόν του τετραγώνου) αντιπροσωπεύει μια «τέλεια» δοκιμασία και, αντίθετα μια περιοχή ίση με 0.5 μια «άχρηστη» δοκιμασία. Η συνολική διακριτική ικανότητα της δοκιμασίας είναι τόσο μεγαλύτερη, όσο η περιοχή κάτω από την καμπύλη είναι μεγαλύτερη από 0.5 και πλησιάζει το 1 [11].

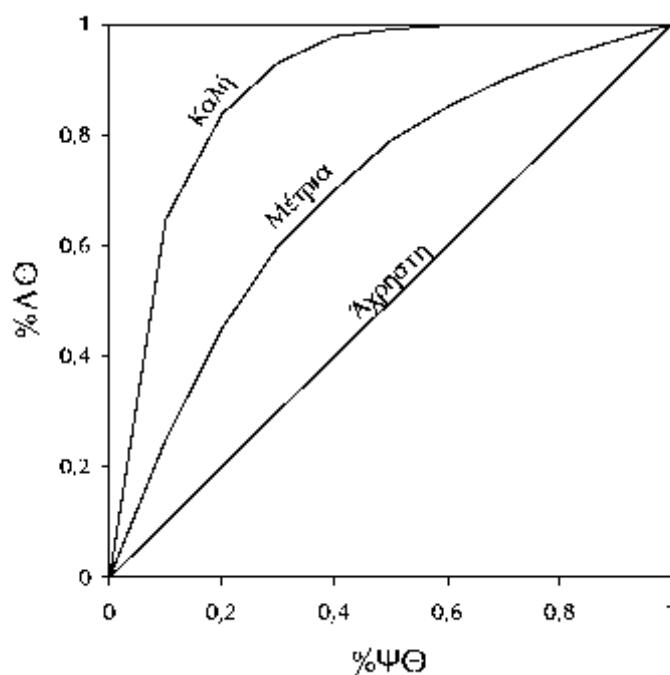


**Εικόνα 1.12:** Κατανομές συχνότητας των αποτελεσμάτων τριών δοκιμασιών με διαφορετική διακριτική ικανότητα και οι αντίστοιχες καμπύλες

## 1.7 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΑΣΙΩΝ

Με τη βοήθεια των ROC καμπυλών είναι δυνατή η οπτική και ποσοτική σύγκριση, τόσο της συνολικής (ανεξάρτητα από το επιλεγμένο όριο) διακριτικής ικανότητας δύο ή περισσότερων δοκιμασιών που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση του ίδιου νοσήματος, όσο και της διαγνωστικής ποιότητας που αντιστοιχεί σε ένα συγκεκριμένο –στο επιλεγμένο- διαχωριστικό όριο κάθε δοκιμασίας.

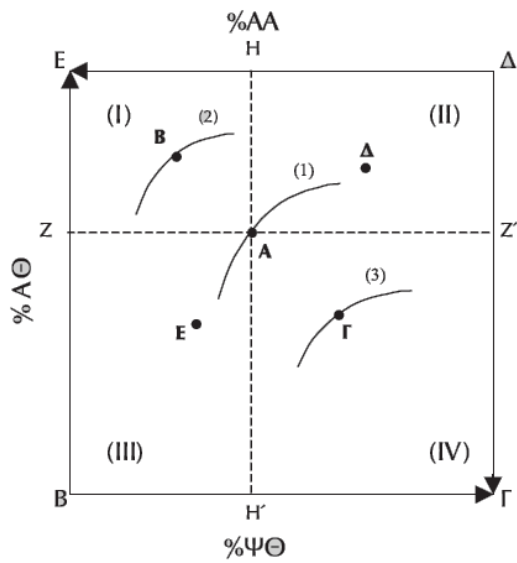
Η δοκιμασία της οποίας η καμπύλη ROC εμφανίζει μεγαλύτερη κυρτότητα προς την άνω αριστερή γωνία (οπτική εκτίμηση) και επομένως η περιοχή (εμβαδόν) κάτω από αυτή είναι μεγαλύτερη (ποσοτική εκτίμηση), εμφανίζει και τη μεγαλύτερη συνολική διακριτική ικανότητα (Εικόνα 1.13).



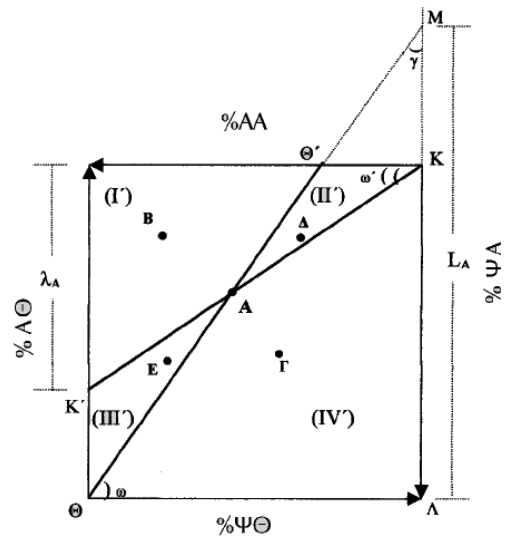
Εικόνα 1.13: Συγκριτική αξιολόγηση των δοκιμασιών βάσει των ROC καμπύλων

Για τη σύγκριση διαφορετικών δοκιμασιών, όσον αφορά στην διαγνωστική ποιότητα που αντιστοιχεί σε ένα συγκεκριμένο –στο επιλεγμένο- διαχωριστικό όριο κάθε δοκιμασίας, η χρησιμοποίηση του θετικού και αρνητικού λόγου πιθανοφανειών είναι πλεονεκτικότερη έναντι του παραδοσιακού τρόπου σύγκρισης, που λαμβάνει υπόψιν του το %ΑΘ και το %ΑΑ αποτελεσμάτων κάθε δοκιμασίας. Παρακάτω περιγράφονται αναλυτικά και γραφικά οι δυο μέθοδοι σύγκρισης:





**Εικόνα 1.14:** Σύγκριση σημείων ROC καμπυλών βάσει των %AΘ και %AA αποτελεσμάτων



**Εικόνα 1.15:** Σύγκριση σημείων ROC καμπυλών βάσει του θετικού (L) και αρνητικού (λ) λόγου πιθανοφανειών

Όπως φαίνεται στην Εικόνα 1.14 οι ευθείες ZZ' και HH' ορίζουν τέσσερις περιοχές:

α) Κάθε σημείο B που βρίσκεται στο τετράπλευρο I ανήκει σε μια δεύτερη δοκιμασία, η οποία έχει μεγαλύτερο %AΘ και %AA αποτελεσμάτων από τη δοκιμασία 1 (σημείο A), οπότε έχει σαφώς μεγαλύτερη διακριτική ικανότητα.

β) Κάθε σημείο Γ που βρίσκεται στο τετράπλευρο IV ανήκει σε μια τρίτη δοκιμασία η οποία έχει μικρότερο %AΘ και %AA αποτελεσμάτων από τη δοκιμασία 1, οπότε έχει σαφώς μικρότερη διακριτική ικανότητα.

γ) Σε κάθε σημείο Δ που ανήκει στο τετράπλευρο II αντιστοιχεί μεγαλύτερο %AΘ και μικρότερο %AA αποτελεσμάτων από εκείνα του σημείου A.

δ) Αντίστοιχα για κάθε σημείο E που βρίσκεται στο τετράπλευρο III ισχύει ακριβώς το αντίστροφο.

Τα σημεία Δ και E μπορεί να ανήκουν στην ίδια δοκιμασία με το σημείο A (της οποίας η διαγνωστική ποιότητα έχει μεταβληθεί λόγω μετατόπισης του διαχωριστικού ορίου) ή σε διαφορετική δοκιμασία. Στην περίπτωση αυτή, βάσει μόνο του %AΘ και %AA αποτελεσμάτων δεν είναι ξεκάθαρο ποια δοκιμασία είναι προτιμότερη.

Στην Εικόνα 1.15 απεικονίζονται γραφικά οι λόγοι πιθανοφανειών που αντιστοιχούν στο σημείο A. Όλα τα σημεία που βρίσκονται πάνω στην ευθεία ΘΘ' αντιστοιχούν σε δοκιμασίες των οποίων ο L είναι ίδιος και ίσος με αυτόν του σημείου A. Τα σημεία δεξιά της ευθείας έχουν μικρότερο L από το σημείο A ενώ τα σημεία αριστερά αυτής μεγαλύτερο.

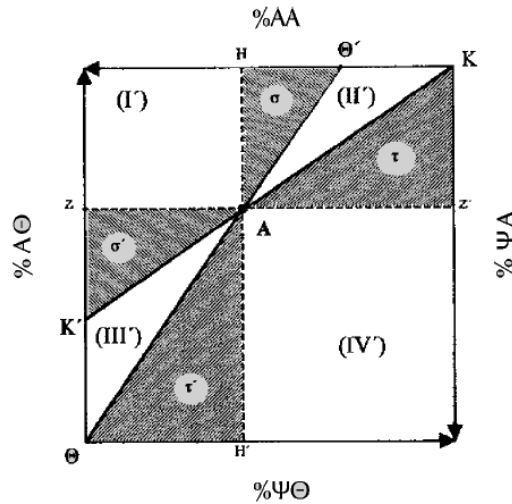
Παρομοίως, όλα τα σημεία που βρίσκονται πάνω στην ευθεία ΚΚ' αντιστοιχούν σε δοκιμασίες των οποίων ο λ είναι ίδιος και ίσος με αυτόν του σημείου A. Τα σημεία πάνω από την ευθεία ΚΚ' έχουν μικρότερο λ από το σημείο A, ενώ τα σημεία κάτω από αυτή μεγαλύτερο.

Όπως φαίνεται στην Εικόνα 1.15, οι ευθείες ΘΘ' και ΚΚ' ορίζουν τέσσερις νέες πολύ σημαντικές περιοχές, τις Ι', ΙΙ', ΙΙΙ', ΙΙV' [11]. Από τη σύγκριση των λόγων πιθανοφάνειας στα σημεία Β, Γ, Δ, Ε που βρίσκονται σε καθεμιά από αυτές τις περιοχές με τους λόγους πιθανοφάνειας στο Α, προκύπτουν οι σχέσεις και ερμηνείες που περιλαμβάνονται στον πίνακα παρακάτω:

Περιοχή	Λόγοι πιθανοφανειών	Ερμηνεία
		Η διακριτική ικανότητα της συγκρινόμενης με την «Α» δοκιμασία («Β, Δ, Ε, Γ») είναι:
Ι'	$L_B > L_A$ και $\lambda_B < \lambda_A$	Γενικά μεγαλύτερη
ΙΙ'	$L_\Delta < L_A$ και $\lambda_\Delta < \lambda_A$	Μεγαλύτερη για την επιβεβαίωση της απουσίας του νοσήματος
ΙΙΙ'	$L_E > L_A$ και $\lambda_E < \lambda_A$	Μεγαλύτερη για την επιβεβαίωση της παρουσίας του νοσήματος
ΙΙV'	$L_\Gamma < L_A$ και $\lambda_\Gamma > \lambda_A$	Γενικά μικρότερη

**Πίνακας 1.5:** Σύγκριση διαφορετικών δοκιμασιών όσον αφορά στη διαγνωστική ποιότητά τους, που αντιστοιχεί σε συγκεκριμένο ΔΟ, βάσει των L και λ.

*Μια δοκιμασία είναι δυνατόν να έχει μικρότερο %ΑΑ ή %ΑΘ από τη συγκρινόμενη με αυτή δοκιμασία και παρόλ' αυτά να έχει γενικά μεγαλύτερη διακριτική ικανότητα. οι δοκιμασίες αυτές (σημεία) βρίσκονται στις περιοχές σ και σ' (παρατίθενται στο παρακάτω σχήμα). Αντίθετα στις περιοχές τ, τ' η απώλεια σε σχέση με το κέρδος από τη μεταβολή στη διαγνωστική ποιότητα της δοκιμασίας είναι αρκετά μεγάλη, έτσι ώστε η διακριτική ικανότητα αυτής να είναι σημαντικά μικρότερη.*



Εικόνα 1.16: Περιοχές διαπραγμάτευσης του %ΑΘ και %ΑΑ αποτελεσμάτων

## 1.8 ΣΥΝΔΕΣΗ ΤΩΝ ROC ΚΑΜΠΥΛΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΚΛΑΣΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΘΕΩΡΙΑ

Η σχέση των ROC καμπυλών με την κλασική Στατιστική Θεωρία των ελέγχων υποθέσεων είχε γίνει αντιληπτή από τους πρωτεργάτες της ανάλυσης ROC καμπύλων (Swets 1996) [12].

Συγκεκριμένα, στο πρόβλημα του ελέγχου μιας απλής στατιστικής υπόθεσης  $H_0 : f = f_0$  έναντι μιας απλής εναλλακτικής υπόθεσης  $H_A : f = f_A$ , αν αντιστοιχίσουμε στην κατανομή της μηδενικής υπόθεσης αυτήν των υγιών και στην κατανομή της εναλλακτικής υπόθεσης αυτήν των ασθενών, τότε το σημείο απόφασης αντιστοιχεί στο σημείο που ορίζει το επίπεδο σημαντικότητας (ή σφάλμα τύπου I) το οποίο είναι,

$$a = P(\text{απόρριψη } H_0 | H_0) = \int_C f_0(x) dx$$

όπου C η κρίσιμη περιοχή (Lindgren 1993) [15] ή αλλιώς η περιοχή δεξιά του σημείου απόφασης, αντίστοιχα:

$$FP = P(\text{αποτέλεσμα ελέγχου } D+ | D-) = \int_C f_{D-}(x) dx$$

Όμοια, για την απλή εναλλακτική υπόθεση  $H_A$  μπορεί να οριστεί το σφάλμα τύπου II και η ισχύς:

$$1 - \beta = P(\text{μη-απόρριψη } H_A | H_A) = \int_C f_A(x) dx$$

που αντιστοιχεί στο κλάσμα TP:

$$TP = P(\text{αποτέλεσμα ελέγχου } D+ | D+) = \int_C f_{D+}(x) dx$$

Μεταβάλλοντας το επίπεδο σημαντικότητας και παίρνοντας το γράφημα που ορίζουν τα  $(\alpha, 1-\beta)$  ορίζουμε την αντίστοιχη της ROC καμπύλης για τον έλεγχο της απλής μηδενικής υπόθεσης  $H_0$  έναντι της εναλλακτικής υπόθεσης  $H_A$ . Η αντιστοίχιση των δύο παράλληλων ορισμών φαίνεται στον παρακάτω πίνακα:

	Απόφαση			Ιατρικός έλεγχος	
	Μη-απόρριψη	Απόρριψη		D-	D+
$H_0$			GS		
ΑΛΗΘΗΣ	$1-\alpha$	$\alpha$	D-	TN	FP
ΨΕΥΔΗΣ	B	$1-\beta$	D+	FN	TP

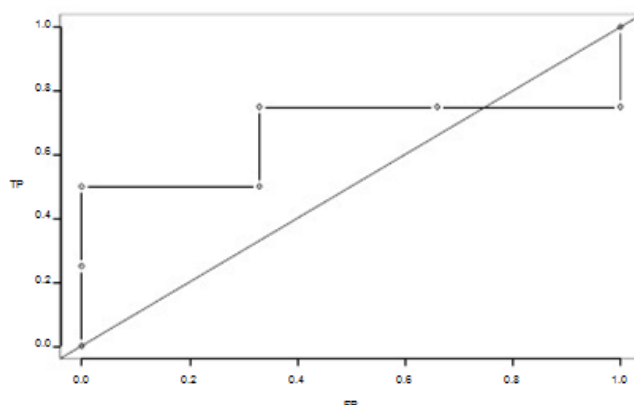
**Πίνακας 1.6.** Αντιστοιχία ελέγχων υποθέσεων με τις ROC καμπύλες

Μια αναλυτική προσέγγιση στο θέμα της αναλογίας της ανάλυσης των ROC καμπύλων και της κλασικής στατιστικής θεωρίας υπάρχει στην εργασία των Browner, Newman (1987) [16].

## 1.9 Η ROC ΚΑΜΠΥΛΗ ΩΣ ΤΥΧΑΙΟΣ ΠΕΡΙΠΑΤΟΣ

Ας επανέλθουμε στην κατασκευή μιας ROC καμπύλης στη συνεχή περίπτωση με ένα παράδειγμα. Έστω οι μετρήσεις 2, 3, 5 για  $n=3$  υγιείς και οι μετρήσεις 1, 4, 7, 9 για  $m=4$  ασθενείς. Η εμπειρική καμπύλη ROC κατασκευάζεται ως εξής:

- Διατάσσουμε το δείγμα όλων των μετρήσεων 1, **2**, **3**, 4, **5**, 7, 9 (με έντονα οι υγιείς)
- Παίρνουμε από ένα σημείο απόφασης μεταξύ κάθε ζεύγους μετρήσεων και δύο επιπλέον σημεία πριν και μετά από όλες τις μετρήσεις, π.χ.  $c = (0.5, 1.5, 2.5, 3.5, 4.5, 5.5, 7.5, 9.5)$ .
- Ορίζονται σε αυτήν την περίπτωση τα ζεύγη των εσφαλμένα θετικών και ορθώς θετικών ποσοστών (FP, TP) για το διάλυσμα  $c$  των σημείων απόφασης:  $\{(1, 1), (1, 0.75), (0.66, 0.75), (0.33, 0.75), (0.33, 0.5), (0, 0.5), (0, 0.25), (0, 0)\}$ .
- Η πολυγωνική γραμμή που ορίζουν τα ζεύγη (FP, TP) είναι η καμπύλη ROC που προκύπτει :



Εικόνα 1.17: Εμπειρική καμπύλη ROC

Η καμπύλη ROC της Εικόνας 1.17 είναι ένας τυχαίος περίπατος από το σημείο (1, 1) στο (0, 0), με βήμα  $1/4$  προς τα κάτω όταν η επόμενη μέτρηση προέρχεται από ασθενή και βήμα  $1/3$  προς τα αριστερά όταν η επόμενη μέτρηση προέρχεται από υγιή.

Στη γενική περίπτωση, για δείγματα μεγέθους  $n, m$  που προέρχονται από υγιείς και ασθενείς αντίστοιχα, η εμπειρική ROC καμπύλη είναι ο τυχαίος περίπατος από το σημείο (1, 1) στο σημείο (0, 0) με βήμα  $1/m$  προς τα κάτω όταν η επόμενη μέτρηση (από τις διατεταγμένες, συνολικές μετρήσεις) προέρχεται από το δείγμα των ασθενών και βήμα  $1/n$  προς τα αριστερά όταν η επόμενη μέτρηση προέρχεται από το δείγμα των υγιών [5].

## 1.10 ΕΜΒΑΔΟΝ ΚΑΤΩ ΑΠΟ ΤΗΝ ROC ΚΑΜΠΥΛΗ

### 1.10.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Έστω  $X_1, X_2, \dots, X_n$  και  $Y_1, Y_2, \dots, Y_m$  οι μετρήσεις των υγιών και ασθενών που προκύπτουν από έναν διαγνωστικό έλεγχο και  $F_1, F_0$  οι αντίστοιχες συναρτήσεις κατανομής. Για ένα συγκεκριμένο διαχωριστικό σημείο  $c$  ορίζονται οι  $TP(c) = q = 1 - F_1(c)$  και  $FP(c) = p = 1 - F_0(c)$ . Η θεωρητική ROC καμπύλη είναι το γράφημα των  $(1 - F_0(c), 1 - F_1(c))$  για όλες τις πιθανές τιμές του  $c$ ,  $c \in (-\infty, +\infty)$ . Ισοδύναμα ορίζεται ως το γράφημα των  $(p, q)$  όπου το  $p$  κυμαίνεται από το 0 έως το 1 και

$$q = 1 - F(G^{-1}(1 - p)) \quad (1)$$

Το εμβαδόν κάτω από την ROC καμπύλη ορίζεται ως η περιοχή κάτω από την προαναφερθείσα καμπύλη.

(Area Under the ROC curve, AUC)

κάτω από τη καμπύλη

. Παρακάτω

περιγράφονται συνοπτικά οι μέθοδοι αυτοί.

### 1.10.2 ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ ΚΑΤΩ ΑΠΟ ΤΗ ROC ΚΑΜΠΥΛΗ -

#### ΜΗ ΠΑΡΑΜΕΤΡΙΚΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ

$U$  των Wilcoxon-Mann-Whitney [17]

:

$$\hat{\theta} = \frac{U}{mn}$$

Έστω  $X_1, X_2, \dots, X_n$  οι ανεξάρτητες μεταξύ τους μετρήσεις των υγιών από συνεχή συνάρτηση κατανομής  $F_0$  και  $Y_1, Y_2, \dots, Y_m$  οι ανεξάρτητες μεταξύ τους μετρήσεις των ασθενών από συνεχή συνάρτηση κατανομής  $F_1$ . Τότε,  $FP(c) = 1 - F_0(c)$  και  $TP(c) = 1 - F_1(c)$ ,  $c \in (-\infty, +\infty)$  και η ROC καμπύλη ορίζεται από τα σημεία  $(1 - F_0(c), 1 - F_1(c))$ . Το εμβαδόν κάτω από την ROC καμπύλη ορίζεται ως εξής:

$$\int_0^1 F_0(c) dF_1(c) = P(X < Y)$$

Δηλαδή,  $\theta = P(X < Y)$ . Οι κατανομές  $F_0, F_1$  εκτιμώνται από τις εμπειρικές τους κατανομές.

Στην πράξη το εμβαδόν κάτω από την ROC καμπύλη μπορεί να υπολογιστεί από το συνολικό αριθμό των ζευγών  $X < Y$  (έστω  $U$ ) προς το συνολικό πλήθος των ζευγών  $(X, Y)$  που ισούται με  $mn$ . Αν  $I$  η δείκτρια συνάρτηση, τότε

$$\hat{\theta} = \frac{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m I(X_i < Y_j)}{mn} = \frac{U}{mn}$$

Ο  $\hat{\theta}$  είναι ένας αμερόληπτος εκτιμητής του  $\theta$  και αν  $F_0, F_1$  εντελώς άγνωστες, τότε ο  $\hat{\theta}$  έχει ελάχιστη διασπορά μεταξύ των εκτιμητών του  $\theta$ . Ο αριθμητής  $U$  είναι το στατιστικό Wilcoxon-Mann-Whitney. Εν τέλει το εμβαδόν κάτω από την ROC καμπύλη όπως αυτό υπολογίζεται από τον κανόνα του τραπεζίου με βάση τα σημεία  $(FP_i, TP_i)$ ,  $i = 1, 2, \dots, k$  στο τετράγωνο  $[0, 1] \times [0, 1]$  είναι ακριβώς  $\hat{\theta}$ .

Διάφορες εκφράσεις για τη διακύμανση του  $\hat{\theta}$  έχουν δοθεί. Η πιο εύχρηστη στην περίπτωση των ROC καμπυλών είναι η εξής:

$$Var(\hat{\theta}) = \frac{\hat{\theta}(1-\hat{\theta}) + (m-1)(Q_1 - \hat{\theta}^2) + (n-1)(Q_2 - \hat{\theta}^2)}{mn} \quad (2)$$

όπου  $Q_1 = P(X_i < Y_j, X_i < Y_l)$ ,  $Q_2 = P(X_i < Y_j, X_k < Y_j)$ ,  $i, k = 1, \dots, n$ , και  $j, l = 1, \dots, m$  όπως αυτή προκύπτει από την απόδειξη του Lehmann [18] για τη διακύμανση του στατιστικού Mann-Whitney υπό την υπόθεση  $H_1$ .

Επιπλέον  $\frac{\hat{\theta} - \theta}{\sqrt{Var(\hat{\theta})}} \sim N(0, 1)$  καθώς  $n, m \rightarrow \infty$  και η ασυμπτωτική κανονικότητα

ισχύει ικανοποιητικά για  $n, m \geq 8$ . Ένα άνω φράγμα για τη διακύμανση του  $\hat{\theta}$  δίνεται

$$\text{από τη σχέση } Var_{\max}(\hat{\theta}) = \frac{\hat{\theta}(1-\hat{\theta})}{\max(n, m)}.$$

Μια επεξήγηση για το εμβαδόν κάτω από την ROC καμπύλη είναι ότι *εκφράζει την πιθανότητα ένα ζεύγος μετρήσεων, μιας από τους υγιείς και μιας από τους ασθενείς, να ταξινομηθεί με τη σωστή σειρά, δηλαδή η μέτρηση του ασθενούς να είναι υψηλότερη από αυτή του υγιούς*. Αντίστοιχα η ποσότητα  $Q_1$  στην έκφραση της διακύμανσης εκφράζεται ως η πιθανότητα δύο τυχαία επιλεγμένες μετρήσεις ασθενών να είναι

υψηλότερες από μια μέτρηση υγιούς και η ποσότητα  $Q_2$  ως η πιθανότητα μια τυχαία επιλεγμένη μέτρηση ασθενούς να είναι υψηλότερη από δύο τυχαία επιλεγμένες μετρήσεις υγιών. Οι ποσότητες  $Q_1, Q_2$

τ  $F_0, F_1$  [5].

$$, Q_1 = \frac{\hat{\theta}}{2 - \hat{\theta}} \text{ και}$$

$$Q_2 = \frac{2\hat{\theta}^2}{1 + \hat{\theta}}.$$

$Q_1, Q_2$

$F_0, F_1$

$$VarU = \frac{mn(m+n+1)}{12}$$

:

$$Var\hat{\theta} = \frac{m+n+1}{12mn}$$

### 1.10.3 ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΜΕ ΤΟ ΔΙΚΑΝΟΝΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ

ROC

κ ROC

Όσον αφορά τώρα το δικανονικό μοντέλο,

$R_1, R_2, \dots, R_{n+1}$  και

Έστω  $X \sim N(\mu_0, \sigma_0^2)$  η κατανομή που ακολουθούν οι  
νται

$Y \sim N(\mu_1, \sigma_1^2)$  οι  
 $R_j, j = 1, \dots, n+1$

είται



$z_j, j=1, \dots, n$  :

- a) Αν  $X < z_1$  το αποτέλεσμα είναι  $R_1$
- b) Αν  $X \geq z_n$  το αποτέλεσμα είναι  $R_{n+1}$
- c) Αν  $z_j \leq X < z_{j+1}$  το αποτέλεσμα είναι  $R_{j+1}, j < n$

και όμοια για τα  $Y$  (αναφέρουμε ότι προστίθενται και τα σημεία απόφασης  $z_0 = -\infty$  και  $z_{n+1} = +\infty$ ). Συμβολίζουμε με  $F_0$  την κατανομή των υγιών και με  $F_1$  την κατανομή των ασθενών αντίστοιχα. Έστω,  $P(R_j | F_i) = P_{ij}, i=0,1$  και  $j=1, \dots, n+1$  και ο καταγεγραμμένος αριθμός των παρατηρήσεων στα κελιά του πίνακα διπλής εισόδου διαστάσεων  $(2 \times n+1)$  που ορίζεται είναι  $r_{ij}$ . Σύμφωνα με το πολυωνυμικό μοντέλο η συνάρτηση πιθανοφάνειας είναι:

$$L = \prod_i \prod_j P_{ij}^{r_{ij}}$$

$$l = \log L = \sum_{i=0}^1 \sum_j^{n+1} r_{ij} \log P_{ij}$$

Όμως

$$P_{0j} = \Phi(z_j) - \Phi(z_{j-1}) \text{ και } P_{1j} = \Phi(bz_j - a) - \Phi(bz_{j-1} - a)$$

όπου  $a = \frac{\mu_1 - \mu_0}{\sigma_1}$  και  $b = \frac{\sigma_0}{\sigma_1}$  αφού  $X \sim N(\mu_0, \sigma_0^2)$  και  $Y \sim N(\mu_1, \sigma_1^2)$  τότε

$$Z = \frac{X - \mu_0}{\sigma_0} \sim N(0,1) \text{ και } Z_1 = \frac{Y - \mu_0}{\sigma_0} \sim N\left(\frac{\mu_1 - \mu_0}{\sigma_0}, \frac{\sigma_1^2}{\sigma_0^2}\right), \text{ δηλαδή}$$

$$\frac{Z_1 - \frac{\mu_1 - \mu_0}{\sigma_0}}{\frac{\sigma_1}{\sigma_0}} \sim N(0,1) \Leftrightarrow \left[ \frac{\sigma_0}{\sigma_1} Z_1 - \frac{\mu_1 - \mu_0}{\sigma_1} \right] \sim N(0,1)$$

Τελικά,

$$l = \sum_{j=1}^{n+1} \left\{ r_{0j} \log(\Phi(z_j) - \Phi(z_{j-1})) + r_{1j} \log(\Phi(bz_j - a) - \Phi(bz_{j-1} - a)) \right\}$$

Μεγιστοποιώντας την παραπάνω σχέση παίρνουμε επαρκείς εκτιμητές για τα  $\alpha$ ,  $b$  και  $z_j$ ,  $j = 1, \dots, n$  οι οποίες δίνονται παρακάτω:

$$\hat{z}_j = \Phi^{-1}(\varphi_{0j}) \text{ όπου } \varphi_{ik} = \sum_{j=1}^k \frac{r_{ij}}{r_i} \quad i = 0, 1$$

και για τα  $\alpha$ ,  $b$  από τις εκτιμήσεις τους από την παλινδρόμηση:

$$\Phi^{-1}(\varphi_{0k}) = \hat{b}\hat{z}_k - \hat{a}$$

Συνεπώς έχοντας περιγράψει συνοπτικά πως προκύπτουν οι εκτιμητές του δικανονικού μοντέλου αναφέρουμε ότι ό της περιοχής κάτω από αυτήν δίνεται από τον παρακάτω τύπο [5]:

$$\hat{\theta}_N = \Phi\left(\frac{a}{\sqrt{1+b^2}}\right)$$

#### 1.10.4 ΠΑΡΑΜΕΤΡΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ

Έστω  $X$  και  $Y$  ανεξάρτητες μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή. Έτσι,

$$X \sim N(\mu_X, \sigma_X^2) \quad \text{και} \quad Y \sim N(\mu_Y, \sigma_Y^2)$$

Συνεπώς, έχουμε:

$$q = \Phi\left(\frac{\mu_X - c}{\sigma_X}\right), \quad p = \Phi\left(\frac{\mu_Y - c}{\sigma_Y}\right)$$

Εν τέλει η ROC καμπύλη υπολογίζεται από το γράφημα των  $p$  και  $q$  για όλα τα πιθανά  $c$  με τις άγνωστες παραμέτρους να αντικαθίστανται από τις συνήθεις μετρήσεις τους. Επιπλέον

$$AUC = \Phi\left(\frac{\mu_X - \mu_Y}{\sqrt{\sigma_X^2 + \sigma_Y^2}}\right) \quad (3)$$

η οποία και μπορεί να υπολογιστεί αντικαθιστώντας τους μέσους και τις τυπικές αποκλίσεις στην παραπάνω σχέση. Προτείνονται και κάποιοι εναλλακτικοί εκτιμητές από τους Reiser και Guttman [19] κάτω από υποθέσεις κανονικότητας που όμως αποδεικνύονται κατώτεροι.

Σε περίπτωση που η ανάλυση δεδομένων υποδεικνύει ότι υπόθεση κανονικότητας είναι αστήρικτη, προτείνεται [20, 21] ένας ad hoc μετασχηματισμός όπως ο λογάριθμος. Μέχρι πρόσφατα πολλοί συγγραφείς [22, 25, 26] έχουν προτείνει την αξιοποίηση των δεδομένων για την προσαρμογή ενός δυναμικού μετασχηματισμού του Box-Cox μοντέλου και έπειτα την εφαρμογή του  $N$  εκτιμητή στα μετασχηματισμένα δεδομένα. Σε αυτήν την περίπτωση, θεωρείται ότι οι  $X$  και  $Y$  μεταβλητές δεν ακολουθούν κανονική κατανομή αλλά οι μετασχηματισμένες εκδοχές αυτών. Πιο συγκεκριμένα ορίζουμε

$$X^{(\lambda)} = \begin{cases} \frac{X^\lambda - 1}{\lambda} & \lambda \neq 0 \\ \log(X) & \lambda = 0 \end{cases}$$

όπου υποθέτουμε ότι:

$$X^{(\lambda)} \sim N(\mu_1, \sigma_1^2) \quad \text{και} \quad Y^{(\lambda)} \sim N(\mu_2, \sigma_2^2)$$

Παρατηρούμε ότι:

$$AUC = P(X > Y) = P(X^{(\lambda)} > Y^{(\lambda)}) \quad (4)$$

Με βάση τις παρατηρήσεις των υγιών και των ασθενών, μπορεί να κατασκευαστεί [22] κατάλληλη συνάρτηση πιθανοφάνειας με τη μεγιστοποίηση της οποίας προκύπτει το  $\hat{\lambda}$ , η μέγιστη πιθανοφάνεια εκτίμησης του  $\lambda$ . Από την (4) διαπιστώνεται ότι η AUC μπορεί να εκτιμηθεί από τον μετασχηματισμό των δεδομένων χρησιμοποιώντας το  $\hat{\lambda}$  και έπειτα εφαρμόζοντας τη μέθοδο που περιγράφεται παραπάνω (σχέση 6).

### 1.10.5 ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΠΥΡΗΝΩΝ

Η απλή μη παραμετρική μέθοδος υπολογισμού για την ROC καμπύλη περιλαμβάνει την αντικατάσταση των  $F$  και  $G$  στην (1) με τις εμπειρικές αθροιστικές συναρτήσεις κατανομής  $\hat{F}_m(t)$  και  $\hat{G}_n(t)$  αντίστοιχα. Η εμπειρική συνάρτηση κατανομής ορίζεται για οποιοδήποτε δεδομένο  $t$  ως το παρατηρούμενο ποσοστό των δειγματικών τιμών που είναι μικρότερες ή ίσες του  $t$ . Η ROC καμπύλη που προκύπτει είναι μια αύξουσα βηματική συνάρτηση στο μοναδιαίο τετράγωνο. Η περιοχή κάτω από την ROC καμπύλη είναι ισοδύναμη με το Mann-Whitney U test [23, 24] και παρέχει έναν αμερόληπτο μη παραμετρικό εκτιμητή για την περιοχή κάτω από την ROC καμπύλη.

Πολλοί συγγραφείς [22, 27, 28, 29] προωθούν την τελειοποίηση αυτής της μη παραμετρικής μεθόδου προσέγγισης έτσι ώστε να *παραχθεί μια πιο ομαλή ROC καμπύλη χρησιμοποιώντας τη μέθοδο των πυρήνων*. Βασιζόμενοι στους Zou et al [22] οι Faraggi, D. και Reiser, B. [30], επιλέγουν τον Gauss πυρήνα και υπολογίζουν την συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας (PDF)  $f(t) = F'(t)$  μέσω του παρακάτω τύπου:

$$\hat{f}(t) = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \frac{1}{h_x} \varphi\left(\frac{t - x_i}{h_x}\right) \quad (5)$$

όπου  $\varphi$  είναι η συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας της κανονικοποιημένης κανονικής κατανομής.

Όσον αφορά τώρα το  $h_x$ , αποτελεί την **παράμετρο λείανσης** και εκφράζει την τυπική απόκλιση σύμφωνα με την οποία εκτείνονται οι τιμές του πυρήνα γύρω από την τιμή  $x_i$ . Τα βήματα για την κατάλληλη επιλογή της αναλύονται παρακάτω.

Η συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας  $g(t) = G'(t)$  υπολογίζεται ανάλογα. Από την (5) προκύπτει με ολοκλήρωση

$$\hat{F}(t) = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \Phi \left( \frac{t - x_i}{h_x} \right)$$

Όπου  $\Phi$  είναι η τυπική κανονική αθροιστική κατανομή. Η  $\hat{G}$  υπολογίζεται ανάλογα.

Αντικαθιστώντας τώρα τις  $\hat{G}$  και  $\hat{F}$  στην (1) προκύπτει ένας εκτιμητής που εξασφαλίζει μια πιο λεία ROC καμπύλη. Εν τέλει, αποδεικνύεται από τον Lloyd CJ. [27] ότι η εκτίμηση του εμβαδού κάτω από την προσαρμοσμένη καμπύλη με τη μέθοδο των πυρήνων δίνεται από τον τύπο:

$$K = \frac{1}{nm} \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n \Phi \left( \frac{x_i - y_j}{\sqrt{(h_x^2 + h_y^2)}} \right)$$

Αξίζει να σημειωθεί εδώ ότι ο παραπάνω εκτιμητής τείνει στον μη-παραμετρικό όταν ο παρανομαστής τείνει στο μηδέν.

### 1.10.6 ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΜΕ ΕΚΘΕΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΚΑΙ ΜΟΝΤΕΛΟ PARETO

Για το εκθετικό μοντέλο ισχύει,  $\hat{\theta} = \frac{E}{E+1}$  όπου  $E$  η παράμετρος ασυμμετρίας της προσαρμοσμένης ROC καμπύλης.

Ενώ για το μοντέλο Pareto [31, 32] με παραμέτρους  $k_1, k_2, \theta_2$  είναι:

$$\hat{\theta}_p = \frac{k_1}{k_1 + k_2} F_1^2(k_2, 1; k_1 + k_2 + 1; 1 - \theta_2)$$

όπου  $F_1^2$  η υπεργεωμετρική συνάρτηση.

Σημειώνουμε εδώ ότι για όλα τα παραπάνω μοντέλα μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο τύπος της διακύμανσης που προαναφέραμε:

$$Var(\hat{\theta}) = \frac{\hat{\theta}(1-\hat{\theta}) + (m-1)(Q_1 - \hat{\theta}^2) + (n-1)(Q_2 - \hat{\theta}^2)}{mn} \quad (2)$$

Επιπλέον κάνοντας χρήση της ασυμπτωτικής κανονικότητας είναι δυνατόν να ελεγχθούν οι υποθέσεις που αφορούν το εμβαδόν κάτω από την ROC καμπύλη. Συγκεκριμένα για τον έλεγχο της σημαντικότητας ενός ιατρικού διαγνωστικού ελέγχου εξετάζεται η ισχύς της  $H_0 : \theta = 0.5$  έναντι της  $H_A : \theta \neq 0.5$ , για το λόγο ότι θεωρούμε ότι οι υγιείς έχουν μικρότερες μετρήσεις από τους ασθενείς [5].

### 1.11 ΛΕΙΑΝΣΗ ROC ΚΑΜΠΥΛΗΣ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΠΥΡΗΝΩΝ

-παραμετ  
ROC

ROC

[33, 34, 35]

Η ROC

$F_0, F_1$ .

Έχουμε ήδη προαναφέρει ότι για

$X_1, X_2, \dots, X_n$

:

$$\hat{F}(x) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \Phi\left(\frac{x - X_i}{h}\right)$$

όπου  $h$

,

:

$$E\left\{\hat{F}(x)\right\} = F(x) + \frac{1}{2}h^2\kappa_2F''(x) + O(h^3)$$

και

$$n \text{ var}\left\{\hat{F}(x)\right\} = 2a_0F(x) - F^2(x) - 2ha_1F'(x) + \frac{1}{2}h^2a_2F''(x)\{1 - 2F(x)\} + O(h^3)$$

Όπου  $\kappa_i$  -

$$\text{και } a_i = \int_{-\infty}^{+\infty} \Phi(x)\varphi(x)x^i dx$$

$$a_1 \cong 0.28. \quad \varphi \quad 0,$$

$$a_{2i} = \frac{1}{2}\kappa_{2i}, \text{ όπου } i \quad a_0 = \frac{1}{2}. \quad \text{ση } 0$$

$n^{-\frac{2}{3}}$   $h$   $n^{-\frac{1}{3}}$   $n^{-\frac{1}{2}}$ .  
 $F_0, F_1$   $\hat{F}_0,$   
 $\hat{F}_1$  της ROC  $h_0, h_1$   
 (Lloyd 1998) [27]:

$$\hat{ROC}(p) = 1 - \hat{F}_1(\hat{F}_0^{-1}(1-p))$$

$$ROC(1 - \hat{F}_0(p), 1 - \hat{F}_1(p))$$

για  $h_0, h_1 \rightarrow 0$  για το  $p$ . αν  $h_0, h_1 \rightarrow \infty$ ,  $\hat{ROC}(p) \rightarrow ROC(p) = p$  ενώ  
 ROC -παραμετρ

ση:

$$\frac{h_1}{h_0} \approx \left(\frac{n}{m}\right)^{\frac{1}{3}}$$

Οι πρώτοι όροι της διακύμανσης του εκτιμητή θα είναι:

$$\text{var}\left\{\hat{ROC}(p)\right\} = \frac{ROC(p)\{1-ROC(p)\}}{m} + \frac{p(1-p)ROC'(p)^2}{n} + O\left(\frac{h_1}{m}\right)$$

Ο όρος  $O\left(\frac{h_1}{m}\right)$  θα είναι αμελητέος αν  $m$  ικανά μεγάλο. Οι πρώτοι όροι της μεροληψίας θα είναι:

$$\text{bias}\left\{\hat{ROC}(p)\right\} = \frac{ROC''(p)}{2} \left\{h_0^2 f_0^2(c_p) + \frac{p(1-p)}{n}\right\} + \frac{1}{2}(h_0^2 - h_1^2) f_1'(c_p)$$

Lloyd (1998)

[27].  $ROC(p)$   
 $f_0(c_p), f_1(c_p)$

$p$   
(Davison, Hinkley 1997) [36]

bootstrap

η ROC

:

$$\hat{\theta}_\kappa = \frac{1}{mn} \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n \Phi \left( \frac{Y_i - X_j}{h} \right)$$

όπου  $h = \sqrt{h_0^2 + h_1^2}$ .

## 1.12 ΆΛΛΑ ΠΑΡΑΜΕΤΡΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗΣ ΛΕΙΑΣ ROC ΚΑΜΠΥΛΗΣ

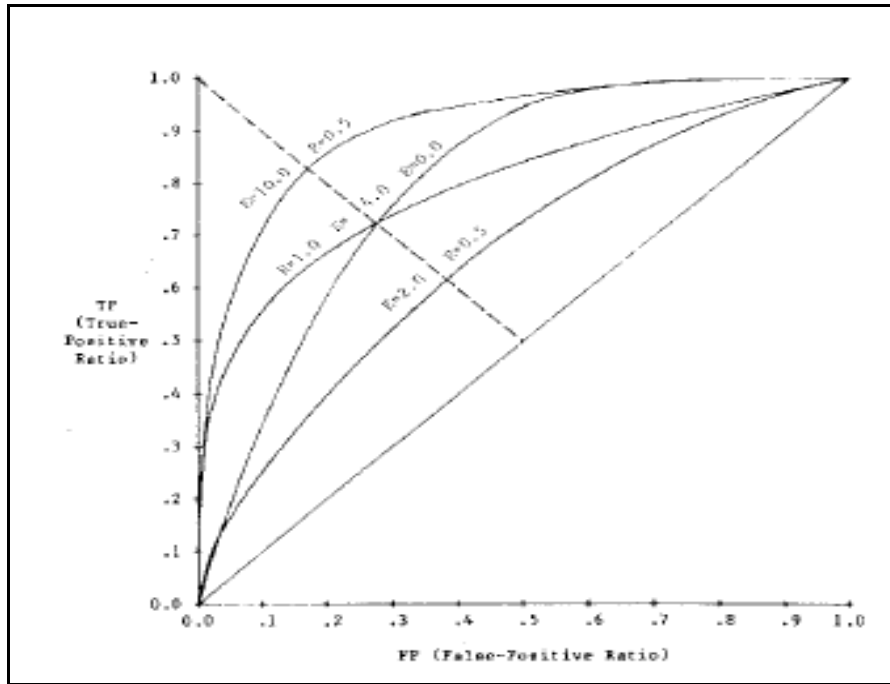
Το δικανονικό μοντέλο αν και είναι αυτό που χρησιμοποιείται συχνότερα στις εφαρμογές των ROC καμπύλων δεν έχει απλή κλειστή έκφραση που να περιγράφει την καμπύλη (δεδομένου ότι η παραμετρική της μορφή είναι  $TP=1-F_1(F_0^{-1}(1-FP))$ ), όταν οι  $F_0, F_1$  είναι κανονικές η έκφραση αυτή γίνεται περίπλοκη). Για το λόγο αυτό έχουν αναπτυχθεί μοντέλα που δίνουν απλή κλειστή έκφραση για την καμπύλη και έχει δείχθει με διαδικασίες Monte Carlo ότι προσαρμόζονται στα δεδομένα εξίσου ικανοποιητικά με το δικανονικό μοντέλο.

Το μοντέλο που εξετάζουμε προτάθηκε από τον England (1988) [37] και στηρίζεται στην παρατήρηση του Egan (1975) [38] ότι όταν οι κατανομές υγιών-ασθενών είναι εκθετικές με  $\mu_0 < \mu_1$  η ROC καμπύλη υπακούει σε μια εξίσωση της μορφής  $TP=FP^k$  (όπου  $k=\mu_0/\mu_1$ ), ενώ για  $\mu_0 > \mu_1$  ισχύει  $TP=1-(1-FP)^k$ . Συνδυάζοντας τις δύο προηγούμενες εξισώσεις το βέλτιστο μοντέλο-που προέκυψε πειραματικά-είναι το:

$$TP = R \cdot FP^{1/E} + (1 - R)(1 - (1 - FP)^E) \quad (6)$$

όπου  $R$  η παράμετρος που σχετίζεται με το σημείο τομής της ROC καμπύλης με την αρνητική διαγώνιο του μοναδιαίου τετραγώνου και  $E$  η παράμετρος που σχετίζεται με την ασυμμετρία (skewness) της ROC καμπύλης ως προς την αρνητική διαγώνιο του μοναδιαίου τετραγώνου. Στην εικόνα παρακάτω φαίνονται τα διάφορα σχήματα που παίρνει η ROC καμπύλη ανάλογα με τις τιμές των παραμέτρων  $E$  και  $R$ .





**Εικόνα 1.18:** Μεγαλύτερες τιμές για το E συνεπάγονται ROC καμπύλη με μεγάλο εμβαδόν κάτω απ' την καμπύλη, για  $R=0.5$  η καμπύλη είναι συμμετρική ως προς την αρνητική διαγώνιο.

Το λεγόμενο εκθετικό μοντέλο που μόλις είδαμε έχει την ιδιότητα ότι προσαρμόζεται απ' ευθείας στα σημεία (FP, TP) που έχουν υπολογιστεί, οπότε είναι ανεξάρτητο από το αν τα αρχικά δεδομένα είναι συνεχή ή διακριτά, ενώ για το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη με βάση αυτό το μοντέλο η έκφραση είναι πολύ απλή:

$$\hat{\theta}_E = \int_0^1 \left\{ R \cdot FP^{1/E} + (1-R)(1-(1-FP)^E) \right\} dFP = \frac{E}{E+1}$$

Το εκθετικό μοντέλο έχει επίσης την ιδιότητα ότι το βέλτιστο σημείο απόφασης πάνω στην ROC καμπύλη υπολογίζεται πολύ εύκολα με βάση τις σχέσεις:

$$\frac{dTP}{dFP} = \frac{R}{E} FP^{\frac{1}{E}-1} + (1-R)E(1-FP)^{E-1}$$

$$\frac{dTP}{dFP} = \frac{1-Prev}{Prev} \cdot \frac{B_{TN} - C_{FP}}{B_{TP} - C_{FN}}$$

Οι τελευταίες λύνονται ως προς FP και στη συνέχεια υπολογίζεται το TP που αντιστοιχεί.

Οι παράμετροι του μοντέλου (6) υπολογίζονται με αριθμητικές μεθόδους με βάση την αρχή ελαχίστων τετραγώνων (με τη χρήση επαναληπτικού αλγορίθμου) και σαν

αρχικές τιμές προτείνονται οι  $E = \frac{\hat{\theta}}{1-\hat{\theta}}$  και  $R=0.5$ , όπου  $\theta$  το εμβαδόν κάτω από την ROC καμπύλη υπολογισμένο με τον κανόνα του τραπεζίου [5].

## 1.13 ROC CONVEX HULL

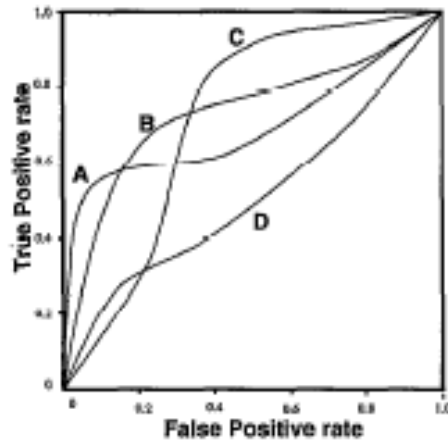
### 1.13.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Κατά την εξόρυξη δεδομένων με επαγωγικές μεθόδους, συχνά πειραματιζόμαστε με μια μεγάλη ποικιλία από αλγορίθμους μάθησης, χρησιμοποιώντας διαφορετικές αλγοριθμικές παραμέτρους και εκπαιδευτικές διαδικασίες καθώς και επιλέγοντας διαφορετικά κάθε φορά διαχωριστικά όρια. Τέτοιοι πειραματισμοί έχουν ως αποτέλεσμα τον υπολογισμό και την αξιολόγηση μεγάλου αριθμού εκτιμητών. Με σκοπό να συγκρίνουμε τους εκτιμητές είναι απαραίτητο να γνωρίζουμε τις συνθήκες κάτω από τις οποίες χρησιμοποιούνται. Είναι ανεπαρκές να λαμβάνεται υπόψιν μόνο η ακρίβεια γιατί τα σφάλματα από την κατανομή κλάσεων και την κακή ταξινόμηση είναι σπανίως ομοιόμορφα.

Οι θεωρητικές αρχές για την λήψη απόφασης μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνο όταν η κατανομή των κλάσεων και των σφαλμάτων είναι απολύτως γνωστά. Δυστυχώς όμως σε πραγματικά προβλήματα αυτό δεν μπορεί να επιτευχθεί με αποτέλεσμα τα παραπάνω να υπόκεινται σε αλλαγές. Για παράδειγμα, στη διαδικασία ανίχνευσης απάτης δε μπορούμε να αγνοήσουμε κανένα τύπο κατανομής ούτε να υποθέσουμε ότι τα χαρακτηριστικά της δεδομένης κατανομής είναι στατικά ή ακριβή. Είναι επιτακτική λοιπόν η ανάγκη εύρεσης μιας μεθόδου για τη διαχείριση και τη σύγκριση πολλαπλών ταξινομητών η οποία να προσαρμόζεται σε ανακριβή περιβάλλοντα που συνεχώς αλλάζουν.

Κάτω από αυτές τις συνθήκες εισάγεται η μέθοδος του ***ROC convex hull (ROC κυρτή θήκη)***, [39] η οποία συνδυάζει τεχνικές της ROC ανάλυσης, της ανάλυσης αποφάσεων και της υπολογιστικής γεωμετρίας. Η μέθοδος αποσυνδέει την απεικόνιση του ταξινομητή από κατανομές κλάσεων και σφαλμάτων και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να προσδιορίσει το υποσύνολο των μεθόδων που είναι βέλτιστες κάτω από διαφορετικές υποθέσεις.

Η μέθοδος του ROC convex hull είναι αποδοτική και έτσι εξασφαλίζει τη σύγκριση μεγάλου αριθμού ταξινομητών. Ελαχιστοποιεί το χρόνο διαχείρισης των δεδομένων καθώς προσδιορίζει ακριβώς ποιοί από τους ταξινομητές είναι βέλτιστοι. Είναι μια αυξητική μέθοδος καθώς ενσωματώνει εύκολα νέους και ποικίλους ταξινομητές. Παρακάτω δίνεται ένα ROC γράφημα από τεσσερις ταξινομητές.



Εικόνα 1.19: ROC γράφημα από τέσσερις ταξινομητές

### 1.13.2 ΚΑΤΑΣΚΕΥΗ ΤΟΥ ROC CONVEX HULL

Όπως προαναφέρθηκε η μέθοδος του ROC convex hull βασίζεται στο συνδυασμό της ανάλυσης αποφάσεων και της ROC ανάλυσης και τις υιοθετεί για τη σύγκριση ενός πλήθους γνωστών ταξινομητών. Η μέθοδος βασίζεται σε τρεις ύψιστης σημασίας αρχές:

1. Πρώτον, ο ROC χώρος χρησιμοποιείται για να ξεχωρίσει την απόδοση της ταξινόμησης από την πληροφορία της τάξης και την πληροφορία του κόστους κατανομής.
2. Δεύτερον, η πληροφορία για την λήψη απόφασης απεικονίζεται μέσω της ROC καμπύλης.
3. Τρίτον, χρησιμοποιούμε την κυρτή θήκη (convex hull) του ROC χώρου προκειμένου να προσδιοριστεί το υποσύνολο των βέλτιστων μεθόδων.

Ορίζονται πρωτίτερα κάποιες βασικές έννοιες οι οποίες θα χρειαστούν παρακάτω. Έστω λοιπόν  $c$  μια κλάση-ταξινομητή για την οποία ορίζονται τα εξής:

1. Το κόστος από το σφάλμα ενός ψευδώς θετικού αποτελέσματος και συμβολίζεται ως  $c(Y, n)$
2. Το κόστος από το σφάλμα ενός ψευδώς αρνητικού αποτελέσματος και συμβολίζεται ως  $c(N, p)$

Εάν ένας ταξινομητής παράγει πιθανότητες που προκύπτουν εκ των υστέρων, η ανάλυση αποφάσεων εξασφαλίζει ταξινομήσεις ευαίσθητες στο κόστος [40]. Έστω ένα γεγονός  $I$ , για την απόφαση να πραγματοποιηθεί θετική ταξινόμηση ισχύει η παρακάτω σχέση:

$$[1 - p(p|I)] \cdot c(Y, n) < p(p|I) \cdot c(N, p)$$

όπου  $p(p|I)$  η εκ των υστέρων πιθανότητα το γεγονός  $I$  να είναι θετικό.

Άσχετα από το είδος των ταξινομήσεων, το κανονικοποιημένο κόστος ενός τεστ μπορεί να εκτιμηθεί εμπειρικά ως εξής:

$$Cost = FP \cdot c(Y, n) + FN \cdot c(N, p)$$

Έστω λοιπόν  $p(p)$  η εκ των προταίρων πιθανότητα ενός θετικού παραδείγματος και  $p(n) = 1 - p(p)$  η πιθανότητα ενός αρνητικού αποτελέσματος. Το κόστος των ψευδώς θετικών και αληθώς αρνητικών σφαλμάτων δίνονται από τις  $c(Y, n)$  και  $c(N, p)$  αντίστοιχα.

Το αναμενόμενο κόστος της ταξινόμησης ενός ταξινομητή που αντιπροσωπεύεται από ένα σημείο  $(TP, FP)$  στο ROC χώρο δίνεται από:

$$p(p) \cdot (1 - TP) \cdot c(N, p) + p(n) \cdot FP \cdot c(Y, n)$$

Συνεπώς δύο σημεία  $(TP_1, FP_1)$  και  $(TP_2, FP_2)$  έχουν την ίδια αναπαράσταση όταν:

$$\frac{TP_2 - TP_1}{FP_2 - FP_1} = \frac{p(n) \cdot c(Y, n)}{p(p) \cdot c(N, p)}$$

Αυτή η εξίσωση ορίζει την κλίση μιας ισόμορφης καμπύλης. Όλοι οι ταξινομητές που αντιστοιχούν σε σημεία πάνω σε αυτήν την καμπύλη έχουν το ίδιο αναμενόμενο κόστος. Κάθε σύνολο από κατανομές κλάσεων και κόστους ορίζει μια οικογένεια από ισομορφικές καμπύλες. Οι καμπύλες που βρίσκονται πιο βόρεια-έχουν μεγαλύτερο TP δείκτη-είναι καλύτερες καθώς αντιστοιχούν σε ταξινομητές με χαμηλότερο αναμενόμενο κόστος.

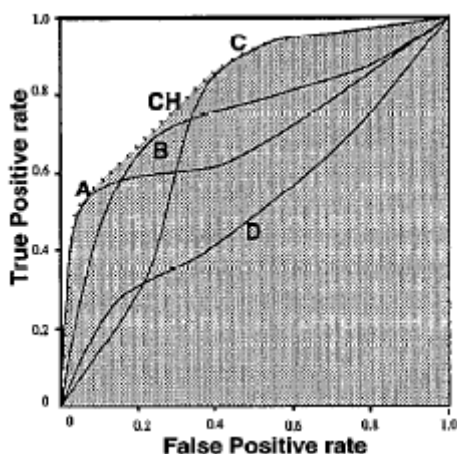
Κάθε πιθανό σύνολο κατανομών ορίζει μια οικογένεια από ισομορφικές καμπύλες και για μια δεδομένη οικογένεια οι βέλτιστες μέθοδοι είναι αυτές που βασίζονται στην πιο βορειοδυτική ισομορφική καμπύλη [41]. Έτσι, ένας ταξινομητής είναι πιθανά βέλτιστος όταν και μόνο όταν βρίσκεται στο βορειοδυτικό σύνορο (πάνω από την ευθεία  $y = x$ ) της κυρτής θήκης. Επιπλέον μπορεί κανείς να διαπιστώσει ότι όταν κάποιο σημείο βρίσκεται στην κυρτή θήκη τότε υπάρχει μια καμπύλη που διέρχεται από αυτό το σημείο τέτοια ώστε καμία άλλη καμπύλη με την ίδια κλίση που διέρχεται από οποιοδήποτε σημείο δεν έχει μεγαλύτερο TP-δείκτη, και έτσι ο ταξινομητής που αντιπροσωπεύεται από αυτό το σημείο είναι βέλτιστος κάτω από οποιοδήποτε υποθέσεις κατανομής σε αντιστοιχία με την κλίση. Σε περίπτωση που το σημείο δε βρίσκεται πάνω στη κυρτή θήκη τότε για κάθε οικογένεια από ισομορφικές καμπύλες

υπάρχει ένα άλλο σημείο πάνω σε μία από αυτές με την ίδια κλίση αλλά μεγαλύτερο TP-δείκτη. Έτσι ο ταξινομητής δε μπορεί να χαρακτηριστεί ως βέλτιστος.

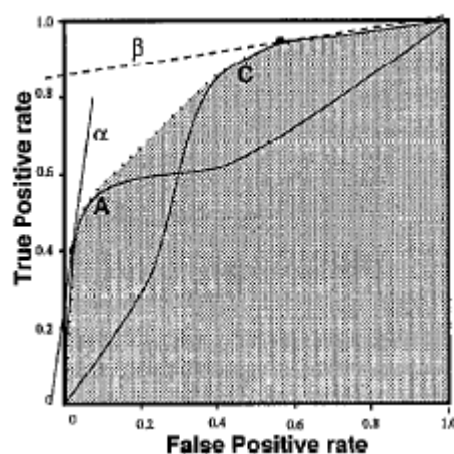
Καλούμε την κυρτή θήκη του συνόλου των σημείων του ROC χώρου ως ROC convex hull του αντίστοιχου συνόλου των ταξινομητών. Στο παρακάτω σχήμα απεικονίζονται οι καμπύλες με το ROC convex hull (σκιαγραφημένο τμήμα). Προφανώς ο D ταξινομητής δεν είναι βέλτιστος. Παρομοίως ο B δε θα μπορούσε να είναι βέλτιστος καθώς κανένα από τα σημεία που αντιστοιχούν στην ROC καμπύλη του δεν ανήκουν στην κυρτή θήκη.

Επίσης δε λαμβάνουμε υπόψιν μας τους A και C καθώς δεν βρίσκονται επί της θήκης. Θεωρούμε για αυτούς τους δύο ταξινομητές δύο πιθανά σενάρια κατανομών (A και B). Σε κάθενα από αυτά, τα αρνητικά παραδείγματα ξεπερνούν τα θετικά με αναλογία 10:1. Όσον αφορά το σενάριο A τα ψευδώς θετικά και τα ψευδώς αρνητικά σφάλματα έχουν το ίδιο κόστος. Τώρα όσον αφορά το σενάριο B ένα ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα έχει εκατό φορές μεγαλύτερο κόστος από ένα ψευδώς θετικό (για παράδειγμα ένα χαμένο ψευδές δεδομένο είναι πολύ χειρότερο από ένα ψεύτικο σήμα κινδύνου).

Κάθε ένα από τα σενάρια ορίζει μια οικογένεια από ισόμορφες καμπύλες. Οι καμπύλες που αντιστοιχούν στο σενάριο A έχουν κλίση 10 ενώ εκείνες που ανήκουν στο B έχουν κλίση 1/10. Το παρακάτω σχήμα δείχνει την κυρτή θήκη και τις α και β καμπύλες. Η καμπύλη α είναι η καλύτερη καμπύλη με κλίση 10 που τέμνει την κυρτή θήκη ενώ αντίστοιχα η καμπύλη β είναι ή καλύτερη καμπύλη με κλίση 1/10 που τέμνει την κυρτή θήκη. Κάθεμιά από αυτές τις καμπύλες πιστοποιεί τον καλύτερο ταξινομητή δεδομένης της κατανομής.



Εικόνα 1.20: Η ROC κυρτή θήκη αναδεικνύει τους πιθανά βέλτιστους ταξινομητές



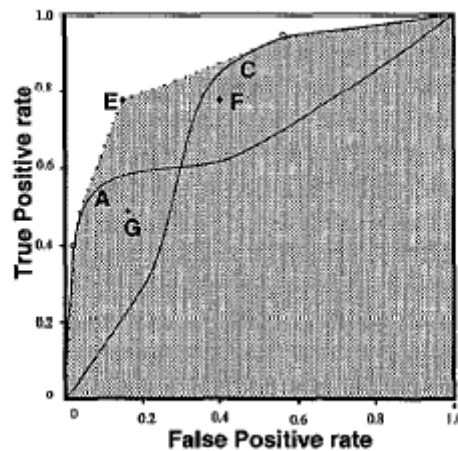
Εικόνα 1.21: Οι ευθείες α και β προσδιορίζουν τους βέλτιστους ταξινομητές υπό διαφορετικές συνθήκες

Γεννάται λοιπόν το ερώτημα πώς παράγεται αυτή η μέθοδος σύγκρισης ταξινομητών. Τα βήματα που ακολουθούνται είναι τα παρακάτω:

1. Για κάθε ταξινομητή κάνουμε τη γραφική παράσταση των TP και FP επιλέγοντας κατάλληλο διαχωριστικό όριο.
2. Βρίσκουμε την κυρτή θήκη του συνόλου των σημείων που αντιστοιχούν στους ταξινομητές που μας ενδιαφέρουν. Για  $n$  ταξινομητές αυτό μπορεί να γίνει σε χρονικό διάστημα ίσο με  $O(n \log(n))$  μέσω του QuickHull αλγόριθμου [41].
3. Για κάθε κατανομή που μας ενδιαφέρει βρίσκουμε την κλίση των αντίστοιχων ισομορφικών καμπυλών.
4. Για κάθε σύνολο κατανομών ο βέλτιστος ταξινομητής θα είναι το σημείο της κυρτής θήκης που τέμνει την ισομορφική καμπύλη με το μεγαλύτερο TP. Οι διακυμάνσεις των κλίσεων προσδιορίζουν τα hull τμήματα.

### 1.13.3 ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ROC CONVEX HULL

Η μέθοδος του *ROC convex hull* εφαρμόζεται και σε δίτιμους αλλά και σε συνεχείς ταξινομητές. Οι δίτιμοι ταξινομητές αναπαριστώνται από χωριστά σημεία στο ROC χώρο. Οι συνεχείς ταξινομητές παράγουν αριθμητικά αποτελέσματα στα οποία εφαρμόζεται ένα διαχωριστικό όριο και έτσι παράγεται μια σειρά απο ζεύγη τιμών ( $FP, TP$ ) τα οποία συνθέτουν την ROC καμπύλη. Κάθε σημείο είτε συνεισφέρει είτε όχι στη ROC κυρτή θήκη. Στην Εικόνα 1.22 απεικονίζονται οι δίτιμοι εκτιμητές E, F και G. Ο E μπορεί να είναι βέλτιστος κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες καθώς ξεπερνάει την κυρτή θήκη ενώ οι F και G δε μπορούν να είναι καθώς δεν την ξεπερνούν.



Εικόνα 1.22: Ο ταξινομητής E μπορεί να είναι βέλτιστος επειδή βρίσκεται πάνω από την κυρτή θήκη σε αντίθεση με τους F και G

Νέοι ταξινομητές μπορεί να προστεθούν στην ανάλυση όπως απεικονίζεται παραπάνω. Κάθε νέος ταξινομητής είτε υπερέχει της κυρτής θήκης είτε όχι. Στην πρώτη περίπτωση η θήκη πρέπει να ξαναυπολογιστεί λαμβάνοντας υπόψη τον νέο εκτιμητή ενώ στη δεύτερη ο νέος εκτιμητής μπορεί να αγνοηθεί.

Συμπερασματικά, η μέθοδος του *ROC convex hull* -όταν τίθεται ζήτημα σύγκρισης κάτω από νέα κατανομή- απαιτεί μόνο τον υπολογισμό των κλίσεων των αντιστοίχων ισομορφικών καμπύλων και την τομή αυτών με τη θήκη, όπως φαίνεται στην Εικόνα 1.21.

Επιπλέον η συγκεκριμένη μέθοδος εξασφαλίζει ακρίβεια οποιουδήποτε βαθμού στον καθορισμό των κατανομών κλάσεων και κόστους. Ακόμα και στην περίπτωση που τίποτα δεν είναι γνωστό για μια κατανομή η μέθοδος του *ROC convex hull* εξασφαλίζει τους βέλτιστους ταξινομητές κάτω από οποιεσδήποτε συνθήκες. Η Εικόνα 1.20 δείχνει ότι δεδομένων των ταξινομητών A, B, C και D στην Εικόνα 1.19 μόνο τα A και C μπορούν να θεωρηθούν βέλτιστοι. Επιπρόσθετα παρατηρείται ότι ταξινομητής A είναι βέλτιστος με δεδομένο το σενάριο A και ο C υπό το σενάριο B.

### 1.14 Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΛΟΓΙΣΤΙΚΗΣ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ROC ΚΑΜΠΥΛΗΣ

τα μοντέλα της ROC  
 $X_1, \dots, X_k$   
 $Y$  [42].

$$E(Y|X) = \pi(x) = \frac{e^{\beta'X}}{1 + e^{\beta'X}}$$

όπου  $\beta' = [\beta_0, \dots, \beta_k]$  το διάνυσμα συντελεστών,  $X' = [1 \ X_1 \ \dots \ X_k]$  και  $0 \leq E(Y|X) \leq 1$ .

διανύσματος των συντελεστών (που υπολογίζεται με τη μέθοδο μέγιστης πιθανοφάνειας) η  $\pi(x)$  αντιπροσωπεύει την πιθανότητα εμφάνισης του γεγονότος που εκφράζει η εξαρτημένη μεταβλητή  $Y$ .

ανάγεται

$$X_1, \dots, X_k$$

Πιο συγκεκριμένα, στον τομέα της Βιοστατιστικής σε πολλά προβλήματα

$p$   
 $p$   
 $p$

ROC

ROC

ROC



Έστω  $X_1, X_2, \dots, X_n$  και  $Y_1, Y_2, \dots, Y_m$  οι ανεξάρτητες μεταξύ τους μετρήσεις των υγιών και των ασθενών αντίστοιχα οι οποίες ακολουθούν τις συνεχείς συναρτήσεις κατανομών  $F$  και  $G$ . Η ROC καμπύλη δίνεται από τη σχέση:

$$R(s) = 1 - F[G^{-1}(1-s)] \quad \text{για } s \in [0,1]$$

Το εμβαδόν κάτω από την ROC καμπύλη ορίζεται ως εξής:

$$A = \int_0^1 R(s) ds = P(Y_i > X_i)$$

Τώρα όσον αφορά τον υπολογισμό του  $R(s)$  εισάγεται μια εναλλακτική ημιπαραμετρική προσέγγισή του. Έτσι αντί να προχωρήσουμε απευθείας στη μοντελοποίηση των συναρτήσεων κατανομών  $F, G$  για τα αποτελέσματα του τεστ, δεδομένης της κατάστασης υγείας του ασθενή, προχωράμε στη μοντελοποίηση της πιθανότητας εμφάνισης ασθένειας για ένα συγκεκριμένο αποτέλεσμα. Αν και τα μοντέλα της λογιστικής παλινδρόμησης χρησιμοποιούνται συνήθως για τέτοιου είδους μοντελοποιήσεις, ωστόσο η σχέση τους με τις ROC καμπύλες δεν είναι ξεκάθαρη.

Παρακάτω αναλύεται μια μέθοδος που γεφυρώνει το χάσμα μεταξύ παραμετρικών και μη παραμετρικών προσεγγίσεων του υπολογισμού της ROC καμπύλης.

Θεωρούμε λοιπόν  $D=1$  ή  $D=0$  τις καταστάσεις του ασθενούς ή υγιούς αντίστοιχα. Για ένα συγκεκριμένο αποτέλεσμα του τεστ όπου  $X=x$ , το μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης είναι το:

$$P(D=1 / X=x) = \frac{\exp\{a^* + \beta^T r(x)\}}{1 + \exp\{a^* + \beta^T r(x)\}} \quad (7)$$

όπου  $a$  μία βαθμιδωτή παράμετρος,  $\beta$  ένα  $p \times 1$  διάνυσμα παράμετρος και  $r(x)$  μια  $p \times 1$  ομαλή διανυσματική συνάρτηση του  $x$ . Τότε  $F(x) = P(X \leq x / D=1)$  και  $G(x) = P(X \leq x / D=0)$ . Αν  $f(x), g(x)$  οι αντίστοιχες συναρτήσεις πυκνότητας πιθανότητας, ισχύει ότι:

$$\frac{f(x)}{g(x)} = \exp\{a + \beta^T r(x)\}$$

όπου  $a^* = a + \log\{[1 - P(D=1)] / P(D=1)\}$

Αν  $F \sim N(\mu_1, \sigma_1^2)$ ,  $G \sim N(\mu_2, \sigma_2^2)$ , το μοντέλο (7) ικανοποιείται για  $r(x) = x$ . Η αθροιστική κατανομή του τεστ για τον υγιή και τον ασθενή πληθυσμό, δίνεται αντίστοιχα από τις σχέσεις:

$$P(X < x) / D = 0) = \frac{e^x}{1 + e^x} \quad \text{και}$$

$$P(X < x) / D = 1) = \frac{e^{-a+\beta x}}{1 + e^{-a+\beta x}} \quad (8).$$

$$\text{Επιπλέον: } \mu_2 - \mu_1 = \frac{a}{\beta} \quad \text{και} \quad \frac{\sigma_2^2}{\sigma_1^2} = \frac{1}{\beta}.$$

Αν  $\lambda$  το Διαχωριστικό Όριο του τεστ, τότε σύμφωνα με το μοντέλο (8) η πιθανότητα ενός Ψευδώς Θετικού αποτελέσματος είναι  $1 - \frac{e^\lambda}{1 + e^\lambda}$ , δηλαδή  $\text{logit}(FPR) = -\lambda$ .

Όμοια έχουμε ότι  $\text{logit}(TPR) = a - \beta\lambda$ .

Αναφέρουμε εδώ ότι **logit** είναι εντολή στο περιβάλλον του STATA που εκτελεί λογιστική παλινδρόμηση.

Προχωρώντας σε περαιτέρω ανάλυση της παραπάνω μεθόδου καταλήγουμε στο ακόλουθο ημιπαραμετρικό μοντέλο (δύο δειγμάτων) στα οποίο οι δύο άγνωστες συναρτήσεις πυκνότητας  $f$  και  $g$  συνδέονται μεταξύ τους εκθετικά ως εξής:

- $X_1, \dots, X_{n_0}$  είναι ανεξάρτητες με συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας  $g(x)$  και
- $Y_1, \dots, Y_{n_1}$  είναι ανεξάρτητες με συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας:

$$f(x) = \exp\{a + \beta^T r(x)\} g(x) \quad (9)$$

Όπως έχουμε προαναφέρει το παραπάνω μοντέλο ικανοποιείται για  $r(x) = x$  εάν οι  $F$  και  $G$  ακολουθούν κανονικές κατανομές με την ίδια τυπική απόκλιση αλλά διαφορετικούς μέσους. Στην περίπτωση όμως που οι αποκλίσεις διαφέρουν, τότε είναι απαραίτητος ένας τετραγωνικός όρος έτσι ώστε το μοντέλο να ικανοποιείται για  $r(x) = (x, x^2)^T$ . Αξίζει να σημειωθεί εδώ ότι για τον υπολογισμό του  $R(s)$  υπό το μοντέλο (9), η  $G$  μοντελοποιείται μη παραμετρικά ενώ η  $F$  ημιπαραμετρικά. Συμπερασματικά αναμένουμε, ότι για τον υπολογισμό της ROC καμπύλης, η προσέγγιση με το μοντέλο λογιστικής παλινδρόμηση θα είναι πολύ πιο δυναμική από την προσέγγιση που χρησιμοποιεί κανονική κατανομή. Επιπλέον η παραπάνω προσέγγιση θα είναι πιο επαρκής από μια πλήρως μη παραμετρική προσέγγιση.

Οι Green και Swets [43] επισήμαναν ότι η κλίση της ROC καμπύλης είναι η συνάρτηση του λόγου πιθανοφάνειας. Οι Eguchi-Copas (2002) [44] και οι McIntosh-

Pepe (2002) [45] παρουσίασαν αυτή την ιδιότητα υπό το μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης. Παραγωγίζοντας το  $R(s)$  ως προς  $s$  υπό το μοντέλο (9) παίρνουμε:

$$R'(s) = \frac{dR(s)}{ds} = \frac{f\{G^{-1}(1-s)\}}{g\{G^{-1}(1-s)\}} = \exp[a + \beta^T r\{G^{-1}(1-s)\}]$$

έτσι ώστε

$$R(s) = \int_0^s R'(t)dt = \int_0^s \exp[a + \beta^T r\{G^{-1}(1-t)\}]dt \equiv \psi(\alpha, \beta, G)$$

Συμπερασματικά κάτω από αυτές τις συνθήκες η κλίση της ROC καμπύλης είναι η ημιπαραμετρική συνάρτηση του λόγου πιθανοφάνειας ή εκθετική ημιπαραμετρική κλίση  $\exp[a + \beta^T r\{G^{-1}(1-s)\}]$ . Επιπλέον μέσω του παραπάνω μοντέλου εκφράζουμε την ROC καμπύλη ως συνάρτηση των  $\alpha$  και  $\beta$  και της συνάρτησης κατανομής  $G$  που είναι ήδη γνωστά. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με το κλασικό διωνυμικό μοντέλο και το γενικευμένο γραμμικό μοντέλο το οποίο βασίζεται στο ROC μοντέλο παλινδρόμησης της Pepe [46, 47, 48] στο οποίο η ROC καμπύλη μοντελοποιείται παραμετρικά με κάποια συνδετική συνάρτηση γνωστή και ως βασική συνάρτηση. Χαρακτηριστική ιδιότητα της ROC καμπύλης είναι η ασταθειά που την χαρακτηρίζει κάτω από γνησίως αύξουσες μετασχηματισμένες μεταβλητές διάγνωσης. Παρόλο που το μοντέλο (9) υστερεί αυτής της ιδιότητας, ωστόσο είναι ημιασταθές υπό την έννοια ότι τα δυο μετασχηματισμένα δείγματα:  $m(X_1), \dots, m(X_{n0})$  και  $m(Y_1), \dots, m(Y_{n1})$ , χρησιμοποιώντας μια γνησίως αύξουσα συνάρτηση  $m(\cdot)$  έχουν λόγο πυκνότητας (density ratio)  $\exp[a + \beta^T r\{m^{-1}(x)\}]$  όπου  $m^{-1}(\cdot)$  η αντίστροφη συνάρτηση της  $m(\cdot)$ .

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ (MDS)

#### 2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ασθενείς τους οποίους μελετήσαμε έπασχαν από το σύνδρομο των MDS. Τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα αποτελούν ετερογενή ομάδα κλωνικών νοσημάτων (διαταραχών του μυελού των οστών) που προέρχονται από το πολυδύναμο αιμοποιητικό κύτταρο. Χαρακτηρίζονται από ανεπάρκεια αιμοποίησης που οδηγεί σε ποσοτικές και ποιοτικές διαταραχές μιας ή περισσότερων αιμοποιητικών σειρών ενώ παρουσιάζουν κίνδυνο εκτροπής προς οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία (Acute Myeloid Leukemia, AML)

Πιο αναλυτικά αναφέρουμε παρακάτω χαρακτηριστικά γνωρίσματα των MDS:

- Η ανεπάρκεια του μυελού των οστών (ο μυελός των οστών δεν παράγει επαρκή αριθμό υγιών αιμοσφαιρίων)
- Η κυτταροπενία (ο χαμηλός αριθμός κυττάρων) η οποία και ευθύνεται για ορισμένα από τα συμπτώματα που εμφανίζουν οι πάσχοντες από MDS, όπως οι συχνές λοιμώξεις, η αναιμία (χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων, η λευκοπενία-ουδετεροπενία (χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων και μάλιστα ουδετερόφυλλων κοκκιοκυττάρων), η θρομβοπενία (χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων), η αυτόματη αιμορραγία ή η εύκολη δημιουργία εκχυμώσεων
- Ένα ποσοστό περίπου 30% εξέλιξης σε οξεία μυελογενή λευχαιμία (OML)

Ο όρος σύνδρομο είναι ενδεικτικός της ευρείας κλινικής ποικιλομορφίας της πάθησης, που περιλαμβάνει ασθενείς με μέτρια αναιμία, με βαριά παγκυτταροπενία, με εικόνα απλαστικού συνδρόμου μέχρι αυτήν της οξείας λευχαιμίας [49].

Τα νοσήματα αυτά μολονότι έχουν αρκετούς κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς, εμφανίζουν σημαντική κλινική και αιματολογική ετερογένεια, η οποία εκδηλώνεται με ποικίλους συνδυασμούς κυτταροπενιών στο αίμα, ποικίλου βαθμού ανάγκες υποστήριξης παραγώγων αίματος και ποικίλο ποσοστό εξέλιξης σε περισσότερο επιθετικό κλινικό σύνδρομο ή AML. Η ετερογένεια αυτή πιθανώς είναι αποτέλεσμα του διαφορετικού βαθμού συμμετοχής κάθε παθογενετικού μηχανισμού στην ανάπτυξη του συνδρόμου, του διαφορετικού τρόπου «αντίδρασης» του ανοσοποιητικού συστήματος στην εμφάνιση και ανάπτυξη ενός νεοπλασματικού νοσήματος και του διαφορετικού λοιπού ανοσολογικού υποστρώματος κάθε ασθενούς [50].

MDS εμφανίζουν, κυρίως, άτομα ηλικίας των 60-90 ετών [51]. Το ποσοστό εμφάνισης είναι 3,6-12,6 ανά 100000 πληθυσμό ενώ ανεβαίνει σε > 20 ανά 100000 σε ηλικίες από 70 ετών και άνω [52]. Ωστόσο όμως μπορεί να εμφανιστούν και σε νεότερους ασθενείς ακόμα και σε παιδιά με συχνότητα 1,8 παιδιά ανά εκατομμύριο /χρόνο. Μελέτες αναφέρουν ότι οι άντρες παρουσιάζουν ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης MDS σε σύγκριση με τις γυναίκες. Τα MDS διαχωρίζονται με βάση: α) την αιτιοπαθογένειά τους σε ιδιοπαθή ή πρωτοπαθή-de novo MDS (σε ποσοστό 80-90% του συνόλου των MDS) και δευτεροπαθή-secondary (t-MDS, λόγω επίδρασης μεταλλαξιόγону παράγοντα, ποσοστό 10-20%), β) τα μορφολογικά χαρακτηριστικά του μυελού των οστών (Bone Marrow, BM) και του περιφερικού αίματος (Peripheral Blood, PB) καθώς και γ) τα κυτταρογενετικά ευρήματα. Σε σπάνιες περιπτώσεις η εμφάνισή τους συνδέεται με προϋπάρχουσα αιματολογική νόσο όπως απλαστική αναιμία ή παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία [51, 53, 54].

Τα πρωτοπαθή MDS εμφανίζονται κυρίως σε ηλικιωμένα άτομα και η παθογένειά τους πιθανολογείται ότι βασίζεται στην αθροιστική έκθεση τοξικών ουσιών του περιβάλλοντος, στις γενετικές διαφορές ως προς την ευαισθησία και το μεταβολισμό έναντι λευχαιμογόνων παραγόντων [49, 52].

Τα δευτεροπαθή MDS ορίζονται ως οι μορφές των αιματολογικών διαταραχών, που εκδηλώνονται μετά από χημειοθεραπεία ή θεραπεία με ακτινοβολία σε άτομα που πάσχουν από κάποιας μορφής καρκίνο [55].

## **2.2 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ**

### **2.2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Η ανάγκη της ταξινόμησης και της κατηγοριοποίησης στην επιστήμη έγινε αντιληπτή από την αρχαιότητα ακόμη, διασωζόμενη με την περίφημη φράση *«αρχή παιδείσεως η των ονομάτων επίσκεψις»*, που αποδίδεται στον κυνικό φιλόσοφο Αντισθένη (Αθήνα, 444-366 π.Χ.), καθώς όμως τα συστήματα ταξινόμησης αποτελούν ουσιαστικά τεχνητές δομές, που προσπαθούν να απλουστεύσουν πολύπλοκες και συχνά όχι πλήρως κατανοητές φυσικές οντότητες, παρουσιάζουν αναπόφευκτα σημαντικές ατέλειες [56].

Όσον αφορά την Αιματολογία, χαρακτηριστικό παράδειγμα, που αναπαριστά τις εγγενείς αδυναμίες των ταξινομήσεων, αποτελεί η κατηγοριοποίηση των Μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων (MDS). Αν και έχουν περάσει περισσότερα από 30 χρόνια από την πρώτη προσπάθεια ταξινόμησης των MDS, τόσο η βιολογία όσο και η κλινική συμπεριφορά αυτής της ετερογενούς νόσου της αιμοποίησης εξακολουθεί να προβληματίζει κλινικούς γιατρούς και ερευνητές. Τα διάφορα διαγνωστικά και προγνωστικά συστήματα που έχουν προταθεί έως σήμερα βοηθούν στην αδρή

διαστρωμάτωση των ασθενών σε κλινικές μελέτες προκειμένου να ελεγχθεί η αποτελεσματικότητα των διαθέσιμων θεραπειών, αλλά είναι λιγότερο χρήσιμα για τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων σε ατομικό επίπεδο και δεν αξιοποιούν βιολογικές πληροφορίες, που πιθανώς αντικατοπτρίζουν επακριβέστερα την παθοφυσιολογία και συνεπώς την κλινική συμπεριφορά των MDS.

Η ανάπτυξη νέων θεραπευτικών σκευασμάτων, που τροποποιούν σημαντικά τη φυσική πορεία των MDS, όπως π.χ. η αζακυτιδίνη και η λεναλιδομίδη, κάνει ακόμη πιο επιτακτική την ανάγκη νέων συστημάτων που να προβλέπουν όχι μόνο την ολική επιβίωση και το χρόνο εξέλιξης σε λευχαιμία, αλλά και την απάντηση στη θεραπεία. Επίσης, η χρόνια πορεία των MDS, καθιστά απαραίτητη μια «δυναμική» ταξινόμηση που δε βασίζεται σε στατιστικές παραμέτρους της αρχικής διάγνωσης, αλλά θα ανιχνεύει και θα ενσωματώνει έγκαιρα τις υποκλινικές μεταβολές στους ασθενείς με MDS [56].

### **2.2.2 FAB ΚΑΙ WHO ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΕΙΣ**

Δύο είναι οι βασικές ταξινομήσεις των MDS: η κατά *FAB* (French American British Cooperative group), και η κατά *WHO* (World Health Organization).

Η πρώτη *FAB* (French-American-British Cooperative Group) ταξινόμηση το 1976 διέκρινε δύο αδρές ‘‘δυσμυελοποιητικές’’ μορφές του συνδρόμου, ενώ το 1982 η αναθεώρησή της από την ίδια ομάδα κατέληξε σε 5 υποκατηγορίες των MDS (Πίνακας 2.1) [56].

Οι 5 υποομάδες της *FAB* ταξινόμησης είναι: 1) Ανθεκτική αναιμία (RA- refractory anemia), 2) Ανθεκτική αναιμία με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες (RARS- refractory anemia with ringed sideroblasts), 3) Ανθεκτική αναιμία με μεγάλο αριθμό βλαστών (RAEB- refractory anemia with excess blasts), 4) Ανθεκτική αναιμία με μεγάλο αριθμό βλαστών σε εκτροπή (RAEB-t- refractory anemia with excess blasts in transformation) και 5) Χρόνια Μυελομονοκυτταρική Λευχαιμία (CMML- chronic myelomonocytic leukemia) [56, 57-60].

Αν και αποκλειστικά βασισμένη σε μορφολογικά κριτήρια, συγκεκριμένα: α) στο εκατοστιαίο ποσοστό των βλαστικών κυττάρων του περιφερικού αίματος και του μυελού των οστών, β) στην παρουσία των δακτυλιοειδών σιδηροβλαστών του μυελού και γ) τον αριθμό των μονοκυττάρων του περιφερικού αίματος, χωρίς να χρησιμοποιεί κυτταρογενετικά, μοριακά και άλλα εργαστηριακά δεδομένα, η *FAB* ταξινόμηση παρέμεινε ως κοινή γλώσσα συνεννόησης των κλινικών γιατρών και ερευνητών για δύο δεκαετίες [56, 57-58].

Πίνακας 2.1: FAB ταξινόμηση (1982) [56]

Υπότυπος	Βλάστες BM (%)	Βλάστες PB (%)	Δακτυλιοειδείς Σιδηροβλάστες (%)	Μονοκύτταρα PB ( $\times 10^9/L$ )	Ρυθμός εξέλιξης προς λευχαιμία (%)	Μέσος βαθμός επιβίωσης (ΜΟ)
<b>RA</b>	<5	<1	<15	<1	12	32
<b>RARS</b>	<5	<1	>15	<1	8	42
<b>RAEB</b>	5-20	<5	+/-	<1	44	12
<b>RAEB-t</b>	21-29	<30	+/-	<1	66	5
<b>CMML</b>	0-20	<5	+/-	>1	14	20
<b>MDS/AML</b>	$\geq 30$	$\geq 30$	+/-			

MDS/AML εκτροπή του MDS σε AML, BM= μυελός οστών, PB= περιφερικό αίμα, FAB= Γάλλο-Αμερικανό-Αγγλική ομάδα, RA= Ανθεκτική αναιμία, RARS= Ανθεκτική αναιμία με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες, RAEB= Ανθεκτική αναιμία με μεγάλο αριθμό βλαστών, RAEB-t= Ανθεκτική αναιμία με μεγάλο αριθμό βλαστών σε εκτροπή, CMML= Χρόνια Μυελομονοκυτταρική Λευχαιμία

Ωστόσο, η ραγδαία πρόοδος της μοριακής βιολογίας, η διαρκώς αυξανόμενη καταγραφή και παρακολούθηση μεγάλων αριθμών ασθενών και η σαφής συσχέτιση της έλλειψης του 5q με το ομώνυμο σύνδρομο, οδήγησαν στην δημιουργία της WHO ταξινόμησης, η οποία πρόσφατα αναθεωρήθηκε. (Πίνακας 2.3- WHO ταξινόμηση, 2008) [56, 57-60].

Το 1999 [56, 57-60] μια ομάδα επιστημόνων αποτελούμενη από περισσότερους από 100 αιματολόγους και παθολογοανατόμους, υπό την αιγίδα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, WHO (World Health Organization), πρότεινε μια αναθεωρημένη ταξινόμηση των αιματολογικών νοσημάτων και ειδικότερα των MDS. Το 2001 δημοσιεύτηκε η τελική μορφή ταξινόμησης, η οποία ενσωματώθηκε στην 10<sup>η</sup> έκδοση της Διεθνούς Ταξινόμησης των Νοσημάτων (International Classification of Diseases, ICD- 10) της WHO (Πίνακας 2.2- WHO ταξινόμηση 2001).

Η ταξινόμηση των MDS κατά WHO, το 2001 [57, 59] : α) κατήργησε την ομάδα RAEB-t της FAB ταξινόμησης, και χαμηλώνει έτσι το επίπεδο των βλαστών για τη διάγνωση της AML από 30% σε 20%, β) κατέταξε την μυελοϋπερπλαστική μορφή της CMML στην ομάδα των μυελοδυσπλαστικών/ μυελοϋπερπλαστικών νοσημάτων, γ) διαίρεσε την ομάδα RAEB στις υποομάδες RAEB-1 και RAEB-2, ανάλογα με τον

αριθμό των βλαστικών κυττάρων του μυελού και του περιφερικού αίματος, δ) στις υποομάδες RA και RARS κατέταξε ασθενείς με δυσπλασία αποκλειστικά της ερυθράς σειράς, ε) εισήγαγε τη νέα κατηγορία-Ανθεκτική κυτταροπενία με δυσπλασία πολλών κυτταρικών σειρών με (RCMD-RS) ή χωρίς (RCMD) δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες, στ) το σύνδρομο 5q- ταξινομήθηκε ως ξεχωριστή κατηγορία ως αποτέλεσμα της μοναδικής κυτταρογενετικής ανωμαλίας-έλλειψη στο 5q και της καλύτερης πρόγνωσης και τέλος, ζ) πρόσθεσε την κατηγορία των Αταξινόμητων MDS.

Επισημαίνεται ότι με βάση την ταξινόμηση κατά WHO η κάθε υποκατηγορία MDS είναι ετερογενής εκτός, πιθανά, από την κατηγορία του συνδρόμου 5q- [60].

Όπως όμως και η FAB έτσι και η WHO ταξινόμηση δε χρησιμοποιεί βιολογικές πληροφορίες, η προγνωστική της αξία παραμένει μικρή, ενώ η διάκριση των διάφορων οντοτήτων συνεχίζει να βασίζεται σε αυθαίρετα μορφολογικά κριτήρια. Στον αντίλογο, η προοπτική αξιολόγηση της WHO ταξινόμησης σε μεγάλο αριθμό ασθενών συμπέρανε πως η WHO έχει σαφή προγνωστική αξία ιδιαίτερα αν συνδυαστεί με κυτταρογενετικές και άλλες παραμέτρους [61].

Λόγω της μεγάλης ετερογένειας των κλινικών συμπτωμάτων που εμφανίζουν τα MDS και της δύσκολης διάγνωσης τους έχουν προταθεί αρκετά συστήματα ταξινόμησης όπως η κατά FAB ταξινόμηση (1986), η κατά WHO ταξινόμηση (2001) η οποία ανανεώθηκε το 2008 [56, 60], και το IPSS (διεθνές προγνωστικό σύστημα βαθμολόγησης). Η πιο διαδεδομένη μεταξύ αυτών, καθώς παρέχει νεότερες και αναλυτικότερες πληροφορίες για την διάγνωση των ασθενών με MDS, είναι η κατά WHO ταξινόμηση. Με βάση την κατά WHO ταξινόμηση του 2001 ταξινομήθηκαν οι υπό μελέτη ασθενείς ως εξής (Πίνακας 2.2):



Πίνακας 2.2: WHO ταξινόμηση 2001 [56]

ΤΥΠΟΣ	ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟ ΑΙΜΑ	ΜΥΕΛΟΣ
<b>Ανθεκτική αναιμία (RA)</b>	Αναιμία	Κυτταροπενίες, Βλάστες<5%, Αιμοπετάλια φυσιολογικά ή αυξημένα
<b>Ανθεκτική αναιμία με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες (RARS)</b>	Αναιμία	Δυσπλασία ερυθράς σειράς μόνο, Βλάστες<5%, Δ.σιδηροβλάστες > 15%
<b>Ανθεκτική αναιμία με πολυγραμμική δυσπλασία (RCMD)</b>	Κυτταροπενίες (δύο κυτταρικών σειρών ή πανκυτταροπενία), <1x10 <sup>9</sup> /L μονοκύτταρα	Δυσπλασία > 10% (δύο ή τριών κυτταρικών σειρών), Βλάστες<5%, Δ.σιδηροβλάστες < 15%
<b>Ανθεκτική αναιμία με πολυγραμμική δυσπλασία και δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες (RCMD-RS)</b>	Κυτταροπενίες (δύο κυτταρικών σειρών ή πανκυτταροπενία), <1x10 <sup>9</sup> /L μονοκύτταρα	Δυσπλασία ερυθράς σειράς μόνο, Βλάστες<5%, Δ.σιδηροβλάστες > 15%
<b>Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών-1 (RAEB-1)</b>	Κυτταροπενίες, Βλάστες<5%, <1x10 <sup>9</sup> /L μονοκύτταρα	Δυσπλασία μιας ή πολλών κυτταρικών σειρών, Βλάστες 5-9%
<b>Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών-2 (RAEB-2)</b>	Κυτταροπενίες, Βλάστες 5-9%, Ραβδία Auer ±, <1x10 <sup>9</sup> /L μονοκύτταρα	Δυσπλασία μιας ή πολλών κυτταρικών σειρών, Βλάστες 10-19%
<b>Αταξινόμητο MDS (MDS-U)</b>	Κυτταροπενίες, Όχι βλάστες, Όχι ραβδία Auer	Δυσπλασία μιας κυτταρικής σειράς, Βλάστες<5%,
<b>MDS με del (5q)</b>	Κυτταροπενίες, Βλάστες<5%, Αιμοπετάλια φυσιολογικά ή αυξημένα	Μεγακαρυοκύτταρα φυσιολογικά ή αυξημένα (ελαττωμένη λόβωση), Όχι ραβδία Auer, del (5q)

Πίνακας 2.3: WHO ταξινόμηση 2008 [56]

ΤΥΠΟΣ	ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟ ΑΙΜΑ	ΜΥΕΛΟΣ
<b>Ανθεκτική Κυτταροπενία με Μονογραμμική Δυσπλασία (RCUD)</b> -Ανθεκτική Αναιμία (RA) -Ανθεκτική Ουδετεροπενία (RN) -Ανθεκτική Θρομβοπενία (RT)	Κυτταροπενία μιας κυτ. σειράς ή δύο κυτ. σειρών, Όχι ή σπάνια βλάστες (<1%)	Μονογραμμική δυσπλασία > 10%, Βλάστες<5%, Δ.σιδηροβλάστες < 15%
<b>Ανθεκτική Αναιμία με δακτυλοειδείς σιδηροβλάστες (RARS)</b>	Αναιμία, Όχι βλάστες	Δυσπλασία ερυθράς σειράς μόνο, Βλάστες<5%, Δ.σιδηροβλάστες ≥ 15%
<b>Ανθεκτική αναιμία με πολυγραμμική δυσπλασία (RCMD)</b>	Κυτταροπενία-ες, Όχι ή σπάνια βλάστες (<1%), Όχι ραβδία Auer, <1x10 <sup>9</sup> /L μονοκύτταρα	Δυσπλασία > 10% (δύο ή τριών κυτταρικών σειρών, κοκκιδόδους ή/και ερυθράς ή/και μεγακαρουκυτταρικής σειράς), Βλάστες<5%, Όχι ραβδία Auer, Δ.σιδηροβλάστες ± 15%
<b>Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών-1 (RAEB-1)</b>	Κυτταροπενία-ες, Βλάστες 2-4%, Όχι ραβδία Auer, <1x10 <sup>9</sup> /L μονοκύτταρα	Μονογραμμική ή πολυγραμμική δυσπλασία, Βλάστες 5-9%, Όχι ραβδία Auer
<b>Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών-2 (RAEB-2)</b>	Κυτταροπενία-ες, Βλάστες 5-19%, Ραβδία Auer ± <1x10 <sup>9</sup> /L μονοκύτταρα	Μονογραμμική ή πολυγραμμική δυσπλασία, Βλάστες 10-19%, Ραβδία Auer ±
<b>Αταξινόμητο MDS (MDS-U)</b>	Κυτταροπενίες, Βλάστες ≤ 1%,	a) Δυσπλασία < 10% αλλά τυπικές κυτταρογενετικές ανωμαλίες, b) RCUD/ RCMD με βλάστες 1% στο PB, c) RCUD με πανκυτταροπενία

<b>MDS με del (5q)</b>	Αναιμία, Αιμοπετάλια συνήθως φυσιολογικά ή αυξημένα, Όχι ή σπάνια ραβδία Auer (< 1%)	Μεγακαρυοκύτταρα φυσιολογικά ή αυξημένα υπολοβωμένα, Βλάστες < 5%, del (5q), Όχι ραβδία Auer
------------------------	--	--

### 2.2.2.1 Η ΠΡΟΣΦΑΤΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ WHO 2008 ΣΕ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΤΗ WHO 2001

Η πρόσφατη ταξινόμηση της WHO 2008 (Πίνακας 2.3) διακρίνει τις εξής κατηγορίες MDS:

#### **A) Ανθεκτική Κυτταροπενία με Μονογραμμική Δυσπλασία (RCUD) (Refractory Cytopenia with Unilineage Dysplasia - RCMD)**

Στη νέα αυτή κατηγορία εισάγεται η έννοια της μονογραμμικής δυσπλασίας όχι μόνο για την ερυθρά σειρά (Ανθεκτική αναιμία), όπως ίσχυε προηγουμένως με βάση τη WHO ταξινόμηση 2001, αλλά και για την κοκκίωδη σειρά (Ανθεκτική Ουδετεροπενία) και για τη μεγακαρυοκυτταρική σειρά (Ανθεκτική Θρομβοπενία). Αν η δυσπλασία μιας κυτταρικής σειράς στο μυελό συνοδεύεται από δύο πενίες στο περιφερικό αίμα, το MDS παραμένει στην κατηγορία RCUD, αν όμως υπάρχει πανκυτταροπενία στην περιφέρεια, θεωρείται αταξινομήτο (MDS unclassifiable/ MDS-U) [51, 61].

Ειδικά στην κατηγορία αυτή ο αποκλεισμός όλων των άλλων αιτιών μυελικής δυσπλασίας, είναι καθοριστικής σημασίας πριν να τεθεί η διάγνωση ενός MDS. Η «Ιδιοπαθής κυτταροπενία αδιευκρίνιστης σημασίας» (Idiopathic cytopenia of undetermined significance-ICUS), μια συναφής και όχι απόλυτα σαφής οντότητα, πρέπει επίσης να εξαιρείται, εφόσον δεν πληροί τα ελάχιστα μορφολογικά ή γενετικά διαγνωστικά κριτήρια ενός MDS. Σε περίπτωση διαγνωστικής αμφιβολίας και εφόσον δεν υπάρχει ούτε κάποια χρωμοσωμική ανωμαλία ενδεικτική MDS, προτείνεται μια περίοδος παράτασης 6 μηνών πριν οριστικοποιηθεί η διάγνωση του MDS [51, 61].

#### **A1) Ανθεκτική Αναιμία (RA - refractory anemia)**

Είναι η συνηθέστερη μορφή MDS-RCUD. Χαρακτηρίζεται από μονήρη δυσπλασία της ερυθράς σειράς, χωρίς ή με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες σε ποσοστό < 5% των ερυθροβλαστών και βλάστες < 5% των εμπύρηνων κυττάρων του μυελού. Στην περιφέρεια οι βλάστες απουσιάζουν ή είναι σπανιότατοι (< 1%). Αν παρατηρούνται 1% βλαστικά κύτταρα σε δύο διαδοχικές ταξινομήσεις, το MDS θεωρείται αταξινομήτο (MDS-U), ενώ βλάστες σε ποσοστό 2-4% στο περιφερικό αίμα το κατατάσσουν ως MDS-RAEB-1. Η μέση επιβίωση των ασθενών με RA είναι 66 μήνες και η πιθανότητα εξέλιξης σε οξεία λευχαιμία, μικρή (2% στην πενταετία).

### **A2) Ανθεκτική Ουδετεροπενία (RN - refractory neutropenia)**

Χαρακτηρίζεται από  $\geq 10\%$  δυσπλαστικά ουδετερόφιλα στο μυελό ή στην περιφέρεια, επί αποκλεισμού άλλων αιτιών ουδετεροπενίας [51, 61].

### **A3) Ανθεκτική Θρομβοπενία (RT - refractory thrombocytopenia)**

Χαρακτηρίζεται από  $\geq 10\%$  δυσπλαστικά μεγακαρυοκύτταρα επί 30 τουλάχιστον καταμετρημένων μεγακαρυοκυττάρων. Η διάκριση της RT από μια χρόνια αυτοάνοση θρομβοπενία, είναι ορισμένες φορές πολύ δύσκολη, με μορφολογικά κριτήρια και η αναζήτηση χρωμοσωμικών ανωμαλιών ενδεικτικών μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου είναι χρήσιμη [51, 61].

### **B) Ανθεκτική Αναιμία με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες (RARS - refractory anemia with ringed sideroblasts)**

Χωρίς μεταβολή από την πρώτη ταξινόμηση της WHO, το 2001, αυτή η κατηγορία χαρακτηρίζεται από μονήρη δυσπλασία και υπερπλασία της ερυθράς σειράς στο μυελό, με  $< 5\%$  βλάστες και δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες  $\geq 15\%$  των ερυθροβλαστών. Στην νέα ταξινόμηση WHO, οι δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες ορίζονται ως σιδηροβλάστες με 5 ή περισσότερα κοκκία σιδήρου, που περιγράφουν κυκλοτερώς το 1/3 τουλάχιστον της περιμέτρου του πυρήνα. Οφείλονται σε παθολογική συγκέντρωση σιδήρου στα μιτοχόνδρια, που αποδίδεται σε μεταλλάξεις ή ελλείμματα του μιτοχονδριακού DNA. Η υπερφόρτωση με σίδηρο είναι εμφανής στα μακροφάγα του μυελού, ενώ στην περιφέρεια συχνά παρατηρείται δίμορφος πληθυσμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων, χωρίς βλάστες, με ή χωρίς ουδετεροπενία και θρομβοπενία. Η ύπαρξη δυσπλασίας  $\geq 10\%$  και στις άλλες μυελικές σειρές επιβαρύνει την πρόγνωση των ασθενών, που κατατάσσονται στην επόμενη κατηγορία των MDS με πολυγραμμική δυσπλασία, παρά την ύπαρξη δακτυλιοειδών σιδηροβλαστών σε ποσοστό  $\geq 15\%$ . Η διαφορική διάγνωση του MDS-RARS περιλαμβάνει την κληρονομική σιδηροβλαστική αναιμία, το σύνδρομο Pearson και τις καταστάσεις που οδηγούν στην εμφάνιση δακτυλιοειδών σιδηροβλαστών, όπως η κατάχρηση οινοπνεύματος, φάρμακα όπως η ισονιαζίδη, η έλλειψη χαλκού, η δηλητηρίαση με μόλυβδο, η παρατεταμένη χορήγηση ψευδαργύρου κ.α.

Η μέση επιβίωση των ασθενών είναι μακρά (69-198 μήνες) και η πιθανότητα εκτροπής σε οξεία λευχαιμία  $< 1\%$ .

Η RARS με εκσεσημασμένη θρομβοκυττάρωση (αιμοπετάλια  $\geq 450 \times 10^9/L$ ), παραμένει και στη νέα WHO ταξινόμηση, μια προσωρινή νοσολογική οντότητα, που υπάγεται στην κατηγορία των αταξινόμητων μεικτών MDS/MPD νεοπλασμάτων [51, 61].

### **Γ) Ανθεκτική αναιμία με πολυγραμμική δυσπλασία (RCMD - refractory anemia with multilineage dysplasia)**

Αποτελεί το 30% περίπου των MDS και διαφοροποιείται από τις προηγούμενες κατηγορίες με την ύπαρξη δυσπλαστικών κυττάρων σε ποσοστό  $\geq 10\%$  σε δύο ή

περισσότερες μυελικές σειρές, ενώ οι βλάστες παραμένουν < 5% στο μυελό και < 1% στο περιφερικό αίμα. Για την εκτίμηση της δυσπλασίας προτείνεται η καταμέτρηση 200 τουλάχιστον κυττάρων της κοκκιώδους σειράς, 200 κυττάρων της ερυθράς σειράς και 30 τουλάχιστον μεγακαρυοκυττάρων. Η μέση επιβίωση των ασθενών είναι 30 μήνες και η πιθανότητα εκτροπής σε οξεία λευχαιμία περίπου 10% στη διαίτη [51, 61].

#### **Δ) Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών (RAEB - refractory anemia with excess blasts).**

Η κατηγορία αυτή που αποτελεί το 40% περίπου των MDS, διαιρείται σε δύο υποομάδες, με διαφορετική πρόγνωση με βάση τον αριθμό των βλαστών στον μυελό και στην περιφέρεια:

α) MDS-RAEB-1, με 5-9% βλάστες στον μυελό ή 2-4% βλάστες στην περιφέρεια και μέση επιβίωση 16 μήνες και

β) MDS-RAEB-2, με 10-19% βλάστες στο μυελό (μέση επιβίωση 9 μήνες) ή 5-19% βλάστες στο περιφερικό αίμα (μέση επιβίωση 3 μόλις μήνες). Ένα MDS με ραβδία Auer στα βλαστικά κύτταρα θεωρείται RAEB-2, ανεξάρτητα από το ποσοστό των βλαστών (μέση επιβίωση 12 μήνες) [51, 61].

#### **Ε) Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο με μεμονωμένη del (5q) ανωμαλία**

Είναι συχνότερο σε γυναίκες μέσης ηλικίας και χαρακτηρίζεται από μακροκυτταρική αναιμία συνήθως μεγάλου βαθμού, με ή χωρίς άλλες κυτταροπενίες. Ενδέχεται να υπάρχει θρομβοκυττάρωση. Οι βλάστες είναι < 5% στο μυελό και < 1% στην περιφέρεια χωρίς ραβδία Auer. Η **μόνη** κυτταρογενετική ανωμαλία που παρατηρείται είναι μια ενδιάμεση έλλειψη στο χρωμόσωμα 5 που περιλαμβάνει την περιοχή **q31-q33**. Αν υπάρχουν πρόσθετες κυτταρογενετικές ανωμαλίες (με εξαίρεση τη -Y), το MDS εξαιρείται από αυτή την κατηγορία. Τα γονίδια που επηρεάζονται στο σύνδρομο 5q είναι διαφορετικά από τα αντίστοιχα γονίδια άλλων υποομάδων MDS και AL με del (5q). Ενώ η έλλειψη του μακρού βραχίονα του χρωμοσώματος 5 παρατηρείται τόσο σε de novo όσο και σε δευτεροπαθείς MDS και AML, το σύνδρομο 5q- ανήκει στα de novo MDS. Το κύριο μορφολογικό εύρημα στο μυελό είναι τα αυξημένα δυσπλαστικά μικρομεγακαρυοκύτταρα που είναι συνήθως μονόλοβα ή υπόλοβια, αλλά αιμοπεταλιοπαράγωγα. Συνήθως δεν υπάρχει μεγάλου βαθμού δυσπλασία στις άλλες σειρές, η ερυθρά σειρά όμως ενδέχεται να είναι σημαντικά υποπλαστική. Για τους ασθενείς με μακροκυτταρική αναιμία, φυσιολογικά ή αυξημένα αιμοπετάλια και υποπλαστική ερυθρά σειρά χρησιμοποιείται συχνά ο όρος «Σύνδρομο 5q» [51, 61].

Η ανεύρεση της μετάλλαξης JAK2 V617F, που συναντάται κυρίως στα Μυελοϋπερπλαστικά Σύνδρομα, σε ορισμένους ασθενείς με MDS-del (5q+), όπως πρόσφατα ανακοινώθηκε, δημιούργησε προβληματισμό ως προς το αν αυτή η

κατηγορία MDS είναι μια μορφή μεικτού MDS/MPD Συνδρόμου, ερώτημα που προς το παρόν είναι πρόωρο να απαντηθεί [51, 61].

Η μέση επιβίωση των ασθενών είναι 145 μήνες και η πιθανότητα εκτροπής σε οξεία λευχαιμία < 10% [51, 61].

#### **ΣΤ) Αταξιόμητο MDS (MDS-U, MDS unclassifiable)**

Ένα από τα κύρια σημεία αρνητικής κριτικής που έτυχε η πρώτη ταξινόμηση της WHO ήταν η κατηγορία των αταξιόμητων MDS, διότι δεν ήταν σαφώς καθορισμένη και περιελάμβανε μεγάλο αριθμό περιπτώσεων που δεν ενέπιπταν στις υπόλοιπες κατηγορίες. Στην ταξινόμηση της WHO του 2008 η κατηγορία αυτή προσδιορίζεται σχετικά καλύτερα και περιορίζεται στις εξής περιπτώσεις: α) Σε MDS του τύπου RCUD ή RCMD με 1% βλάστες στο περιφερικό αίμα, β) σε RCUD με πανκυτταροπενία και γ) σε ανθεκτικές κυτταροπενίες με  $\leq 1\%$  βλάστες στην περιφέρεια και < 5% στο μυελό, με δυσπλαστικά στοιχεία σε < 10% των κυττάρων σε μία ή περισσότερες μυελικές σειρές και με κυτταρογενετικές ανωμαλίες ενδεικτικές μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου. Επισημαίνεται ότι αν στην πορεία της νόσου προκύψουν στοιχεία που πληρούν τα διαγνωστικά στοιχεία άλλης κατηγορίας MDS, αυτό ταξινομείται ανάλογα [51, 61].

#### 2.2.2.2 ΟΙ ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΕΣ ΤΗΣ WHO ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ ΤΟΥ 2001

Το 2001 η WHO, όπως έχει ήδη αναφερθεί μεταξύ των άλλων, κατήργησε την υποομάδα RAEB-t της FAB ταξινόμησης. Η κατάργηση αυτή κρίθηκε απαραίτητη αφού διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με RAEB-t είχαν παρόμοια βιολογική και κλινική συμπεριφορά με ασθενείς που έπασχαν από AML με δυσπλαστικά στοιχεία στο μυελό των οστών. Τα κύτταρα της μυελικής σειράς αυτών των δύο ομάδων παρουσιάζουν ταυτόσημη ικανότητα πολλαπλασιασμού και παρόμοιο βαθμό απόπτωσης, ο οποίος διαφέρει σημαντικά από αυτούς των υπολοίπων υποομάδων RA, RARS και RAEB. Επιπλέον, συνήθως παρουσιάζουν κοινές κυτταρογενετικές ανωμαλίες κακής πρόγνωσης, υψηλή έκφραση γλυκοπρωτεϊνών πολλαπλής φαρμακευτικής αντίστασης (MDR- multiple drug resistance) καθώς και φτωχή ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία [56, 61].

Ακόμη ασθενείς με RAEB-t και AL με ίδια κλινικά χαρακτηριστικά, που τύχαιναν θεραπείας ίδιου τύπου είχαν τον ίδιο μέσο χρόνο επιβίωσης. Οι ασθενείς με RAEB-t έχουν κακή πρόγνωση και μέσο χρόνο επιβίωσης μικρότερο του ενός έτους. Έτσι, οι ασθενείς με δυσπλασία πολλών κυτταρικών σειρών και ποσοστό βλαστών 20-29% διαγιγνώσκονται πλέον ως AL [56, 61].

Επιπλέον, το 2001 η WHO, κατέταξε τη μυελοϋπερπλαστική μορφή της CMML στην ομάδα των μυελοδυσπλαστικών / μυελοϋπερπλαστικών νοσημάτων (MDS/MPD) [56, 61].

Σήμερα, χρησιμοποιείται ευρέως η ταξινόμηση των MDS και MDS/MPD, με βάση τη WHO, αφού δίνει νεότερα και αναλυτικότερα στοιχεία διάγνωσης των εν λόγω νοσημάτων [56, 61].

### 2.3 ΔΙΕΘΝΕΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ (IPSS)

Καθώς τα MDS είναι χρόνια νοσήματα με εξαιρετικά ετερογενή πορεία, οι παραπάνω μορφολογικές ταξινομήσεις έχουν μικρή χρησιμότητα στη σωστή πρόγνωση και στην επιλογή της θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών. Η ανάγκη βελτίωσης της κλινικής εφαρμογής της FAB ταξινόμησης οδήγησε το International MDS Risk Analysis Workshop το 1997 [56, 61] να προτείνει ένα προγνωστικό σύστημα για τα MDS, το Διεθνές Προγνωστικό Σύστημα Βαθμονόμησης (International Prognostic Scoring System, IPSS) για τα πρωτοπαθή MDS. Το IPSS βασίζεται στην αξιολόγηση τριών παραμέτρων: α) του καρυότυπου (καλός, ενδιάμεσος, κακός), β) του ποσοστού των βλαστών στο μυελό των οστών (< 5%, 5-10%, 11-20% και 21-30%) και γ) του αριθμού των κυτταροπενιών του περιφερικού αίματος (0-1, 2-3) (Πίνακας 2.4). Βάση των παραπάνω η τελική βαθμολογία μπορεί να προβλέψει αδρά την ολική επιβίωση, αλλά και το μέσο χρόνο εκτροπής σε AML σε ασθενείς με MDS, ανάλογα με την ηλικία τους (< ή > 60 ετών).

Πίνακας 2.4 : IPSS (1997) [56]

Παράμετρος Πρόγνωσης	Βαθμός (Score)				
	0	0,5	1,0	1,5	2,0
<b>Βλάστες μυελού (%)</b>	< 5	5-10		11-20	21-30
<b>Καρυότυπος (*)</b>	Καλός	Ενδιάμεσος	Κακός		
<b>Κυτταροπενίες (**)</b>	0-1	2-3			
<b>Ομάδα Κινδύνου</b>	<b>Βαθμός (Score)</b>				
<b>Χαμηλού (Low Risk)</b>			0		
<b>Ενδιάμεσου-1 (Int-1)</b>			0.5-1,0		
<b>Ενδιάμεσου-2 (Int-2)</b>			1,5-2,0		
<b>Υψηλού (High-Risk)</b>			≥ 2,5		

(\*) **Καλός**= φυσιολογικός, -Y, 5q-, 20q-, **Κακός**= πολλαπλές κυτταρογενετικές ανωμαλίες (> 2) ή ανωμαλίες χρωμοσώματος 7, **Ενδιάμεσος**= άλλες κυτταρογενετικές ανωμαλίες  
(\*\*) ουδετερόφιλα < 1,8 x 10<sup>9</sup>/L, Αιμοσφαιρίνη < 100g/L, Αιμοπετάλια < 100 x 10<sup>9</sup>/L



Σύμφωνα με τον παραπάνω πίνακα, οι ασθενείς με βάση τις τρεις αυτές μεταβλητές (βλάστες μυελού, καρυότυπος, κυτταροπενίες), κατατάσσονται σε 4 διακεκριμένες ομάδες κινδύνου όσον αφορά την επιβίωση και την εξέλιξη σε οξεία λευχαιμία. Οι ομάδες κινδύνου (Risk groups) είναι: Χαμηλού Κινδύνου (Low), Ενδιάμεσου-1 (Int-1), Ενδιάμεσου-2 (Int-2) και Υψηλού κινδύνου (High), ενώ διακρίνονται και σε Low-Risk και High-Risk [61].

Με βάση αυτή την ταξινόμηση οι Low-Risk ασθενείς έχουν μέσο χρόνο εκτροπής σε οξεία λευχαιμία και χρόνο επιβίωσης τα 5,7 έτη και 9,4 έτη αντίστοιχα, οι Int-1 ασθενείς 3,3 και 3,5 έτη, οι Int-2 ασθενείς 1,1 και 1,1 έτη και οι High-Risk ασθενείς 0,2 και 0,4 έτη. Μέσος χρόνος επιβίωσης είναι ο χρόνος που αναμένεται να είναι στη ζωή το 50% των ασθενών μιας ομάδας που διαγνώστηκαν το ίδιο χρονικό διάστημα [61].

Ο κίνδυνος θανάτου και εκτροπής σε οξεία λευχαιμία είναι μειωμένος σε Low-Risk ασθενείς (RA και RARS) ενώ χειρότερη πρόγνωση έχουν οι High-Risk ασθενείς (RAEB, MDS/AML, CMML). Επιπλέον, όταν η 5q- ανωμαλία συνδυάζεται με άλλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες οι ασθενείς έχουν φτωχή πρόγνωση. Ακόμη, ασθενείς με κακό καρυότυπο (ανωμαλίες στο χρωμόσωμα 7 και πολλαπλές κυτταρογενετικές ανωμαλίες) έχουν σημαντικά μειωμένη επιβίωση σε σχέση με αυτούς με ενδιάμεσο και καλό καρυότυπο. Τέλος, άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι η ηλικία είναι ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας με καλύτερη επιβίωση για ασθενείς νεότερους των 60 ετών [61].

Αν και το IPSS βοήθησε αρκετά στη διαστρωμάτωση ασθενών στις κλινικές μελέτες, από νωρίς έγινε αντιληπτό πως τα πρώιμα στάδια MDS (χαμηλό - ενδιάμεσο 1), απαρτίζονται από ποικίλες οντότητες με σημαντικές αποκλίσεις στην ολική επιβίωση και εξέλιξη σε AML. Μια ακόμη ένδειξη της μεγάλης ετερογένειας των νοσημάτων που συγκροτούν τα MDS πρώιμου σταδίου είναι και οι εντελώς διαφορετικές θεραπευτικές προσεγγίσεις που χρησιμοποιούνται στους ίδιους υποτίθεται ασθενείς.

Ίσως, όμως, το μεγαλύτερο μειονέκτημα του IPSS είναι η σχετική υποτίμηση της κλινικής σημασίας της κυτταροπενίας (ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας) στον προσδιορισμό της θεραπευτικής παρέμβασης. Η πλειονότητα των ασθενών με MDS είναι προχωρημένης ηλικίας και **δεν** καταλήγει από τη λευχαιμική εξέλιξη, αλλά από τις επιπλοκές των κυτταροπενιών. Ωστόσο, η κάπως αυθαίρετη χρήση του ορίου του 5% των βλαστών στο μυελό και η απουσία διαβάθμισης του βάθους των κυτταροπενιών συχνά προκαλεί παραδοξότητες στην αξιολόγηση της πρόγνωσης των ασθενών [61].

Ακόμη, ενώ η χρόνια αναιμία και η εξάρτηση από μεταγγίσεις σχετίζονται με αυξημένη θνησιμότητα, το IPSS χρησιμοποιεί το, επίσης αυθαίρετο, όριο των 10g/dl

για την αιμοσφαιρίνη, αγνοώντας παντελώς το ρυθμό των μεταγγίσεων. Τέλος, ακόμη μια σημαντική ανεπάρκεια του IPSS είναι η αδυναμία πρόγνωσης της κλινικής πορείας ενός ασθενούς σε μια δεδομένη χρονική στιγμή και το ότι δε λαμβάνει υπόψη την αλλαγή στις σημαντικές παραμέτρους, όπως είναι οι απόλυτοι αριθμοί των κυττάρων του περιφερικού αίματος και το ποσοστό των βλαστών κατά την διάρκεια της παρακολούθησης ενώ δίδεται σημασία μόνο στα ευρήματα της αρχικής διάγνωσης. Η απουσία αυτής της ικανότητας «δυναμικής ταξινόμησης» γίνεται ιδιαίτερα εμφανής στα πρώιμα στάδια των MDS, όπου ο ίδιος ασθενής μπορεί να εμφανίζει πανομοιότυπες εργαστηριακές παραμέτρους (ποσοστό βλαστών, κυτταροπενίες και καρυότυπο) επί μακρό χρονικό διάστημα, με αποτέλεσμα η πρόγνωση βάσει του IPSS να μην αλλάζει, παρά την πάροδο του χρόνου [61].

## 2.4 ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

### 2.4.1 ΒΛΑΣΤΕΣ-ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ-ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ-ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Για την καλύτερη κατανόηση των MDS αναφέρουμε μερικά στοιχεία για τον μυελό των οστών ο οποίος αποτελεί το εργοστάσιο παραγωγής των κυττάρων και άλλων στοιχείων που κυκλοφορούν στο αίμα. Ένας υγιής μυελός παράγει άωρα κύτταρα αίματος τα οποία ονομάζονται βλαστικά κύτταρα, αρχέγονα κύτταρα ή **βλάστες (CD45weak)**. Τα κύτταρα αυτά εξελίσσονται, φυσιολογικά, σε ώριμα και πλήρως λειτουργικά ερυθρά αιμοσφαίρια, λευκά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια. Στους ασθενείς που πάσχουν από MDS, τα βλαστικά αυτά κύτταρα ενδέχεται να μην ωριμάσουν και μπορεί να συσσωρευτούν στο μυελό των οστών ή να έχουν μειωμένο χρόνο ζωής. Το αποτέλεσμα είναι να υπάρχει μικρότερος από το φυσιολογικό αριθμός ώριμων κυττάρων στο περιφερικό αίμα.

Επιπλέον του ελαττωμένου αριθμού, τα ώριμα κύτταρα που κυκλοφορούν στο αίμα μπορεί να μην λειτουργούν σωστά εξαιτίας κάποιας δυσπλασίας. Σύμφωνα με τον επίσημο ορισμό, η **δυσπλασία** είναι το ανώμαλο σχήμα και άλλες διαταραχές στην εμφάνιση (μορφολογία) ενός κυττάρου. Έτσι η μυελοδυσπλασία αναφέρεται στο μη φυσιολογικό σχήμα, δηλαδή στη μη φυσιολογική εμφάνιση-μορφή των ώριμων αιμοσφαιρίων. Ο όρος «σύνδρομο» είναι ενδεικτικός της ευρείας κλινικής ποικιλομορφίας της πάθησης MDS, που περιλαμβάνει ασθενείς με μέτρια αναιμία, με βαρεία πανκυτταροπενία με εικόνα απλαστικού συνδρόμου μέχρι αυτήν της οξείας λευχαιμίας.

Η ανεπάρκεια του μυελού των οστών στην παραγωγή ώριμων και υγιών κυττάρων επέρχεται σταδιακά. Συνεπώς, τα MDS δεν έχουν απαραίτητα μοιραία εξέλιξη. Η αντιμετώπιση των MDS εξαρτάται από τα συμπτώματα, το στάδιο της ασθένειας, την κατηγορία ομάδας κινδύνου, την ηλικία του ασθενούς και τις προϋπάρχουσες παθήσεις. Υπάρχουν πολλές θεραπευτικές επιλογές για τους ασθενείς ωστόσο δεν είναι όλες κατάλληλες για κάθε ασθενή.

Για παιδιά ή νεαρούς ασθενείς, θα πρέπει να αναζητηθεί η ύπαρξη συμβατού δότη μυελού (κατά προτίμηση συγγενικού προσώπου) για την πιθανή μεταμόσχευση μυελού. Η αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (**Allomak**) αίματος ή μυελού αφορά στη μετάγγιση βλαστικών κυττάρων (CD34+, άωρα κύτταρα μυελικής σειράς) που λαμβάνονται με ειδική διαδικασία από το περιφερικό αίμα ή τον ομφάλιο λώρο ενός δότη. Αν ο δότης είναι συμβατός το μόσχευμα θα εγκατασταθεί επιτυχώς και το πολυδύναμο αιμοποιητικό κύτταρο θα δώσει όλες τις κυτταρικές σειρές (μυελική, λεμφική, ερυθροκυτταρική και μεγακαρυοτική) κατά την αιμοποίηση [61].

Της μεταμόσχευσης των αιμοποιητικών κυττάρων αίματος ή μυελού προηγείται μια σχετικά βραχυπρόθεσμη αγωγή με αντινεοπλασματική **χημειοθεραπεία (Chm)** ή και ολοσωματική ακτινοβολία (είτε τυπικής υψηλής δόσης εντατική χημειοθεραπεία είτε χημειοθεραπεία μειωμένης έντασης).

Παρότι η μεταμόσχευση των αιμοποιητικών κυττάρων αίματος ή μυελού προσφέρει μια πιθανή θεραπεία ίασης για τα MDS, εντούτοις η διαδικασία αυτή είναι δυνατή σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών με MDS λόγω της προχωρημένης ηλικίας τους και της έλλειψης συμβατού δότη.

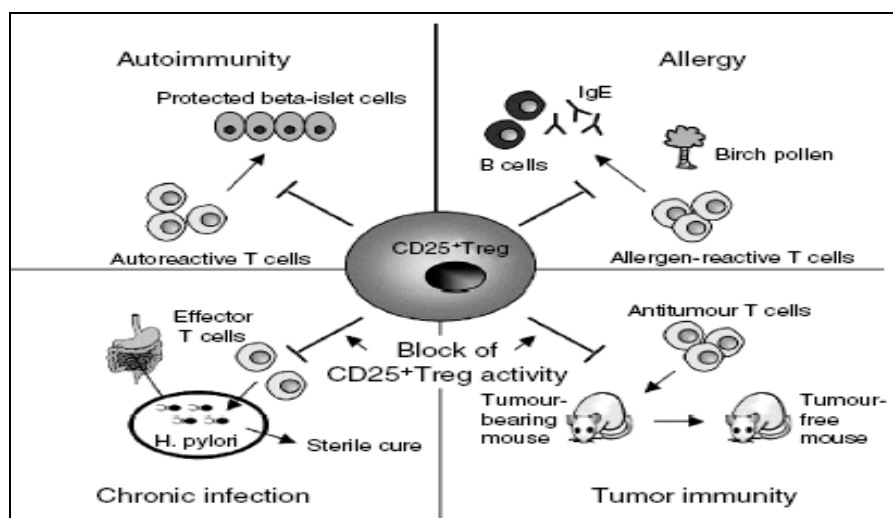
Ειδικότερα για ασθενείς που εντάσσονται στην Ομάδα Υψηλού Κινδύνου κατά IPSS εμφανίζουν υψηλότερη πιθανότητα εξέλιξης του MDS σε AML συνίσταται χημειοθεραπεία εφόδου η οποία μπορεί να επιτρέψει τον έλεγχο των MDS, καταστρέφοντας τα μυελοδυσπλαστικά κύτταρα. Σχετίζεται με προγράμματα θεραπειών με κυτταροτοξικούς συνδυασμούς φαρμάκων. Η εντατική χημειοθεραπεία μπορεί επίσης να ωφελήσει και ασθενείς Χαμηλού ή Μέτριου-1 κινδύνου με εξαλλασσόμενη νόσο, που είναι ηλικίας κάτω των 60 ετών και βρίσκονται σε καλή φυσική κατάσταση [61].

## 2.4.2 T-ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

### 2.4.2.1 Ο ΚΟΜΒΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ T-ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Απαραίτητη προϋπόθεση για τη διατήρηση της υγείας σε κάθε οργανισμό είναι η ομαλή λειτουργία των μηχανισμών που ελέγχουν τις ανοσολογικές αποκρίσεις και συμβάλλουν στην προαγωγή της ανοσολογικής ομοιόστασης. Αυτό επιτυγχάνεται με ακριβή εξισορρόπηση της αμυντικής κινητοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος ενάντια σε λοιμώξεις και όγκους και της καταστολής της όταν το προστατευτικό έργο έχει ολοκληρωθεί. Παράλληλα, απαιτείται και συνεχής επαγρύπνηση για την πρόληψη της ενεργοποίησης ανώφελων ανοσοαποκρίσεων ενάντια σε αλλεργιογόνα, αυτοαντιγόνα ή άλλους μη ειδικούς παράγοντες που μπορεί να οδηγήσουν στην αδόκιμη ανάπτυξη φλεγμονής [61, 62].

Η πρόοδος που έχει συντελεστεί τα τελευταία χρόνια στο χώρο της ανοσολογίας έχει τεκμηριώσει ότι πρωταγωνιστικό ρόλο στη διατήρηση της ανοσολογικής ομοιόστασης παίζουν τα T ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα. Συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι τα ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα είναι απολύτως απαραίτητα για τη διατήρηση της περιφερικής ανοσολογικής ανοχής στα αυτοαντιγόνα και την πρόληψη της αυτοανοσίας. Επιπλέον έχει παρατηρηθεί ότι τα κύτταρα αυτά συμβάλλουν στον έλεγχο του εύρους των εκτελεστικών ανοσοαπαντήσεων ενάντια σε λοιμογόνους μικροοργανισμούς, έτσι ώστε να προλαμβάνονται άσκοπες παράπλευρες φλεγμονώδεις αντιδράσεις και βλάβες των ιστών. Θεωρείται επίσης ότι συμμετέχουν στην πρόληψη της αλλεργικής ευαισθητοποίησης και της εξέλιξης σε νόσο. Παράλληλα διατηρούν την ανοσολογική ανοχή κατά την αλλογενή μεταμόσχευση. Ωστόσο όμως καταστέλλουν υπέρμετρα την ανοσολογική απάντηση κατά της κακοήθειας με αποτέλεσμα να υποβοηθούν την ανοσολογική διαφυγή των νεοπλασιών [61, 62].



Εικόνα 2.1: Αναστολή ανοσιακών αποκρίσεων από τα CD25+ Tregs

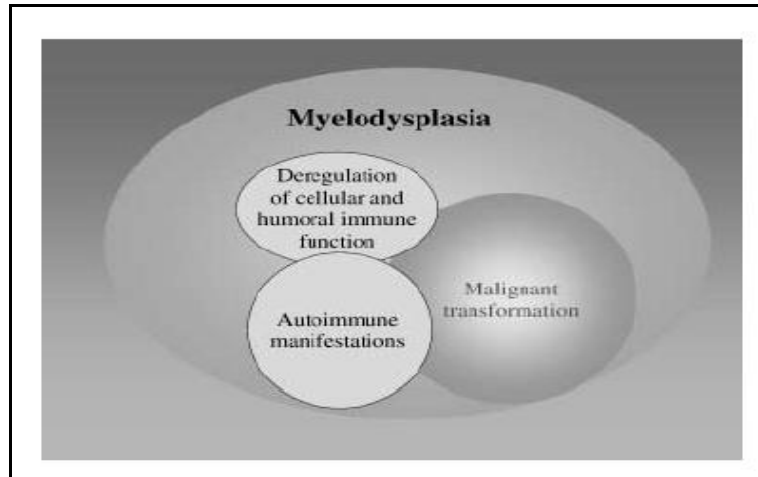
#### 2.4.2.2 ΦΥΣΙΚΩΣ ΠΡΟΕΡΧΟΜΕΝΑ CD4+CD25<sup>high</sup> (nTregs) ΚΑΙ ΕΠΑΓΟΜΕΝΑ CD4+CD25+ ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΑ Τ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ (iTregs)

Κοινό χαρακτηριστικό των διαφορετικών ομάδων Τ λεμφοκυττάρων είναι η ικανότητα τους να καταστέλλουν παράπλευρες εκτελεστικές ανοσοαπαντήσεις. Παρότι η ταυτοποίηση τους έχει δυσκολέψει διαφαίνεται ότι στον οργανισμό δρουν περισσότεροι του ενός υποπληθυσμοί Τ ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων με συμπληρωματικές και συχνά αλληλεπικαλυπτόμενες λειτουργίες. Συνοπτικά τα Τ ρυθμιστικά κύτταρα μπορούν να καταταγούν σε δυο κατηγορίες: τα φυσικά και τα επίκτητα [61, 62].

Τα φυσικά Τ ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα (**nTregs**) παράγονται στον θύμο αδένα και αποτελούν μια ειδική υποομάδα των CD4<sup>+</sup> λεμφοκυττάρων προορισμένη να επιτελεί κατασταλτικό έργο. Φυσιολογικά τα ρυθμιστικά CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> κύτταρα μεταφέρονται από το θύμο στην περιφέρεια όπου σχηματίζουν ένα επιπλέον δίκτυ προστασίας που διασφαλίζει την ανοσολογική ανοχή στις περιπτώσεις εκείνες όπου αυτοαντιδρώντα κύτταρα έχουν διαφύγει από τους κεντρικούς μηχανισμούς ανοχής. Παράλληλα, τα CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> ρυθμιστικά κύτταρα συμβάλλουν στην καταστολή των αδόκιμων ανοσολογικών απαντήσεων που ενίοτε πυροδοτούνται από διασταυρούμενες αντιδράσεις με μικροβιακά αντιγόνα [61, 62].

Τα επαγόμενα Τ ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα (**iTregs**) των οποίων η επίκτητη επαγωγή παρατηρήθηκε σε μοντέλα ανοσολογικής ανοχής. Αναπτύσσονται *ex vivo* εξαιτίας της περιφερικής ενεργοποίησης των παρθένων CD4+CD25- Τ κυττάρων. Συγκεκριμένα βρέθηκε ότι Τ λεμφοκύτταρα με κατασταλτικές ιδιότητες αναπτύσσονται γρήγορα κατά την έκθεση του οργανισμού σε πρωτεϊνικά αντιγόνα υπό συνθήκες που ευνοούν την ανάπτυξη ανοσολογικής ανοχής. Τα κύτταρα αυτά είναι συνήθως ικανά να καταστέλλουν τη λειτουργία γειτονικών δραστικών λεμφοκυττάρων κατά την αρχική επαγωγή τους, αλλά και να συμβάλλουν στην ανάπτυξη ανοσολογικής μνήμης που προλαμβάνει την ενεργοποίηση εκτελεστικής ανοσοαπάντησης σε μελλοντική επαφή με το ίδιο το αντιγόνο [61, 62].

Η διαφορά των δυο παραπάνω υποομάδων έγκειται στην **υψηλή** επιφανειακή έκφραση της α αλυσίδας του υποδοχέα της IL-2 (CD25)



**Εικόνα 2.2:** Η κακοήθης εκτροπή και οι αυτοάνοσες εκδηλώσεις χαρακτηρίζουν τα MDS. Οι διαταραχές της ανοσορρύθμισης υπόκεινται πιθανώς αυτών των φαινομένων

### 2.4.3 ΛΟΙΠΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Εκτός των ανωτέρω <<κλασικών>>  $CD4^+$  T ρυθμιστικών κυττάρων έχει βρεθεί ότι και άλλοι ειδικοί υποπληθυσμοί των T λεμφοκυττάρων, όπως τα **NKT** και τα  **$\gamma\delta T$  (TCRgd)** καθώς και τα **Ts** κατασταλτικά λεμφοκύτταρα παρουσιάζουν κάτω από ειδικές συνθήκες ανοσορρυθμιστική δράση, η οποία ενίοτε συμβάλλει στη διατήρηση της ανοσολογικής ομοιότητας και στην προστασία από την ανάπτυξη παθολογικών ανοσοαπαντήσεων [61].

Τα T κατασταλτικά, **Ts**, ασκούν κατασταλτικές τροποποιήσεις στις ανοσοαπαντήσεις μέσω επαγωγής ανοχογόνων δενδριτικών κυττάρων. Τα  $CD8^+$ Tregs φαίνεται να επάγονται από αυτόλογα  $CD4^+$ . Διαφοροποιούνται σε δραστικά-κατασταλτικά κύτταρα και αντιπροσωπεύουν την ειδική ανοσιακή απάντηση. Έχουν βρει εφαρμογή σε θεραπευτικές προσεγγίσεις της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και του συστηματικού ερυθηματώδη λύκου [61].

Τα  $CD3^+CD4^+$  είναι υποκατηγορία λεμφοκυττάρων που εκφράζουν τον δείκτη  $CD4$ . Τα περισσότερα  $T_H$  (βοηθητικά κύτταρα =  **$CD4$ effectors**) είναι  $CD4^+$ . Τα κύτταρα αυτά ενεργοποιούνται από το αντιγόνο για να παρέχουν σήματα τα οποία επάγουν ανοσοαποκρίσεις [61].

Όσον αφορά τώρα τα  **$CD4$ naive** είναι παρθένα  $CD4^+$  λεμφοκύτταρα. Δεν έχουν έλθει σε επαφή με αντιγόνο. Κατά την επαφή τους με το αντιγόνο ενεργοποιούνται, πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται σε  **$CD4$ effectors** (δραστικά  $CD4^+$  /βοηθητικά  $T_H$  κύτταρα) και σε  $CD4^+$  μνήμης [61].

Τα  **$CD8^+$** :  $CD3^+CD8^+$  είναι η δεύτερη υποκατηγορία  $CD3^+$  λεμφοκυττάρων. Τα περισσότερα CTL = κυτταροτοξικά κύτταρα είναι  $CD8^+$ . Τα CTL είναι δραστικά T

κύτταρα που μπορεί να μεσολαβήσουν στη λύση των κυττάρων στόχων. Τα κύτταρα στόχος είναι συνήθως καρκινικά κύτταρα.

Τα φυσικά κυτταροκτόνα κύτταρα προέρχονται από τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα. Στους ενήλικους, τα **NK** κύτταρα παράγονται κυρίως στο μυελό των οστών, ένα μικροπεριβάλλον πλούσιο σε κυτταροκίνες και αυξηνητικούς παράγοντες, το οποίο προωθεί την ανάπτυξη και ωρίμανση των NK κυττάρων. Εμπλέκονται σε μη ειδικές άνοσες απαντήσεις στα πλαίσια της αναγνώρισης και αντιμετώπισης μικροβιακών λοιμώξεων και νεοπλασματικών κυττάρων. Τα ανενεργά NK κύτταρα που κυκλοφορούν στο αίμα έχουν την ικανότητα να αποκτούν ταχύτατα κυτταροκτόνο δράση αφού ενεργοποιηθούν οι κυτταροκίνες [61].

*ΣΗΜΕΙΩΣΗ:* Τα A και B στις μεταβλητές υποδεικνύουν δυο διαφορετικούς τρόπους μέτρησης των nTregs για την επικύρωση του προσδιορισμού τους. Από περαιτέρω ανάλυση των δεδομένων πιο έγκυρος θεωρείται ο B τρόπος. Όσον αφορά τώρα τους δείκτες 1, 2, 3 συμβολίζουν τις επανάληψεις των μετρήσεων για ορισμένους ασθενείς. Οι μάρτυρες παριστάνονται με 0 στη στήλη MDS\_control ενώ οι ασθενείς με 1. (πιο αναλυτικά η κάθε μεταβλητή ορίζεται στο variable view)

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΣΕ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

#### 3.1 ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΒΑΣΗΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Όλα τα δείγματα MDS που μελετήθηκαν στην παρούσα διπλωματική εργασία παραπέμφθηκαν για εξέταση ανοσοφαινότυπου στο Εργαστήριο Κυτταρομετρίας Ροής του Τμήματος Ανοσολογίας-Ιστοσυμβατότητας του Π.Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός», από την Αιματολογική Κλινική και Λεμφωμάτων του Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός», από την Αιματολογική Κλινική του 251 Γενικού Νοσοκομείου Αεροπορίας, από την Αιματολογική Κλινική του Νοσοκομείου Αμαλία Φλέμινγκ, του Νοσοκομείου Αλεξάνδρα, του Νοσοκομείου Σισμανόγλειο και του Νοσοκομείου ΝΙΜΙΤΣ.

Οι περισσότεροι ασθενείς είχαν διάγνωση πρωτοπαθούς MDS (5 μόνο με δευτεροπαθές MDS) ή MDS/MPD, βασισμένη στο ιστορικό του κάθε ασθενούς και σε κλινικά στοιχεία, κυτταρομορφολογικά ευρήματα επίστρωσης μυελού των οστών και περιφερικού αίματος, αποτελέσματα βιοψίας μυελού οστών και κυτταρογενετικά δεδομένα [61].

Η ομάδα ελέγχου μυελών οστών απαρτίστηκε από 32 δείγματα μυελού οστών ασθενών με απουσία διαταραχών της λεμφικής σειράς. Η ομάδα ελέγχου περιέλαβε 4 ασθενείς με θρομβοπενία, 1 με ανθεκτική θρομβοπενία, 2 με αναιμία-θρομβοπενία, 1 με αναιμία-θρομβοκυττάρωση, 1 με αναιμία, 2 με ορθόχρωμη-ορθοκυτταρική αναιμία, 1 με υπόχρωμη-μικροκυτταρική αναιμία, 1 με ηπατοσπληνομεγαλία-βαριά αναιμία, 1 με αναιμία-εμπύρετο, 1 με VZV εγκεφαλίτιδα και εμπύρετο ζωστήρα, 1 με πιθανό πολλαπλό μυέλωμα, 1 με θρομβοκυττάρωση, 1 με FCL παρωτίδας και αναιμία, 1 με διερεύνηση ηωσινοφιλίας και περικαρδίτιδα, 1 με νόσο του Crohn, 1 με ιστορικό επιληψίας, 1 με πολλαπλή εγκεφαλική βλάβη, 2 με παγκυτταροπενία, 1 με λευκο/ουδετεροπενία και 1 με λευκό/θρομβοπενία. Οι υπόλοιποι 7 ασθενείς παραπέμφθηκαν με ελλιπή στοιχεία. Όλοι οι παραπάνω ασθενείς παραπέμφθηκαν και διαπιστώθηκε ότι ο μυελός των οστών δεν παρουσίαζε διαταραχές της μυελικής και λεμφικής σειράς. Επιπλέον, συγκρίθηκαν με τα βιβλιογραφικά δεδομένα όσον αφορά το φυσιολογικό φαινότυπο του μυελού των οστών [61].

Η μέση ηλικία των φυσιολογικών δειγμάτων μυελού ήταν 53 έτη (από 27 έως 80 ετών) και συμβάδιζε με την αντίστοιχη ηλικία του συνόλου των ασθενών με MDS, MDS/AML και MDS/MPD (CMML) ενώ η αναλογία ανδρών : γυναικών ήταν 18/14.

Η λήψη του μυελού θεωρείται δύσκολη λόγω της επέμβασης-τομής που γίνεται στον ασθενή (στο στέρνο ή στο λαγόνιο οστό). Άμεση συνέπεια αυτού είναι η δύσκολη παραλαβή και χρήση πολλών φυσιολογικών δειγμάτων μυελού προς διερεύνηση και



σύγκριση με τους μυελούς ασθενών με MDS. Το πρόβλημα αυτό είναι καθολικό σε τέτοιου είδους έρευνες για αυτό και πολλοί ερευνητές χρησιμοποιούν εκτός από τον όποιο αριθμό φυσιολογικών δειγμάτων έχουν στην διάθεσή τους, και κάποια έγκυρα βιβλιογραφικά δεδομένα φυσιολογικών δειγμάτων μυελού [61].

Στην παρούσα εργασία αναλύθηκαν, με βάση την κατά WHO ταξινόμηση, 37 δείγματα μυελού οστών ασθενών με MDS (5 RA, 3 RARS, 3 RCMD, 9 RAEBI, 17 RAEBII), 13 δείγματα μυελού οστών ασθενών με MDS/AML και 2 δείγματα μυελού οστών ασθενών με MDS/MPD (CMML). Τα περιστατικά αποτελούσαν τον αρχικό ανοσοφαινότυπο ή ήταν ήδη διαγνωσμένα. Οι ασθενείς είχαν ως μέση ηλικία τα 65 έτη (από 28 έως 91 ετών ) και η αναλογία ανδρών : γυναικών ήταν 29/23.

Επιπλέον αναλύθηκαν 14 δείγματα περιφερικού αίματος ασθενών 11 με MDS (3 RA, 1 RCMD, 2 RAEBI, 5 RAEBII), 1 με MDS/AML, 2 με MDS/MPD (CMML) και 14 δείγματα φυσιολογικών ατόμων (6 από αιμοδοσία, 6 από αποβολές, 1 με εμπύρετο και 1 με προέλεγχο εξωσωματικής γονιμοποίησης).

Όλα τα βιολογικά υλικά που μελετήθηκαν τοποθετήθηκαν μετά τη λήψη τους σε πλαστικά σωληνάρια των 5 ml που περιείχαν K<sub>3</sub>EDTA, ως αντιπηκτικό. Όλα τα δείγματα αναλύονταν εντός 12-24h από την ώρα παραλαβής τους.

### **3.2 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ – ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΓΙΑ ΜΕΛΕΤΗ ΜΕ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΤΡΙΑ ΡΟΗΣ**

Στο σημείο αυτό θα μελετήσουμε την έκφραση επιφανειακών δεικτών για τον προσδιορισμό ανοσοφαινότυπου με κυτταρομετρία ροής. Σύμφωνα με τη μέθοδο αυτή, τα κύτταρα επωάζονται με μονοκλωνικά αντισώματα που είναι συζευγμένα με φθορίζουσες ουσίες, γίνεται λύση των ερυθρών και κατόπιν τα λευκοκύτταρα εισάγονται στον κυτταρομετρητή ροής, με τη μορφή εναιωρήματος, όπου και αναλύονται [61]. Η πορεία που ακολουθείται έχει ως εξής:

α) Σε δοκιμαστικό σωληνάριο των 5 ml, με βάση το πρωτόκολλο της συγκεκριμένης μελέτης, εισάγεται ο συνδυασμός των μονοκλωνικών αντισωμάτων συνδεδεμένα με φθορίζουσες ουσίες. Στο πρωτόκολλο του τετραπλού φθορισμού προστίθενται 4 μονοκλωνικά αντισώματα. Οι όγκοι που χρησιμοποιούνται είναι οι προτεινόμενοι από τον κατασκευαστή του μονοκλωνικού αντισώματος (συνήθως 10 ή 20 μl) και λαμβάνονται με πιπέτες ακρίβειας [61].

β) Σε κάθε σωληνάριο προστίθενται 100 μl δείγματος (μυελού των οστών ή περιφερικού αίματος), όπου και περιέχονται περίπου  $1,0 \times 10^6$  κύτταρα. Όταν το δείγμα είναι μυελός προηγείται αραιώση με φυσιολογικό ανθρώπινο ορό ή BSA.

γ) Γίνεται ανάδευση του μίγματος σε συσκευή vortex.

δ) Ακολουθεί επώαση των κυττάρων με τα μονοκλωνικά αντισώματα σε θερμοκρασία δωματίου (20-25 °C) στο σκοτάδι για 10min.

ε) Τέλος γίνεται λύση των ερυθροκυττάρων με κατάλληλο διάλυμα του εμπορίου (σύστημα αντιδραστηρίων ImmunoPrep™). Οι διαδικασίες της επώασης και της λύσης γίνονται σε αυτοματοποιημένο μηχάνημα Q-Prep της εταιρείας Beckman Coulter.

Η λύση των ερυθροκυττάρων γίνεται μετά την επώαση των μονοκλωνικών αντισωμάτων για να αποφευχθεί τυχόν καταστροφή κάποιων επιτόπων ή ψευδώς θετική χρώση των ενδοκυττάρων αντιγόνων. Το δείγμα μετά την λύση των ερυθρών περιλαμβάνει όλα τα λευκοκύτταρα, πιθανώς κάποια εμπύρηννα ερυθροκύτταρα, αιμοπετάλια, νεκρά κύτταρα και σκουπίδια (debris). Η ετερογένεια του δείγματος απαιτεί προσεκτική διάκριση των λεμφοκυττάρων με οριοθέτηση (gating), ώστε τα αποτελέσματα της ανάλυσης να προσδιορίζουν με ακρίβεια τον ανοσοφαινότυπο των λεμφοκυττάρων [61].

### **3.3 ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΜΕΛΕΤΗΣ Tregs, Ts, TCRγδ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΚΑΙ PANEL ΑΠΛΟΥ ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΟΥ**

Τα δεδομένα της παρούσης εργασίας προέρχονται από τη μελέτη του ανοσοφαινότυπου των T ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων Tregs, TCRγδ. και T κατασταλτικών λεμφοκυττάρων Ts. Εφαρμόστηκε κυτταρομετρία ροής τριπλού και τετραπλού φθορισμού [61]. Ανάλογα με το είδος της πειραματικής εφαρμογής (τριπλός και τετραπλός φθορισμός), χρησιμοποιήθηκαν οι ανάλογοι συνδυασμοί μονοκλωνικών αντισωμάτων που συνδέονται με τις κατάλληλες φθορίζουσες ουσίες.

➤ Πρωτόκολλο T ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων (Tregs):

CD4-FITC / **CD127**-PE / CD3-ECD / CD25-PC5

➤ Πρωτόκολλο T κατασταλτικών λεμφοκυττάρων (Ts):

CD8-FITC / **CD28**-PE / CD45-ECD / CD3-PC5

➤ Πρωτόκολλο TCRγδ λεμφοκυττάρων:

TCRgd-PE / CD3-ECD / CD45-PC5

Επιπλέον, μελετήθηκαν και οι υποπληθυσμοί των λεμφοκυττάρων των ασθενών με MDS με panel τετραπλού ανοσοφθορισμού:

➤ Panel απλού ανοσοφαινότυπου λεμφοκυττάρων:

CD45-FITC / CD4-PE / CD8-ECD / CD3-PC5  
CD45-FITC / CD56- PE / CD19-ECD / CD3-PC5

Τέλος, το panel των MDS, που εφαρμόζεται στα πλαίσια ρουτίνας στο Εργαστήριο Κυτταρομετρίας Ροής του Τμήματος Ανοσολογίας-Ιστοσυμβατότητας του Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός» είναι το ακόλουθο:

**Πίνακας 3.1:** Panel των MDS

CD10-FITC	CD19-PE	CD34-ECD	CD20-PC5	CD45-PC7
HLADR-FITC	CD33-PE	CD34-ECD	CD38-PC5	CD45-PC7
CD7-FITC	CD117-PE	CD34-ECD	CD13-PC5	CD45-PC7
MPO-FITC	LF-PE	CD34-ECD	CD16-PC5	CD45-PC7
CD36-FITC	CD64-PE	CD34-ECD	CD14-PC5	CD45-PC7
CD16-FITC	CD13-PE	CD34-ECD	CD11b-PC5	CD45-PC7
CD3-FITC	CD(16+56)-PE	CD34-ECD	CD8-PC5	CD45-PC7

#### **3.4 ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΗΚΑΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΩΝ ROC ΚΑΜΠΥΛΩΝ**

Όπως ήδη αναφέρθηκε παραπάνω, αναλύθηκαν, 37 δείγματα μυελού οστών ασθενών με MDS (5 RA, 3 RARS, 3 RCMD, 9 RAEBI, 17 RAEBII), 13 δείγματα μυελού οστών ασθενών με MDS/AML και 2 δείγματα μυελού οστών ασθενών με MDS/MPD (CMML). Τα περιστατικά αποτελούσαν τον αρχικό ανοσοφαινότυπο ή ήταν ήδη διαγνωσμένα. Η ομάδα ελέγχου μυελών οστών απαρτίστηκε από 32 δείγματα μυελού οστών ασθενών με απουσία διαταραχών της λεμφικής σειράς [61].

Παρακάτω, ακολουθεί η στατιστική ανάλυση των πειραματικών αποτελεσμάτων, η οποία πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό πακέτο SPSS 18 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS 18). Όλες οι στατιστικές επεξεργασίες πραγματοποιήθηκαν σε στάθμη εμπιστοσύνης 95% και ως βαθμός σημαντικότητας ορίστηκε  $p < 0.05$ .

Παραθέτουμε πρωτίστως επιγραμματικά τις παραμέτρους των οποίων οι μετρήσεις αποτέλεσαν τη βάση για περαιτέρω εμβάθυνση στην ROC ανάλυση:

**Dysplasia\_1** = εάν παρατηρήθηκε ή όχι δυσπλασία (το ανώμαλο σχήμα και άλλες διαταραχές στην εμφάνιση (μορφολογία) ενός κυττάρου) μετά από εξέταση των μονοκυττάρων ή/και των πολυμορφοκυττάρων.

**Blastes\_1** = τα CD34+ βλαστικά κύτταρα ως % ποσοστό επί του συνόλου των ζώντων κυττάρων του μυελού με κυτταρομετρία ροής.

**alloMAK\_1** = εάν έχει υποβληθεί ο ασθενής σε μεταμόσχευση μυελού των οστών ή όχι.

**Chimotherapia\_1** = εάν έχει υποβληθεί ο ασθενής σε χημειοθεραπεία ή όχι.

**nTregsA\_1CD3** = τα nTregs με βάση τον **πρώτο** τρόπο μέτρησης ως % ποσοστό των CD3+ λεμφοκυττάρων.

**nTregsB\_1CD4** = τα nTregs με βάση το **δεύτερο** τρόπο μέτρησης ως % ποσοστό των CD4+ λεμφοκυττάρων.

**nTregsA\_1** = τα nTregs με βάση το **πρώτο** τρόπο μέτρησης ως % ποσοστό των CD3+ λεμφοκυττάρων.

**nTregsB\_1** = τα nTregs με βάση το **δεύτερο** τρόπο μέτρησης ως % ποσοστό των CD3+ λεμφοκυττάρων.

**iTregsA\_1CD3** = τα iTregs με βάση τον **πρώτο** τρόπο μέτρησης ως % ποσοστό των CD3+ λεμφοκυττάρων.

**iTregsA\_1** = τα iTregs με βάση το **πρώτο** τρόπο μέτρησης ως % ποσοστό των CD3+ λεμφοκυττάρων.

**iTregsB\_1** = τα iTregs με βάση το **δεύτερο** τρόπο μέτρησης ως % ποσοστό των CD3+ λεμφοκυττάρων.

**CD8\_1** = τα CD8+ λεμφοκύτταρα ως % ποσοστό των λεμφοκυττάρων, με βάση το panel του απλού ανοσοφαινότυπου του BM.

**Ts\_1** = τα Ts ως % ποσοστό των CD3+ λεμφοκυττάρων.

**NK\_1** = τα NK λεμφοκύτταρα ως % ποσοστό των λεμφοκυττάρων με βάση το panel του απλού ανοσοφαινότυπου του BM.

**NKT\_1** = τα NKT ως % ποσοστό των λεμφοκυττάρων.

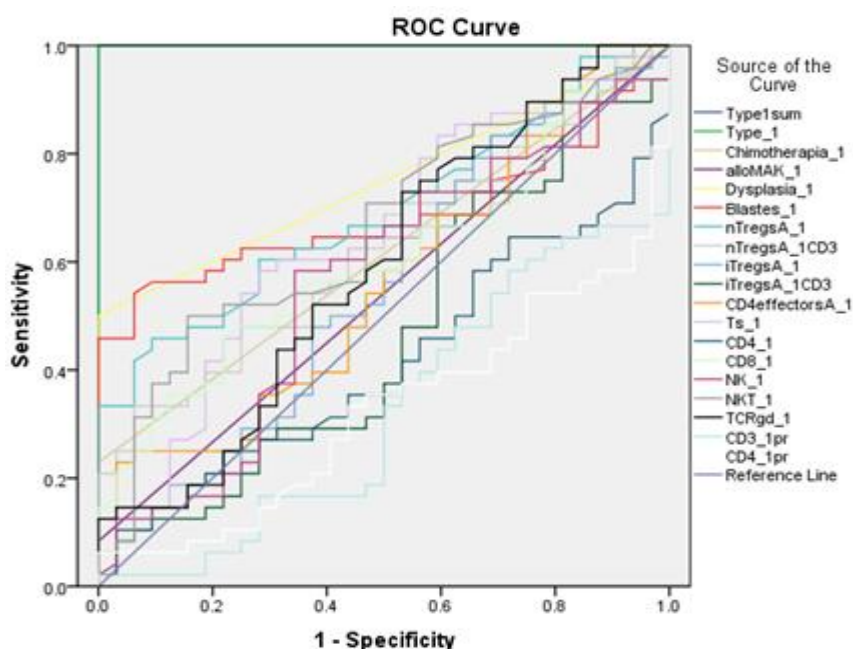
$\gamma\delta\_1$  = τα  $\gamma\delta$  ως % ποσοστό των λεμφοκυττάρων.

**CD4naiveB\_1** = τα παρθένα CD4+ προσδιοριζόμενα με τον **δεύτερο** τρόπο μέτρησης ως % ποσοστό των CD3+ λεμφοκυττάρων.

**CD4effectorsA\_1** = τα δραστικά CD4+ προσδιοριζόμενα με τον **πρώτο** τρόπο μέτρησης ως % ποσοστό των CD3+ λεμφοκυττάρων.

Ως εξαρτημένη μεταβλητή ορίζεται το αποτέλεσμα της διάγνωσης. Η εξαρτημένη μεταβλητή, **MDS\_control** είναι δίτιμη και παίρνει τις τιμές {control, mds}, συμβολικά  $Y=0$  και  $Y=1$  αντίστοιχα. Όπου **control** τα άτομα που δεν πάσχουν από μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο και **MDS** οι ασθενείς με MDS, MDS-AML (μεταστροφή MDS σε οξεία μυελογενή λευχαιμία<sup>1</sup>), MPD (μυελουπερπλαστικό σύνδρομο).

Θέτοντας ως μεταβλητή αναφοράς (state variable) τη διάγνωση ασθενούς (MDS=1), εφαρμόζουμε την ανάλυση ROC καμπυλών στα δεδομένα μας. Με τη χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS 18.0 παίρνουμε το παρακάτω γράφημα (Εικ. 3.1) που απεικονίζει τις ROC καμπύλες για την καθεμία από τις προαναφερθείσες μεταβλητές καθώς και τον Πίνακα 3.2 στις στήλες του οποίου εμφανίζονται η ανεξάρτητη μεταβλητή, το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη ROC, το τυπικό σφάλμα και το επίπεδο σημαντικότητας ( $p$ -value).



Εικόνα 3.1: ROC καμπύλες για όλες τις μεταβλητές

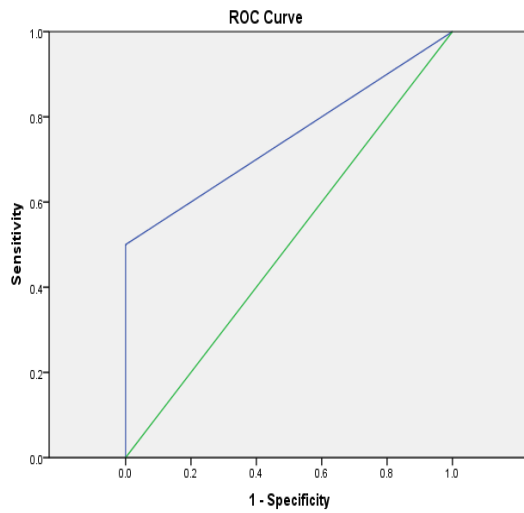
Πίνακας 3.2: Αποτελέσματα ROC Ανάλυσης στο πλήρες μοντέλο

Test Result Variable(s)	Area Under the Curve				
	Area	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
<b>Type1sum</b>	<b>1.000</b>	0.000	<b>0.000</b>	1.000	1.000
<b>Type_1</b>	<b>1.000</b>	0.000	<b>0.000</b>	1.000	1.000
<b>Chimotherapia_1</b>	<b>0.615</b>	0.062	<b>0.084</b>	0.493	0.736
alloMAK_1	0.542	0.065	0.530	0.414	0.669
<b>Dysplasia_1</b>	<b>0.750</b>	0.053	<b>0.000</b>	0.645	0.855
<b>Blastes_1</b>	<b>0.684</b>	0.060	<b>0.005</b>	0.567	0.802
<b>nTregsA_1</b>	<b>0.692</b>	0.058	<b>0.004</b>	0.579	0.806
<b>nTregsA_1CD3</b>	<b>0.629</b>	0.062	<b>0.052</b>	0.508	0.750
<b>iTregsA_1</b>	<b>0.554</b>	0.067	<b>0.415</b>	0.423	0.685
iTregsA_1CD3	0.466	0.067	0.610	0.334	0.598
<b>CD4effectorsA_1</b>	<b>0.561</b>	0.066	<b>0.356</b>	0.433	0.690
<b>Ts_1</b>	<b>0.646</b>	0.063	<b>0.027</b>	0.523	0.770
CD4_1	0.414	0.063	0.193	0.290	0.538
<b>CD8_1</b>	<b>0.601</b>	0.063	<b>0.127</b>	0.478	0.725
<b>NK_1</b>	<b>0.562</b>	0.067	<b>0.353</b>	0.431	0.692
<b>NKT_1</b>	<b>0.660</b>	0.061	<b>0.016</b>	0.540	0.781
TCRgd_1	0.589	0.066	0.182	0.458	0.719
CD3_1pr	0.324	0.060	0.008	0.206	0.441
CD4_1pr	0.324	0.059	0.008	0.208	0.440

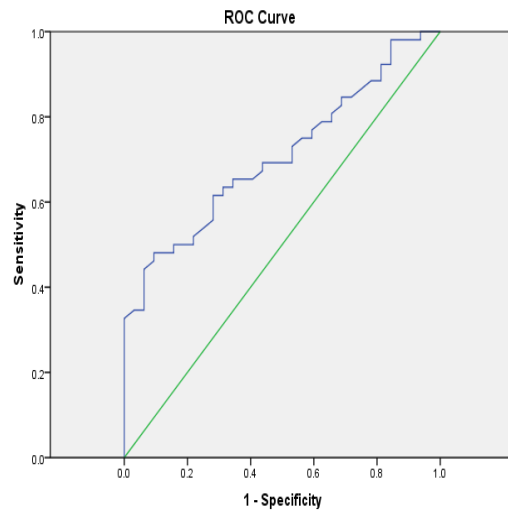
Από τον Πίνακα 3.2, μπορούμε εύκολα να συμπεράνουμε ότι οι μεταβλητές που προβλέπουν καλύτερα την ασθένεια είναι οι: Dysplasia\_1, Blastes\_1, nTregsA\_1, nTregsA\_1CD3, iTregsA\_1, CD4effectorsA\_1, Ts\_1, CD8\_1, NK\_1 και NKT\_1. Όσο αυξάνει η τιμή του AUC τείνοντας στη μονάδα, τόσο πιο αξιόπιστος γίνεται ο δείκτης καθώς όπως προαναφέραμε το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη ROC εκφράζει την πιθανότητα ένα ζεύγος μετρήσεων, μιας από τους υγιείς και μιας από τους ασθενείς, να ταξινομηθεί με τη σωστή σειρά.

Για τις παραπάνω μεταβλητές, σημαντικές και μη, παρουσιάζονται παρακάτω οι γραφικές παραστάσεις των ROC καμπυλών ξεκινώντας απ' αυτήν που έχει το μεγαλύτερο εμβαδόν κάτω από την καμπύλη:

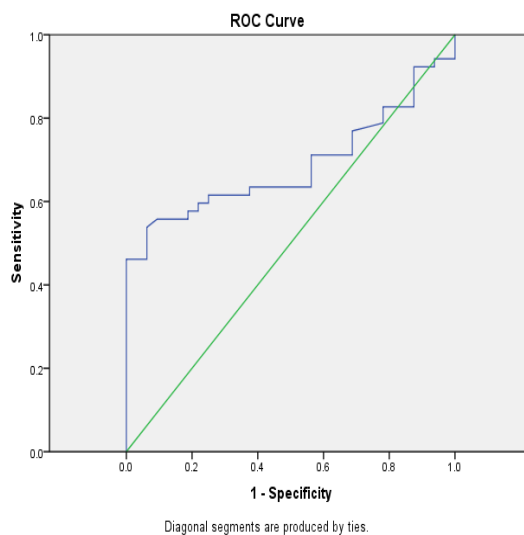
## ΣΗΜΑΝΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ ΜΕ AUC > 0.5



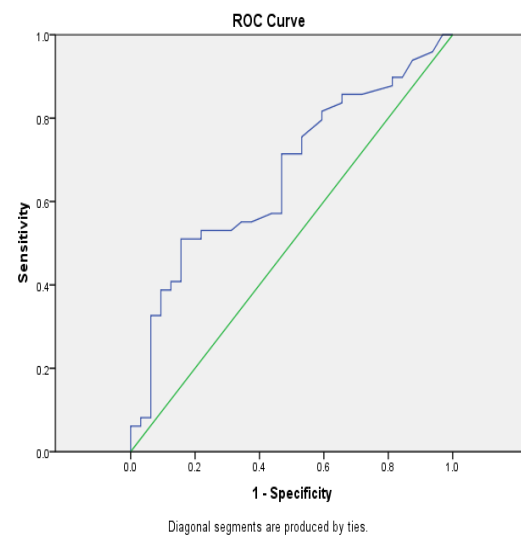
**Εικόνα 3.2:** ROC καμπύλη για Dysplasia\_1



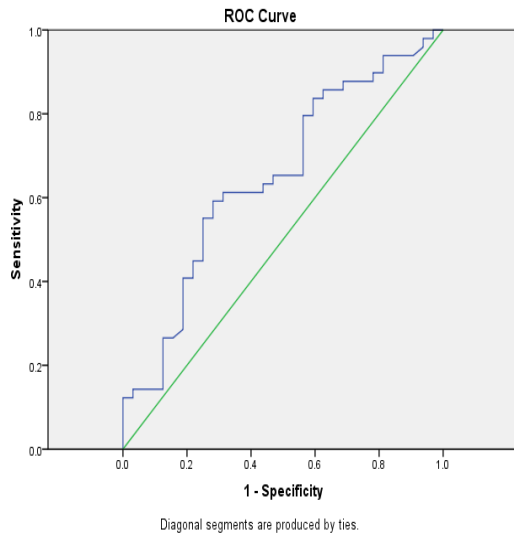
**Εικόνα 3.3:** ROC καμπύλη για nTregsA\_1



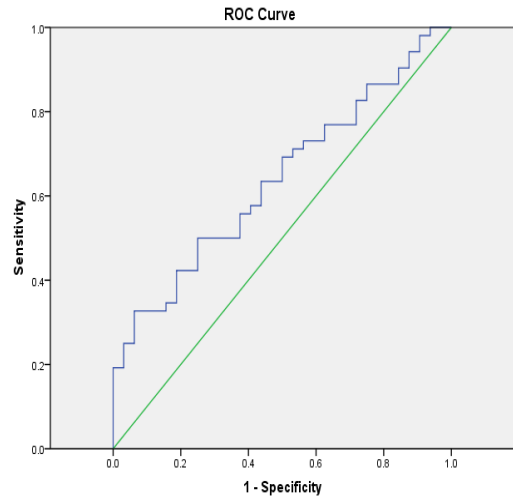
**Εικόνα 3.4:** ROC καμπύλη για Blastest\_1



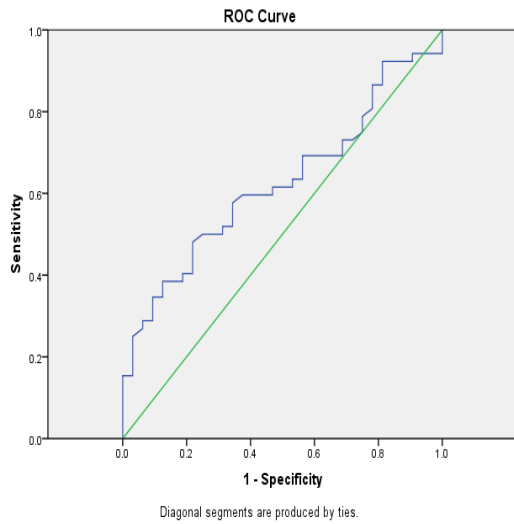
**Εικόνα 3.5:** ROC καμπύλη για NKT\_1



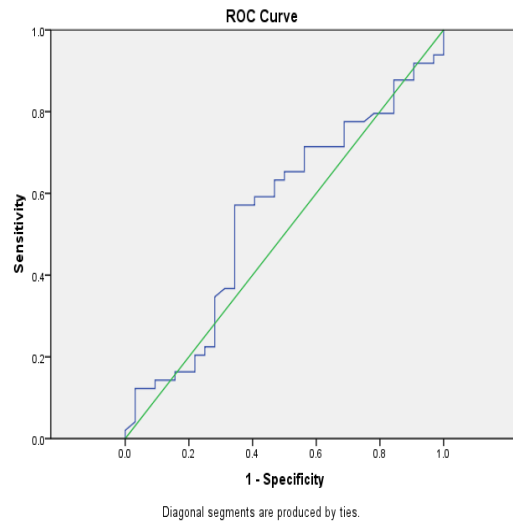
**Εικόνα 3.6:** ROC καμπύλη για Ts\_1



**Εικόνα 3.7:** ROC καμπύλη για nTregsA\_1CD3

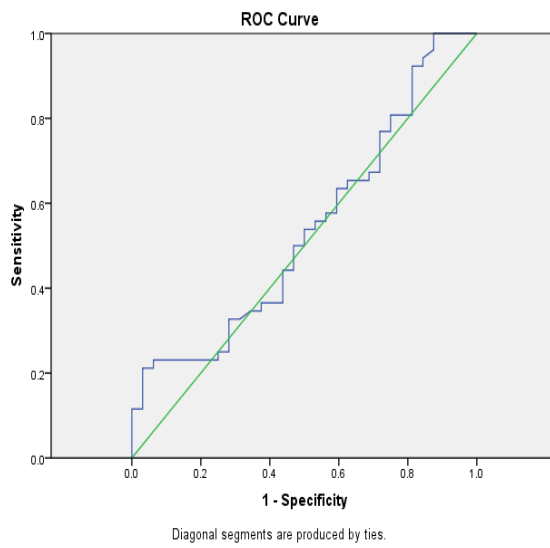


**Εικόνα 3.8:** ROC καμπύλη για CD8\_1



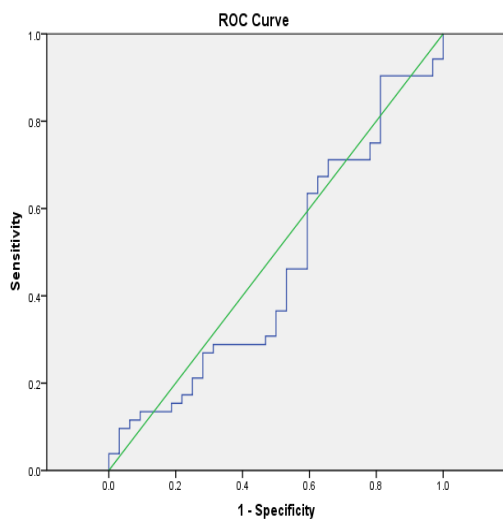
**Εικόνα 3.9:** ROC καμπύλη για NK\_1



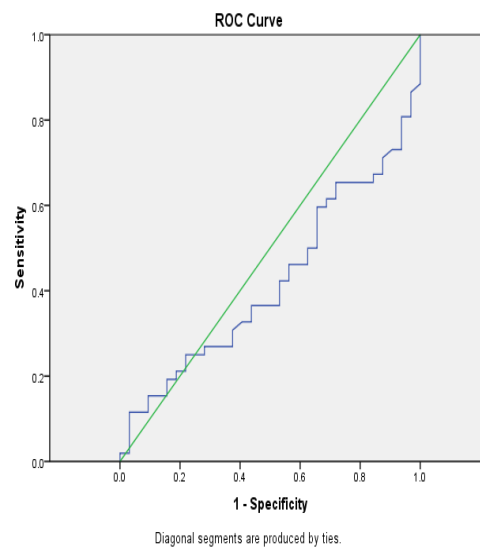


**Εικόνα 3.10:** ROC καμπύλη για CD4effectorsA\_1

ΜΗ ΣΗΜΑΝΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ ΜΕ AUC < 0.5



**Εικόνα 3.11:** ROC καμπύλη για iTregsA\_1CD3



**Εικόνα 3.12:** ROC καμπύλη για CD4\_1

### 3.5 ΕΥΡΕΣΗ ΤΟΥ ΒΕΛΤΙΣΤΟΥ ΔΙΑΧΩΡΙΣΤΙΚΟΥ ΟΡΙΟΥ ΓΙΑ ΤΗ ΚΑΘΕΜΙΑ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ

#### 3.5.1 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΥΓΙΩΝ ΜΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Όπως έχουμε ήδη αναφέρει σε προηγούμενη παράγραφο, το διαχωριστικό όριο είναι μία συγκεκριμένη τιμή της διαχωρίζουσας μεταβλητής, που επιλέγεται στην κλίμακα μέτρησής της, πέραν της οποίας οι τιμές της μεταβλητής (ή, καλύτερα, τα αποτελέσματα της δοκιμασίας) θεωρούνται «θετικές» ή «παθολογικές» και κάτω της οποίας «αρνητικές» ή «φυσιολογικές».

Παριστάνεται από το σημείο της καμπύλης ROC που βρίσκεται πλησιέστερα προς την άνω αριστερή γωνία του τετραγώνου (όπου το TP και το TN είναι ίσα με 1). *Η χρησιμοποίηση του δίνει το μέγιστο άθροισμα αληθώς θετικών και αληθώς αρνητικών αποτελεσμάτων και, επομένως, το ελάχιστο άθροισμα ψευδώς θετικών και ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων.* Είναι το σημείο δηλαδή που δίνει τη μεγαλύτερη τιμή στον όρο TPR + TNR ή Sensitivity + Specificity. Συμπληρώνουμε επίσης ότι για το βέλτιστο ΔΟ, η τιμή του όρου Sensitivity πρέπει να είναι όσο πιο κοντά στη μονάδα, ενώ η τιμή του όρου 1-Specificity όσο πιο κοντά στο μηδέν.

Το σημείο αυτό παρέχει και τη μέγιστη πληροφορία, για αυτό και είναι ύψιστης σημασίας η επιτυχής ευρεσή του. Παρακάτω περιγράφεται διεξοδικά η διαδικασία επιλογής του για τη διαχωρίζουσα μεταβλητή nTregsA\_1. Με παρόμοιο τρόπο επιλέγονται και τα διαχωριστικά όρια των υπόλοιπων μεταβλητών.

Εφαρμόζοντας την ROC ανάλυση στο SPSS παίρνουμε τον παρακάτω πίνακα με τα διάφορα διαχωριστικά όρια για την υπό εξέταση μεταβλητή. Έπειτα δημιουργούμε δυο επιπλέον στήλες η μια να δείχνει την ειδικότητα και η άλλη το άθροισμα ειδικότητας και ευαισθησίας. Τέλος, ταξινομούμε τα δεδομένα μας ως προς την στήλη sensitivity+specificity κατα φθίνουσα σειρά. Το πρώτο στοιχείο του πίνακα που θα προκύψει είναι και το ζητούμενο διαχωριστικό όριο.

**Πίνακας 3.3:** Διαχωριστικά όρια για τη μεταβλητή nTregsA\_1

<b>Coordinates of the Curve</b>		
<b>Test Result Variable(s):nTregsA_1</b>		
<b>Positive if Greater Than or Equal To a</b>	<b>Sensitivity</b>	<b>1 - Specificity</b>
-1.0000	1.000	1.000
.0900	1.000	.969
.1850	1.000	.938
.1950	.981	.938
.2050	.981	.906
.2150	.981	.844
.2250	.962	.844
.2500	.942	.844
.2900	.923	.844
.3200	.923	.813
.3450	.904	.813
.3650	.885	.813
.3800	.885	.781
.3950	.865	.750
.4050	.846	.719
.4350	.846	.688
.4650	.827	.688
.4850	.808	.656
.5100	.788	.656
.5250	.788	.625
.5450	.769	.594
.5750	.750	.594
.5950	.750	.563
.6100	.731	.531
.6300	.712	.531
.6450	.692	.531
.6600	.692	.500
.6950	.692	.438
.7400	.673	.438
.7650	.654	.406
.7750	.654	.344
.7950	.635	.344
.8150	.635	.313
.8250	.615	.313
.8650	.615	.281
.9050	.596	.281
.9250	.577	.281
.9450	.558	.281
.9700	.538	.250
.9950	.519	.219
1.0150	.500	.219
1.0450	.500	.156
1.0700	.481	.156
1.0850	.481	.125
<b>1.0950</b>	<b>.481</b>	<b>.094</b>
1.1050	.462	.094
1.1250	.442	.063
1.1500	.423	.063
1.1700	.404	.063
1.2050	.385	.063
1.2450	.346	.063
1.2650	.346	.031
1.3250	.327	.000
1.3900	.308	.000
1.4400	.288	.000
1.4900	.269	.000
1.5400	.250	.000
1.6200	.231	.000
1.7350	.212	.000
1.8800	.192	.000
1.9650	.173	.000
2.0900	.154	.000
2.2700	.135	.000
2.4900	.115	.000
2.7600	.096	.000
3.0150	.077	.000
3.2900	.058	.000
3.6800	.038	.000
4.6600	.019	.000
6.3900	.000	.000

**Πίνακας 3.4:** Εύρεση διαχωριστικού ορίου για τη μεταβλητή nTregsA\_1

Positive if Greater Than or Equal Toa	Specificity	Sensitivity	Sensitivity+Specificity
1.095	0.906	.481	1.387
1.125	0.938	.442	1.380
1.105	0.906	.462	1.368
1.15	0.938	.423	1.361
1.085	0.875	.481	1.356
1.045	0.844	.500	1.344
1.17	0.938	.404	1.341
0.865	0.719	.615	1.334
1.325	1.000	.327	1.327
1.07	0.844	.481	1.325
0.815	0.688	.635	1.322
1.205	0.938	.385	1.322
0.905	0.719	.596	1.315
1.265	0.969	.346	1.315
0.775	0.656	.654	1.310
1.39	1.000	.308	1.308
0.825	0.688	.615	1.303
0.995	0.781	.519	1.300
0.925	0.719	.577	1.296
0.795	0.656	.635	1.291
0.97	0.750	.538	1.288
1.44	1.000	.288	1.288
1.245	0.938	.346	1.284
1.015	0.781	.500	1.281
0.945	0.719	.558	1.276
1.49	1.000	.269	1.269
0.695	0.563	.692	1.255
1.54	1.000	.250	1.250
0.765	0.594	.654	1.248
0.74	0.563	.673	1.236
1.62	1.000	.231	1.231
1.735	1.000	.212	1.212
0.61	0.469	.731	1.200
0.66	0.500	.692	1.192
1.88	1.000	.192	1.192
0.595	0.438	.750	1.188
0.63	0.469	.712	1.180
0.545	0.406	.769	1.175
1.965	1.000	.173	1.173
0.525	0.375	.788	1.163
0.645	0.469	.692	1.161
0.435	0.313	.846	1.159
0.575	0.406	.750	1.156
2.09	1.000	.154	1.154
0.485	0.344	.808	1.151
0.465	0.313	.827	1.139
0.215	0.156	.981	1.137
2.27	1.000	.135	1.135
0.51	0.344	.788	1.132
0.405	0.281	.846	1.127
0.225	0.156	.962	1.118
0.395	0.250	.865	1.115
2.49	1.000	.115	1.115
0.32	0.188	.923	1.111
0.38	0.219	.885	1.103
0.25	0.156	.942	1.099
2.76	1.000	.096	1.096
0.345	0.188	.904	1.091
0.29	0.156	.923	1.079
3.015	1.000	.077	1.077
0.205	0.094	.981	1.075
0.365	0.188	.885	1.072
0.185	0.063	1.000	1.063
3.29	1.000	.058	1.058
0.195	0.063	.981	1.043
3.68	1.000	.038	1.038
0.09	0.031	1.000	1.031
4.66	1.000	.019	1.019
-1	0.000	1.000	1.000
6.39	1.000	.000	1.000

Εν τέλει, το βέλτιστο διαχωριστικό όριο που προέκυψε για τη συγκεκριμένη μεταβλητή είναι το 1.095. Στις διπλανές στήλες καταγράφονται επιπλέον η ευαισθησία και η ειδικότητα που του αντιστοιχούν.

Στον Πίνακα 3.5 που ακολουθεί παραθέτονται συγκεντρωτικά τα βέλτιστα διαχωριστικά όρια, η ευαισθησία και η ειδικότητα των υπολοίπων μεταβλητών:

**Πίνακας 3.5:** Τα βέλτιστα διαχωριστικά όρια των διαδικασιών

Μεταβλητή	Βέλτιστο ΔΟ	Ευαισθησία	Ειδικότητα
nTregsA_1	1.10	0.48	0.91
nTregsA_1CD3	0.73	0.33	0.94
Blastes_1	2.01	0.54	0.94
Ts_1	16.11	0.59	0.72
NKT_1	5.85	0.51	0.84
iTregsA_1	3.64	0.83	0.31
CD8_1	33.00	0.48	0.78
CD4effectorsA_1	7.25	0.21	0.97
NK_1	10.40	0.57	0.66

Έχοντας λοιπόν υπολογίσει το διαχωριστικό όριο της κάθε μεταβλητής μπορούμε εύκολα να διακρίνουμε στα δεδομένα μας τα Αληθώς Θετικά, Ψευδώς Θετικά, Ψευδώς Αρνητικά, Αληθώς Αρνητικά περιστατικά, όπως και την Ακρίβεια της κάθε δοκιμασίας:

#### nTregsA 1

TPR	FPR	FNR	TNR
48%	9%	52%	91%

		Πραγματική Τιμή	
		P	n
Αποτέλεσμα Πρόβλεψης	p´	25	3
	n´	27	29

Accuracy = 64%

nTregsA\_ICD3

TPR	FPR	FNR	TNR
33%	6%	67%	94%

		<u>Πραγματική Τιμή</u>	
		P	n
<u>Αποτέλεσμα Πρόβλεψης</u>	p´	17	2
	n´	35	30

Accuracy = 56%

Blastes\_1

TPR	FPR	FNR	TNR
54%	6%	46%	94%

		<u>Πραγματική Τιμή</u>	
		P	n
<u>Αποτέλεσμα Πρόβλεψης</u>	p´	28	2
	n´	24	30

Accuracy=69%

Ts\_1

TPR	FPR	FNR	TNR
59%	28%	41%	72%

		<u>Πραγματική Τιμή</u>	
		P	n
<u>Αποτέλεσμα Πρόβλεψης</u>	p´	29	9
	n´	20	23

Accuracy=64%

NKT\_1

TPR	FPR	FNR	TNR
51%	16%	49%	84%

		<u>Πραγματική Τιμή</u>	
		P	n
<u>Αποτέλεσμα Πρόβλεψης</u>	p'	25	5
	n'	24	27

Accuracy=64%

iTregsA\_1

TPR	FPR	FNR	TNR
83%	69%	17%	31%

		<u>Πραγματική Τιμή</u>	
		P	n
<u>Αποτέλεσμα Πρόβλεψης</u>	p'	43	22
	n'	9	10

Accuracy=63%

CD8\_1

TPR	FPR	FNR	TNR
48%	22%	52%	78%

		<u>Πραγματική Τιμή</u>	
		P	n
<u>Αποτέλεσμα Πρόβλεψης</u>	p'	25	7
	n'	27	25

Accuracy=60%

CD4effectorsA\_1

TPR	FPR	FNR	TNR
21%	3%	79%	97%

		<u>Πραγματική Τιμή</u>	
		P	n
<u>Αποτέλεσμα Πρόβλεψης</u>	p'	11	1
	n'	41	31

Accuracy= 50%

NK\_1

TPR	FPR	FNR	TNR
57%	34%	43%	66%

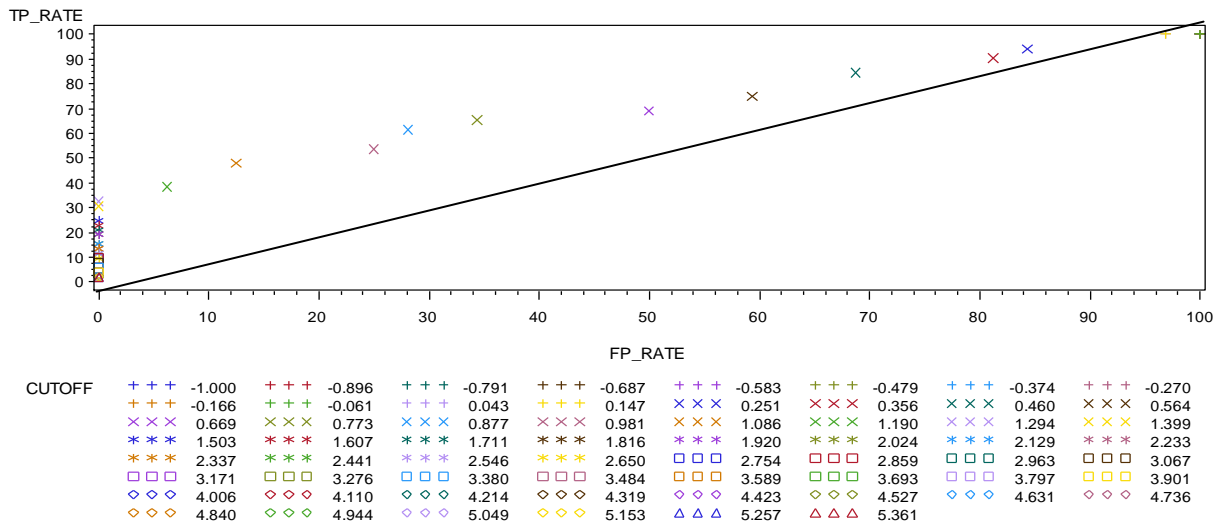
		<u>Πραγματική Τιμή</u>	
		p	n
<u>Αποτέλεσμα Πρόβλεψης</u>	p'	28	11
	n'	21	21

Accuracy= 60%

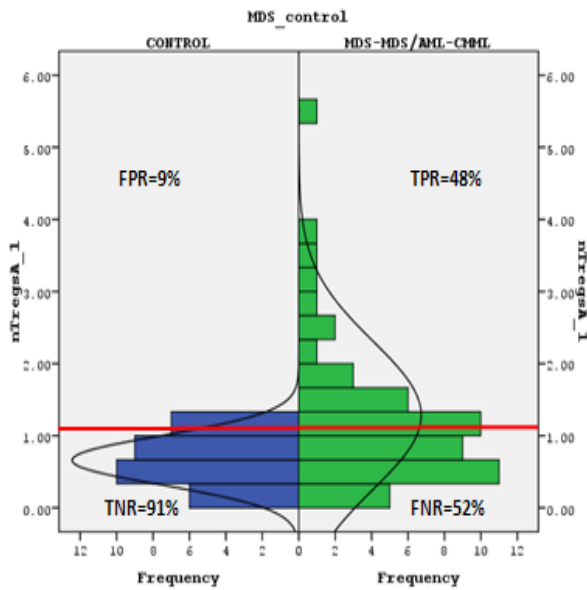
Συνοψίζουμε παρακάτω σχηματικά τα αποτελέσματα της ROC ανάλυσης στα δεδομένα μας καθώς επίσης και πώς αυτά ερμηνεύονται για την καθεμία από τις διαχωρίζουσες μεταβλητές. Πριν από το ιστογράμμα συχνοτήτων και την ROC καμπύλη για την καθεμία μεταβλητή απεικονίζεται ένα γράφημα με πιθανά διαχωριστικά όρια όπως αυτό προέκυψε με τη χρήση μακροεντολής μέσω του SAS 9.2 (Statistical Analysis Software) [63].



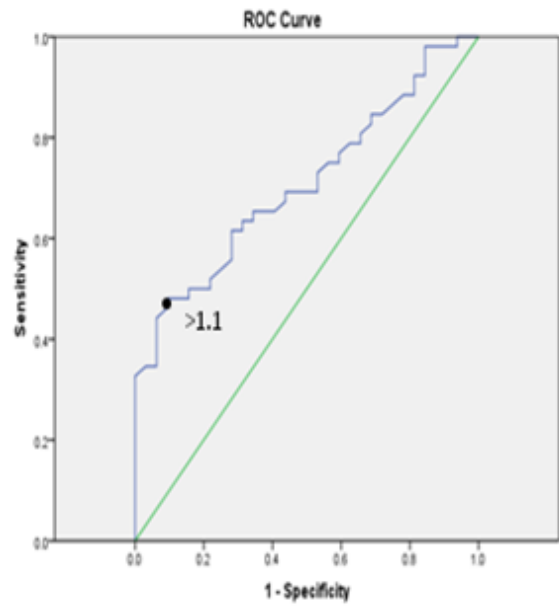
nTregsA\_1



Εικόνα 3.13: Πιθανά διαχωριστικά όρια



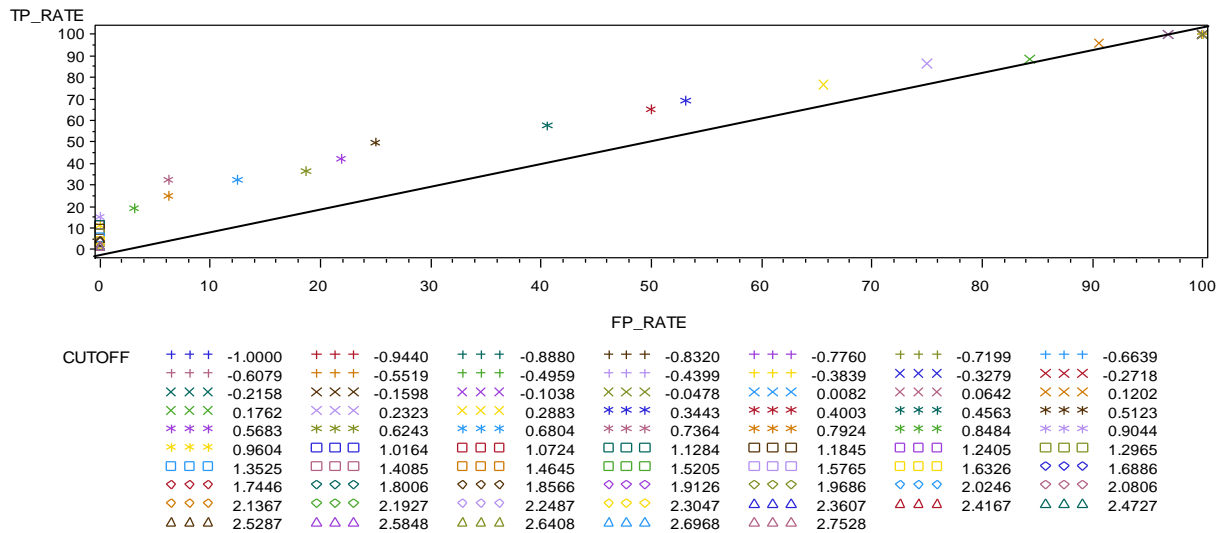
Εικόνα 3.14: Ιστόγραμμα συχνοτήτων και ποσοστά αποτελεσμάτων



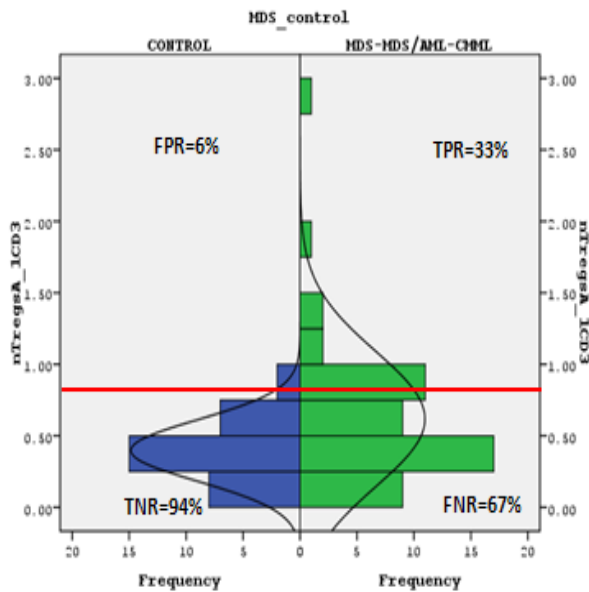
Εικόνα 3.15: Το βέλτιστο ΔΟ επάνω στη ROC καμπύλη

Οι τιμές της μεταβλητής *nTregsA\_1* που είναι μεγαλύτερες του ΔΟ 1.1 θεωρούνται «παθολογικές», ενώ αυτές που είναι μικρότερες του θεωρούνται «φυσιολογικές». Για το συγκεκριμένο διαχωριστικό όριο, για το 48% (TPR) των ασθενών το αποτέλεσμα της δοκιμασίας θα είναι θετικό, ενώ για το 52% (FNR) αρνητικό. Επιπλέον για το 9% (FPR) των υγιών το αποτέλεσμα θα είναι θετικό ενώ για το 91% (TNR) αρνητικό. Η ακρίβεια της δοκιμασίας προέκυψε 64%.

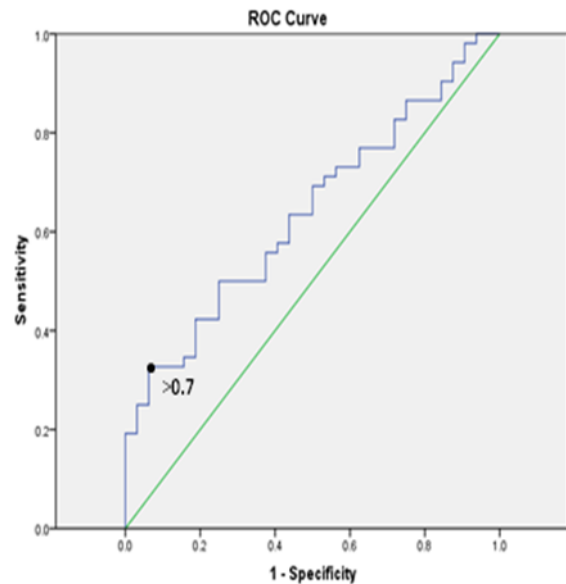
### *nTregsA\_1*CD3



Εικόνα 3.16: Πιθανά διαχωριστικά όρια



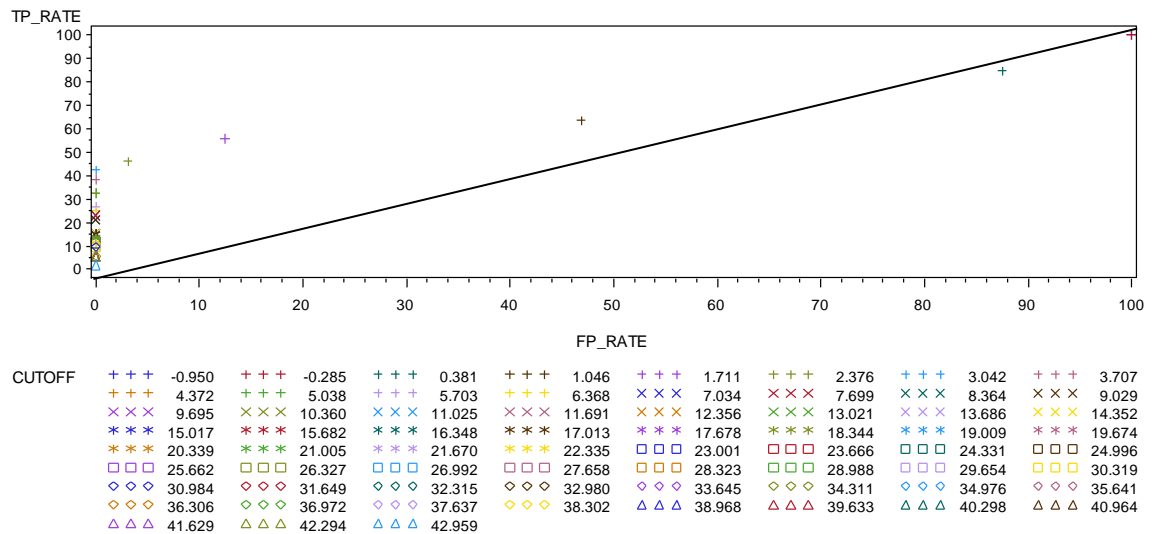
Εικόνα 3.17: Ιστόγραμμα συχνοτήτων και ποσοστά αποτελεσμάτων



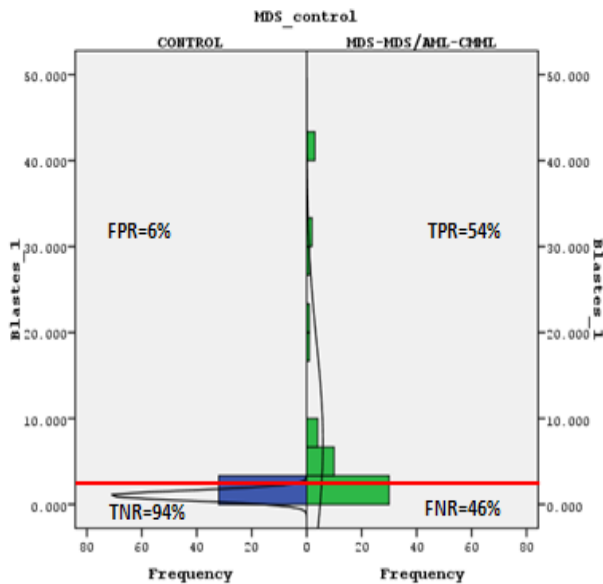
Εικόνα 3.18: Το βέλτιστο ΔΟ επάνω στη ROC καμπύλη

Οι τιμές της μεταβλητής *nTregsA\_ICD3* που είναι μεγαλύτερες του ΔΟ 0.73 θεωρούνται «παθολογικές», ενώ αυτές που είναι μικρότερες του θεωρούνται «φυσιολογικές». Για το συγκεκριμένο διαχωριστικό όριο, για το 33% (TPR) των ασθενών το αποτέλεσμα της δοκιμασίας θα είναι θετικό, ενώ για το 67% (FNR) αρνητικό. Επιπλέον για το 6% (FPR) των υγιών το αποτέλεσμα θα είναι θετικό ενώ για το 94% (TNR) αρνητικό. Η ακρίβεια της δοκιμασίας προέκυψε 56%.

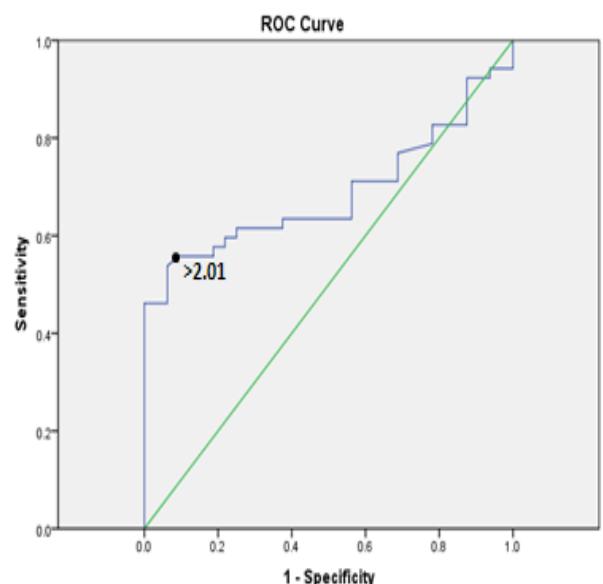
Blastes 1



Εικόνα 3.19: Πιθανά διαχωριστικά όρια



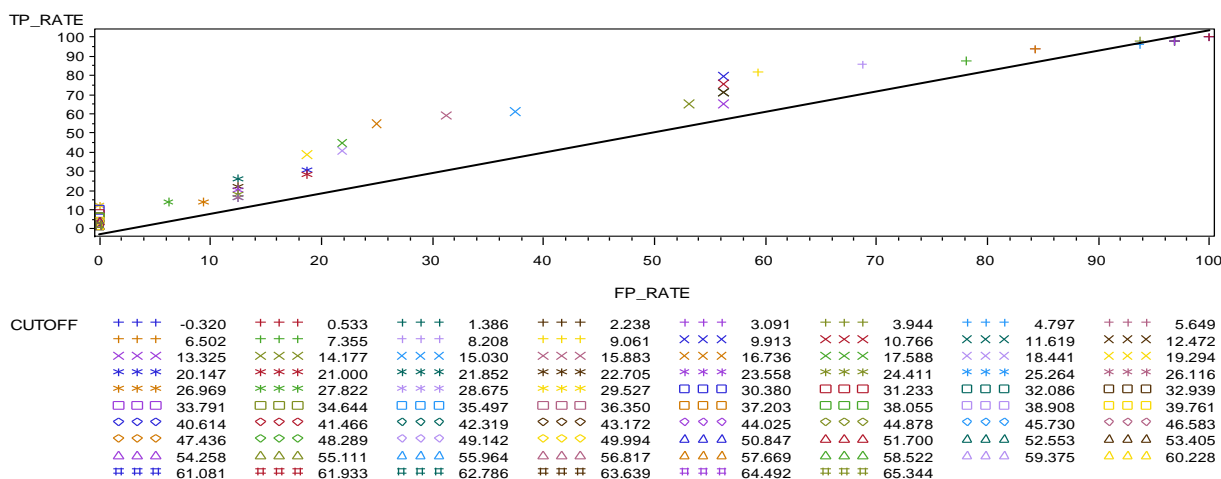
Εικόνα 3.20: Ιστόγραμμα συχνοτήτων και ποσοστά αποτελεσμάτων



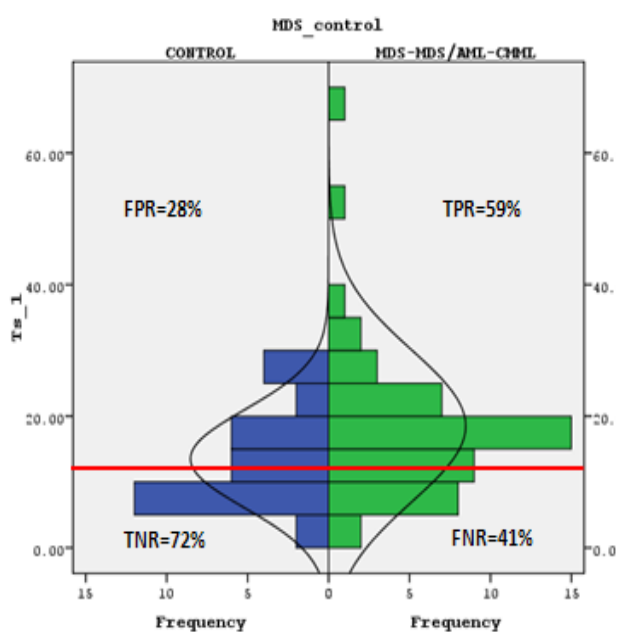
Εικόνα 3.21: Το βέλτιστο ΔΟ επάνω στη ROC καμπύλη

Οι τιμές της μεταβλητής *Blastes\_1* που είναι μεγαλύτερες του ΔΟ 2.01 θεωρούνται «παθολογικές», ενώ αυτές που είναι μικρότερες του θεωρούνται «φυσιολογικές». Για το συγκεκριμένο διαχωριστικό όριο, για το 54% (TPR) των ασθενών το αποτέλεσμα της δοκιμασίας θα είναι θετικό, ενώ για το 46% (FNR) αρνητικό. Επιπλέον για το 6% (FPR) των υγιών το αποτέλεσμα θα είναι θετικό ενώ για το 94% (TNR) αρνητικό. Η ακρίβεια της δοκιμασίας προέκυψε 69%.

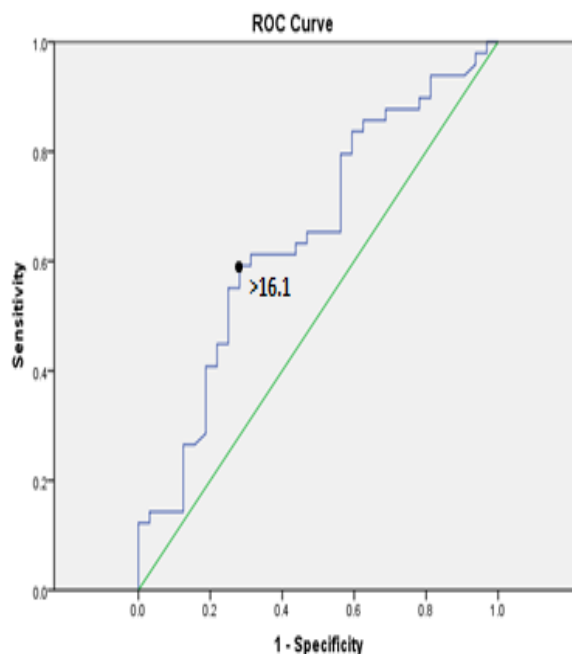
### *Ts 1*



Εικόνα 3.22: Πιθανά διαχωριστικά όρια



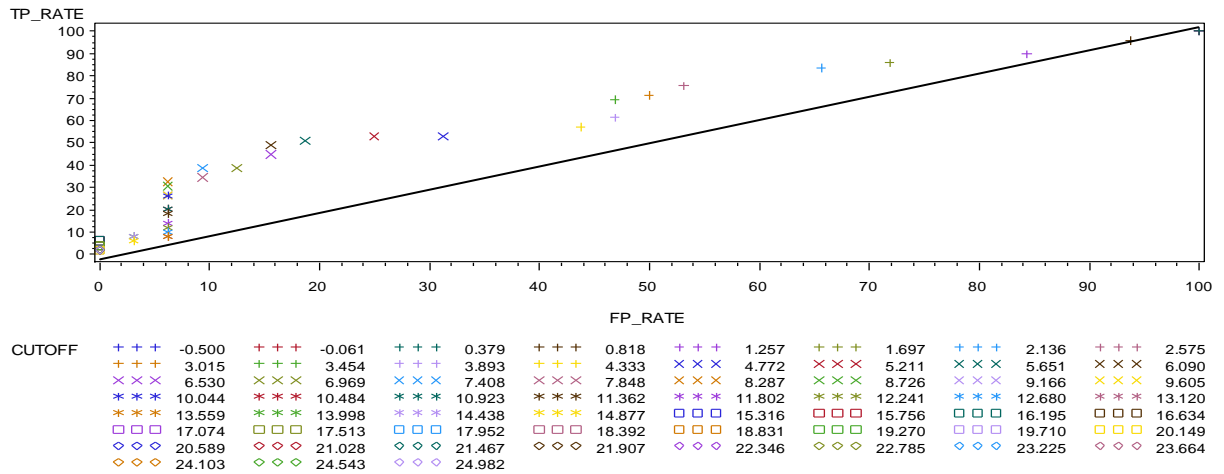
Εικόνα 3.23: Ιστόγραμμα συχνότητας και ποσοστά αποτελεσμάτων



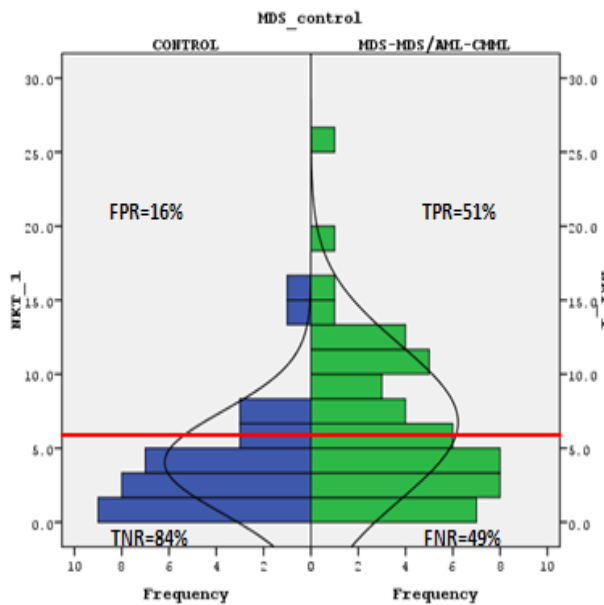
Εικόνα 3.24: Το βέλτιστο ΔΟ επάνω στη ROC καμπύλη

Οι τιμές της μεταβλητής  $Ts_1$  που είναι μεγαλύτερες του  $\Delta O$  16.05 θεωρούνται «παθολογικές», ενώ αυτές που είναι μικρότερες του θεωρούνται «φυσιολογικές». Για το συγκεκριμένο διαχωριστικό όριο, για το 59% (TPR) των ασθενών το αποτέλεσμα της δοκιμασίας θα είναι θετικό, ενώ για το 41% (FNR) αρνητικό. Επιπλέον για το 28% (FPR) των υγιών το αποτέλεσμα θα είναι θετικό ενώ για το 72% (TNR) αρνητικό. Η ακρίβεια της δοκιμασίας προέκυψε 64%.

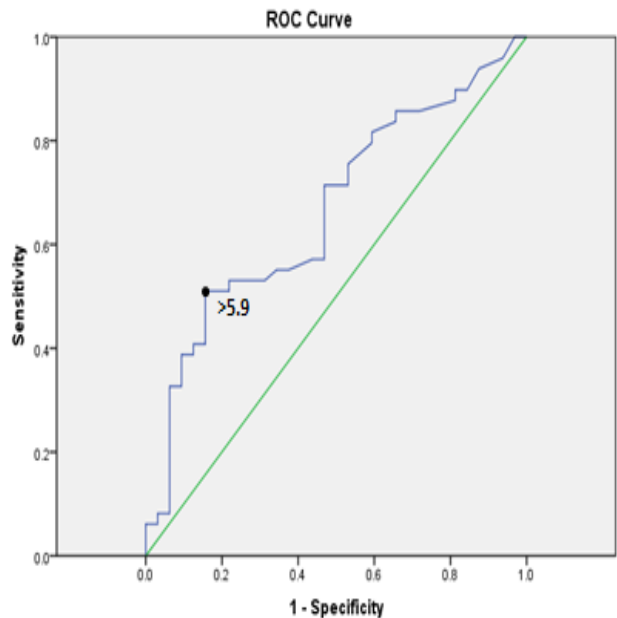
NKT 1



Εικόνα 3.25: Πιθανά διαχωριστικά όρια



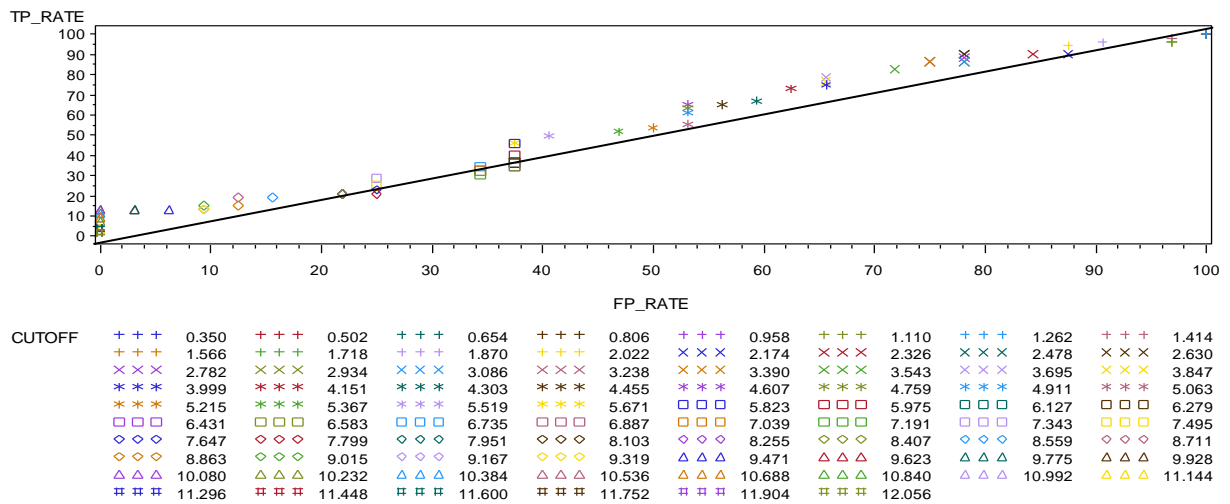
Εικόνα 3.26: Ιστόγραμμα συχνοτήτων και ποσοστά αποτελεσμάτων



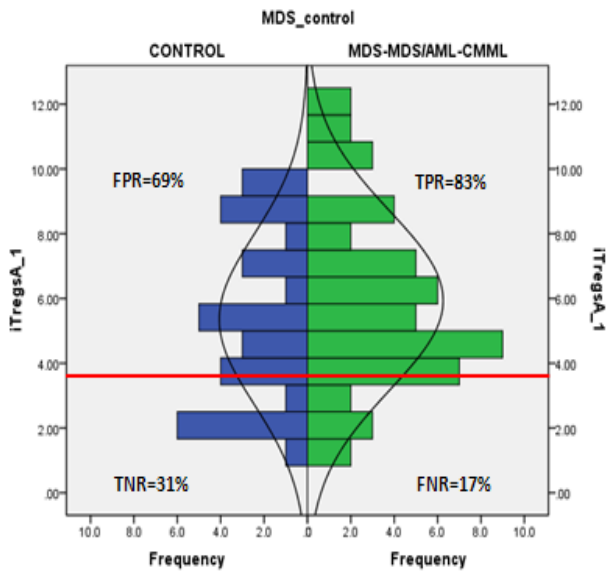
Εικόνα 3.27: Το βέλτιστο ΔΟ επάνω στη ROC καμπύλη

Οι τιμές της μεταβλητής *NKT\_1* που είναι μεγαλύτερες του ΔΟ 5.85 θεωρούνται «παθολογικές», ενώ αυτές που είναι μικρότερες του θεωρούνται «φυσιολογικές». Για το συγκεκριμένο διαχωριστικό όριο, για το 51% (TPR) των ασθενών το αποτέλεσμα της δοκιμασίας θα είναι θετικό, ενώ για το 49% (FNR) αρνητικό. Επιπλέον για το 16% (FPR) των υγιών το αποτέλεσμα θα είναι θετικό ενώ για το 84% (TNR) αρνητικό. Η ακρίβεια της δοκιμασίας προέκυψε 64%.

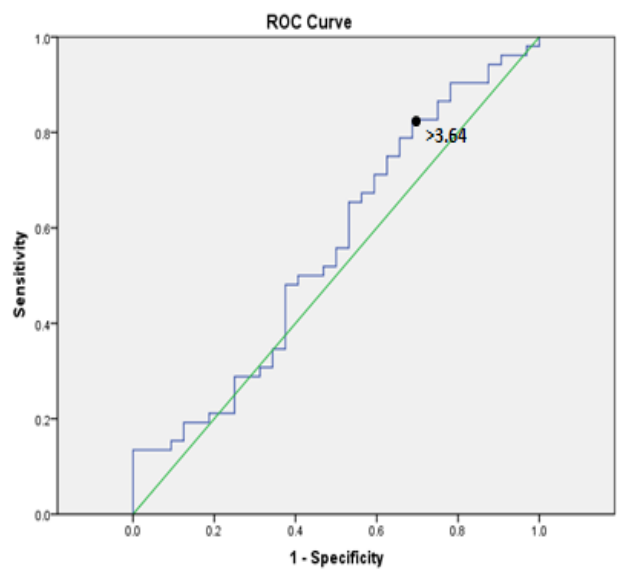
*iTregsA\_1*



Εικόνα 3.28: Πιθανά διαχωριστικά όρια



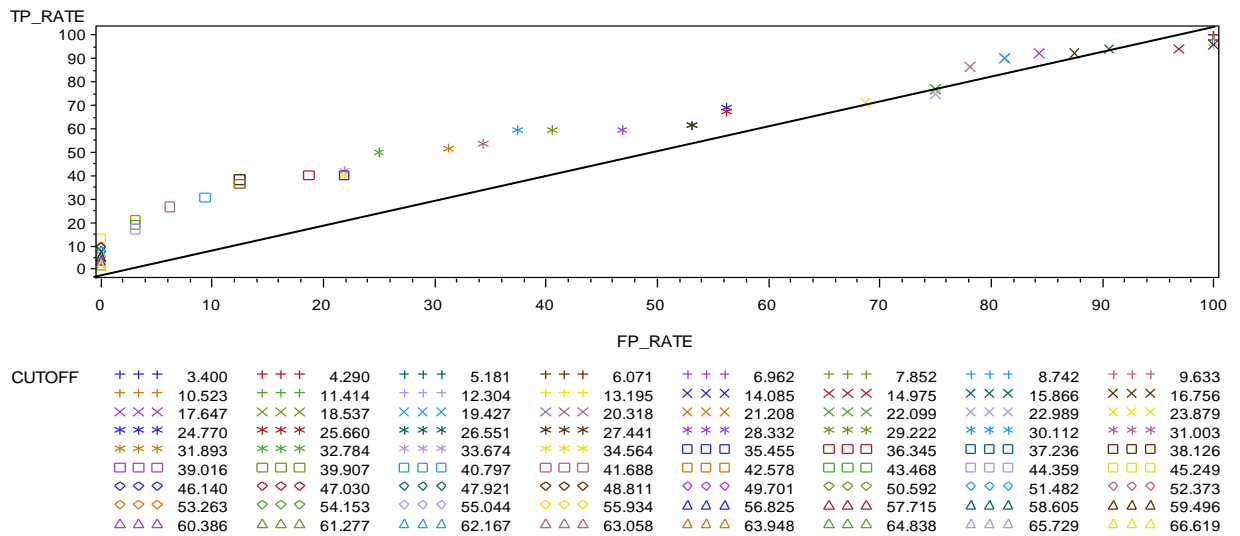
Εικόνα 3.29 Ιστόγραμμα συχνοτήτων και ποσοστά αποτελεσμάτων



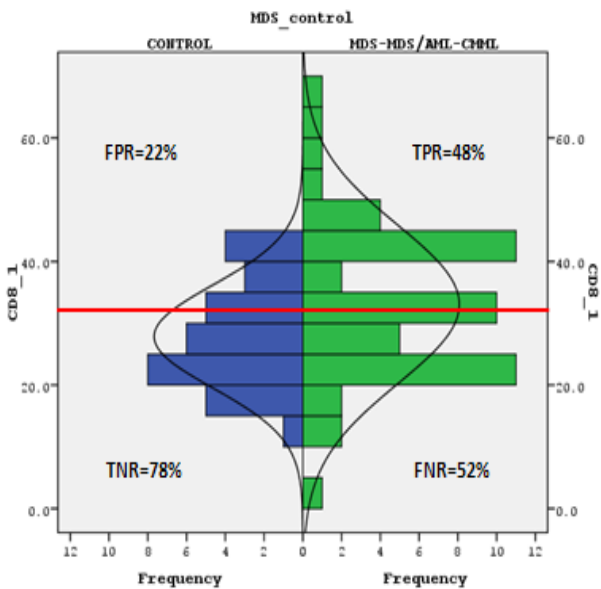
Εικόνα 3.30: Το βέλτιστο ΔΟ επάνω στη ROC καμπύλη

Οι τιμές της μεταβλητής iTregsA\_1 που είναι μεγαλύτερες του ΔΟ 3.64 θεωρούνται «παθολογικές», ενώ αυτές που είναι μικρότερες του θεωρούνται «φυσιολογικές». Για το συγκεκριμένο διαχωριστικό όριο, για το 83% (TPR) των ασθενών το αποτέλεσμα της δοκιμασίας θα είναι θετικό, ενώ για το 17% (FNR) αρνητικό. Επιπλέον για το 69% (FPR) των υγιών το αποτέλεσμα θα είναι θετικό ενώ για το 31% (TNR) αρνητικό. Η ακρίβεια της δοκιμασίας προέκυψε 63%.

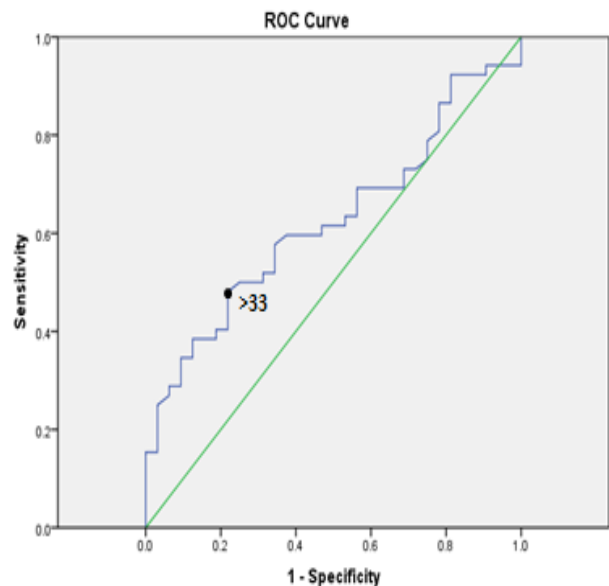
### CD8 1



Εικόνα 3.31: Πιθανά διαχωριστικά όρια



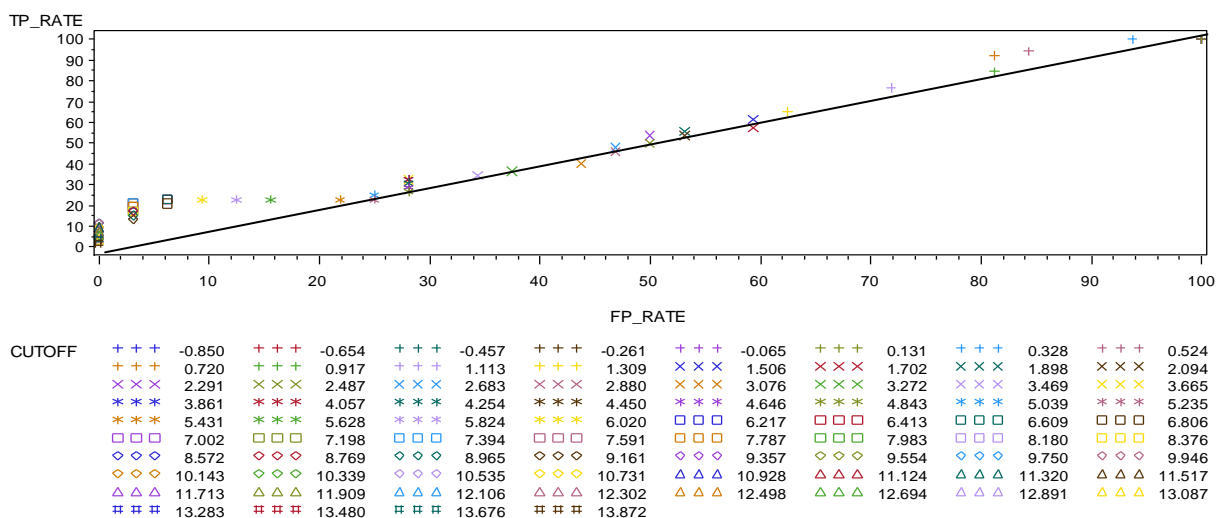
Εικόνα 3.32: Ιστόγραμμα συχνοτήτων και ποσοστά αποτελεσμάτων



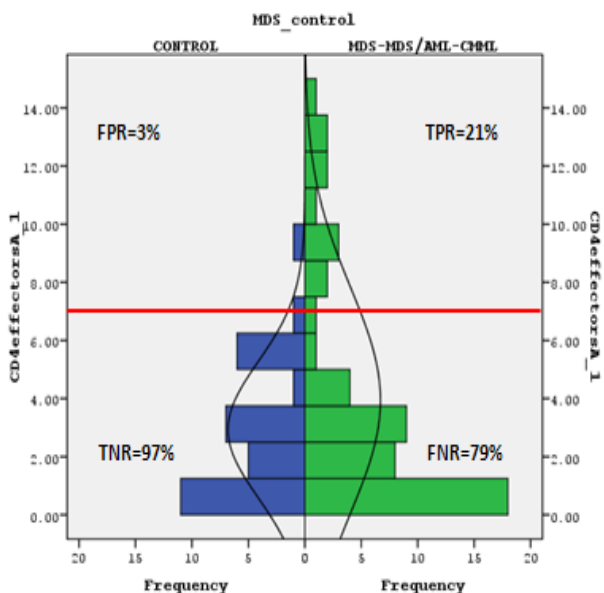
Εικόνα 3.33: Το βέλτιστο ΔΟ επάνω στη ROC καμπύλη

Οι τιμές της μεταβλητής CD8\_1 που είναι μεγαλύτερες του ΔΟ 33 θεωρούνται «παθολογικές», ενώ αυτές που είναι μικρότερες του θεωρούνται «φυσιολογικές». Για το συγκεκριμένο διαχωριστικό όριο, για το 48% (TPR) των ασθενών το αποτέλεσμα της δοκιμασίας θα είναι θετικό, ενώ για το 52% (FNR) αρνητικό. Επιπλέον για το 22% (FPR) των υγιών το αποτέλεσμα θα είναι θετικό ενώ για το 78% (TNR) αρνητικό. Η ακρίβεια της δοκιμασίας προέκυψε 60%.

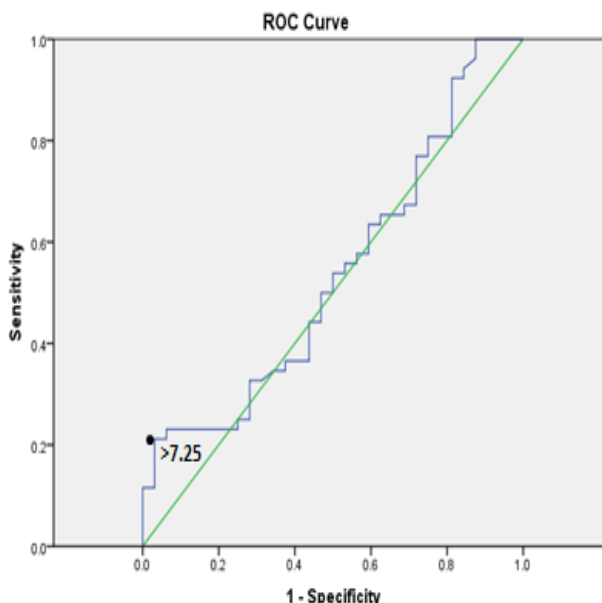
CD4effectorsA\_1



Εικόνα 3.34: Πιθανά διαχωριστικά όρια



Εικόνα 3.35: Ιστόγραμμα συχνοτήτων και ποσοστά αποτελεσμάτων

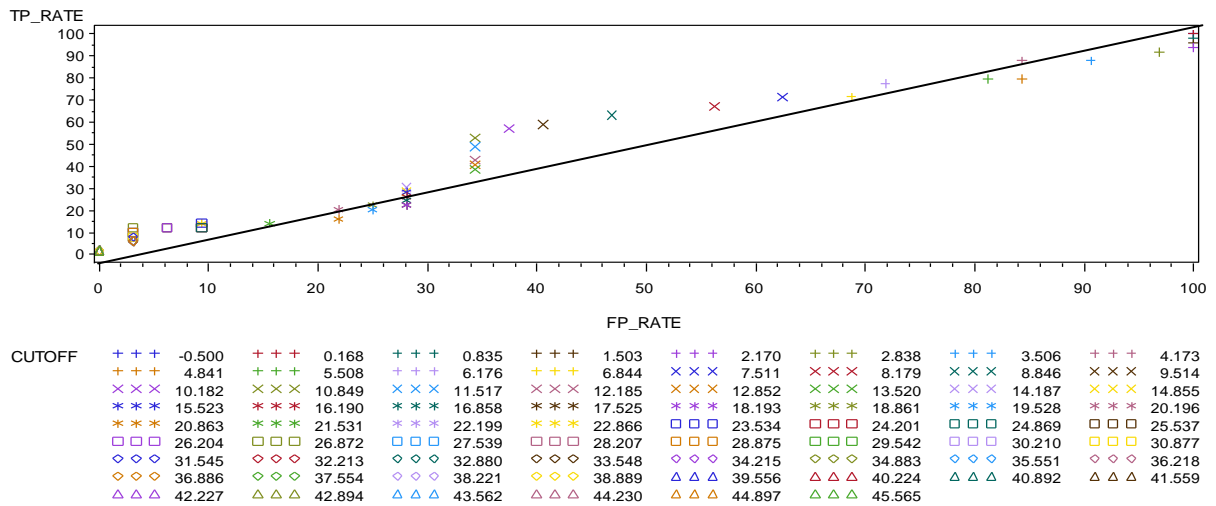


Εικόνα 3.36: Το βέλτιστο ΔΟ επάνω στη ROC καμπύλη

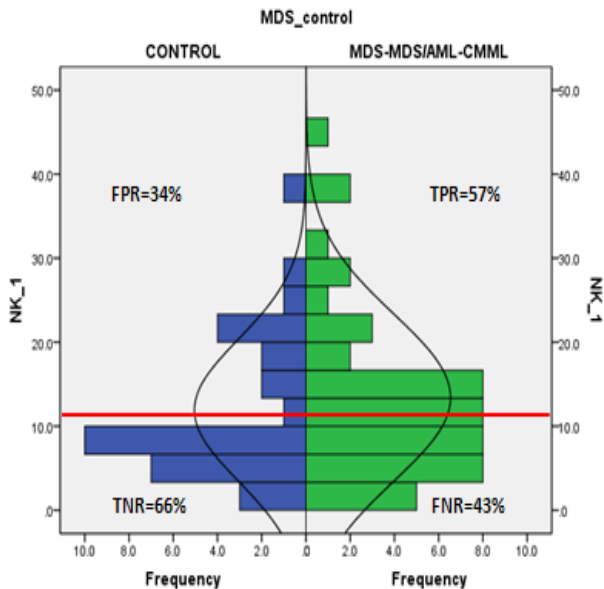


Οι τιμές της μεταβλητής CD8\_1 που είναι μεγαλύτερες του ΔΟ 7.25 θεωρούνται «παθολογικές», ενώ αυτές που είναι μικρότερες του θεωρούνται «φυσιολογικές». Για το συγκεκριμένο διαχωριστικό όριο, για το 21% (TPR) των ασθενών το αποτέλεσμα της δοκιμασίας θα είναι θετικό, ενώ για το 79% (FNR) αρνητικό. Επιπλέον για το 3% (FPR) των υγιών το αποτέλεσμα θα είναι θετικό ενώ για το 97% (TNR) αρνητικό. Η ακρίβεια της δοκιμασίας προέκυψε 50%.

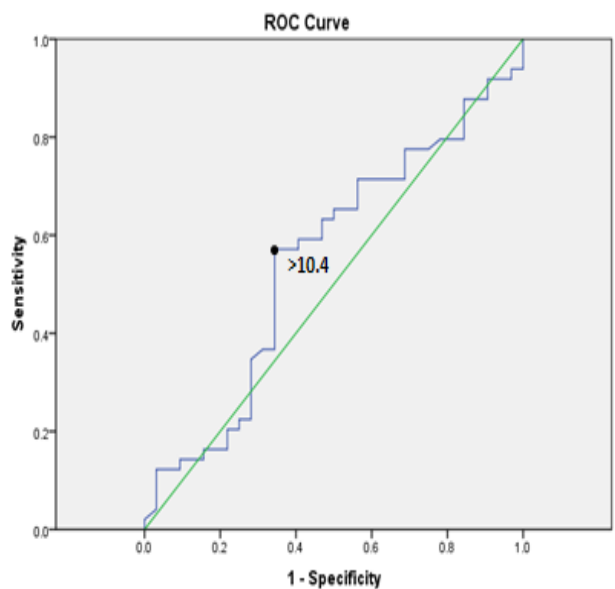
NK 1



Εικόνα 3.37: Πιθανά διαχωριστικά όρια



Εικόνα 3.38: Ιστόγραμμα συχνότητας και ποσοστά αποτελεσμάτων



Εικόνα 3.39: Το βέλτιστο ΔΟ επάνω στη ROC καμπύλη

Οι τιμές της μεταβλητής NK\_1 που είναι μεγαλύτερες του ΔΟ 10.4 θεωρούνται «παθολογικές», ενώ αυτές που είναι μικρότερες του θεωρούνται «φυσιολογικές». Για το συγκεκριμένο διαχωριστικό όριο, για το 57% (TPR) των ασθενών το αποτέλεσμα της δοκιμασίας θα είναι θετικό, ενώ για το 43% (FNR) αρνητικό. Επιπλέον για το 34% (FPR) των υγιών το αποτέλεσμα θα είναι θετικό ενώ για το 66% (TNR) αρνητικό. Η ακρίβεια της δοκιμασίας προέκυψε 60%.

#### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ

- Από τα μέχρι στιγμής αποτελέσματα συμπεραίνουμε ότι οι μεταβλητές μας χαρακτηρίζονται από υψηλή ειδικότητα και λίγο χαμηλότερη ευαισθησία.
- Με υψηλότερη ακρίβεια χαρακτηρίζονται οι εξής: Blastest\_1, Ts\_1 και NKT\_1
  - Με υψηλότερη ειδικότητα χαρακτηρίζονται οι μεταβλητές: CD4effectorsA\_1, Blastest\_1, nTregsA\_1CD3 και nTregsA\_1.
  - Με υψηλότερη ευαισθησία χαρακτηρίζονται οι μεταβλητές: iTregsA\_1, Ts\_1, NK\_1 και Blastest\_1.
- Λόγω της φύσης του συνδρόμου, καθώς χαρακτηρίζεται από πολύχρονη εξέλιξη, και ειδικά στη περίπτωση που εκτραπεί σε λευχαιμία είναι κλινικά επιθυμητή η υψηλή ειδικότητα των κλινικών παραμέτρων.
- Η δυσπλασία αν και αποτελεί μια μεταβλητή με μεγάλο εμβαδόν κάτω από την ROC καμπύλη ωστόσο δεν μελετήθηκε εκτενέστερα. Κάτι τέτοιο δεν θα είχε νόημα καθώς ο μυελός των υγιών ατόμων δεν πρέπει να παρουσιάζει δυσπλασία.
- Για τους ίδιους λόγους δεν μελετήθηκαν περαιτέρω οι παράγοντες χημειοθεραπείας και μεταμόσχευση (οι φυσιολογικοί μυελοί δεν έχουν υποστεί κανένα από τα δύο) παρά το μεγάλο εμβαδόν που προέκυψε και για τις δύο.

#### **3.5.2 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΥΓΙΩΝ ΜΕ ΤΙΣ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΟΜΑΔΕΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ**

Λόγω ετερογένειας του παραπάνω δείγματος, καθώς περιλαμβάνονται οι ασθενείς όλων των υποομάδων του MDS – οι ασθενείς με RA/RARS/RCMD, RAEB-1, RAEB-2, MDS/AML και MDS/MPD – προχωρήσαμε σε περαιτέρω ανάλυση της κάθε υποομάδας με τους control (υγιείς) εν προκειμένω να εξασφαλίσουμε ακόμη πιο αξιόπιστα συμπεράσματα για το εάν και με ποιο τρόπο μεταβάλλονται οι παραπάνω μεταβλητές στην κάθε υποομάδα.

Παρακάτω αναφέρονται οι πιο σημαντικές μεταβλητές για κάθε ομάδα μελέτης έτσι όπως προέκυψαν μέσω της ROC ανάλυσης.

**Ομάδες μελέτης: CONTROL – RA/RARS/RCMD**

Ts\_1

TPR	FPR	FNR	TNR
91%	56%	9%	44%

		<u>Πραγματική Τιμή</u>	
		P	n
<u>Αποτέλεσμα Πρόβλεψης</u>	p´	10	18
	n´	1	14
		Accuracy=56%	

NK\_1

TPR	FPR	FNR	TNR
80%	34%	20%	66%

		<u>Πραγματική Τιμή</u>	
		P	n
<u>Αποτέλεσμα Πρόβλεψης</u>	p´	8	11
	n´	2	21
		Accuracy=69%	

**Ομάδες μελέτης: CONTROL – RAEB-1**

Blastes\_1

TPR	FPR	FNR	TNR
100%	6%	0%	94%

		<u>Πραγματική Τιμή</u>	
		P	n
<u>Αποτέλεσμα Πρόβλεψης</u>	p´	9	2
	n´	1	30
		Accuracy=95%	

nTregsA\_ICD3

TPR	FPR	FNR	TNR
78%	25%	22%	75%

		<u>Πραγματική Τιμή</u>	
		P	n
<u>Αποτέλεσμα Πρόβλεψης</u>	p'	7	8
	n'	2	24

Accuracy=76%

NKT\_1

TPR	FPR	FNR	TNR
63%	16%	38%	84%

		<u>Πραγματική Τιμή</u>	
		P	n
<u>Αποτέλεσμα Πρόβλεψης</u>	p'	5	5
	n'	3	27

Accuracy=80%

Ομάδες μελέτης: CONTROL – RAEB-2

nTregsA\_1

TPR	FPR	FNR	TNR
65%	9%	35%	91%

		<u>Πραγματική Τιμή</u>	
		P	n
<u>Αποτέλεσμα Πρόβλεψης</u>	p'	11	3
	n'	6	29

Accuracy=82%

nTregsA\_ICD3

TPR	FPR	FNR	TNR
35%	0%	65%	100%

		<u>Πραγματική Τιμή</u>	
		P	n
<u>Αποτέλεσμα Πρόβλεψης</u>	p'	6	0
	n'	11	32

Accuracy=78%

Ts\_1

TPR	FPR	FNR	TNR
67%	31%	33%	69%

		<u>Πραγματική Τιμή</u>	
		P	n
<u>Αποτέλεσμα Πρόβλεψης</u>	p'	10	10
	n'	5	22

Accuracy=68%

NKT\_1

TPR	FPR	FNR	TNR
100%	66%	0%	34%

		<u>Πραγματική Τιμή</u>	
		P	n
<u>Αποτέλεσμα Πρόβλεψης</u>	p'	16	21
	n'	0	11

Accuracy=56%

CD8\_1

TPR	FPR	FNR	TNR
53%	13%	47%	88%

		<u>Πραγματική Τιμή</u>	
		P	n
<u>Αποτέλεσμα Πρόβλεψης</u>	p'	9	4
	n'	8	28

Accuracy=76%

Ομάδες μελέτης: CONTROL – MDS/AML

Blastes\_1

TPR	FPR	FNR	TNR
69%	0%	31%	100%

		<u>Πραγματική Τιμή</u>	
		P	n
<u>Αποτέλεσμα Πρόβλεψης</u>	p'	9	0
	n'	4	32

Accuracy=91%

nTregsA\_1

TPR	FPR	FNR	TNR
54%	6%	46%	94%

		<u>Πραγματική Τιμή</u>	
		P	n
<u>Αποτέλεσμα Πρόβλεψης</u>	p'	7	2
	n'	6	30

Accuracy=82%

NKT\_1

TPR	FPR	FNR	TNR
62%	16%	38%	84%

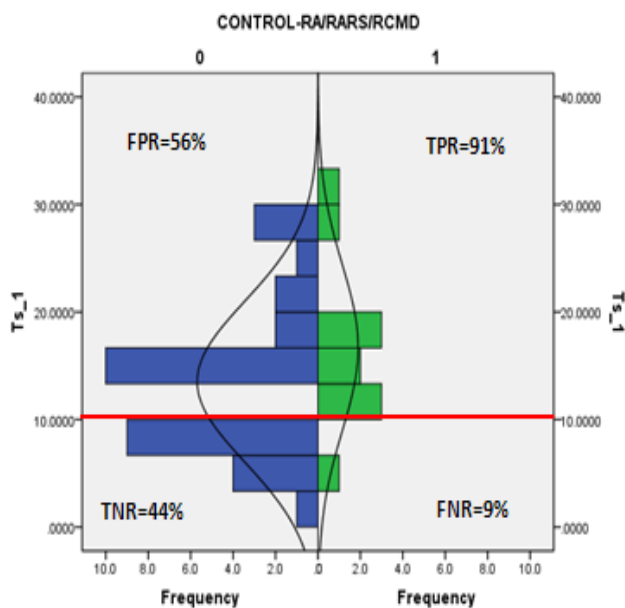
		<u>Πραγματική Τιμή</u>	
		P	n
<u>Αποτέλεσμα Πρόβλεψης</u>	p'	8	5
	n'	5	27

Accuracy=78%

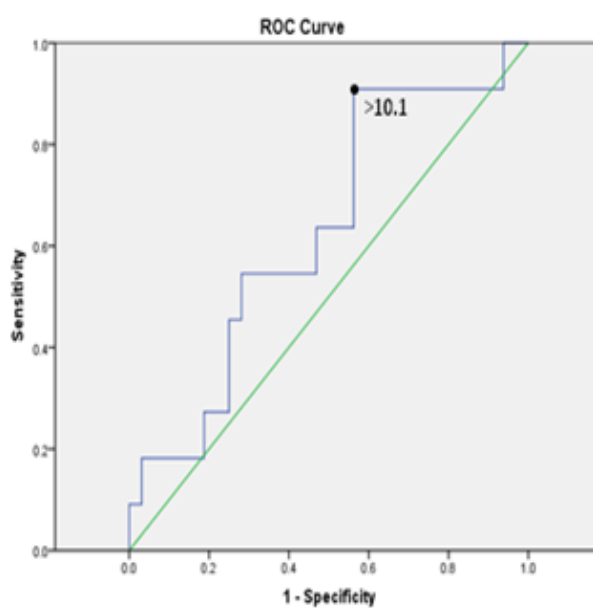
Συνοψίζουμε παρακάτω σχηματικά τα αποτελέσματα της ROC ανάλυσης στα δεδομένα μας καθώς επίσης και πώς αυτά ερμηνεύονται για την καθεμία από τις διαχωρίζουσες μεταβλητές:

Ομάδες μελέτης: CONTROL – RA/RARS/RCMD

Ts\_1

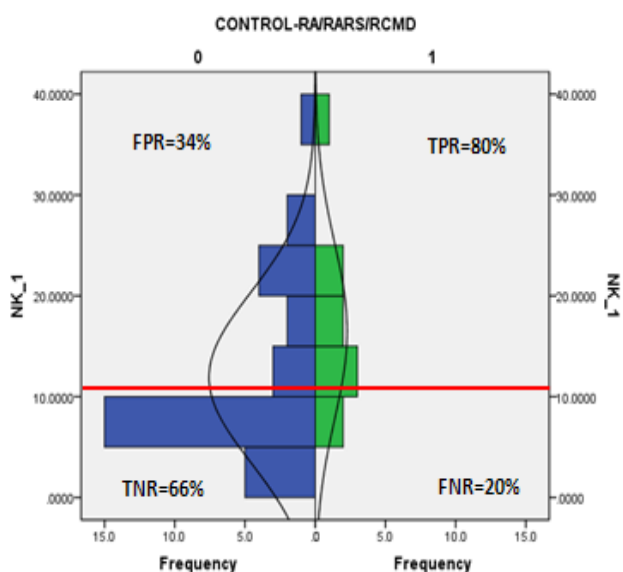


Εικόνα 3.40: Ιστόγραμμα συχνοτήτων και ποσοστά αποτελεσμάτων

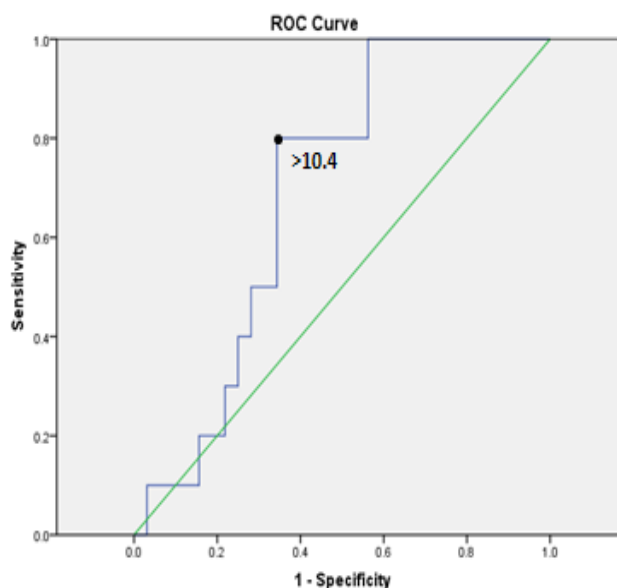


Εικόνα 3.41: Το βέλτιστο ΔΟ επάνω στη ROC καμπύλη

## NK\_1



Εικόνα 3.42: Ιστόγραμμα συχνοτήτων και ποσοστά αποτελεσμάτων



Εικόνα 3.43: Το βέλτιστο ΔΟ επάνω στη ROC καμπύλη

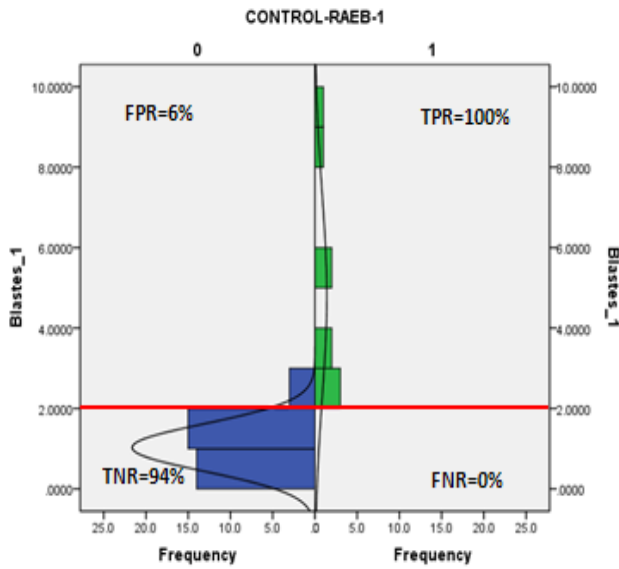
Όσον αφορά λοιπόν τις ομάδες CONTROL - RA/RARS/RCMD θα λέγαμε συμπερασματικά ότι:

- Οι τιμές της μεταβλητής  $Ts_1$  που είναι μεγαλύτερες του ΔΟ 10.1 θεωρούνται «παθολογικές», ενώ αυτές που είναι μικρότερες του θεωρούνται «φυσιολογικές». Για το συγκεκριμένο διαχωριστικό όριο, για το 91% (TPR) των ασθενών το αποτέλεσμα της δοκιμασίας θα είναι θετικό, ενώ για το 9% (FNR) αρνητικό. Επιπλέον για το 56% (FPR) των υγιών το αποτέλεσμα θα είναι θετικό ενώ για το 44% (TNR) αρνητικό. Η ακρίβεια της δοκιμασίας προέκυψε 56%.
- Οι τιμές της μεταβλητής  $NK_1$  που είναι μεγαλύτερες του ΔΟ 10.4 θεωρούνται «παθολογικές», ενώ αυτές που είναι μικρότερες του θεωρούνται «φυσιολογικές». Για το συγκεκριμένο διαχωριστικό όριο, για το 80% (TPR) των ασθενών το αποτέλεσμα της δοκιμασίας θα είναι θετικό, ενώ για το 20% (FNR) αρνητικό. Επιπλέον για το 34% (FPR) των υγιών το αποτέλεσμα θα είναι θετικό ενώ για το 66% (TNR) αρνητικό. Η ακρίβεια της δοκιμασίας προέκυψε 69%.

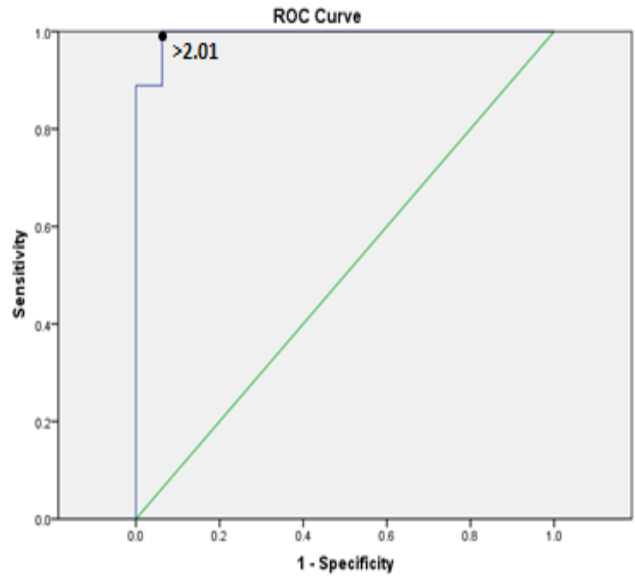


**Ομάδες μελέτης: CONTROL – RAEB-1**

**Blastes\_1**

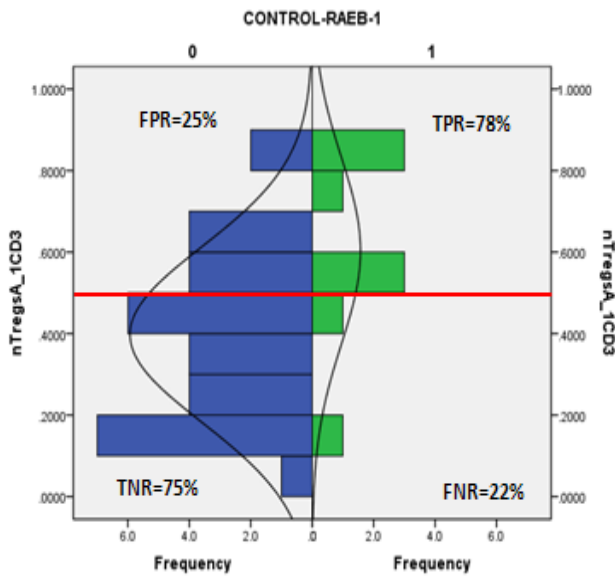


Εικόνα 3.44: Ιστόγραμμα συχνοτήτων και ποσοστά αποτελεσμάτων

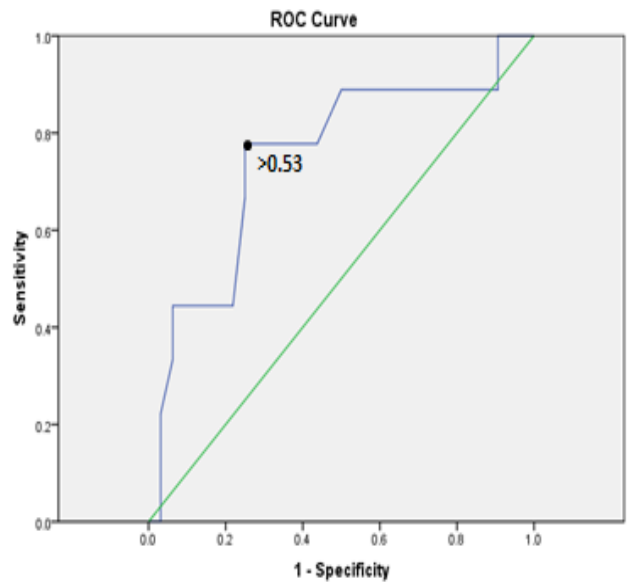


Εικόνα 3.45: Το βέλτιστο ΔΟ επάνω στη ROC καμπύλη

**nTregsA\_1CD3**

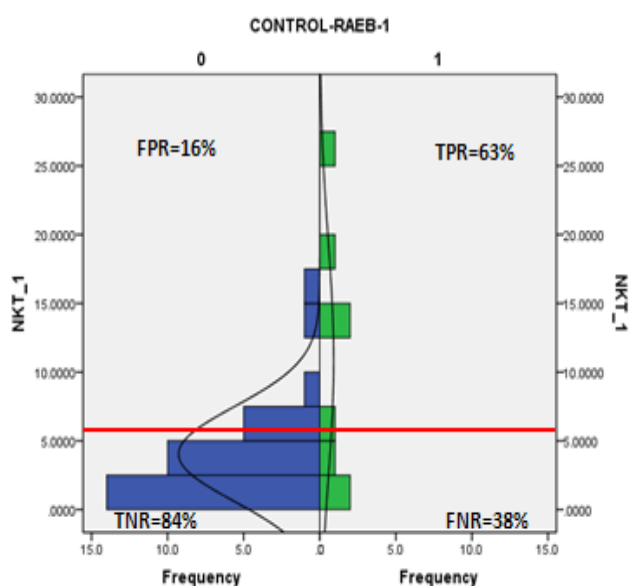


Εικόνα 3.46: Ιστόγραμμα συχνοτήτων και ποσοστά αποτελεσμάτων

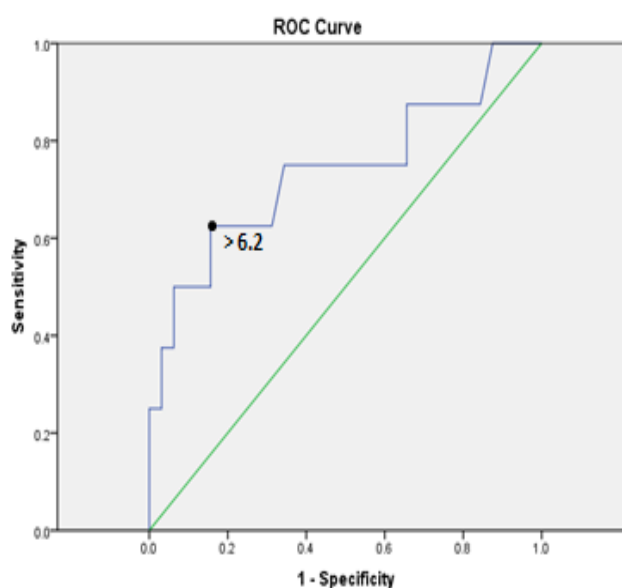


Εικόνα 3.47: Το βέλτιστο ΔΟ επάνω στη ROC καμπύλη

## NKT\_1



Εικόνα 3.48: Ιστόγραμμα συχνοτήτων και ποσοστά αποτελεσμάτων



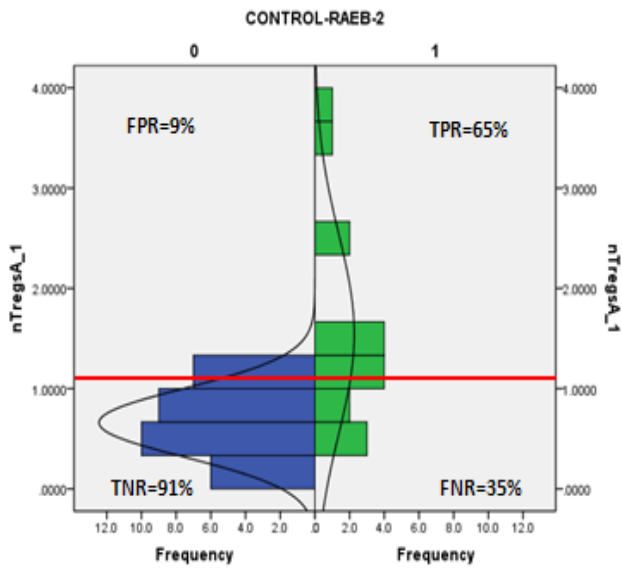
Εικόνα 3.49: Το βέλτιστο ΔΟ επάνω στη ROC καμπύλη

Όσον αφορά τώρα τις ομάδες CONTROL - RAEB-1 θα λέγαμε συμπερασματικά ότι:

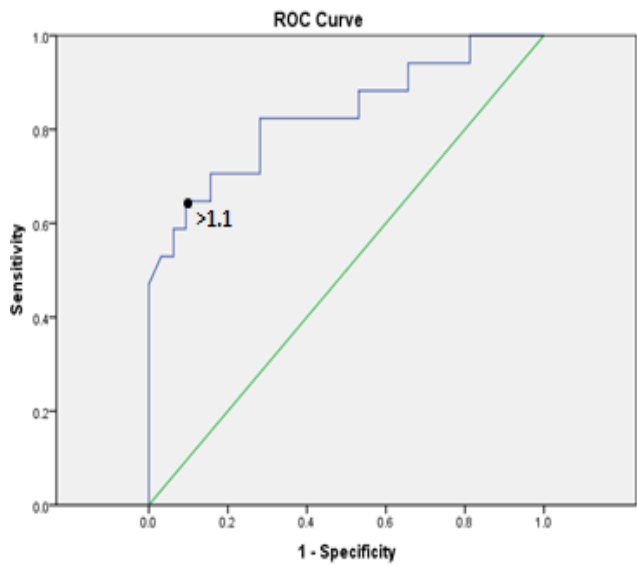
- Οι τιμές της μεταβλητής *Blastes\_1* που είναι μεγαλύτερες του ΔΟ 2.01 θεωρούνται «παθολογικές», ενώ αυτές που είναι μικρότερες του θεωρούνται «φυσιολογικές». Για το συγκεκριμένο διαχωριστικό όριο, για το σύνολο (100% TPR) των ασθενών το αποτέλεσμα της δοκιμασίας θα είναι θετικό. Επιπλέον για το 6% (FPR) των υγιών το αποτέλεσμα θα είναι θετικό ενώ για το 94% (TNR) αρνητικό. *Η ακρίβεια της δοκιμασίας προέκυψε 95%*.
- Οι τιμές της μεταβλητής *nTregsA\_1CD3* που είναι μεγαλύτερες του ΔΟ 0.53 θεωρούνται «παθολογικές», ενώ αυτές που είναι μικρότερες του θεωρούνται «φυσιολογικές». Για το συγκεκριμένο διαχωριστικό όριο, για το 78% (TPR) των ασθενών το αποτέλεσμα της δοκιμασίας θα είναι θετικό, ενώ για το 22% (FNR) αρνητικό. Επιπλέον για το 25% (FPR) των υγιών το αποτέλεσμα θα είναι θετικό ενώ για το 75% (TNR) αρνητικό. *Η ακρίβεια της δοκιμασίας προέκυψε 76%*.
- Οι τιμές της μεταβλητής *NKT\_1* που είναι μεγαλύτερες του ΔΟ 6.2 θεωρούνται «παθολογικές», ενώ αυτές που είναι μικρότερες του θεωρούνται «φυσιολογικές». Για το συγκεκριμένο διαχωριστικό όριο, για το 63% (TPR) των ασθενών το αποτέλεσμα της δοκιμασίας θα είναι θετικό, ενώ για το 38% (FNR) αρνητικό. Επιπλέον για το 16% (FPR) των υγιών το αποτέλεσμα θα είναι θετικό ενώ για το 84% (TNR) αρνητικό. *Η ακρίβεια της δοκιμασίας προέκυψε 80%*.

**Ομάδες μελέτης: CONTROL – RAEB-2**

**nTregsA\_1**

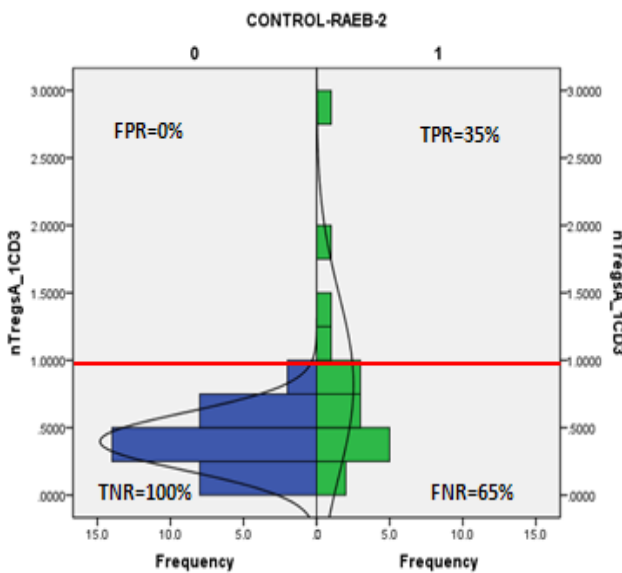


Εικόνα 3.50: Ιστόγραμμα συχνοτήτων και ποσοστά αποτελεσμάτων

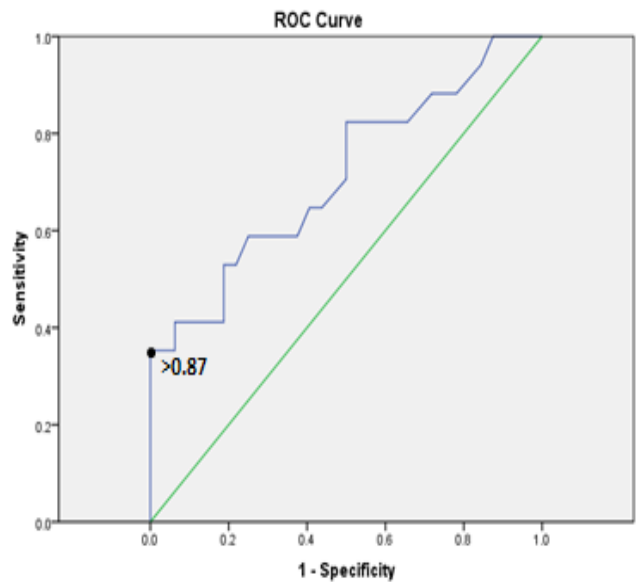


Εικόνα 3.51: Το βέλτιστο ΔΟ επάνω στη ROC καμπύλη

**nTregsA\_1CD3**

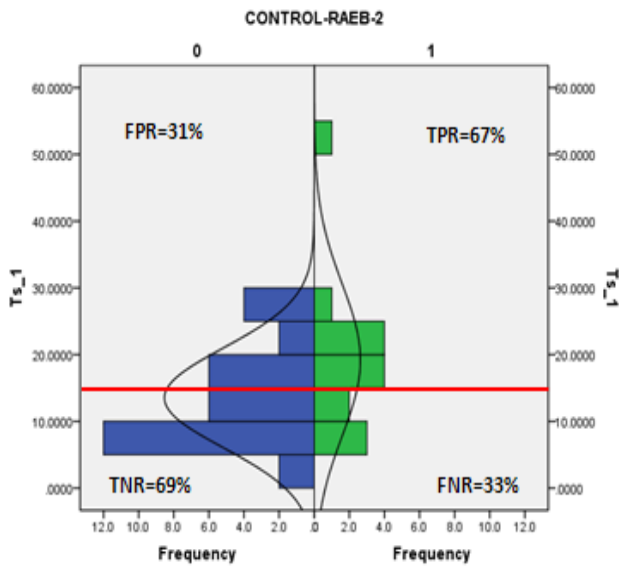


Εικόνα 3.52: Ιστόγραμμα συχνοτήτων και ποσοστά αποτελεσμάτων

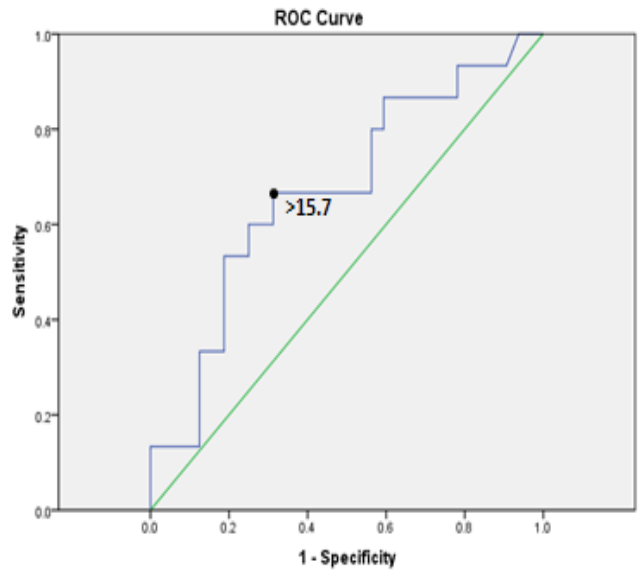


Εικόνα 3.53: Το βέλτιστο ΔΟ επάνω στη ROC καμπύλη

Ts\_1

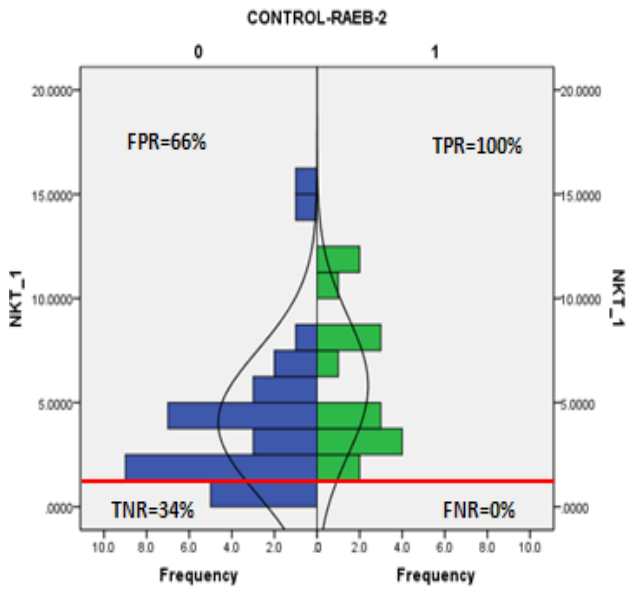


Εικόνα 3.54: Ιστόγραμμα συχνοτήτων και ποσοστά αποτελεσμάτων

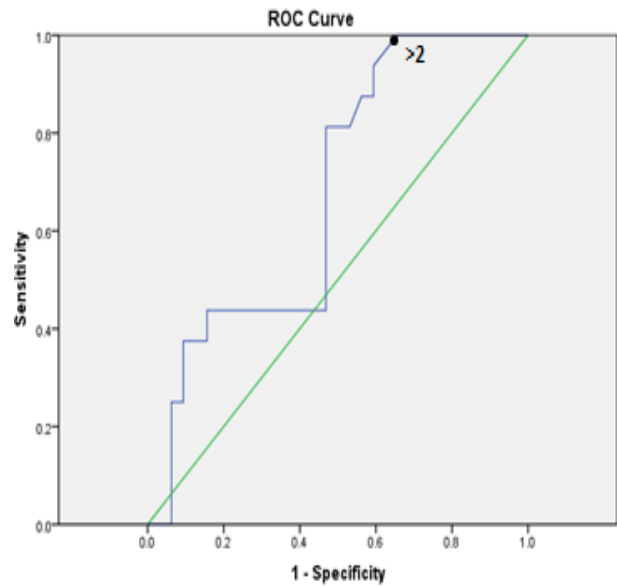


Εικόνα 3.55: Το βέλτιστο ΔΟ επάνω στη ROC καμπύλη

NKT\_1

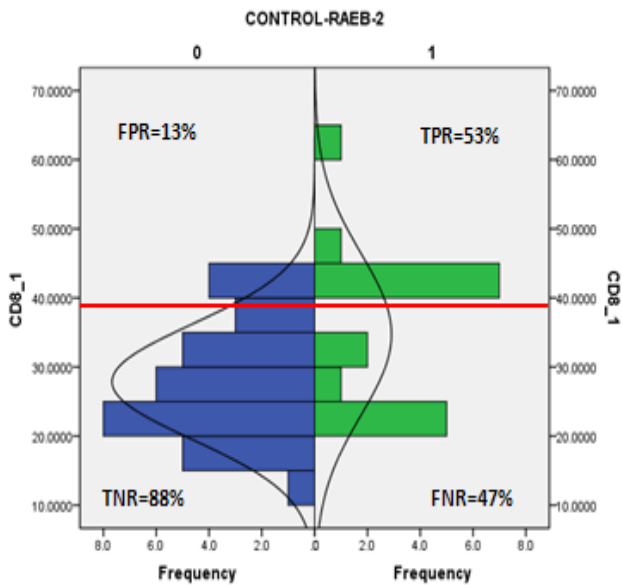


Εικόνα 3.56: Ιστόγραμμα συχνοτήτων και ποσοστά αποτελεσμάτων

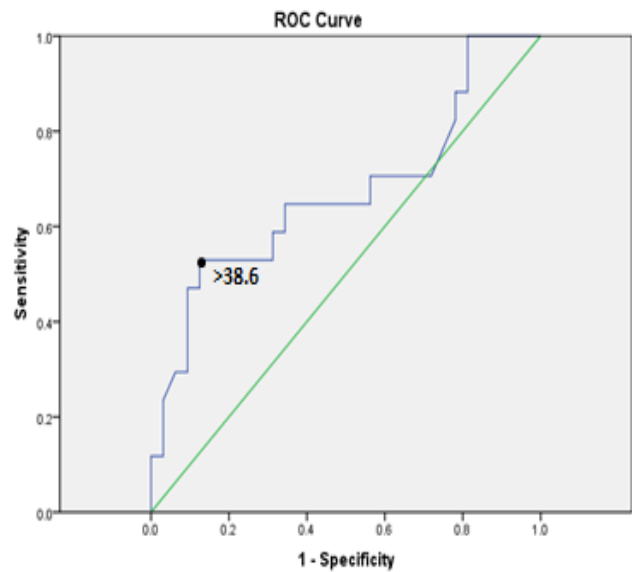


Εικόνα 3.57: Το βέλτιστο ΔΟ επάνω στη ROC καμπύλη

## CD8\_1



Εικόνα 3.58: Ιστόγραμμα συχνοτήτων και ποσοστά αποτελεσμάτων



Εικόνα 3.59: Το βέλτιστο ΔΟ επάνω στη ROC καμπύλη

Για τις ομάδες CONTROL - RAEB-2 προέκυψαν τα παρακάτω:

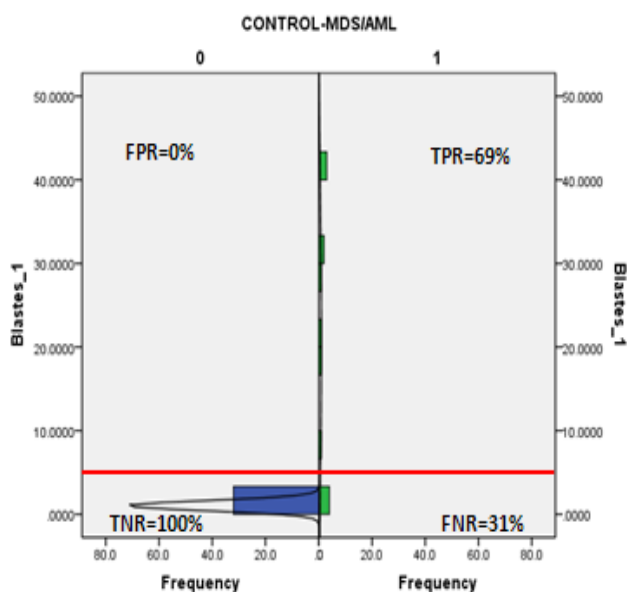
- Οι τιμές της μεταβλητής nTregsA\_1 που είναι μεγαλύτερες του ΔΟ 1.1 θεωρούνται «παθολογικές», ενώ αυτές που είναι μικρότερες του θεωρούνται «φυσιολογικές». Για το συγκεκριμένο διαχωριστικό όριο, για το 65% (TPR) των ασθενών το αποτέλεσμα της δοκιμασίας θα είναι θετικό, ενώ για το 35% (FNR) αρνητικό. Επιπλέον για το 9% (FPR) των υγιών το αποτέλεσμα θα είναι θετικό ενώ για το 91% (TNR) αρνητικό. Η ακρίβεια της δοκιμασίας προέκυψε 82%.
- Οι τιμές της μεταβλητής nTregsA\_1CD3 που είναι μεγαλύτερες του ΔΟ 0.87 θεωρούνται «παθολογικές», ενώ αυτές που είναι μικρότερες του θεωρούνται «φυσιολογικές». Για το συγκεκριμένο διαχωριστικό όριο, για το 35% (TPR) των ασθενών το αποτέλεσμα της δοκιμασίας θα είναι θετικό, ενώ για το 65% (FNR) αρνητικό. Επιπλέον για το 100% (TNR) των υγιών το αποτέλεσμα θα είναι αρνητικό. Η ακρίβεια της δοκιμασίας προέκυψε 78%.
- Οι τιμές της μεταβλητής Ts\_1 που είναι μεγαλύτερες του ΔΟ 15.7 θεωρούνται «παθολογικές», ενώ αυτές που είναι μικρότερες του θεωρούνται «φυσιολογικές». Για το συγκεκριμένο διαχωριστικό όριο, για το 67% (TPR) των ασθενών το αποτέλεσμα της δοκιμασίας θα είναι θετικό, ενώ για το 33% (FNR) αρνητικό. Επιπλέον για το 31% (FPR) των υγιών το αποτέλεσμα θα

είναι θετικό ενώ για το 69% (TNR) αρνητικό. Η ακρίβεια της δοκιμασίας προέκυψε 68%.

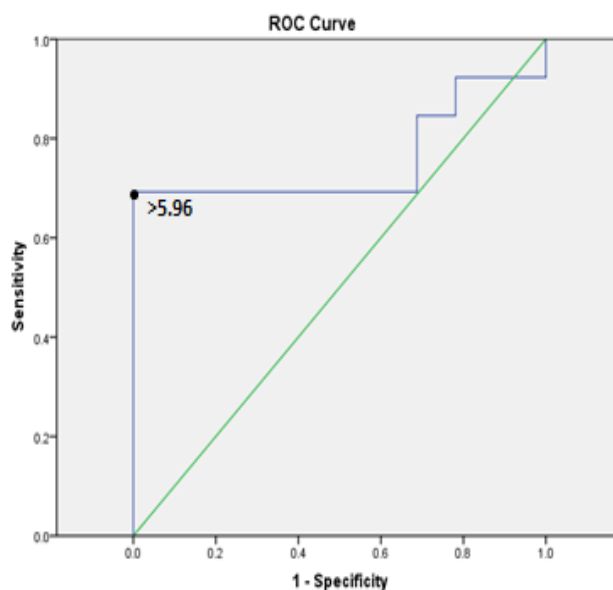
- Οι τιμές της μεταβλητής NKT\_1 που είναι μεγαλύτερες του ΔΟ 2 θεωρούνται «παθολογικές», ενώ αυτές που είναι μικρότερες του θεωρούνται «φυσιολογικές». Για το συγκεκριμένο διαχωριστικό όριο, για το σύνολο (100% TPR) των ασθενών το αποτέλεσμα της δοκιμασίας θα είναι θετικό. Επιπλέον για το 66% (FPR) των υγιών το αποτέλεσμα θα είναι θετικό ενώ για το 34% (TNR) αρνητικό. Η ακρίβεια της δοκιμασίας προέκυψε 56%.
- Οι τιμές της μεταβλητής CD8\_1 που είναι μεγαλύτερες του ΔΟ 38.6 θεωρούνται «παθολογικές», ενώ αυτές που είναι μικρότερες του θεωρούνται «φυσιολογικές». Για το συγκεκριμένο διαχωριστικό όριο, για το 53% (TPR) των ασθενών το αποτέλεσμα της δοκιμασίας θα είναι θετικό, ενώ για το 47% (FNR) αρνητικό. Επιπλέον για το 12.5% (FPR) των υγιών το αποτέλεσμα θα είναι θετικό ενώ για το 87.5% (TNR) αρνητικό. Η ακρίβεια της δοκιμασίας προέκυψε 76%.

### Ομάδες μελέτης: CONTROL – MDS/AML

#### Blastes\_1

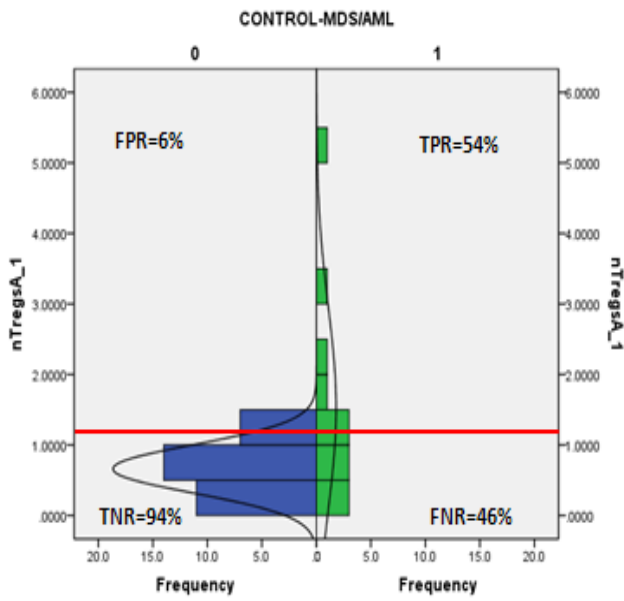


Εικόνα 3.60: Ιστόγραμμα συχνοτήτων και ποσοστά αποτελεσμάτων

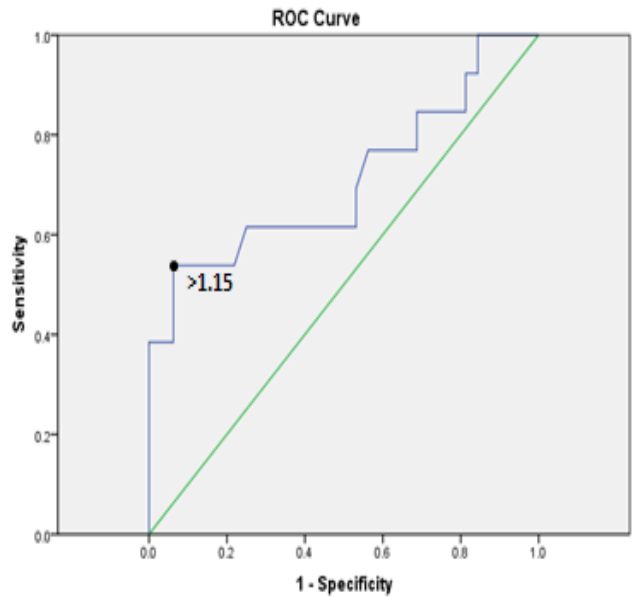


Εικόνα 3.61: Το βέλτιστο ΔΟ επάνω στη ROC καμπύλη

nTregsA\_1

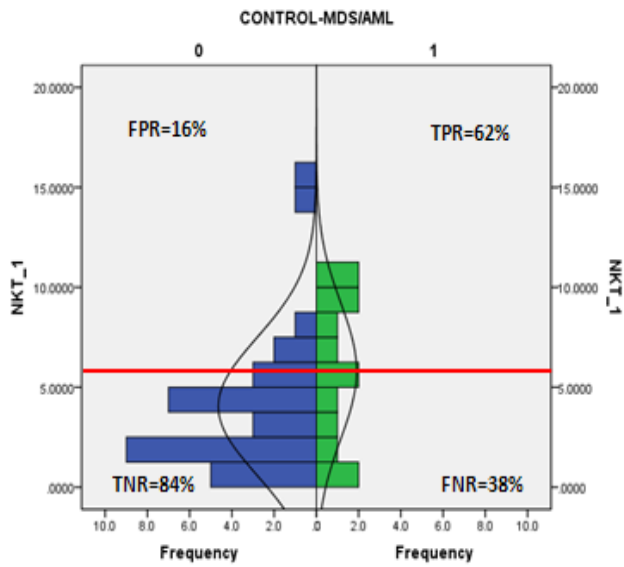


Εικόνα 3.62: Ιστόγραμμα συχνοτήτων και ποσοστά αποτελεσμάτων

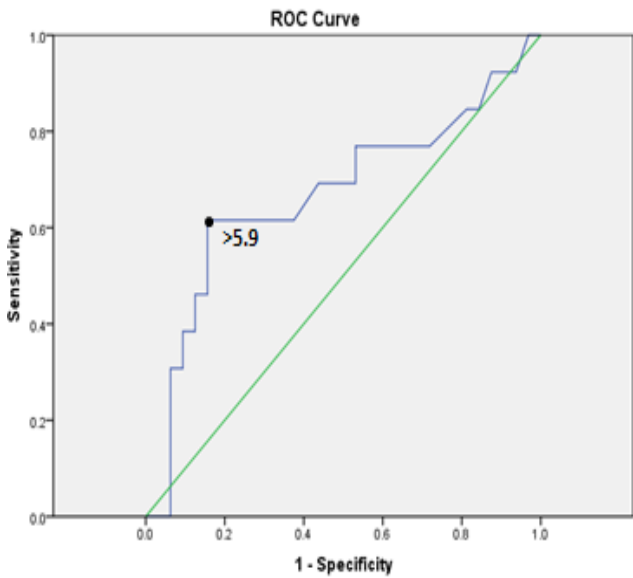


Εικόνα 3.63: Το βέλτιστο ΔΟ επάνω στη ROC καμπύλη

NKT\_1



Εικόνα 3.64: Ιστόγραμμα συχνοτήτων και ποσοστά αποτελεσμάτων



Εικόνα 3.65: Το βέλτιστο ΔΟ επάνω στη ROC καμπύλη

Τέλος για τις ομάδες CONTROL - MDS/AML προέκυψαν τα παρακάτω:

- Οι τιμές της μεταβλητής Blastos\_1 που είναι μεγαλύτερες του ΔΟ 5.96 θεωρούνται «παθολογικές», ενώ αυτές που είναι μικρότερες του θεωρούνται «φυσιολογικές». Για το συγκεκριμένο διαχωριστικό όριο, για το 69% (TPR) των ασθενών το αποτέλεσμα της δοκιμασίας θα είναι θετικό, ενώ για το 31% (FNR) αρνητικό. Επιπλέον για το 100% (TNR) των υγιών το αποτέλεσμα θα είναι αρνητικό. *Η ακρίβεια της δοκιμασίας προέκυψε 91%.*
- Οι τιμές της μεταβλητής nTregsA\_1 που είναι μεγαλύτερες του ΔΟ 1.15 θεωρούνται «παθολογικές», ενώ αυτές που είναι μικρότερες του θεωρούνται «φυσιολογικές». Για το συγκεκριμένο διαχωριστικό όριο, για το 54% (TPR) των ασθενών το αποτέλεσμα της δοκιμασίας θα είναι θετικό, ενώ για το 46% (FNR) αρνητικό. Επιπλέον για το 6% (FPR) των υγιών το αποτέλεσμα θα είναι θετικό ενώ για το 94% (TNR) αρνητικό. *Η ακρίβεια της δοκιμασίας προέκυψε 82%.*
- Οι τιμές της μεταβλητής NKT\_1 που είναι μεγαλύτερες του ΔΟ 5.9 θεωρούνται «παθολογικές», ενώ αυτές που είναι μικρότερες του θεωρούνται «φυσιολογικές». Για το συγκεκριμένο διαχωριστικό όριο, για το 62% (TPR) των ασθενών το αποτέλεσμα της δοκιμασίας θα είναι θετικό, ενώ για το 38% (FNR) αρνητικό. Επιπλέον για το 16% (FPR) των υγιών το αποτέλεσμα θα είναι θετικό ενώ για το 84% (TNR) αρνητικό. *Η ακρίβεια της δοκιμασίας προέκυψε 78%.*



### 3.6 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΑΛΛΗ ΕΡΕΥΝΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Μετά απο σύγκριση των παραπάνω αποτελεσμάτων με πρόσφατη έρευνα [61] κατα την οποία μελετήθηκαν τα ίδια δεδομένα και οι ίδιες κλινικές παράμετροι καταλήξαμε στα εξής συμπεράσματα τα οποία και επαληθεύουν τα όσα προέκυψαν με την εφαρμογή των ROC καμπύλων. Παρακάτω παραθέτουμε τα στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα της έρευνας αυτής όπως προέκυψαν μέσω της χρήσης του στατιστικού πακέτου SPSS 15.0:

- Αρχικά, συγκρίθηκε το σύνολο των ασθενών με MDS, MDS/AML και MDS/MPD (CMML) με τους φυσιολογικούς μάρτυρες (CONTROL) του μυελού (BM), με δοκιμασία student T-test 2- ανεξάρτητων δειγμάτων:

**Πίνακας 3.6:** Παράμετροι με στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των BM ομάδων μελέτης «φυσιολογικοί μάρτυρες (CONTROL)» και «MDS, MDS/AML και MDS/MPD»

ΟΜΑΔΕΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ	ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ	ΣΤΑΘΕΡΑ ΑΠΟΚΛΙΣΗΣ ΜΕΣΗΣ ΤΙΜΗΣ	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΤΗΤΑ (p-VALUE)
CONTROL	nTregsA_1CD3	32	0.397	0.215	0.005
MDS-MDS/AML-MDS/MPD		52	0.618	0.473	
CONTROL	CD8_1	32	27.856	8.319	0.027
MDS-MDS/AML-MDS/MPD		52	33.056	12.849	
CONTROL	Ts_1	32	13.523	7.479	0.033
MDS-MDS/AML-MDS/MPD		49	18.518	11.541	
CONTROL	NKT_1	32	4.041	3.493	0.006
MDS-MDS/AML-MDS/MPD		49	6.749	5.238	

Υπενθυμίζουμε εδώ ότι κατα τη μελέτη της ομάδας MDS-CONTROL προέκυψαν τα παρακάτω για τις υπό εξέταση κοινές παραμέτρους:

**Πίνακας 3.7:** Παράμετροι και η ακρίβειά τους στις ομάδες μελέτης «φυσιολογικοί μάρτυρες (CONTROL)» και «MDS, MDS/AML και MDS/MPD».

Παράμετροι	Ακρίβεια
nTregsA_1CD3	56%
Ts_1	64%
NKT_1	64%
CD8_1	60%

### Συμπεράσματα:

- Από τον Πίνακα 3.6 διαπιστώνουμε ότι το σύνολο των ασθενών με MDS, MDS/AML και MDS/MPD σε σχέση με τους φυσιολογικούς μάρτυρες παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά αυξημένα ποσοστά των nTregs (nTregsA\_1CD3  $p=0.005$ ), Ts ( $p=0.033$ ), CD8 ( $p=0.027$ ) και NKT ( $p=0.006$ ). Αυτό επιβεβαιώνει και τα αποτελέσματα μας όπως είναι φανερό από τον Πίνακα 3.7.
- Στη συνέχεια έγινε σύγκριση όλων των παραμέτρων μεταξύ των υποκατηγοριών MDS, MDS/AML και MDS/MPD με την ομάδα ελέγχου. Το σύνολο των ασθενών με RA, RARS RCMD ορίσθηκαν ως ασθενείς με Low Risk MDS (Χαμηλού Κινδύνου MDS). Με βάση το SPSS (με δοκιμασία T-test 2-ανεξάρτητων δειγμάτων) οι στατιστικά σημαντικές διαφορές συνοψίζονται στον Πίνακα που ακολουθεί:

**Πίνακας 3.8:** Παράμετροι με στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ BM ομάδων μελέτης φυσιολογικών μαρτύρων, Low Risk MDS, RAEBI, RAEBII και MDS/AML.

ΟΜΑΔΕΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ	ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ	ΣΤΑΘΕΡΑ ΑΠΟΚΛΙΣΗΣ ΜΕΣΗΣ ΤΙΜΗΣ	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΤΗΤΑ (p-VALUE)
CONTROL	nTregsA_1CD3	32	0.397	0.215	0.017
RAEBI		9	0.603	0.228	
CONTROL	nTregsA_1CD3	32	0.397	0.215	0.022
RAEBII		17	0.817	0.673	
CONTROL	Ts_1	32	13.523	7.479	0.047
RAEBII		15	19.194	11.386	
CONTROL	nTregsA_1	32	0.397	0.215	0.049
MDS/AML		13	0.613	0.388	
CONTROL	CD8_1	32	27.856	8.319	0.041
RAEBII		17	34.729	11.657	

Παρακάτω παραθέτουμε τα αποτελέσματα της ROC ανάλυσης στις ίδιες ομάδες μελέτης:

**Πίνακας 3.9:** Παράμετροι και η ακρίβειά τους στις ομάδες μελέτης «φυσιολογικοί μάρτυρες (CONTROL)» και RAEBI, RAEBII και MDS/AML.

Ομάδες μελέτης	Παράμετροι	Ακρίβεια
CONTROL	nTregsA_1CD3	76%
RAEBI		
CONTROL	nTregsA_1CD3	78%
RAEBII		
CONTROL	Ts_1	68%
RAEBII		
CONTROL	nTregsA_1	82%
MDS/AML		
CONTROL	CD8_1	76%
RAEBII		

Συμπεράσματα:

- Οι υποκατηγορίες RAEBI και RAEBII εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά αυξημένα ποσοστά nTregsA\_1CD3 ( $p=0.017$  και  $p=0.022$ , αντίστοιχα) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.
- Όσον αφορά τώρα το ποσοστό των Ts\_1, εμφανίστηκε στατιστικά σημαντικά αυξημένο μόνο στην ομάδα RAEBII ( $p=0.047$ ) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.
- Το ποσοστό των CD8\_1, εμφανίστηκε εξίσου στατιστικά σημαντικά αυξημένο στην ομάδα RAEBII ( $p=0.041$ ) σε σχέση με τους φυσιολογικούς.
- Τέλος, οι ασθενείς με MDS/AML εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά αυξημένα ποσοστά nTregsA\_1 ( $p=0.049$ ) σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Όλα τα παραπάνω επιβεβαιώνονται και από τον Πίνακα 3.9 από όπου είναι φανερό ότι η διακριτική ικανότητα των επιμέρους κλινικών παραμέτρων είναι αρκετά υψηλή (ακρίβεια > 65%).

- Όπως βλέπουμε από τον Πίνακα 3.10 η ακρίβεια των βλαστών για τις ομάδες RAEBI και MDS/AML είναι υψηλότερη από την αντίστοιχη όλων των υπό εξέταση παραμέτρων. Όσον αφορά την ομάδα RAEBII η ακρίβεια των βλαστών είναι ικανοποιητική ωστόσο όχι τόσο υψηλή όσο των δύο παραπάνω ομάδων. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το 30% των RAEBII ασθενών υπέστησαν χημειοθεραπεία και το 19% μεταμόσχευση με αποτέλεσμα ο αριθμός των βλαστών να μειώνεται.
- Τα αποτελέσματά μας ήταν αναμενόμενα καθώς η κλινική διάγνωση των υποομάδων των MDS και MDS/AML γίνεται με βάση το ποσοστό των βλαστών του μυελού. Συγκεκριμένα, με βάση τον Πίνακα 2.3 οι ομάδες RAEBI, RAEBII και MDS/AML χαρακτηρίζονται από ποσοστά βλαστών 5-9%, 10-19% και >20%, αντίστοιχα.

**Πίνακας 3.10:** Η ακρίβεια της παραμέτρου Blastest\_1 στις επιμέρους ομάδες μελέτης «φυσιολογικοί μάρτυρες (CONTROL)» και «MDS και MDS/AML».

<b>Ομάδες μελέτης</b>	<b>Παράμετροι</b>	<b>Ακρίβεια</b>
CONTROL	Blastest_1	95%
RAEBI		
CONTROL	Blastest_1	78%
RAEBII		
CONTROL	Blastest_1	91%
MDS/AML		

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

### ΚΩΔΙΚΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΤΑΣΚΕΥΗ ROC ΚΑΜΠΥΛΩΝ ΜΕ SAS

```
%MACRO ROC (DATAIN, LOWLIM, UPLIM, NINC) ;
OPTIONS MTRACE MPRINT;
DATA ROC;
SET &DATAIN;
LOWLIM = &LOWLIM;
UPLIM = &UPLIM;
NINC = &NINC;
DO I = 1 TO NINC+1;
CUTOFF = LOWLIM + (I-1) * ((UPLIM-LOWLIM) / NINC);
IF OD > CUTOFF THEN TEST="R";
ELSE TEST="N";
OUTPUT;
END;
DROP I;
RUN;
PROC PRINT;
RUN;
PROC SORT;
BY CUTOFF;
RUN;
PROC FREQ;
BY CUTOFF;
TABLE TEST*STATE / OUT=PCTS1 OUTPCT NOPRINT;
RUN;
DATA TRUEPOS;
SET PCTS1;
IF STATE="P" AND TEST="R";
TP_RATE = PCT_COL;
DROP PCT_COL;
RUN;
DATA FALSEPOS;
SET PCTS1;
IF STATE="N" AND TEST="R";
FP_RATE = PCT_COL;
DROP PCT_COL;
RUN;
DATA ROC; MERGE TRUEPOS FALSEPOS;
BY CUTOFF;
IF TP_RATE = . THEN TP_RATE=0.0;
IF FP_RATE = . THEN FP_RATE=0.0;
RUN;
PROC PRINT;
RUN;
PROC GPLOT DATA=ROC;
PLOT TP_RATE*FP_RATE=CUTOFF;
RUN;
%MEND;
%ROC (DATAIN, 0.5, 1.5, 20) ;
```

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Peterson, W. W., Birdsall, T. G., and Fox, W. C. (1954). The theory of signal detection theory, *Transactions of the IRE Professional Group on Information Theory*, 171-212
2. Lusted, L. B. (1971). Signal detectability and medical decision making, *Science* **171**: 1217-1219
3. Swets, J.: 1988, 'Measuring the accuracy of diagnostic systems'. *Science* 240, 1285-1293
4. Spackman, K. A.: 1989, 'Signal detection theory: Valuable tools for evaluating inductive learning'. In: *Proceedings of the Sixth International Workshop on Machine Learning*. San Mateo, CA, pp. 160-163, Morgan Kaufman.
5. Χρήστος Νάκας: "Προσαρμογή καμπύλης, στατιστική συμπερασματολογία, επεκτάσεις και εφαρμογές στην ανάλυση των καμπυλών λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη (ROC)". Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, 2002.
6. Green DM, Swets JA: (1974). *Signal detection theory and psychophysics*, Krieger.
7. Egan JP (1975). *Signal detection theory and ROC analysis*, Academic Press.
8. Swets JA, Pickett RM (1982). *Evaluation of diagnostic systems: Methods from signal detection theory*, Academic Press.
9. Zhou XH, Obuchowski NA, McClish DK (2002). *Statistical methods in diagnostic medicine*, Wiley.
10. Ν. Τζανάκης: Πανεπιστημιακές Σημειώσεις Επιδημιολογίας [Web Site: Epidemiology](#)
11. Ν. Πέτρογλου, Λ. Σπάρος: "Καμπύλη ROC στη διαγνωστική έρευνα". *Αρχαία Ελληνικής Ιατρικής*. 2004; **21 (2)**: 179-194.
12. Swets JA (1996). *Signal detection theory and ROC analysis in psychology and diagnostics: collected papers*, LEA publishers.
13. Αθανάσιος Χρ. Τζέμος: Εντροπία Shannon, Τομέας Θεωρητικής Φυσικής

14. Somoza E, Mossman D (1992). Comparing and optimizing diagnostic tests: an information theoretical approach, *Medical Decision Making* **12**: 179-188.
15. Lindgren BW (1993). *Statistical theory - 4th edition*, Chapman & Hall/CRC.
16. Browner WS, Newman TB (1987). Are all significant p-values created equal? The analogy between diagnostic tests and clinical research, *Journal of the American Medical Association* **257**: 2459-2463.
17. Mann HB, Whitney DR (1947). On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other, *Annals of Mathematical Statistics* **18**: 50-60
18. Lehmann EL (1975). *Nonparametrics: Statistical methods based on ranks*, McGraw-Hill
19. Reiser B, Guttman I. A comparison of three point estimates for  $\Pr(Y \sim X)$  in the normal case. *Computational Statistics and Data Analysis* 1987; **5**:59–66.
20. Goddard MJ, Hinberg I. Receiver operator characteristic (ROC) curves and non-normal data: an empirical study. *Statistics in Medicine* 1990; **9**:325–337.
21. Reiser B, Faraggi D. Confidence intervals for the generalized ROC criterion. *Biometrics* 1997; **53**:644–652.
22. Zou KH, Tompkins CM, Fielding JR, Silverman SG. Original smooth receiver operating characteristic curves estimation from continuous data: statistical methods for analyzing the predictive value of spiral CT of ureteral stones. *Academic Radiology* 1998; **5**:680–687
23. Bamber DC. The area above the ordinal dominance graph and the area below the receiver operating characteristic graph. *Journal of Mathematical Psychology* 1975; **12**:387–415.
24. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982; **143**:29–36.
25. Kramar A, Faraggi D, Ychou M, Reiser B, Grenier J. Critères ROC generalises pour l'évaluation de plusieurs marqueurs tumoraux. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique* 1999; **47**:217–226.
26. Schisterman E. Lipid peroxidation and antioxidant biomarkers and biomarker disease. PhD thesis, State University of New York, Buffalo, 1999.

27. Lloyd CJ. Using smoothed receiver operating characteristic curves to summarize and compare diagnostic systems. *Journal of the American Statistical Association* 1998; **93**:1356–1364.
28. Zou KH, Hall WJ, Shapiro DE. Smooth non-parametric receiver-operating characteristic (ROC) curves for continuous diagnostic tests. *Statistics in Medicine* 1997; **16**:2143–2156.
29. Lloyd CJ, Yong Z. Kernel estimators of the ROC curves are better than empirical. *Statistics and Probability Letters* 1999; **44**:221–228.
30. Faraggi D., Reiser, B: (2002), Estimation of the area under the ROC curve. *Statistics in Medicine*, **21**: 3093–3106
31. Harris CM (1968). The Pareto distribution as a queue service discipline, *Operations Research* **16**: 307-313.
32. Johnson NL, Kotz S (1970). *Continuous univariate distributions I – distributions in statistics*, Wiley.
33. Rosenblatt M (1956). Remarks on some nonparametric estimates of a density function, *Annals of Mathematical Statistics* **27**: 832-837.
34. Devroye L (1987). *A course in density estimation*
35. Bowman AW, Azzalini A (1997). *Applied smoothing techniques for data analysis. The kernel approach with S-plus illustrations*, Oxford.
36. Davison AC, Hinkley DV (1997). *Bootstrap methods and their application*, Cambridge
37. England WL (1988). An exponential model used for optimal threshold selection on ROC curves, *Medical Decision Making* **8**: 120-131
38. Egan JP (1975). *Signal detection theory and ROC analysis*, Academic Press.
39. Foster Provost, Tom Fawcett (1997). Analysis and Visualization of Classifier Performance: Comparison under Imprecise Class and Cost Distributions.
40. Weinstein, M. C., and Fineberg, H. V. 1980. *Clinical Decision Analysis*. Philadelphia, PA: W. B. Saunders Company.
41. Barber, C.; Dobkin, D.; and Huhdanpaa, H. 1993. The quickhull algorithm for convex hull. Technical Report GCG53, University of Minnesota. Available from <ftp://geom.umn.edu/pub/software/qhull.tar.Z>
42. Jing Qin, Biao Zhang: “Using logistic regression for estimating receiver operating characteristic curves”. *Biometrika*, 2003; **90**, 3, pp. 585-596.



43. Green, D. M. & Swets, J. A. (1966). *Signal Detection Theory and Psychophysics*. New York: Wiley.
44. Eguchi, S. & Copas, J. (2002). A class of logistic-type discriminant functions. *Biometrika* **89**, 1–22.
45. McIntosh, M. W. & Pepe, M. S. (2002). Combining several screening tests: optimality of the risk score. *Biometrics* **58**, 657–64.
46. Pepe, M. S. (2000b). An interpretation for ROC curve and inference using GLM procedures. *Biometrics* **56**, 352–9.
47. Pepe, M. S. (2000a). Receiver operating characteristic methodology. *J. Am. Statist. Assoc.* **95**, 308–11.
48. M.S. Pepe, (2003). *The Statistical Evaluation of Medical Tests for Classification and Prediction*. Oxford Statistical Science Series, Oxford University Press.
49. Πασχαρίδου Α., November 2006. Κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά, παθοβιολογία και μοριακή παθογένεια μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων, 17<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα, *Heama*: 98-102.
50. Καρακάντζα Μ., 2010. Κυτταρομετρία Ροής στη διάγνωση των Μυελοδυσπλαστικών Συνδρόμων, Βιβλίο Πρακτικών, 6<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Κύτταρομετρίας με Διεθνή Συμμετοχή, 72-78.
51. Κρητικού-Γρίβα Ε., 2009. Ο κεντρικός ρόλος της μορφολογίας στη διάγνωση, ταξινόμηση και πρόγνωση των Μυελοδυσπλαστικών Συνδρόμων, Βιβλίο Πρακτικών, Νεότερες εξελίξεις στη διαγνωστική προσέγγιση των αιματολογικών κακοηθειών, Δημερίδα Μάιος 2009, Αθήνα.
52. Βικεντίου Μ., 2009. Διδακτορική Διατριβή «Μελέτη κυτταρικών πληθυσμών Μυελοδυσπλαστικών και Μυελοδυσπλαστικών/Μυελουπερπλαστικών Συνδρόμων με Κυτταρομετρία Ροής και Μοριακές Τεχνικές. Επικύρωση μεθόδου και συσχέτιση με άλλες κλινικοεργαστηριακές παραμέτρους». Τμήμα Χημείας, ΕΚΠΑ, Αθήνα.
53. Μπάρδη Γ., 2009. Ο ρόλος και η συσχέτιση της κλασσικής κυτταρογενετικής και της μοριακής γενετικής με τη διάγνωση και την πρόγνωση των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων, Βιβλίο Πρακτικών, Νεότερες εξελίξεις στη

- διαγνωστική προσέγγιση των αιματολογικών κακοηθειών, Δημερίδα Μάιος 2009, Αθήνα.
54. Βύνιου Ν., November 2008. Μοριακή παθογένεση δευτεροπαθών ΜΔΣ μετά από χημειο/ακτινοθεραπεία, 19<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα, *Heama*: 187-190.
  55. Cazzola M., and Malcovati L., 2005. Myelodysplastic Syndromes-Coping with ineffective Hematopoiesis, *N Engl J Med*, 352(6), 536-539.
  56. Κοτσιανίδης Ι., November 2009. Ταξινόμηση και πρόγνωση των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων, 20<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα, *Heama*: 54-61.
  57. Βικεντίου Μ., 2008. Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα, Βιβλίο Πρακτικών 5<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Κυτταρομετρίας με Διεθνή Συμμετοχή, 114-120.
  58. Pushi A., November 2007. Classification of myelodysplastic syndromes and the use of international prognostic scoring system for treatment design, 2<sup>nd</sup> Balkan Day of Haematology: Myelodysplastic Syndromes, *Heama*: 50-55.
  59. Leukemia Research, Clinical and Laboratory Studies, Abstracts of the 10<sup>th</sup> International Symposium on Myelodysplastic Syndromes (MDS), Patras, Greece, May 6-9, 2009, Volume Supplement 1, May 2009.
  60. Κουρακλή Α., Συμεωνίδης Α., Ζουμπός Ν.,Κ., November 2008. Σύνδρομο 5q-, 19<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα, *Heama*: 191-198.
  61. Βαλαντή Ευταξία, (2010): *Μελέτη των T ρυθμιστικών/κατασταλτικών κυττάρων σε μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα με κυτταρομετρία ροής* (Διπλωματική)
  62. Τσιτούρα Δ., 2004. Ο Κομβικός Ρόλος των Ρυθμιστικών T λεμφοκυττάρων, Βιβλίο Πρακτικών 6<sup>ο</sup> Πανελληνίου Συνεδρίου Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας, 154-158.
  63. Andrew G. Stead, Karen G. MacDonald, Constructing ROC Curves with the SAS System.

---