

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ

ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

Δ/ντρια: Καθηγήτρια Ανδρονίκη Δ. Τόσκα

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**Μορφομετρική μελέτη μελαγχρωματικών βλαβών,
προμελανωματικών δερματικών βλαβών και
μελανωμάτων στην Κρήτη**

της Αγλαΐας Μανουσάκη
Ιατρού

Επιβλέπουσα καθηγήτρια: Ανδρονίκη Δ. Τόσκα

Ηράκλειο, Ιούλιος 2005.

Ευχαριστίες

Στη διάρκεια της έρευνας ήμουν εξαιρετικά τυχερή να λάβω βοήθεια και να υποστηριχτώ από αρκετούς ανθρώπους.

Τίποτα δεν θα ερχόταν σε πέρας χωρίς την Καθηγήτρια. Ανδρονίκη Δ. Τόσκα. Το αδιάλειπτο ενδιαφέρον, η δική της προσωπική συμμετοχή στην προσπάθεια, η ενθάρρυνση, συμπαράσταση, η κρίση και ο έπαινος, αποτέλεσαν κίνητρο και ανταμοιβή στη δουλειά αυτή. Την ευχαριστώ που πίστεψε σ' αυτό το ερευνητικό έργο και το υποστήριξε σε κάθε βήμα του, μέχρι το σημείο αυτό. Η κ^α. Τόσκα είναι απαιτητικός συνεργάτης, αλλά ακούραστη, σταθερή, δίκαιη και άριστη δασκάλα. Την ευχαριστώ από καρδιάς.

Ευχαριστώ επίσης το δάσκαλό μου Καθηγητή Δημήτρη Δ. Τσιφτσή για τη συμπαράσταση και συνδρομή του τόσο κατά τη συλλογή του υλικού όσο και κατά την επεξεργασία και συγγραφή της παρούσας διατριβής.

Θερμές ευχαριστίες και στον Επίκουρο Καθηγητή Παθολογικής Ανατομικής. Ιωάννη Γ. Παναγιωτίδη για την πολύτιμη βοήθεια του στην επεξεργασία και ιστολογική διάγνωση των βλαβών που μελετήθηκαν, καθώς και για τις εύστοχες παρατηρήσεις του κατά τη συγγραφή.

Ευχαριστώ επίσης την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια του Οικονομικού Πανεπιστημίου Αθηνών Αναστασία Κ. Κωστάκη καθώς και τη συνεργάτιδα της κ^α Ευγενία Τσομπανάκη για την μεγάλη συνδρομή τους στην στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων της μελέτης και στη βελτιστοποίηση του μαθηματικού μοντέλου, με τις πιο σύγχρονα διεθνή πρότυπα.

Στο συνάδελφο και δάσκαλο μου, πλαστικό χειρουργό κ. Ανδρέα Μανιό, οφείλω εξαιρετικές ευχαριστίες για την προσωπική του ενασχόληση, συμβολή και καθοδήγηση στο μεγαλύτερο μέρος αυτής της έρευνας, τις ενθουσιώδεις ιδέες του και τη συνδρομή του στη δημιουργία του μαθηματικού μοντέλου.

Τους Καθηγητές, Ακτινολογίας Ν. Γκουρτσογιάννη, Μαιευτικής-Γυναικολογίας Ε. Κουμαντάκη τον Επίκουρο Καθηγητή Αιματολογίας Μ. Αλεξανδράκη μέλη της επταμελούς επιτροπής, ευχαριστώ για όλη τη βοήθεια που προσέφεραν.

Τέλος, οφείλω ευχαριστήσω τους ασθενείς που πήραν μέρος στη μελέτη αυτή, καθώς επίσης τους συναδέλφους από τη Δερματολογική κλινική και τη Χειρουργική Ογκολογία που διευκόλυναν συμμετοχή μου στη λειτουργία του Ιατρείου Προμελανωματικών βλαβών, Σπίλων και Μελανωμάτων. Θερμή και ουσιαστική ήταν η υποστήριξη της γραμματέως της Δερματολογικής κλινικής κ^α. Μ. Σκουλά, την οποία και ευχαριστώ πολύ.

A.G.M.

Αγλαΐα Γ. Μανουσάκη

Βιογραφικό Σημείωμα

Γεννήθηκα τον Οκτώβριο του 1973 στην Κρήτη .

Τον Ιούνιο του 1991 αποφοίτησα από το 3ο Γενικό Λύκειο Ηρακλείου με βαθμό Άριστα .

Το Σεπτέμβριο του ίδιου χρόνου γράφτηκα ως πρωτοετής φοιτήτρια στο Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης , μετά από επιτυχία στις Πανελλήνιες εξετάσεις και αποφοίτησα τον Ιούλιο του 1997 , με βαθμό πτυχίου “Λίαν Καλώς”.

Εργασία στο Χώρο της Υγείας

Από το Σεπτέμβριο του 1997 μέχρι το Φεβρουάριο του 1998 υπηρέτησα ως γιατρός στο Περιφερικό Ιατρείο Σκινιά του Κέντρου Υγείας Αρκαλοχωρίου, στο νομό Ηρακλείου.

Από το Μάρτιο του 1998 μέχρι το Μάρτιο του 1999 υπηρέτησα το υπόλοιπο της δωδεκάμηνης υποχρεωτικής υπηρεσίας υπαίθρου και παρέμεινα με παράταση θητείας στο Γ.Ν.-Κ.Υ Νεάπολης Λασιθίου.

Διατέλεσα επιστημονική συνεργάτης της Δερματολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου (Διευθύντρια Καθηγήτρια Α.Τόσκα) από το Μάιο 1998 ως και τον Ιανουάριο 2001 συμμετέχοντας στη λειτουργία του Εξειδικευμένου Ιατρείου Μελαγχρωματικών Βλαβών..

Από 1/6/1999 μέχρι 4/3/2001 υπηρέτησα στην Κλινική Χειρουργικής –Ογκολογίας (διευθυντής, Καθηγητής Δημήτριος Δ. Τσιφτσής) του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου για τη συμπλήρωση δυο ετών άσκησης στη Γενική Χειρουργική για την ειδικότητα της Πλαστικής Χειρουργικής.

Από 5/3/2001 μέχρι 31/10/2001 υπηρέτησα ως υπεράριθμη γιατρός στην Κλινική Χειρουργικής Παιδών στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου (διευθυντής Αν.Καθηγητής Γ. Χαρίσης).

Από τις 18-2-2002 υπηρετώ στην Κλινική Πλαστικής Χειρουργικής στο Νοσοκομείο Αγ Σάββας (διευθυντής Γ.Α.Κόκκαλης), ως υπεράριθμη ειδικευόμενη στην Πλαστική Χειρουργική.

Ξένες Γλώσσες

Αγγλικά : πολύ καλά (Cambridge First Certificate .1986 και Certificate of Proficiency in English, 1989)

Ιταλικά

Χρήση Η/Υ

Δίπλωμα ECDL για χρήση υπολογιστή, προγράμματα Microsoft Office , Δεκέμβριος 2001.

Συμμετοχή σε εταιρείες

Μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Μελανώματος.

Ανακοινώσεις σε ελληνικά συνέδρια :

26 προφορικές ανακοινώσεις σε ελληνικά συνέδρια.

Ανακοινώσεις σε διεθνή συνέδρια :

1. Manousakis A, Tsatsakis A.M., Tzatzarakis M., Anastasakis M., Agouridakis P. *FENTHION AND OMETHOATE ACUTE POISONING. CLINICAL AND TOXICOLOGICAL DATA .* August 1997 , XXXV TIAFT Annual Meeting , Padova , Italy

2. J.Askoxylakis, A.Manios, J.Melissas, A. Manousaki, E.Kampitakis, E.Sanidas, D.Tsiftsis. *OUR EXPERIENCE IN SKIN SPEARING MASTECTOMY AND BREAST RECONSTRUCTION.*

HSBCR 4th International Congress, Heraklion, Crete, November 1999.

Manios A., Manousaki A., Panagiotides J., Tosca A., Tsiftis D.

COMPUTER ASSISTED DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF SMALL PIGMENTED SKIN LESIONS

EURAPS 13th Annual Meeting, May 30th – June 1st 2002 Crete, Greece.

Athanasίου Α. Stavrianos S., Manousaki A., Loupatatzi A., Assimomytis C., Kretsīs B., Enchef A., Papadopoulou F., Kokkalis G., Rāpīdis A., *SPEECH AND SWALLOWING STUDIES OF PATIENTS WITH TOTAL AND SUBTOTAL GLOSSECTOMY.*

10TH International Congress on Oral Cancer, 19-24 April 2005, Crete, Greece.

Kretsis B., Stavrianos S., Assimomytis C., Loupatatzi A., Athanasiou A., Manousaki A., Enchef A., Kokkalis G., Rapidis A. *FUNCTIONAL RESULTS OF PATIENTS WITH TOTAL GLOSSECTOMY WITHOUT LARYNGECTOMY.*

10TH International Congress on Oral Cancer, 19-24 April 2005, Crete, Greece.

Loupatatzi A., Stavrianos S., Assimomytis C., Manousaki A., Athanasiou A., Kretsis B., Liapakis J., Lagogiannis G., Faratzis G., Valsamis S., Kokkalis G., Rapidis A. *POSTOPERATIVE COMPLICATIONS AFTER SURGERY AND FREE TISSUE TRANSFER OF TUMOUR IN HEAD AND NECK REGION. RESULTS FROM THE STUDY OF 70 PATIENTS.*

10TH International Congress on Oral Cancer, 19-24 April 2005, Crete, Greece.

Manousaki A., Loupatatzi A., Stavrianos S., Lagogiannis G., Assimomytis C., Kretsis B., Kokkalis G., Rapidis A. *FUNCTIONAL RESULTS OF THE HAND AFTER THE USE OF RADIAL FOREARM FLAP.*

10TH International Congress on Oral Cancer, 19-24 April 2005, Crete, Greece.

8. Manousaki A., Stavrianos S., Lagogiannis G., Assimomytis C., Papaevangelou M., Apostolidis H., Vilos G., Valsamis S., Apostolikas N., Rapidis A. *MICROVASCULAR HISTOPATHOLOGY. THE INCIDENCE AND SIGNIFICANCE OF VASCULAR PATHOLOGY IN PEDICLE AND RECIPIENT VESSELS IN HEAD AND NECK ONCOLOGIC RECONSTRUCTION. RESULTS FROM 28 PATIENTS.*

10TH International Congress on Oral Cancer, 19-24 April 2005, Crete, Greece.

Δημοσιεύσεις

1. A.Tsatsakis, A.Manousaki, M.Anastasaki, Tzatzarakis, K.Katsanoulas, C. Delaki and P.Agouridakis **Clinical and toxicological data in Fention and Omethoate Acute poisoning.** Published in J Environ.Sci.Health B 1998,Nov 33(6): 657-670.
2. Aglaia G. Manousaki, Andreas G. Manios, Evgenia I. Tsompanaki and Androniki D. Tosca. **Use of color texture in determining the nature of melanocytic skin lesions – a qualitative and quantitative approach.** Accepted for publication in Computers in Biology and Medicine, January 2005.
3. Aglaia G. Manousaki, Andreas G. Manios, Evgenia I. Tsompanaki, John G.Panayiotides, Dimitris D. Tsiftsis, Anastasia K. Kostaki and Androniki D. Tosca. **A Simple Digital Image Processing System to aid in Melanoma diagnosis In An Everyday Melanocytic Skin Lesion Unit. A PRELIMINARY REPORT.** Accepted for publication in International Journal of Dermatology, April 2005
4. Konstantinos Lasithiotakis, Sabine Krüger, Aglaia Manousaki, Despina Ioannidou, Ioannis Panagiotides and Androniki Tosca. **The Incidence Of Cutaneous Melanoma On Crete, Greece.** Accepted for publication in International Journal of Dermatology, February, 2005.
5. Σ.Σταυριανός, Γ.κόκκαρης, Α.Ραπίδης, Σ. Βαλσάμης, Χ.Ασημομύτης, Α. Μανουσάκη, Α. Λουπάτατζη, Μ. Κοτρώτσιου. **Μεταμοσχεύσεις ιστών με μικροχειρουργικές τεχνικές στη χειρουργική ογκολογία** Κλινικά Χρονικά, τόμος 27, τεύχος συμπληρωματικό 1, σελ. 369-376, Μάιος 2004..

Μεταπτυχιακά Σεμινάρια

- * Σεπτέμβριος 2001 Advanced Paediatric Life Support Course Advanced Life Support Group.
- * Σεπτέμβριος 2002 Advanced Trauma Life Support Course American College of Surgeons
- * Ιούνιος 2002 Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Μικροχειρουργικής υπό την αιγίδα της Ελληνικής Εταιρείας Πλαστικής Επανορθωτικής και Αισθητικής Χειρουργικής.
- * Νοέμβριος 2002 Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Χειρουργικές Παθήσεις Μαστού. Αντιμετώπιση – Αποκατάσταση. Οργανώθηκε από την Κλινική Πλαστικής Χειρουργικής του Γενικού Κρατικού Νοσοκομείου Αθηνών, υπό την αιγίδα της Ελληνικής Εταιρείας Πλαστικής Επανορθωτικής και Αισθητικής Χειρουργικής.

- * Δεκέμβριος 2002 , συμμετοχή ως εκπαιδευόμενη στο 1^ο Σεμινάριο Παρασκευής Κρημών επί Ζώντων Ιστών υπό την αιγίδα της Ελληνικής Εταιρείας Επανορθωτικής Μικροχειρουργικής.
- * Φεβρουάριος 2003 Microsurgery Intense Hands on Course, King Faisal Specialist Hospital and Research Center, Riyadh, Saudi Arabia
- * Ιούνιος 2003 (7), Εκπαιδευτικό Σεμινάριο Facelift, Facial Augmentation υπό την αιγίδα της Ελληνικής Εταιρείας Πλαστικής Επανορθωτικής και Αισθητικής Χειρουργικής στην Αθήνα.
- * Ιούνιος 2003 (27-29) Συμμετοχή στα μετεκπαιδευτικά μαθήματα του 1^{ου} Συνεδρίου Επούλωσης Τραυμάτων Και Ελκών υπό την αιγίδα της Ελληνικής Εταιρείας Επούλωσης Τραυμάτων και Ελκών.
- * Σεπτέμβριος 2003 (11-12) , συμμετοχή ως εκπαιδευόμενη στο 1^ο Σεμινάριο Μικροχειρουργικής για Προχωρημένους υπό την αιγίδα της Ελληνικής Εταιρείας Επανορθωτικής Μικροχειρουργικής.
- * Σεπτέμβριος 2003(14-20) , συμμετοχή ως εκπαιδευόμενη στη 14^η εβδομάδα άσκησης στη μικροχειρουργική , που οργανώθηκε από την Πανεπιστημιακή Ορθοπεδική Κλινική Ιωαννίνων στα Ιωάννινα.
- * Οκτώβριος 2003 (21-24) Συμμετοχή στο European Advanced Level Course in Breast Disease Management for Surgeons που οργανώθηκε από την Ευρωπαϊκή Εταιρία Μαστού (EUSOMA) και το Βασιλικό Κολέγιο Των Χειρουργών της Αγγλίας (Royal College of Surgeons), την Ευρωπαϊκή Σχολή Ογκολογίας (ESO) σε συνεργασία με το Πανεπιστήμιο Αθηνών και άλλους επίσημους φορείς και εταιρείες ογκολογίας της Ευρώπης.
Μετά από γραπτές εξετάσεις είχα την τιμή να λάβω το 1^ο βραβείο- ενθύμιο της συμμετοχής μου.
- * Ιανουάριος 2004 (23-24) Συμμετοχή στη δι-ημερίδα «Νέες τάσεις στην Επανορθωτική και Αισθητική Χειρουργική του Μαστού» που οργανώθηκε από τη Βαλκανική Εταιρία Πλαστικής Επανορθωτικής και Αισθητικής Χειρουργικής υπό την αιγίδα της Ελληνικής Εταιρείας Πλαστικής Επανορθωτικής και Αισθητικής Χειρουργικής, στη Θεσσαλονίκη.
- * Φεβρουάριος 2004 (28) Εκπαιδευτικό σεμινάριο με θέμα Μεταμοσχεύσεις Μαλλιών που οργανώθηκε από την Ελληνική Εταιρία Πλαστικής Επανορθωτικής και Αισθητικής Χειρουργικής στην Αθήνα.
- * Μάιος 2004 (22) Εκπαιδευτικό σεμινάριο με θέμα «Ιστικοί Διατατήρες στην Αντιμετώπιση Μετεγκαυματικών και Μετατραυματικών ουλών» που οργανώθηκε από την Ελληνική Εταιρία Πλαστικής Επανορθωτικής και Αισθητικής Χειρουργικής στην Αθήνα.
- * Σεπτέμβριος 2004 (28-31) συμμετοχή ως παρατηρήτρια στο 2^ο Σεμινάριο Χειρουργικής Ανατομικής Χεριού που οργανώθηκε από την Πανεπιστημιακή Ορθοπεδική κλινική Ιωαννίνων στο Μέτσοβο.
- * Νοέμβριος 2004, 13. Συμμετοχή στο Εκπαιδευτικό σεμινάριο με θέμα «Αισθητικές Αποκαταστάσεις» που οργανώθηκε από την Ελληνική Εταιρία Πλαστικής Επανορθωτικής και Αισθητικής Χειρουργικής στην Αθήνα.
- * Φεβρουάριος 2005. Συμμετοχή στη σειρά μαθημάτων Video Forum με θέμα τον κρημό του τραπεζοειδούς μυός.
- Μάρτιος 2005. Συμμετοχή ως εκπαιδευόμενη στο 1^ο Σεμινάριο μεταφοράς κρημών σε ζώντες ιστούς που οργανώθηκε από την Πανεπιστημιακή κλινική πλαστικής χειρουργικής Ιωαννίνων στα εργαστήρια της φαρμακευτικής εταιρείας ΕΛΠΕΝ στην Αθήνα.
- * Απρίλιος 2005. Συμμετοχή στη σειρά μαθημάτων Video Forum με θέμα την Αισθητική Χειρουργική του Προσώπου.
- * Απρίλιος 2005- Ιούνιος 2005. Συμμετοχή στην 3-μηνη άσκηση της Μικροχειρουργικής του Πειραματικού Εργαστηρίου του Νοσοκομείου Ατυχημάτων ΚΑΤ, υπεύθυνος, Αν. Καθ Γ.Π.Λυρίτης
- * Ιούνιος 2005 (17) Συμμετοχή στη σειρά μαθημάτων Video Forum με θέμα τον κρημό του ορθού κοιλιακού μυός.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

A: ΤΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΔΕΡΜΑ. -----	1
Η ΕΠΙΔΕΡΜΙΔΑ -----	1
Τα μελανοκύτταρα -----	2
ΤΟ ΧΟΡΙΟ -----	3
Το θηλώδες χόριο -----	4
Το δικτυωτό χόριο-----	5
ΣΠΙΛΟΙ -----	5
B.ΜΕΛΑΝΩΜΑ -----	9
Κλινικά –επιδημιολογικά στοιχεία-----	9
Κλινική εκτίμηση-----	10
Πρώιμη διάγνωση – σημασία εκπαίδευσης του κοινού -----	11
Γ. ΜΕΣΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΜΕΛΑΓΧΡΩΜΑΤΙΚΩΝ ΒΛΑΒΩΝ -----	13
Μικροσκοπία της επιφάνειας του δέρματος (Epiluminescence microscopy –ELM) -	14
Χρώμα και στίξη -----	15
Δομή και μορφολογία-----	17
Διαγνωστική ακρίβεια της δερματοσκόπησης-----	20
SIA- scopy (Spectrophotometric Intracutaneous Analysis) -----	21
Νεώτερες τεχνικές εκτίμησης μελαγχρωματικών βλαβών -----	23
Ψηφιακή απεικόνιση -----	28
Αρχές ανάλυσης εικόνας και αποκόμισης στοιχείων -----	30
Εφαρμογή της ανάλυσης των χαρακτηριστικών στο μελάνωμα -----	32
Τεχνητή Νοημοσύνη (TN) -----	36
Ανάλυση των χαρακτηριστικών - το σύστημα που αναπτύχθηκε-----	39
ΜΕΘΟΔΟΣ-----	40
Επιλογή ασθενών/ βλαβών -----	40
Μονάδα μελέτης μελαγχρωματικών βλαβών -----	40
Ασθενείς -----	43
Φόρμες -----	43
Εκτίμηση -----	44
Φωτογραφία -----	44
Εξαίρεση-----	44
Παρακολούθηση-----	45
Φωτογραφικό αρχείο-----	45
Προσδιορισμός του στόχου της παρούσας εργασίας -----	45
ΨΗΦΙΑΚΗ ΜΟΡΦΟΜΕΤΡΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΜΕΛΑΓΧΡΩΜΑΤΙΚΩΝ ΒΛΑΒΩΝ. 46	46
ΤΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ NEVUS-----	49
ΓΕΩΜΕΤΡΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ-----	50
ΠΕΡΙΓΡΑΜΜΑ ΒΛΑΒΗΣ-----	50
ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΣ ΒΛΑΒΗΣ ΚΑΙ ΜΕΓΙΣΤΗ ΔΙΑΜΕΤΡΟΣ -----	52
ΜΕΤΡΗΣΗ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΣ ΜΕ ΑΡΙΘΜΗΤΙΚΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ Ή ΜΕΤΡΗΣΗ PIXELS -----	53
ΧΡΩΜΑ (COLOR)-----	54
ΥΦΗ ΧΡΩΜΑΤΟΣ -----	56
Τρισδιάστατη ψευδοανύψωση (3D Pseudoelevation) -----	57
Fractal dimension-----	58
Κενοτοπιότητα (Lacunarity) -----	58
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ -----	60

Λογιστική παλινδρόμηση-----	60
Ικανοποιητικά γεγονότα ανά μεταβλητή -----	62
Πολυσυγραμμικότητα Collinearity-----	62
Μέτρα Προσαρμογής -----	63
Επικύρωση –Validation-----	63
Στατιστική σημασία –Statistical Significance -----	64
Ειδικότητα και ευαισθησία-----	64
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-----	68
Πληθυσμός μελέτης της διατριβής -----	68
Χαρακτηριστικά των μελανοκυτταρικών βλαβών που καταγράφηκαν -----	69
Το πρόγραμμα Nevus που αναπτύχθηκε -----	70
Τι κάνει το πρόγραμμα Nevus: -----	71
Μορφοποίηση ενός προγνωστικού συστήματος μελανώματος. -----	75
Μόρφωση και ερμηνεία αυτού -----	75
Η υφή του χρώματος -----	82
Ποιοτική και ποσοτική προσέγγιση της φύσης μιας μελανοκυτταρικής βλάβης μέσω φράκταλ παραμέτρων και η αξία της τρισδιάστατης ψευδοανύψωσης. -----	82
Συμπεράσματα και περαιτέρω δουλειά -----	85
Συμπεράσματα -----	85
Κριτική-----	87
Πεδίο για περαιτέρω μελέτη -----	88
ΣΥΖΗΤΗΣΗ -----	90
Παράρτημα 1: Πίνακες -----	115
Πίνακας 1 -----	116
Πίνακας 2 -----	117
Πίνακας 3 -----	118
Πίνακας 4 -----	119
Πίνακας 5 -----	120
Πίνακας 6 -----	121
Πίνακας 7 -----	122
Πίνακας 8 -----	123
Πίνακας 9 -----	124
Πίνακας 10 -----	125
Πίνακας 11 -----	126
Πίνακας 12 -----	127
Πίνακας 13 -----	128
Πίνακας 14 -----	129
Πίνακας 15 -----	130
Πίνακας 16 -----	132
Πίνακας 17 -----	134
Πίνακας 18 -----	135
Πίνακας 19 -----	136
Πίνακας 20 -----	143
Πίνακας 21 -----	144
Πίνακας 22 -----	145
Πίνακας 23 -----	146
Πίνακας 24 -----	147
Πίνακας 25 -----	148
Πίνακας 26 -----	149
Πίνακας 27 -----	150

Πίνακας 28	151
Πίνακας 29	152
Παράρτημα 2:Εικόνες	153
Εικόνα 1	154
Εικόνα 2	155
Εικόνα 3	156
Εικόνα 4	157
Εικόνα 5	158
Εικόνα 6	159
Εικόνα 7	160
Εικόνα 8	161
Εικόνα 9	162
Εικόνα 10	163
Εικόνα 11	164
Εικόνα 12	165
Εικόνα 13	166
Εικόνα 14	167
Εικόνα 15	168
Εικόνα 16	169
Εικόνα 17	170
Εικόνα 18	171
Εικόνα 19	172
Εικόνα 20	173
Εικόνα 21	174
Εικόνα 22	175
Εικόνα 23	176
Εικόνα 24	177
Εικόνα 25	178
Εικόνα 26	179
Εικόνα 27	180
Εικόνα 28	181
Εικόνα 29	182

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A: ΤΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΔΕΡΜΑ

Το δέρμα είναι το μεγαλύτερο όργανο του ανθρώπινου σώματος και ζυγίζει περίπου το ένα έκτο του συνολικού βάρους. Είναι ένα όργανο ομοιόστασης για τη θερμότητα και τα υγρά, προσφέρει προστασία έναντι των μικροβίων και αποτελεί αισθητήριο σε ποικίλα απτικά, θερμικά και βλαπτικά ερεθίσματα από το εξωτερικό περιβάλλον (Wheater και συν., 1987, Lever & Schaumburg-Lever, 1983 Murphy, 2005). Η βασική του δομή είναι ίδια αλλά ποικίλει σε πάχος και χρώμα, στη σύσταση του σε εξαρτηματικές δομές (τρίχες, αδένες, νύχια) και αισθητικούς υποδοχείς στις διάφορες περιοχές. Το δέρμα αποτελείται από δύο στιβάδες: την επιδερμίδα (epidermis) και το χόριο (dermis) που συνδέονται και αφορίζονται μεταξύ τους με το δερμοεπιδερμικό όριο ή βασική μεμβράνη. Βαθύτερα από το χόριο βρίσκεται ο υποδόριος λιπώδης ιστός ή το υπόδερμα (subcutaneous tissue).

Η ΕΠΙΔΕΡΜΙΔΑ

Είναι η πιο επιφανειακή στιβάδα, σε άμεση επαφή με το περιβάλλον. Αποτελείται κυρίως από κύτταρα εξωδερμικής προέλευσης, τα κερατινοκύτταρα, τα οποία προέρχονται με μίτωση από τη βασική στιβάδα και καθώς μεταναστεύουν επιπολής, αθροίζουν κερατίνη και χάνουν βαθμιαία τον πυρήνα τους. Η πορεία αυτή είναι υπεύθυνη για τη διάταξη της επιδερμίδας σε πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο. Τα ώριμα κερατινοκύτταρα σχηματίζουν μια στιβάδα υδατοστεγή και ανθεκτική, την κερατίνη στιβάδα και τελικά αποπίπτουν με την τριβή ή σαν αποτέλεσμα μηχανικού

τραύματος. Τα κερατινοκύτταρα διατάσσονται σε 4 στιβάδες στην επιδερμίδα: τη βασική, την ακανθωτή ή μαλπιγιακή, την κοκκώδη και την κερατίνη στιβάδα.

Η βασική είναι η βλαστική στιβάδα της επιδερμίδας, υπεύθυνη για τη συνεχή παραγωγή των κερατινοκυττάρων. Τα κύτταρα της βασικής στιβάδας είναι στενά προσκολλημένα στη βασική μεμβράνη. Ανάμεσα τους βρίσκονται διάσπαρτα άλλου τύπου κύτταρα, όπως τα μελανοκύτταρα, τα κύτταρα Merkel και τα κύτταρα Langerhans.

Ακολουθεί η ακανθωτή στιβάδα (ή μαλπιγιακή στιβάδα) και περισσότερο επιπολής η κοκκώδης στιβάδα, στην οποία τα κερατινοκύτταρα αθροίζουν κερατίνη αλλά διατηρούν τον πυρήνα τους και η κερατίνη στιβάδα με κύτταρα απύρηνα γεμάτα κερατίνη. Ο ρυθμός ανανέωσης της επιδερμίδας είναι πολύ γρήγορος και ο χρόνος που απαιτείται από τη γέννηση μέχρι την απόπτωση ενός κερατινοκυττάρου είναι συνήθως 60-75 ημέρες. (Lever & Schaumburg-Lever, 1986).

Τα μελανοκύτταρα

Τα μελανοκύτταρα είναι δενδριτικά κύτταρα και προέρχονται από κύτταρα που δεν έχουν χρωστική και προέρχονται από τη νευρική ακρολοφία (νευροεξώδερμα). Η μετανάστευση τους από τη νευρική ακρολοφία ξεκινά στο πρώτο τρίμηνο της ζωής και μέσα σε 8-10 εβδομάδες έχουν κατανεμηθεί στην επιδερμίδα με κεφαλουραία πορεία σε θέσεις στη βασική μεμβράνη και τους θυλάκους των τριχών. Διαθέτουν άφθονες επιμήκεις αποφυάδες οι οποίες εισχωρούν ανάμεσα στα κερατινοκύτταρα. Η αναλογία τους ως προς αυτά είναι σταθερή, από 1:5 ως 1:10 η δε πυκνότητα τους κυμαίνεται από 200 ανά τετραγωνικό χιλιοστό (mm^2) στο πρόσωπο και τη γεννητική χώρα του άρρενος, ως 800 ανά τετραγωνικό χιλιοστό στον κορμό (Murphy, 2005).

Με την ηλικία ελαττώνεται ο αριθμός τους και επιπλέον ελαττώνεται και η παραγωγή μελανίνης (Gilchrest και συν., 1979). Παράγουν και εκκρίνουν τη μελανίνη από το αμινοξύ τυροσίνη, με σειρά αντιδράσεων, ορισμένες από τις οποίες καταλύονται από το ένζυμο τυροσινάση (Mooi & Krausz, 1992), με ποικίλα ορμονικά ερεθίσματα όπως της μελατονίνης (MSH), κορτικοτροπίνης (ACTH) και των φυλετικών ορμονών. Υπάρχουν δύο κύριες μορφές μελανίνης: η ευμελανίνη (καφέ-μαύρη) και η φαιομελανίνη (κόκκινο-κίτρινη) που υπάρχει κυρίως στους κοκκινομάλληδες. Η μελανίνη αθροίζεται σε σφαιρίδια, τα μελανοσώματα και φαγοκυτταρώνεται από τα κερατινοκύτταρα. Αυτή η αθροιζόμενη στα κερατινοκύτταρα μελανίνη είναι υπεύθυνη για το χρώμα του δέρματος. Σε συνδυασμό με το μέγεθος των μελανοκυτταρων και το πλήθος των δενδριτικών απολήξεων που διαθέτουν (Murphy, 2005), την αντιδραστικότητα τους (Quevedo, 1965) και την ταχύτητα αποδόμησης των μελανοσωμάτων (Szabo, 1969) καθορίζουν και την διαβάθμιση χρώματος μεταξύ ατόμων Ευρωπαϊκής και Αφρικανικής ή Ασιατικής καταγωγής και όχι το πλήθος των μελανοκυττάρων, που μένει σχετικά σταθερό. (Starrico & Pinkus, 1957, Szabo, 1954). Καθώς τα κερατινοκύτταρα μεταναστεύουν σε ανώτερες στιβάδες, αποδομούν τη μελανίνη και έτσι το ανώτερο μέρος της επιδερμίδας δεν έχει συνήθως χρωστική. Παθολογική διαταραχή των κερατινοκυττάρων μπορεί να περιορίσει τη δυνατότητα τους να φαγοκυτταρώνουν τα μελανοσώματα και τότε μακροφάγα της περιοχής του θηλώδους χορίου αναλαμβάνουν να φαγοκυτταρώσουν τη χρωστική (μελανοφάγα).

ΤΟ ΧΟΡΙΟ

Είναι στιβάδα μεσοδερμικής προέλευσης που αποτελείται από πυκνό στρώμα πρωτεϊνών θεμέλιας ουσίας και κυρίως κολλαγόνο και ελαστίνη. Περιέχει τα

εξαρτήματα της επιδερμίδας, αγγεία και νεύρα. Τα κύτταρα του είναι κυρίως οι ινοβλάστες που παράγουν τις πρωτεΐνες, καθώς και μακροφάγα και μαστοκύτταρα για την άμυνα και την επιδιόρθωση του χορίου. Το πάχος ποικίλει από 600μm στο βλέφαρο μέχρι περισσότερο από 3mm στις παλάμες και τα πέλματα και γενικά είναι παχύτερο στην οπίσθια επιφάνεια του κορμού και περισσότερο στους άνδρες από τις γυναίκες. Το χόριο διακρίνεται σε θηλώδες και δικτυωτό και η αναλογία στο πάχος τους είναι περίπου 1:9.

Το θηλώδες χόριο

Είναι το τμήμα του χορίου ανάμεσα στο δερμοεπιδερμικό όριο (άνω) και το επιπολής αγγειακό πλέγμα του χορίου (McKee, 1989). Έχει πάχος περίπου 200 μικρόμετρα (μm) το οποίο ποικίλλει ανάλογα με την περιοχή. Το θηλώδες χόριο έχει μια κυματοειδή εμφάνιση και οι προσεκβολές (ή θηλές) του χορίου διαπλέκονται με τις καταδύσεις της επιδερμίδας, στο δερμοεπιδερμικό όριο. Αυτός ο κυματισμός ποικίλλει επίσης ανά περιοχές: στο πρόσωπο και λιγότερο στους μηρούς και τις κνήμες, το δερμοεπιδερμικό όριο είναι ομαλό, ενώ στην ιερή και ωμοπλαταιαία χώρα, οι θηλές εμφανίζονται επιμηκυσμένες. (Moretti, 1959). Με την ηλικία εμφανίζεται αποπλάτυση της δερμοεπιδερμικής συμβολής και αυτό μπορεί να είναι φανεύ ιδιαίτερα έντονα στο φαλακρό δέρμα του κρανίου. Η εν τω βάθει επιφάνεια του θηλώδους χορίου έχει μια ομαλή επιφάνεια επαφής με το δικτυωτό χόριο. Το θηλώδες χόριο αποτελείται κυρίως από κολλαγόνο τύπου III, που βρίσκεται με τη μορφή χαλαρών δεσμίδων από ίνες μικρής διαμέτρου και μήκους. Μεταξύ αυτών βρίσκονται και ελαστικές ίνες, κυρίως υπό μορφή ελαστίνης, που διατάσσονται κάθετα προς την επιφάνεια του δέρματος. Οι ίνες αυτές έχουν διάμετρο

περίπου 11nm και είναι υπεύθυνες για την συσταλτικότητα του χορίου . Όλες οι δομές περιβάλλονται από θεμέλια ουσία, που συντίθεται από ινοβλάστες και αποτελείται από φιβρονεκτίνη (fibronectin) και γλυκοσαμινογλυκάνες (McKee, 1989).

Το δικτυωτό χόριο

Το τμήμα αυτό του χορίου βρίσκεται υπό το θηλώδες χόριο και πάνω από το υπόδερμα που αποτελείται κυρίως από υποδόριο λίπος. Τα όρια δεν είναι ευδιάκριτα κατά την εξέταση στο οπτικό μικροσκόπιο και επομένως η ακριβής εκτίμηση του πάχους του χορίου είναι δύσκολη: κατά συνθήκη χρησιμοποιείται ως διαχωριστικό το επιπολής χοριακό αγγειακό πλέγμα (McKee, 1989). Το δικτυωτό χόριο αποτελείται από πυκνά συνυφασμένες επιμήκεις και πλατιές δεσμίδες κολλαγόνου τύπου I που διατάσσονται παράλληλα προς την επιφάνεια του δέρματος. Αυτό είναι μια σημαντική παρατήρηση χειρουργικά, γιατί μια τομή τοποθετημένη παράλληλα προς αυτές τις δεσμίδες θα επουλωθεί καταλείποντας μια λεπτή ουλή, ενώ αντιθέτως σε περίπτωση κάθετης τομής, η ουλή που θα δημιουργηθεί θα είναι ευρεία και ογκώδης. Οι ελαστικές ίνες βρίσκονται σε μεγάλες ποσότητες, ιδιαίτερα εν τω βάθει μέσα στο δικτυωτό χόριο και διατάσσονται παράλληλα προς τις ίνες κολλαγόνου.

ΣΠΙΛΟΙ

Ως σπίλος χαρακτηρίζεται οποιοσδήποτε πολλαπλασιασμός κυτταρικών στοιχείων του δέρματος δηλαδή μελανοκυττάρων ή κυττάρων της επιδερμίδας ο οποίος “σπιδώνει”, “λεκιάζει” την επιφάνεια του δέρματος.

Ανάλογα με το στοιχείο που επικρατεί στη δημιουργία του σπίλου διακρίνουμε τους μελανοκυτταρικούς και τους επιδερμικούς σπίλους.

Οι μελανοκυτταρικοί σπίλοι αποτελούνται καθ' υπεροχήν από μελανοκύτταρα. Διακρίνονται σε 3 επιμέρους κατηγορίες ανάλογα με την εντόπιση των μελανοκυττάρων: χοριακοί (intradermal), συνδεσμικοί ή οριακοί (junctional) και σύνθετοι (compound).

Γενικά οι μελανοκυτταρικοί σπίλοι είναι καλοήθεις στη συμπεριφορά τους. Ειδικότερα όμως για τους συνδεσμικούς και τους συνθέτους σπίλους οπωσδήποτε παρατηρείται αυξημένη δραστηριότητα (κινητικότητα, πολλαπλασιασμός) στη δερμο-επιδερμική συμβολή, γεγονός που τους καθιστά περισσότερο ευαίσθητους, σε σύγκριση με τους αδρανείς σχετικά χοριακούς σπίλους, σε εξαλλαγή, αν και αυτό παρατηρείται σπάνια.

Ένας παράγοντας που φαίνεται ότι σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εξαλλαγής προς μελάνωμα είναι ο αριθμός των σπίλων ενός ατόμου (>50). Πολλοί μηχανισμοί πιθανολογούνται: τα άτομα με πολλούς σπίλους έχουν αυξημένο αριθμό δερματικών μελανοκυττάρων που μπορούν να εξαλλαγούν. Επιπλέον οι πολλοί σπίλοι μπορεί να αποτελούν ένδειξη γενετικής προδιάθεσης σε μελάνωμα ή να φανερώνουν προηγούμενη έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, π.χ. ηλιοέκθεση, που προδιαθέτει ανεξάρτητα στην εμφάνιση σπίλων αλλά και στη δημιουργία μελανώματος. (Swerdlow, 1986). Τέλος η υπόθεση ότι τα μελανοκύτταρα των σπίλων έχουν μια προδιάθεση εξαλλαγής σε μελάνωμα υποστηρίζεται από το παθολογοανατομικό εύρημα γειτνίασης του μελανώματος με καλοήθη ή και δυσπλαστικό σπίλο σε 20-30% των περιπτώσεων (Elder, 1981, Gruber, 1989).

Ειδική μνεία πρέπει να γίνει για τους συγγενείς αλλά και τους δυσπλαστικούς σπίλους.

Περίπου 1-2.5% των καυκάσιων νεογέννητων φέρουν από τη γέννηση τους ή τους αποκτά στις πρώτες λίγες εβδομάδες (NIH Consensus Conference, 1983, published 1984) από τη γέννηση, μελανοκυτταρικούς σπίλους οι οποίοι είναι συνήθως μονήρεις και μικρής διαμέτρου (<2 cm), χωρίς να είναι σπάνιοι και μεγαλύτεροι σε μέγεθος (>9cm).

Η συχνότητα εμφάνισης μελανώματος σε έδαφος συγγενούς σπίλου είναι δύσκολο να καθοριστεί με ακρίβεια. Το NIH Consensus Conference (1983) αναφέρει ποσοστά εξαλλαγής μεταξύ 5 και 20%. Μεγαλύτερος κίνδυνος εξαλλαγής αναφέρεται σε διάφορες σειρές στους γιγαντιαίους σπίλους (σπίλοι που καλύπτουν >5% της σωματικής επιφάνειας του ασθενούς) [Kopf, 1979, Swerdlow, 1995, Rhodes, 1982 (a, b), Egan, 1998].

Η ίδια η εμφάνιση των συγγενών σπίλων με την ύπαρξη πολλών τριχών, την οζώδη επιφάνεια, το ακανόνιστο σχήμα, αλλά και την ποικιλοχρωμία τους, δυσχεραίνει τη διάκριση τους από το μελάνωμα. Επιπλέον επειδή ακολουθούν στην αύξηση τους την αύξηση του δέρματος (δηλαδή μεγαλώνουν καθώς μεγαλώνει ένα παιδί) πολλοί προτείνουν την εξαίρεση τους σε μικρή ηλικία.

Άτυποι ή δυσπλαστικοί χαρακτηρίζονται οι σπίλοι εκείνοι που χαρακτηρίζονται ιστολογικά από ομάδα διαγνωστικών κριτηρίων, τα οποία διαιρούνται σε:

α) Αρχιτεκτονικά

- πολλαπλασιασμός μελανοκυττάρων στη δερμοεπιδερμική συμβολή με ή χωρίς σχηματισμό φωλεών
- οι φωλεές δεν εντοπίζονται μόνο στην κορυφή των επιδερμικών καταδύσεων

- ποικιλία μεγέθους και σχήματος φωλεών με συνένωση (bridging) παρακείμενων επιδερμιδίων καταδύσεων
- δερμοεπιδερμικό στοιχείο επεκτεινόμενο πέραν των τριών επιδερμδικών καταδύσεων ένθεν κακείθεν του χοριακού στοιχείου (όταν το τελευταίο υπάρχει)
- ενίοτε διαταραχή ωρίμανσης του χοριακού στοιχείου

β) Κυτταρολογικά

- παρουσία ευμεγεθών μελανοκυττάρων
- ποικίλου βαθμού ατυπία σε άλλοτε άλλο ποσοστό μελανοκυττάρων, ιδίως στη δερμοεπιδερμδική συμβολή (random cytologic atypia)
- ενίοτε παρουσία πυρηνίου
- λεπτοκοκκιώδης κυτταροπλασματική μελανίνη

γ) Χορίου

- ηωσινοφιλική («πεταλιώδης») ινοπλασία περιβάλλουσα τις επιδερμδικές καταδύσεις
- εστιακές περιαγγειακές λεμφομονοκυτταρικές διηθήσεις
- ενίοτε διάταση τριχοειδών επιπολής αγγειακού πλέγματος

Οποσδήποτε η ιστολογική διάγνωση δυσπλαστικού σπίλου δεν είναι ευχερής. Ενίοτε δεν συμπίπτουν τα κλινικά με τα ιστολογικά κριτήρια (π.χ. κλινικός “αθώος” σπίλος αποδεικνύεται δυσπλαστικός στην ιστολογική εξέταση. (Mooi & Krausz 1992).

Πρώτος ο Wallace Clark περιέγραψε τους δυσπλαστικούς σπίλους το 1978 σε ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό μελανώματος. Το σύνδρομο των δυσπλαστικών σπίλων που έγινε αρχικώς γνωστό ως B-K mole syndrome (Clark, 1978) και εν συνεχεία με άλλους όρους (Greene, 1980, Consensus Development Panel, 1992) φαίνεται να συνδυάζεται με αυξημένο κίνδυνο μελανώματος.

Ο κίνδυνος κακοήθους εξαλλαγής ενός άτυπου σπίλου προς μελάνωμα έχει υπολογιστεί σε 1,4-5,4 % κάθε χρόνο, ποσοστό όχι ικανό να οδηγήσει σε εξαίρεση όλων των κλινικά άτυπων σπύλων που μπορεί να έχει ένας άνθρωπος.

Ωστόσο ασθενείς με άτυπους σπύλους, προερχόμενοι από οικογένειες με άτυπους σπύλους και με οικογενειακό ιστορικό μελανώματος έχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μελανώματος (184 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος από το γενικό πληθυσμό, ενώ αν υπάρχει ιστορικό μέλους οικογένειας με μελάνωμα ο κίνδυνος αυξάνει 500 φορές) (Greene, 1985).

Οι δυσπλαστικοί σπύλοι επομένως αποτελούν ένα δείκτη για τα άτομα υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη μελανώματος αλλά και μια καθαρά πρόδρομη βλάβη του μελανώματος (Kanzler MH, 2001). Η γνώση αυτή οπωσδήποτε επισημαίνει τη σκοπιμότητα αλλά και τη χρησιμότητα της συστηματικής παρακολούθησης των άτυπων σπύλων ανά 6 ή 12 μήνες και την ανάγκη εξαίρεσης οποιασδήποτε μελαγχρωματικής βλάβης που εγείρει κλινική υπό μελανώματος.

B.ΜΕΛΑΝΩΜΑ

Κλινικά –επιδημιολογικά στοιχεία

Εκτιμώντας μια ύποπτη βλάβη ο κλινικός έχει στη διάθεση του στοιχεία από το ιστορικό του ασθενούς. Από τις πρώτες ερωτήσεις στη συνέντευξη είναι ο τρόπος που έγινε αντιληπτή η βλάβη, και από ποτέ χρονολογείται. Συνήθως οι ασθενείς ανακαλύπτουν από μόνοι τους την ύποπτη βλάβη παρατηρώντας κάποια αλλαγή σε μια ήδη υπάρχουσα, ενώ σε ποσοστό περίπου 20%, ένας συγγενής ή σύντροφος ή ο οικογενειακός ιατρός εντοπίζουν την αλλαγή (du Vivier και συν., 1991b). Η MacKie (1985), ανέλυσε το κύριο σύμπτωμα προσέλευσης και την αλλαγή στα

χαρακτηριστικά των μελανοκυτταρικών βλαβών, των ασθενών που προσέρχονταν στο ιατρείο της. Συσχετίζοντας τα με την ιστολογική διάγνωση διηθητικού μελανώματος, δημιούργησε τον αρχικό κατάλογο 7 σημείων για την εκτίμηση μιας ύποπτης βλάβης (Πίνακας 1), που αποτέλεσε τη βάση ενός ενημερωτικού εντύπου που διανεμήθηκε σε οικογενειακούς γιατρούς. Σκοπός του καταλόγου ήταν να κατευθύνει τους γενικούς ιατρούς να διακρίνουν το μελάνωμα από άλλες καλοήθεις μελαγχρωματικές βλάβες, θεωρώντας ύποπτες όσες είχαν τουλάχιστο 3 από τα 7 περιλαμβανόμενα χαρακτηριστικά. Μετά από κριτικές (Keefe και συν., 1990, duVivier & Higgins, 1991a) ο κατάλογος αναθεωρήθηκε (MacKie, 1990) (Πίνακας 2). Η αναθεώρηση έλαβε υπόψη ότι με τα χαρακτηριστικά του καταλόγου ανιχνεύονταν επιπολής επεκτεινόμενα μελανώματα ενώ τα οζώδη μπορούσαν να εκληφθούν ως καλοήθεις βλάβες αφού δεν είχαν αρκετά από τα χαρακτηριστικά του καταλόγου. Αντίθετα, σμηγματορροϊκές υπερκερατώσεις είχαν μεγάλη πιθανότητα να θεωρηθούν κακοήθεις.

Επιπλέον θα πρέπει να εκτιμηθούν παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη μελανώματος που μπορεί να έχει ο ασθενής, όπως για παράδειγμα οικογενειακό ιστορικό ατύπων σπίλων και μελανώματος, εγκαύματα στην παιδική ηλικία, τάση μαυρίσματος ή κοκκινίσματος κατά την έκθεση στον ήλιο και προηγούμενο ιστορικό μελανώματος.

Κλινική εκτίμηση

Από την Αμερικανική Εταιρία Καρκίνου (American Cancer Society) προτάθηκε το σύστημα **ABCDE** (**a**symmetry, **b**order, **c**olour, **d**iameter, **e**levation) (Fitzpatrick και συν., 1988) (Πίνακας 3). Το εύκολο για απομνημόνευση αυτό σύστημα

δημιουργήθηκε για να βοηθήσει περαιτέρω τους κλινικούς στην εκτίμηση υπόπτων βλαβών, αλλά όπως και ο κατάλογος των 7 σημείων, κατηγορήθηκε ότι υπερδιαγιγνώσκει καλοήθεις βλάβες χωρίς να μπορεί να περιλάβει τα οξώδη μελανώματα (Hall 1992, Keefe και συν., 1990). Ωστόσο, είναι εύκολο να αντιληφθεί κανείς την υποκείμενη παθολογική διεργασία από αυτό τον μνημονοτεχνικό κανόνα. Καθώς η οριζόντια φάση ανάπτυξης του μελανώματος επεκτείνεται, η βλάβη γίνεται ασύμμετρη, η διάμετρος της αυξάνει και το όριο γίνεται ανώμαλο. Με την έναρξη της εν τω βάθει διήθησης το νεόπλασμα αποκτά οξίδια (που συχνά διαταράσσουν τις γραμμές του δέρματος).

Ολοκληρώνοντας την κλινική εκτίμηση ο κλινικός οφείλει να εξετάσει την περιοχική λεμφαδενική δεξαμενή, τους πνεύμονες και το ήπαρ για μεταστατική επέκταση.

Πρώιμη διάγνωση – σημασία εκπαίδευσης του κοινού

Για να είναι αποτελεσματική μια δοκιμασία μαζικού έλεγχου του πληθυσμού (screening test) θα πρέπει να πληροί ορισμένα κριτήρια (Farmer & Miller, 1991). Δηλαδή, ο πληθυσμός κινδύνου θα πρέπει να είναι σαφώς ορισμένος, η φυσική ιστορία της νόσου θα πρέπει να είναι γνωστή και η διαγνωστική δοκιμασία πρέπει να είναι ακριβής, αποδεκτή από τους ασθενείς και ικανή να εντοπίζει τη νόσο στην κατάσταση εκείνη που η παρέμβαση θα έχει ευεργετικά αποτελέσματα στην επιβίωση των ασθενών. Τέλος, πρέπει να είναι οικονομική.

Το μελάνωμα συγκεκριμένα θα μπορούσε να είναι η ιδανική νεοπλασία για πρώιμη διάγνωση αφού είναι σημαντικό πρόβλημα υγείας, έχει πολύ γνωστή φυσική ιστορία, η πρόγνωση του εξαρτάται από το βάθος διήθησης, σε πολύ πρώιμη φάση η εξαίρεση και μόνο οδηγεί σε πλήρη ίαση, ενώ ο μαζικός έλεγχος είναι ανώδυνος και σχετικά

φθηνός (Rampen και συν., 1992). Ωστόσο δεν υπάρχουν πολλά στοιχεία για να επιβεβαιωθούν τα οφέλη από το μαζικό έλεγχο κυρίως λόγω ενδογενών προβλημάτων στο σχεδιασμό της έρευνας. Οι Koh και συνεργάτες το 1991, τόνισαν ότι για να αποδειχτεί η προσφορά στη θνησιμότητα (ελάττωση) απαιτούνται δύο ομάδες μερικών εκατοντάδων χιλιάδων ασθενών, που θα παρακολουθούνται αρκετά χρόνια. Η πρόκληση ανάληψης μιας τέτοιας μελέτης είναι μεγάλη. Επιπλέον η επιδημιολογία του μελανώματος φαίνεται να αλλάζει παγκοσμίως και επομένως είναι δύσκολο να αποδεσμεύσει κανείς την επίδραση της αύξησης της επίπτωσης των λεπτών (λιγότερο επιθετικών) μελανωμάτων από αυτή καθαυτή τη θετική επίδραση του μαζικού ελέγχου του πληθυσμού.

Στην Ελλάδα η ενημέρωση του κοινού για το μελάνωμα προέρχεται από έντυπα, αφίσες και πιο πρόσφατα δικτυακούς τόπους όπως η επίσημη ιστοσελίδα της Ελληνικής Εταιρίας Μελέτης Μελανώματος (www.elmmel.gr). Εκεί υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για τα σημεία και συμπτώματα του μελανώματος που περιγράφονται στους καταλόγους εκτίμησης υπόπτων βλαβών καθώς και συμβουλές παραπομπής στον οικογενειακό ιατρό ή σε ειδικό αν υπάρχει περίπτωση υποψίας.

Η τηλεόραση συμβάλλει στην ενημέρωση του κοινού με την προβολή εκστρατειών ενημέρωσης όπως η «εβδομάδα μελανώματος», με ενημερωτικές εκπομπές για λογαριασμό της Ελληνικής Εταιρίας Μελέτης Μελανώματος, της Ελληνικής Αντικαρκινικής Εταιρίας. Έμμεση ενημέρωση μπορεί επίσης να θεωρηθεί η πληθώρα των διαφημίσεων αντιηλιακών προϊόντων, κάποιες από τις οποίες προσφέρουν εκλαϊκευμένες πληροφορίες για τη βλαπτική επίδραση του ηλίου.

Παρόμοια μέσα πληροφόρησης είναι διαθέσιμα σε πολλές χώρες. Αποτέλεσμα της ελεύθερης διάθεσης τέτοιων πληροφοριών στο κοινό είναι πιθανόν η αύξηση του αριθμού των πρώιμων, λεπτών μελανωμάτων που ανιχνεύονται συχνότερα (Doherty

&MacKie, 1988). Παρά το ότι υπήρχαν μελέτες που δεν είχαν την ίδια εμπειρία, (Williams και συν.,1990), είναι κοινό συμπέρασμα ότι με τον τρόπο αυτό αυξάνεται δραματικά η προσέλευση ασθενών στα εξωτερικά ιατρεία. Επομένως οι εκστρατείες ενημέρωσης του πληθυσμού επιτυγχάνουν να αυξήσουν την επίγνωση (awareness) για το μελάνωμα, αλλά αν και κατά πόσο επικουρούν στην πρόιμη ανίχνευση της νόσου, παραμένει αμφισβητούμενο.

Γ. ΜΕΣΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΜΕΛΑΓΧΡΩΜΑΤΙΚΩΝ ΒΛΑΒΩΝ

Με την τεχνολογική ανάπτυξη του δεύτερου μισού του αιώνα μας, η ιδέα της χρήσης υπολογιστών ως ενισχυτικά μέσα στη διάγνωση των μελαγχρωματικών βλαβών, εισήχθη στην αρχή του 1980 (Grin, 1990). Έκτοτε έχουν γίνει πολλές προσπάθειες προς την κατεύθυνση αυτή, κάποιες από τις οποίες ιδιαίτερα αξιόλογες. (Green, 1994, Day, 2000). Αν και έχουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα για ορισμένες ομάδες ασθενών, τα αποτελέσματα που δημοσιεύονται δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην καθημερινή πρακτική σαν μέθοδος ρουτίνας στην ανάλυση των μελαγχρωματικών βλαβών (Sober, 1994).

Επομένως είναι γενικά παραδεκτό ότι η εκτίμηση και ο χειρισμός ασθενών με μελαγχρωματικές βλάβες παραμένει στα χέρια του κλινικού, με τους περιορισμούς και τα ελλείμματα που τυχόν έχει εκείνος σε εκπαίδευση και εμπειρία (Grin, 1990, Day, 2000).

Παρακάτω θα συζητήσουμε κάποια από τα συστήματα που είναι αρκετά δημοφιλή με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα στην εκτίμηση των μελανοκυτταρικών βλαβών.

Μικροσκοπία της επιφάνειας του δέρματος (Epiluminescence microscopy – ELM)

Η μικροσκοπία της επιφάνειας του δέρματος συνήθως αναφέρεται ως Epiluminescence Microscopy ή ELM, ή δερματοσκόπηση ή μικροσκοπία με εμφύθιση σε λάδι ή *in vivo* μικροσκόπηση της επιφάνειας του δέρματος. Ιστορικά η τεχνική προέρχεται από την κολποσκόπηση, μια τεχνική της γυναικολογίας που χρησιμοποιεί μικροσκόπιο επιφάνειας για να παρατηρήσει και να διαγνώσει την παρουσία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Ο πρωτοπόρος της τεχνικής αυτής, ο Hinselmann το 1933, πρότεινε σε μια εργασία του τη χρήση του κολποσκοπίου για τη διάγνωση παθολογικών δερματικών αλλοιώσεων. Η τεχνική όμως έμεινε στην αφάνεια μέχρι το 1951 όταν ο Goldman για πρώτη φορά χρησιμοποίησε χειρουργικό μικροσκόπιο για να παρατηρήσει δερματικές μελαγχρωματικές βλάβες. Ακολούθησε η MacKie (1971 a,b) η οποία και περιέγραψε τη χρήση της επιφανειακής μικροσκοπίας στην προεγχειρητική διάγνωση μελαγχρωματικών δερματικών βλαβών. Ακόμα όμως δεν έτυχε μεγάλης προσοχής, μέχρι τη δεκαετία του 80 όποτε και τονίστηκε η σημασία της μικροσκοπίας στη διάκριση καλοηθών από κακοήθεις μελαγχρωματικές βλάβες (Fritsch & Pechlaner, 1980, Pehamberger και συν., 1987, Steiner και συν.,1987). Το 1990 οι Bahmer και συνεργάτες δημοσίευσαν το πρώτο άρθρο για την τυποποίηση της ορολογίας που χρησιμοποιείται για να περιγραφούν τα χαρακτηριστικά που είναι ορατά στο μικροσκόπιο και ο συσχετισμός τους με την υποκείμενη ιστολογία. Από τότε ένα πλήθος άρθρων και βιβλίων έχει δημοσιευτεί σχετικά με την τεχνική. Στο σημείο αυτό θα προσπαθήσουμε να τα συνοψίσουμε και να σχολιάσουμε τα δυνατά σημεία και τις αδυναμίες της ELM.

Αρχικά οι μελετητές χρησιμοποίησαν ένα μικροσκόπιο παρόμοιο με το χειρουργικό με διάφορες δυνατότητες μεγέθυνσης. Όμως η τεχνική ήταν δύσχρηστη και για το λόγο αυτό δημιουργήθηκαν φορητές συσκευές παρόμοιες με το οφθαλμοσκόπιο ή το ωτοσκόπιο οι οποίες προσφέρουν 10X μεγέθυνση της παρατηρούμενης βλάβης.

Κατά βάση, η τεχνική καθιστά αόρατη την κερατίνη στιβάδα της επιδερμίδας χρησιμοποιώντας λάδι ή πολωμένο φως, με μεγέθυνση στην επιφάνεια του δέρματος. Σαν αποτέλεσμα το φως που φυσιολογικά διαχέεται, ανακλάται ή απορροφάται στο όριο ατμόσφαιρας-κερατίνης στιβάδας, διεισδύει κατά ένα ποσοστό στο δέρμα και επιτρέπει στον παρατηρητή να μελετήσει δομές πάνω ή κοντά στο δερμοεπιδερμικό όριο (εικόνα 1). Ο ρόλος του παρατηρητή είναι να μεταφράσει τα χαρακτηριστικά που βλέπει στη βλάβη συσχετίζοντας τα με την ιστολογία και με τον τρόπο αυτό να φτάσει σε μια διάγνωση.

Τα χαρακτηριστικά που εκτιμώνται κατά την ELM διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, σε εκείνα σχετικά με το χρώμα και σε εκείνα που σχετίζονται με τη δομή και τη μορφολογία.

Χρώμα και στίξη

Όταν το φως διέρχεται την επιδερμίδα, αλληλεπιδρά με σύνθετο τρόπο με τα χρωμοφόρα που κυρίως το απορροφούν και το κολλαγόνο το οποίο κυρίως αντανακλά το φως. Τα κυριότερα χρωμοφόρα που εντοπίζονται στο δέρμα είναι η μελανίνη και η αιμοσφαιρίνη και σε μικρότερο βαθμό τα καροτένια και η χολερυθρίνη. Το χρώμα που εκπέμπεται από την επιφάνεια του δέρματος είναι μια συνάρτηση όχι μόνο της συγκέντρωσης των χρωμοφόρων αλλά και της ακριβούς θέσης τους σε σχέση με τις δεσμίδες κολλαγόνου και το μήκος κύματος του φωτός

που προσπίπτει σε αυτά. Οι παρατηρήσεις αυτές διαμορφώνουν τη βάση της Spectrophotometric Intracutaneous Analysis (SIA) και θα συζητηθεί εκτενέστερα στην αντίστοιχη ενότητα. Στην μικροσκοπία της επιφάνειας του δέρματος (ELM) η μελανίνη και η αιμοσφαιρίνη είναι τα δύο χρωμοφόρα που εκτιμούνται.

Το χρώμα που εκπέμπεται από τη μελανίνη εμφανίζεται μαύρο στην επιπολής επιδερμίδα, καφέ στο δερμοεπιδερμικό όριο και μπλε-γκρι στο θηλώδες χόριο (Menzies και συν., 1996a). Στις επιπολής στιβάδες της επιδερμίδας, το μεγαλύτερο μέρος του προσπίπτοντος φάσματος απορροφάται καθώς διέρχεται ή επιστρέφει στο δέρμα, επομένως η περιοχή θα φαίνεται μαύρη. Στο θηλώδες χόριο το φως προς το κυανό μέρος του ορατού φάσματος (μικρά μήκη κύματος) αντανακλάται πίσω προς την επιφάνεια από τα ινίδια κολλαγόνου, πριν απορροφηθεί από τη μελανίνη, ενώ το ορατό φως από την ερυθρή πλευρά του φάσματος (μακρά μήκη κύματος) απορροφάται (Cotton, 1998). Επομένως η περιοχή εμφανίζεται μπλε. Αυτό είναι γνωστό ως το φαινόμενο Tyndall και είναι αμιγώς ένα φαινόμενο του ζωντανού δέρματος, δεδομένου ότι η παρουσία μελανίνης στο δερμοεπιδερμικό όριο φαίνεται καφέ σε ιστολογικά παρασκευάσματα στο οπτικό μικροσκόπιο (Mooi & Krausz (a), 1992). Το φαινόμενο Tyndall, η απορρόφηση (absorption) του φωτός καθώς διέρχεται από ένα μέσο σκέδασης, που εξαρτάται από το μήκος κύματος που έχει, εξηγεί και άλλα φυσικά φαινόμενα όπως και το γαλάζιο χρώμα του ουρανού.

Το πλήθος των χρωμάτων που γίνονται αντιληπτά μέσα σε μια βλάβη κατά τη δερματοσκόπηση έχει διαγνωστική σημασία. Κατά τους Menzies και συνεργάτες (1996 b), όταν οι μελαγχρωματικές βλάβες εξεταστούν και βαθμολογηθούν για έξι χρώματα [tan (κίτρινο-καφέ), dark brown (σκούρο καφέ), blue (μπλε), grey (γκρι), black (μαύρο) και red/blue (κόκκινο- μπλε)] . Τότε η ανίχνευση πέντε από τα έξι χρώματα προσφέρει ειδικότητα 92% και ευαισθησία 53% στη διάγνωση του

μελανώματος. Με αλλά λόγια αν υπάρχει το στοιχείο των πέντε ή έξι χρωμάτων σε μια βλάβη, επιβεβαιώνεται η διάγνωση του μελανώματος σε 92% των περιπτώσεων και αντίθετα, μόνο 53% των μελανωμάτων έχουν πέντε ή έξι χρώματα στη δερματοσκοπική τους εικόνα. Ομοίως αν ο κλινικός δει ένα μόνο χρώμα κατά τη δερματοσκόπηση τότε το στοιχείο αυτό έχει ευαισθησία 0% (Δηλαδή κανένα μελάνωμα δεν έχει ένα μόνο χρώμα) (Menzies και συν., 1996b). Το μπλε-γκρι χρώμα που γίνεται αντιληπτό από τον κλινικό μπορεί επίσης να ποσοτικοποιηθεί. Πιο συγκεκριμένα αν το μπλε-γκρι χρώμα έχει μια θολή-νεφελώδη (hazy) εμφάνιση τότε χαρακτηρίζεται ως μπλε-γκρι πέπλο (blue-grey veil) (Bahmer και συν., 1990) ή μπλε-άσπρο πέπλο (blue-white veil) (Menzies και συν., 1996a). Αυτό υποδηλώνει «επιφανειακή ίνωση με παρουσία μακροφάγων και/ή χρωμοφόρων κακοήθων κυττάρων στο θηλώδες χόριο». Το στοιχείο αυτό μπορεί να είναι ειδικό για το μελάνωμα (97%) και περιγράφεται από τους Menzies και συν., (1996a) ως το μόνο πιο σημαντικό εύρημα της δερματοσκόπησης για το διηθητικό μελάνωμα.

Δομή και μορφολογία

Υπάρχουν πολλά μορφολογικά χαρακτηριστικά των δερματοσκοπικών εικόνων των μελαγχρωματικών βλαβών που έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία –ως επί το πλείστον αποτελούν λεπτές (subtle) διαφοροποιήσεις του ίδιου θέματος- και έχουν μικρή πρακτική αξία, έτσι ώστε το να συζητηθούν εκτενώς δεν προσφέρει στο σημείο αυτό. Θα αναφερθούν όμως τα σημαντικότερα στοιχεία που συσχετίζονται με ιστολογικά ευρήματα όπως περιγράφηκαν από τον Bahmer το 1990.

Δομικά στοιχεία σχηματίζονται από τη συνάθροιση χρωμοφόρων κυττάρων ή μικροδομών που περιέχουν χρωστική, όπως τα αγγεία. Επομένως βλέπει κανείς τη

μικροδομή μιας βλάβης μεγεθυμένη σε σχέση με το γυμνό μάτι και σε μικρότερη μεγέθυνση συγκριτικά με το οπτικό μικροσκόπιο. Μια ανάλογη περίπτωση είναι η περιγραφή ενός πρωτεϊνικού μορίου. Η πρωτοταγής δομή είναι η ακολουθία αμινοξέων, ενώ η δευτεροταγής δομή του πρωτεϊνικού μορίου είναι η έλικα που δημιουργεί η συγκεκριμένη αλληλουχία. Η τριτοταγής δομή της πρωτεΐνης είναι το δίπλωμα της στο χώρο, η σύνδεση μεταξύ τους των αμινοξέων για να δημιουργηθεί μια τρισδιάστατη δομή. Τέλος κάποια μόρια, όπως η αιμοσφαιρίνη, είναι ένας συνδυασμός τρισδιάστατων μονάδων και αυτή είναι η τεταρτοταγής δομή τους.

Παρομοίως, οι ορατές δομές μιας μελαγχρωματικής βλάβης μπορεί να θεωρηθούν ότι έχουν μια πρώτη μονάδα (μελανίνη ή αιμοσφαιρίνη), μια δευτερεύουσα δομή (το κύτταρο που περιέχει το χρωμοφόρο, όπως π.χ. το μελανοκύτταρο ή το ερυθροκύτταρο), μια τριτοταγή δομή (μια συλλογή εγχρώμων δευτερευουσών δομών που είναι ορατές με τη δερματοσκόπηση, οι οποίες σχηματίζουν ένα ευδιάκριτο μορφολογικό γνώρισμα, π.χ. κοκκία ή σφαιρίδια) και μια τεταρτοταγή δομή, την ίδια τη μελαγχρωματική βλάβη που γίνεται αντιληπτή με τα μάτια (Moncrieff, 2001a). Αυτές οι κατηγορίες που έχουν περιγραφεί προσεγγίζουν τη λογική με λογαριθμική πρόοδο της μεγέθυνσης (δηλαδή μια φορά, δέκα φορές, εκατό φορές και χίλιες φορές μεγέθυνση) που την παρατηρούμε αντίστοιχα με γυμνό μάτι, ένα μικροσκόπιο χειρός, ένα οπτικό μικροσκόπιο και ένα ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (Mooi & Keausz, 1992, Menzies και συν., 1996a).

Για τη διάγνωση μιας μελαγχρωματικής βλάβης το κύριο δομικό στοιχείο είναι το δίκτυο της χρωστικής (pigment network). Αυτό έχει περιγραφεί ως το κοινό στοιχείο της δερματοσκόπησης για όλες της μελανοκυτταρικές βλάβες (Menzies και συν., 1996a). Προέρχεται από την ποικίλη συγκέντρωση της μελανίνης στα μελανοκύτταρα σε κάθετη τομή, καθώς βρίσκονται κατά μήκος του κυματισμού του

δερμοεπιδερμικού ορίου και έχει την εμφάνιση ιστού αράχνης. Ωστόσο η απουσία δικτύου χρωστικής δεν αποκλείει μια μελανοκυτταρική βλάβη. Το δίκτυο χρωστικής ως αποτέλεσμα νεοπλασματικής εισβολής μελανώματος και φλεγμονής μπορεί να επηρεάζει τη φυσιολογική εμφάνιση του δερμοεπιδερμικού ορίου. Όταν συμβαίνει αυτή η διαδικασία η διακλάδωση του δικτύου διαταράσσεται σε ορισμένα σημεία και αυτό ονομάζεται branched streaking αν εντοπίζεται στο κέντρο της βλάβης και radial streaming αν εντοπίζεται στην περιφέρεια (Bahmer και συν., 1990). Από τα όρια της βλάβης, κάποιες φορές μπορεί να εμφανιστούν ψευδοπόδια να προβάλλουν προς το πέριξ υγιές δέρμα. Εμφανίζονται χαρακτηριστικά σαν τις μπαγκέτες ενός τυμπάνου και αντιστοιχούν στην οριζόντια φάση ανάπτυξης στο επιπολής επεκτεινόμενο μελάνωμα (Menziez και συν., 1996a). Μαύρη στίξη στην επιφάνεια της επιδερμίδας, ιδίως στην περιφέρεια της βλάβης, μπορεί να είναι ύποπτη για μελάνωμα, συνήθως παζετοιειδούς επέκτασης (Pagetoid spread).

Στις επιπολής στιβάδες της επιδερμίδας, καφέ κοκκία φαίνεται να συνδυάζονται με συνδεσμικές ή σύνθετες φωλιές μελανοκυττάρων. Είναι συνήθως ομαλά, συγκεντρικά διαταγμένα και δίνουν στο συνδεσμικό σπίλο μια χαρακτηριστική εικόνα πλακόστρωτου (cobblestone appearance, Braun-Falco και συν.,1992). Με την εισβολή των μελανωματικών κυττάρων στο χόριο, κινητοποιείται φλεγμονώδης αντίδραση με μακροφάγα να περιβάλλουν και φαγοκυτταρώνουν κύτταρα μελανώματος, με τελαγγειεκτασίες και ίνωση. Με το δερματοσκόπιο αυτά τα γεγονότα παρουσιάζονται ως μια εικόνα αλατοπίπερου με μπλε-γκρι κηλίδες, τελαγγειεκτασία και μελάγχρωση δίκην ουλής με μπλε-γκρίζο πέπλο (Bahmer, 1990).

Ένα άλλο χρήσιμο χαρακτηριστικό της δερματοσκόπησης είναι η ευκολία αναγνώρισης βλαβών που μπορεί να μιμούνται το μελάνωμα αλλά δεν είναι μελανοκυτταρικής προέλευσης. Αυτό είναι αληθές, ειδικά στα επηρμένα

αιμαγγειώματα που συχνά εμφανίζονται με ένα ιστορικό ταχείας ανάπτυξης και έχουν μια σκούρα, ανώμαλη κλινική εμφάνιση. Με τη δερματοσκόπηση η αγγειακή προέλευση της βλάβης αναδεικνύεται με την εμφάνιση κόκκινων-μπλε λιμνών (lacunes) (Menziés και συν., 1996a). Οι σμηγματορροϊκές υπερκερατώσεις συχνά αποτελούν ένα διαγνωστικό δίλημμα, ειδικά ο κηλιδώδης τύπος που εντοπίζεται στο πρόσωπο των ηλικιωμένων. Οι σμηγματορροϊκές υπερκερατώσεις που συχνά περιέχουν βύσματα κερατίνης μπορεί εύκολα να διακριθούν δερματοσκοπικά καθώς εμφανίζονται λευκές ή ως δομές τύπου πέρλας, που ονομάζονται “milia cysts”.

Διαγνωστική ακρίβεια της δερματοσκόπησης

Η πιο κατανοητή και αντικειμενική αξιολόγηση της διαγνωστικής ακρίβειας της δερματοσκόπησης είναι η συστηματική ανασκόπηση της Justine Mayer το 1997 και της Bafounta Marie-Lise το 2001. Στη δουλειά της πρώτης, 579 άρθρα ανασκοπήθηκαν από τα οποία μόνο 8 πληρούσαν τα κριτήρια των «πρωτοτύπων μελετών» με τυπικές μεθόδους και αποτελέσματα που συνέκριναν τη διαγνωστική ακρίβεια της δερματοσκόπησης με κάποια άλλη κλινική μέθοδο. Στη δεύτερη περίπτωση, από 564 άρθρα επελέγησαν τελικά 49 για να μελετηθούν συνολικά. Το σταθερό κριτήριο και στις δύο μελέτες ήταν η βιοψία εκτομής με ιστολογική εξέταση. Και οι δύο ανασκοπήσεις αντιμετώπισαν δυσκολίες λόγω των περιορισμών που προέκυψαν στο σχεδιασμό των μελετών, όπως για παράδειγμα λεπτομέρειες για τον τρόπο επιλογής των βλαβών για να περιληφθούν στη μελέτη, στοιχεία για το σύνολο των βλαβών που εξετάστηκαν ή επελέγησαν να παρακολουθηθούν και με τον τρόπο αυτό να υπολογιστούν τα ψευδώς αρνητικά περιστατικά, ενώ σε καμία μελέτη που επεξεργάστηκαν δεν αναφέρονταν ύπαρξη κάποιας βλάβης που να μην ήταν δυνατό

να διαγνωστεί με τη μέθοδο της δερματοσκόπησης. Τελικά καταλήγουν ότι παρά την βοήθεια που παρέχει η δερματοσκόπηση, δεν είναι δυνατό να υπερβεί την ικανότητα του έμπειρου κλινικού στην εκτίμηση μιας βλάβης.

Κατά την εκτίμηση των αποτελεσμάτων των μελετών βρέθηκε ότι όπου η ειδικότητα και η ευαισθησία του κλινικού ήταν μεγάλη για την κλινική διάγνωση, η δερματοσκόπηση δεν προσέφερε πολλά (Cristofolini και συν., 1994, Nachbar και συν., 1994). Ωστόσο η χρήση του δερματοσκοπίου σε αμφίβολες βλάβες αύξανε την ευαισθησία της διάγνωσης από 10- 27% (Steiner και συν., 1987, Binder και συν., 1995). Ένα ακόμα συμπέρασμα των ανασκοπήσεων ήταν ότι οι γιατροί που δεν είχαν εκπαιδευτεί στην τεχνική είχαν χειρότερη απόδοση με τη δερματοσκόπηση χωρίς ή και πριν να εκπαιδευτούν, παρά αν είχαν δοκιμάσει να διαγνώσουν τη βλάβη με κλινικά μόνο κριτήρια. Παρόλα αυτά δεν συζητούνται καθόλου οι λεπτομέρειες της τυπικής εκπαίδευσης.

Εκτός από τη δερματοσκόπηση έχουν χρησιμοποιηθεί και νευρωνικά δίκτυα προκειμένου οι εικόνες που προέρχονται από το δερματοσκόπιο να εκτιμούνται από ειδικό πρόγραμμα του υπολογιστή διαμορφωμένο με βάση τα κριτήρια της δερματοσκόπησης και τελικά να δίδεται η διάγνωση της καλοήθειας ή κακοήθειας από το μηχάνημα, επιτυγχάνοντας όμως αντίστοιχη ευαισθησία και ειδικότητα με εκείνες του έμπειρου κλινικού (Binder, 1994).

SIA- scopy (Spectrophotometric Intracutaneous Analysis)

Ακριβώς αυτό το πρόβλημα της εκπαίδευσης και εμπειρίας στη χρήση του δερματοσκοπίου και της ακρίβειας στην περιγραφή των ευρημάτων, έρχεται να

προσεγγίσει η SIA. Η μέθοδος προτάθηκε από μια ερευνητική ομάδα της Αγγλίας (Moncrieff, Cotton, Hall και Claridge, University of Birmingham) και έχει αποτελέσει το βασικό ερευνητικό θέμα για τις διδακτορικές διατριβές των δύο πρώτων μελετητών. Αξιολογεί το χρώμα που προέρχεται από διαφορετικά χρωμοφόρα της επιδερμίδας (αγγεία, μελανοκύτταρα και αθροίσεις τους και ίνες κολλαγόνου) με την απορρόφηση ή μη και τη σκέδαση του φωτός πάνω σε αυτά, με ένα ηλεκτρονικό μάτι: χρησιμοποιώντας την βασική τεχνική της *in vivo* δερματοσκόπησης, εξετάζει μια περιοχή 24*24 ή 12*12 mm με χρήση φωτός με μήκος κύματος 400-1000nm. Με ειδικά φίλτρα λαμβάνονται 8 διαφορετικές λήψεις (σε ισάριθμες περιοχές του προσπίπτοντος φάσματος) της περιοχής ενδιαφέροντος, οι οποίες στη συνέχεια αναλύονται με ειδικούς αλγορίθμους για να προκύψει πληροφορία για τη μικροαρχιτεκτονική του δέρματος στην περιοχή. Αρχικά χρησιμοποιούνται τα μήκη κύματος στο υπέρυθρο προκειμένου να εκτιμηθεί η ποσότητα του κολλαγόνου στο θηλώδες χόριο της περιοχής. Αυτό είναι και το βασικό νήμα της ανάλυσης, αφού γίνεται η απαραίτητη μετατροπή στο φάσμα ώστε να λαμβάνεται πληροφορία για τη συνολική μελανίνη αλλά και την αιμοσφαιρίνη στην περιοχή. Μετά από αυτό, προβάλλονται τρεις εικόνες της περιοχής ενδιαφέροντος, αντίστοιχα για το κολλαγόνο, το αίμα και τη συνολική μελανίνη. Κατόπιν η επίδραση των χρωμοφόρων αυτών αφαιρείται με αλγορίθμους από το φάσμα του φωτός και λαμβάνεται πλέον πληροφορία για το δερμοεπιδερμικό όριο και την παρουσία μελανίνης κάτω από αυτό. Κάτι τέτοιο είναι εφικτό μια και το φάσμα εκπομπής της μελανίνης αλλάζει ανάλογα με τη θέση (βάθος) που βρίσκεται στο δέρμα. Με τον τρόπο αυτό εμφανίζεται τελικά η εικόνα της μελανίνης στο χόριο.

Σύμφωνα με τους εμπνευστές της μεθόδου, η όλη διαδικασία διαρκεί 15 δευτερόλεπτα, από την επαφή του δερματοσκοπίου με την περιοχή ενδιαφέροντος μέχρι την έξοδο των τεσσάρων εικόνων της περιοχής μετά την ανάλυση.

Η μέθοδος μέχρι στιγμής μελετά και αξιολογεί 9 χαρακτηριστικά στις τέσσερις αυτές εικόνες: κοκκία μελανίνης, ασυμμετρία και συμμετρία σε δύο άξονες (εικόνα ολικής μελανίνης), κοκκία αίματος, παρεκτόπιση αγγείων και ερυθριματώδη άλω (εικόνα αίματος), κενά κολλαγόνου (εικόνα κολλαγόνου), μελανίνη και κοκκία μελανίνης στο χόριο (εικόνα μελανίνης στο χόριο).

Σύμφωνα με τους ερευνητές η SIA-scory έχει ειδικότητα 80,1% και ευαισθησία 82,7% στη διάγνωση του μελανώματος σε μια σειρά 348 βλαβών εκ των οποίων τα 52 μελανώματα. Σύμφωνα με τους ερευνητές είναι εύκολη η εκτίμηση των παραγομένων εικόνων, ενώ δίνεται η δυνατότητα ποσοτικής έκφρασης των μετρούμενων παραμέτρων από το ίδιο το πρόγραμμα (ως ποσοστό του μελετούμενου χαρακτηριστικού πάνω στην επιφάνεια ενδιαφέροντος. Ωστόσο για την εφαρμογή της SIA-scory απαιτείται ένα δερματοσκόπιο και φυσικά ένας υπολογιστής με το λειτουργικό πρόγραμμα του για την επεξεργασία της ύποπτης βλάβης. Το κόστος της μεθόδου μέχρι σήμερα είναι υψηλό.

Νεώτερες τεχνικές εκτίμησης μελαγχρωματικών βλαβών

Στο σημείο αυτό θα αναφερθούν εν συντομία νεώτερες τεχνολογίες που έχουν χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση των μελαγχρωματικών βλαβών.

Υπέρηχοι υψηλής συχνότητας

Ήδη από το 1979 οι υπέρηχοι έχουν χρησιμοποιηθεί στη διάγνωση δερματικών βλαβών (Alexander & Miller, 1979). Η φυσιολογική απεικόνιση του δέρματος περιλαμβάνει μια στενή ζώνη αυξημένης ηχογένειας που λέγεται ζώνη εισόδου που ακολουθείται από μια πιο πλατιά ηχογενή ζώνη που αντιστοιχεί στο χόριο. Κάτω από το στρώμα αυτό, το ήχο-διαπερατό υποδόριο λίπος έχει κατά τόπους μικρές υπερηχογενείς ζώνες που αντιστοιχούν στα διαφραγμάτια μεταξύ των λοβίων του λίπους. Σε μικρές συχνότητες η διακριτική ικανότητα είναι μικρή (στη συχνότητα 20MHz, η ορατή τομή δέρματος έχει μέγεθος κατά πλάτος ~200μm και κατά μήκος ~80μm) (El Gammal και συν., 1999). Στα 20MHz δεν είναι δυνατό να διακριθούν παρά μόνο μεγάλα σε μέγεθος δομικά στοιχεία του δέρματος όπως οι θύλακοι, αλλά με τη βοήθεια του Doppler επετεύχθη να καθοριστεί η ροή στα μεγάλα αγγεία. Στα 20MHz είναι δυνατό να μετρηθούν δερματικές βλάβες που φτάνουν σε βάθος 10mm (Krahn και συν., 1998). Αυτό οδήγησε στη δημιουργία συστημάτων με μεγαλύτερες συχνότητες που φτάνουν τα 100MHz όπου η πλευρική ορατότητα είναι 27μm και η κάθετη 7μm (Kaspar και συν., 1999). Όμως καθώς αυξάνεται η συχνότητα των υπερήχων, τόσο ελαττώνεται η διεισδυτική τους ικανότητα στο χόριο και αυτό είναι σημαντικό. Τα μελανώματα εμφανίζονται σαν ήχο-διαυγείς περιοχές με σαφή διαχωρισμό από τους περίξ ιστούς και αυτό διευκολύνει τη μέτρηση του μεγέθους τους, ενώ η λεπτομέρεια μέσα στη βλάβη είναι πολύ πτωχή (Kaspar και συν., 1999). Παρόλα αυτά οι υπέρηχοι υψηλής συχνότητας δεν χρησιμοποιούνται ευρέως στη διάγνωση των μελαγχρωματικών βλαβών (Feuchsel και συν., 1999) καθώς δίνουν λιγοστή πληροφορία για την τεταρτοταγή δομή τους. Μπορούν ωστόσο να έχουν ρόλο στον προεγχειρητικό σχεδιασμό κλινικά προφανών βλαβών, μια και υπάρχει

αρκετή συσχέτιση μεταξύ του πάχους που μετράται από τον υπέρηχο και του πάχους Breslow που μετράται στο ιστολογικό παρασκεύασμα της βλάβης (Semple και συν., 1995, Lassau και συν., 1999).

Τομογραφία οπτικής συνάφειας (Optical Coherence Tomography)

Η τομογραφία οπτικής συνάφειας είναι μια τεχνική που αναφέρθηκε πρώτη φορά το 1991 (Huang και συν., 1991) για την ανάλυση των βιολογικών ιστών. Βασίζεται στο αξίωμα της συμβολομετρίας (interferometry). Φως κοντά στο υπέρυθρο διέρχεται από το σύστημα και μέσω μιας συσκευής σύζευξης (coupler), ένα μέρος του οδηγείται στο δέρμα ενώ ένα άλλο σε ένα καθρέπτη αναφοράς. Το ανακλώμενο φως από τις δύο πηγές (δέρμα, καθρέπτης) περνά πάλι μέσα από το coupler και οδηγείται στη συσκευή ανίχνευσης. Η τεχνική είναι ανάλογη με τον υπέρηχο, αλλά χρησιμοποιεί υπέρυθρο φως αντί για ακουστικά κύματα (Reiss, 1999).

Η κάθετη και η οριζόντια διακριτική ικανότητα είναι 4 και 7 μm αντίστοιχα και έχει αναφερθεί διάκριση δομών μέχρι 10 μm . Το βάθος διείσδυσης της δέσμης είναι 1 χιλιοστό ενώ για βάθη μεγαλύτερα από 500 μm η ορατότητα ελαττώνεται ταχύτατα λόγω της σκέδασης των φωτονίων (Schroeder και συν., 1999). Η κερατίνη στιβάδα, η ζωντανή επιδερμίδα και το θηλώδες χόριο μπορούν να διακριθούν. Όμως φωλιές σπιλοκυττάρων και άλλες δομές δεν μπορούν να διακριθούν με ευκολία λόγω της πτωχής διακριτικής ικανότητας της τεχνικής και επομένως η μέθοδος έχει μικρή εφαρμογή στο μελάνωμα (Pagoni και συν., 1999, Walzel & Frederking, 1999).

Συνοπτικά, η τεχνική αυτή δίνει πληροφορία για την τριτοταγή δομή μιας μελαγχρωματικής βλάβης. Επιπλέον, οι συσκευές είναι ακριβές, απαιτούν εξειδίκευση του χειριστή για να αξιολογήσει την παρεχόμενη πληροφορία και

συνεπώς έχει περιορισμένο ρόλο στην ανίχνευση και τον έλεγχο του μελανώματος σε ευρεία κλίμακα.

Απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό

Ο μαγνητικός συντονισμός (MRI) έχει χρησιμοποιηθεί για να γίνουν ορατές δομές του δέρματος. Η επιδερμίδα απεικονίζεται ως μια περιοχή υψηλού σήματος, το χόριο απεικονίζεται με ασθενές σήμα και μέσα στο υποδόριο είναι εύκολα ορατά τα διαφραγμάτια (Song και συν., 1997). Η μελανίνη παρουσιάζει έντονο σήμα και οι βλάβες που την περιέχουν διαχωρίζονται σαφώς από το ασθενές σήμα του χορίου, ακόμα και πρόσφατα εξαιρεθείσας βλάβης. Όμως η διαθέσιμη διακριτική ικανότητα είναι και πάλι ένας περιοριστικός παράγοντας, δεδομένου ότι μόνο η τριτοταγής δομή της βλάβης μπορεί να καθοριστεί. Οι μελετητές υποστηρίζουν ότι η διαθέσιμη διακριτική ικανότητα στο χώρο είναι 75 μ m και επιτρέπει να γίνουν ορατοί οι τριχοθύλακοι, αγγεία και ιδρωτοποιοί αδένες. Κάτι τέτοιο όμως προσφέρει λιγοστή πληροφορία στη διάγνωση του μελανώματος και δεν επιτρέπει στον κλινικό να διακρίνει το μελάνωμα από καλοήθεις βλάβες (Takahashi & Kohda, 1992). Ένα χρήσιμο χαρακτηριστικό είναι η προεγχειρητική πρόβλεψη του βάθους διήθησης του μελανώματος σε περίπτωση τοπικά εκτεταμένης νόσου, πράγμα που επιτρέπει το σχεδιασμό χειρουργικών επεμβάσεων (Ono & Koneko, 1995). Μικρότεροι και οικονομικότεροι μαγνητικοί τομογράφοι συνεχίζεται να σχεδιάζονται, αλλά σαν αντιστάθμιση, οι υψηλής συχνότητας υπέρηχοι και η τομογραφία οπτικής συνάφειας κοστίζουν φθηνότερα, μεταφέρονται ευκολότερα και δίνουν καλύτερη ευκρίνεια στην απεικόνιση. (Pagoni και συν., 1999).

Συνεστιακή μικροσκοπία (Confocal Microscopy)

Το αξίωμα της συνεστίασης (confocal principle) επιτρέπει την όραση δομών με υψηλή ευκρίνεια μέσω ενός αδιαφανούς μέσου. Το φως περνά από μια στενή οπή και εστιάζεται με ένα συγκεντρωτικό φακό στο εστιακό σημείο του παρασκευάσματος. Το φως εκπέμπεται και περνά από ένα δεύτερο φακό και εστιάζεται σε ένα στενό άνοιγμα. Το άνοιγμα αυτό είναι και ο κρίσιμος παράγοντας στο σύστημα και όποια σκέδαση μη εστιασμένου φωτός δεν μπορεί να περάσει από αυτό. Επομένως η τεχνική μπορεί να προσφέρει στον ερευνητή τη δυνατότητα να δει λεπτομέρεια σε υπό-κυτταρικό επίπεδο.

Μετατροπές στο σχεδιασμό του συνεστιακού μικροσκοπίου έχουν κάνει εφικτή κατά την τελευταία 10 ετία τη μελέτη του ζώντος δέρματος σε πραγματικό χρόνο (real time) (Rajadhyasa και συν., 1999). Η ομάδα αυτή ισχυρίζεται ότι επιτυγχάνει ευκρίνεια στα πλάγια όρια της τάξης του 0,5-1 μ m και τμηματική ή κατά μήκος ευκρίνεια 3-5 μ m, αλλά λόγω των στενών ανοιγμάτων που χρησιμοποιούνται, το πεδίο που μπορεί να εκτιμηθεί είναι ακόμα περιορισμένο. Αυτό σημαίνει ότι ενώ η δευτεροταγής δομή της βλάβης είναι ορατή, κατά περίεργο τρόπο και χωρίς να είναι δυνατό να αντιμετωπιστεί, η τριτοταγής συχνά δεν είναι ορατή. Επιπλέον με την σκέδαση του φωτός στο χόριο, δεν επιτρέπεται μεγάλη ευκρίνεια στην περιοχή αυτή αν και υποστηρίζεται ότι είναι ορατά ερυθροκύτταρα που κυκλοφορούν στα αγγεία του θηλώδους χορίου. Άλλα μειονεκτήματα περιλαμβάνουν το μεγάλο μέγεθος των συσκευών, τον περιορισμό για χρήση σε επίπεδες επιφάνειες και στα μέλη, το μεγάλο κόστος λειτουργίας και η εξειδίκευση του ερευνητή. Ωστόσο η τεχνική επιτρέπει άριστη ευκρίνεια δομών της επιδερμίδας και ασφαλώς θα είναι μεγάλης αξίας στην

αξιολόγηση βασικοκυτταρικών και ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων της επιδερμίδας.

ΨΗΦΙΑΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ

Η ψηφιακή απεικόνιση ορίζεται ως η *λήψη και επεξεργασία οπτικής πληροφορίας από ψηφιακά μέσα και τον ηλεκτρονικό υπολογιστή* (Umbaugh, 1998). Η ψηφιακή απεικόνιση απαιτεί δύο ευρέα και βασικά υπολογιστικά υποσυστήματα, δηλαδή συσκευές και λειτουργικά συστήματα. Τα πρώτα αφορούν στην λήψη και μεταφορά της εικόνας στον ηλεκτρονικό υπολογιστή με μια μορφή τέτοια που να μπορεί να υποστεί επεξεργασία από το λειτουργικό σύστημα και την έξοδο της πληροφορίας σε μια συσκευή εξόδου. Στα συστήματα που χρησιμοποιούνται στη δερματολογία, το σύστημα ξεκινά συνήθως με μια ψηφιακή κάμερα ή Charged-Couple Device (CCD) που λαμβάνει και κατόπιν εκπέμπει την πληροφορία στον υπολογιστή με τη μορφή εικόνας, η οποία υφίσταται επεξεργασία και ανάλυση μέσω ειδικών λειτουργικών προγραμμάτων και τελικά εμφανίζεται στην οθόνη η τελική πληροφορία για να αξιολογηθεί από τον κλινικό.

Πέρα από τους περιορισμούς της συσκευής απεικόνισης (ευκρίνεια, δυνατότητα χειρισμού έγχρωμων εικόνων, κ.α.), οι διακυμάνσεις στην ένταση του ηλεκτρικού ρεύματος και οι ηλεκτρονικές παρεμβάσεις μπορούν να γίνουν αντιληπτές σαν **θόρυβος**. Συστήματα για την ελάττωση του θορύβου διατίθενται με κάποιες κάμερες, αλλά αυξάνουν κατά πολύ το κόστος τους. Ακόμα για να επιτευχθεί υψηλή ανάλυση και ευκρίνεια, το μέγεθος των αρχείων αυξάνει σημαντικά και αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να επιβαρύνεται ο επεξεργαστής και η μνήμη του συστήματος. Αυτό οδηγεί σε σημαντική καθυστέρηση από τη λήψη της εικόνας μέχρι την ανάλυση και

την έξοδο της πληροφορίας στην οθόνη, αναλόγως της επεξεργασίας που έχει ζητηθεί από το χρήστη. Με τη συνεχή όμως εξέλιξη των συσκευών τέτοια προβλήματα περιορίζονται σημαντικά.

Επιπλέον στα προβλήματα που σχετίζονται με τη λήψη της εικόνας, η έξοδος της πληροφορίας στην οθόνη μπορεί να έχει περιορισμούς που θα επηρεάσουν την αξιολόγηση της εικόνας από τον κλινικό. Έτσι η εμφάνιση της εικόνας στην οθόνη εξαρτάται άμεσα από τον αριθμό των εικονοσημείων (pixels) που μπορεί να προβάλλει η ίδια η οθόνη. Αν προβάλλεται μια μεγάλη επιφάνεια όπως π.χ. μια ακτινογραφία θώρακα, τότε απαιτείται υψηλή ανάλυση για να αποδοθούν εκείνες οι λεπτομέρειες που είναι σημαντικές για να μπει η διάγνωση. Κάτι τέτοιο μπορεί να ξεπερνά κατά πολύ τις δυνατότητες του μηχανήματος. Επιπλέον η οθόνη προβάλλει και αποδίδει το φως με γραμμικό τρόπο με βάση τα ψηφιακά δεδομένα που έχει, ενώ το ανθρώπινο μάτι ανταποκρίνεται στο φως με μη γραμμικό τρόπο, πράγμα που σημαίνει ότι αν διπλασιαστεί η ένταση του φωτός της εικόνας στην οθόνη, το ανθρώπινο μάτι δεν την αντιλαμβάνεται σαν δύο φορές πιο φωτεινή. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα ελαττωμένη ευαισθησία αντίθεσης και απώλεια της αντίληψης λεπτής λεπτομέρειας από τον παρατηρητή (Kundel, 1986). Το πρόβλημα αυτό επεκτείνεται επιπλέον και στην αντίληψη των χρωμάτων- η μη γραμμική απάντηση των κωνίων του ανθρώπινου ματιού στο φως κάνει πολύ δύσκολη την πιστή απόδοση των φυσικών χρωμάτων μιας εικόνας που έχει ληφθεί με ψηφιακό μέσο. Με την ανάπτυξη της τεχνολογίας ψηφιακής εικόνας τέτοιοι περιορισμοί τείνουν να περιοριστούν.

Είναι ευτύχημα που οι δερματικές βλάβες είναι μικρές σχετικά και συνεπώς η ευκρίνεια δεν αποτελεί συχνά πρόβλημα. Όμως αν οι εικόνες πρόκειται να χρησιμοποιηθούν για σύγκριση ως προς το μέγεθος ή άλλα χαρακτηριστικά και το χρώμα, τότε θα πρέπει να βαθμονομηθούν (standardized) και με κάποιο τρόπο να

είναι συγκρίσιμες (Hall και συν 1995). Διαφορές στην έκθεση σαφώς μπορούν να επηρεάσουν την εικόνα όσον αφορά την αντίθεση και επομένως και την ανάλυση και την εξαγωγή στοιχείων από τη δεδομένη εικόνα. Οι Hall και συνεργάτες αναφέρουν **ότι στις περισσότερες εργασίες δεν γίνεται καμία αναφορά για το βασικό αυτό βήμα** και τονίζουν ότι κάθε βήμα στη λήψη της εικόνας εισάγει νέα σφάλματα και κάθε εικόνα που χρησιμοποιείται για επεξεργασία και ανάλυση πρέπει να είναι **ο καλύτερος δυνατός εκπρόσωπος του αυθεντικού, προκειμένου να επιτευχθούν αξιόλογα και συγκρίσιμα αποτελέσματα**. Επιπλέον υπάρχουν και άλλα λάθη που μπορεί να γίνουν από το σύστημα απεικόνισης και μπορούν να θεωρηθούν artifacts από το χρήστη, όπως για παράδειγμα η χρήση flash, που δημιουργεί έντονα άσπρες περιοχές σαν συνέπεια της πλήρους αντανάκλασης του φωτός από την επιδερμίδα.

Αρχές ανάλυσης εικόνας και αποκόμισης στοιχείων

Το βήμα αυτό περιλαμβάνει την επεξεργασία της *αδρής* αρχικής ψηφιακής πληροφορίας από τον ηλεκτρονικό υπολογιστή με στόχο τη δημιουργία μιας εικόνας που εξέρχεται από την οθόνη και δίδεται για περαιτέρω επεξεργασία από το χρήστη ή κάποιο άλλο πρόγραμμα του υπολογιστή. Τα βασικά βήματα είναι η προ-επεξεργασία (pre-processing), ο περιορισμός περιττών πληροφοριών (data reduction) και τέλος η αποκόμιση στοιχείων από την εικόνα (feature extraction) (Umbaugh, 1998).

Οι αλγόριθμοι προ-επεξεργασίας χρησιμοποιούνται για να διευκολύνουν την διαδικασία του περιορισμού περιττής πληροφορίας και αποκόμισης δεδομένων και είναι απλοί στη φύση τους. Τέτοιοι αλγόριθμοι είναι π.χ. για την απομάκρυνση του θορύβου της κάμερας με χρήση λογισμικών «φίλτρων» τα οποία εφαρμόζονται στην περιοχή ενδιαφέροντος για να απομακρύνουν άσχετη πληροφορία χρησιμοποιώντας

τεχνικές όπως η ψηφιακή αφαίρεση, η «κοπή» της περιοχής ενδιαφέροντος ή η βελτίωση εικόνων χαμηλής αντίθεσης (contrast) με τεχνικές ενίσχυσης αυτών (enhancement). Με την προϋπόθεση ότι επιλέγονται προσεκτικά και κατάλληλα, τα φίλτρα αυτά είναι μικρά και αποτελεσματικά και συνήθως έχουν μικρή ως καμία επίδραση στο χρόνο που απαιτείται για την επεξεργασία.

Η ελάττωση της πληροφορίας ή η κβαντοποίηση της εικόνας (image quantisation) είναι η διαδικασία ελάττωσης της πληροφορίας που φέρει η εικόνα, αφαιρώντας κάποιες από τις πληροφορίες λεπτομέρειας και με τη χαρτογράφηση (απεικόνιση) ομάδων στοιχείων της πληροφορίας ως ένα σημείο (Umbaugh, 1998). Αυτό μπορεί να εφαρμοστεί στις τιμές (αξίες) των pixels καθαυτές ενώ διατηρείται ο αριθμός τους και αυτό ονομάζεται “grey level reduction”. Μπορεί ακόμα να γίνει ελαττώνοντας το συνολικό αριθμό των pixels ενώ διατηρείται η λεπτομέρεια της εικόνας και αυτό καλείται “spatial reduction”. Η πιο κοινή τεχνική grey level reduction είναι η τεχνική thresholding στην οποία ο χρήστης (ή το φίλτρο) σημαίνει (βάφει) μαύρα όλα τα pixels με φωτεινότητα μικρότερη από μια ορισμένη τιμή, ενώ τα υπόλοιπα τα βάφει άσπρα (εικόνα 2).

Αυτή η τεχνική δημιουργεί μια εικόνα με δύο χρώματα, άσπρο και μαύρο και όταν εφαρμόζεται σε φωτογραφίες μελαγχρωματικών βλαβών κάνει εύκολη τη διάκριση τους από το περίξ δέρμα και επιτρέπει να μετρηθεί η μέγιστη διάμετρος της βλάβης, η επιφάνεια της καθώς και άλλα γεωμετρικά χαρακτηριστικά. Αν απαιτείται περισσότερη πληροφορία από μια ασπρόμαυρη εικόνα, τότε υπάρχουν πιο πολύπλοκες τεχνικές (όχι όμως πιο απαιτητικές) για να δημιουργήσουν μια κβαντοποιημένη εικόνα ή εικόνα πολλαπλών επιπέδων (quantised ή multi level image) ώστε να είναι εφικτή η περαιτέρω αποκόμιση στοιχείων από τη δεδομένη εικόνα. Σε αντίθεση με τη grey level reduction μιας εικόνας, η spatial reduction

οδηγεί σε ελαττωμένο μέγεθος εικόνας και βέβαια υπάρχουν πολλές τεχνικές για να γίνει κάτι τέτοιο. Όμως πρέπει να διατηρηθούν οι αναλογίες μήκους πλάτους της εικόνας ώστε να μην διαστρεβλωθεί κατά τους χειρισμούς.

Με το πέρας της προ-επεξεργασίας της εικόνας, αρχίζει η ανάλυση της και η αποκόμιση των στοιχείων. Η αναγνώριση του ορίου είναι χρήσιμη για να περιγραφεί η βλάβη από το περίξ υγιές δέρμα. Η λειτουργία της κατάτμησης (segmentation) περιλαμβάνει την αναγνώριση των περιοχών (ορίων) διακριτών αντικειμένων μέσα στην εικόνα και είναι χρήσιμη στην ανάλυση της χρωματικής επιφάνειας και καταμέτρηση των χρωμάτων μέσα στη βλάβη.

Εφαρμογή της ανάλυσης των χαρακτηριστικών στο μελάνωμα

Ειδικά για το μελάνωμα, ένα υπολογιστικό σύστημα ανάλυσης θα αποπειραθεί να αναπαραγάγει το αντικειμενικό σύστημα ABCDE (πίνακας 3) για την εκτίμηση της βλάβης. Οι Hall και συνεργάτες, 1995, συνόψισαν την τρέχουσα έρευνα στο χώρο αυτό. Πριν γίνει οποιαδήποτε προσπάθεια ανάλυσης της εικόνας είναι απαραίτητο να διαχωριστεί η βλάβη από το περίξ δέρμα και ο πιο κοινός τρόπος να γίνει αυτό είναι με τους αλγόριθμους thresholding που εφαρμόζονται στο στάδιο της προ-επεξεργασίας, όπως παρουσιάστηκε στην εικόνα 2.

Ασυμμετρία

Υπάρχουν πολλοί τρόποι να εκτιμηθεί η ασυμμετρία μιας βλάβης (Claridge και συν., 1992, Stoecker και συν., 1992). Ένας τέτοιος τρόπος θα ήταν να καθοριστεί το κέντρο βάρους της βλάβης με ειδικό αλγόριθμο και να προσδιοριστούν η μεγάλη και η μικρή

διάμετρος της έλλειψης. Ο λόγος μικρής προς μεγάλη διάμετρο δίδει την ένδειξη του πόσο «τεταμένη» είναι η βλάβη και ο λόγος του εμβαδού της έλλειψης προς το εμβαδόν της βλάβης δείχνει πόσο ογκώδης είναι η βλάβη (Claridge και συν., 1992). Τελικά αν η βλάβη επιπροβληθεί πάνω στον εαυτό της και περιστραφεί κατά τη μεγάλη διάμετρο της τότε είναι δυνατό να μετρηθεί η ασυμμετρία. (Stoecker και συν., 1992). Ένας άλλος εξίσου αξιόπιστος τρόπος εκτίμησης της ασυμμετρίας στην ανάπτυξη αποτελεί ο δείκτης ισοδύναμου κύκλου, δηλαδή η αναλογία της περιμέτρου της βλάβης ως προς την περίμετρο κύκλου ίσης επιφάνειας με τη βλάβη που επιπροβάλλεται σε αυτή με κέντρο το κέντρο μάζας της βλάβης.

Όριο

Η ανωμαλία του ορίου μπορεί να καθοριστεί με αλγόριθμους που χρησιμοποιούν *Μορφοκλασματική* ή φράκταλ (fractal) ανάλυση όπως την περιέγραψε ο Mandelbrot το 1997. Αναλύοντας το χάρτη της Μεγάλης Βρετανίας και πιο συγκεκριμένα το μήκος των ακτών, ο Mandelbrot είδε ότι χρησιμοποιώντας όλο και μικρότερο χάρακα, η μετρούμενη απόσταση αυξανόταν και ήταν δυνατό να μετρηθούν όλο και πιο μικρές οδοντώσεις της ακτογραμμής. Η μετρούμενη απόσταση ως προς το μέγεθος του χάρακα απεικονίστηκε σε διάγραμμα και έδωσε μια ευθύγραμμη συνάρτηση, η κλίση της οποίας ονομάστηκε φράκταλ αριθμός (fractal number). Μια ευθεία γραμμή έχει fractal αριθμό ίσο με ένα γιατί η απόσταση που μετριέται είναι η ίδια, ανεξάρτητα από το μέτρο που χρησιμοποιήθηκε. Αντίθετα ένα σχήμα που είναι εντελώς ανώμαλο και γεμίζει π.χ. μια σελίδα, έχει fractal αριθμό 2 δηλαδή είναι δυσδιάστατο. Επομένως ο βαθμός της ανωμαλίας χρησιμοποιώντας έναν fractal αριθμό για το όριο μιας βλάβης θα είναι μεταξύ 1 και 2. Δύο μελέτες έχουν

χρησιμοποιήσει fractals για να διακρίνουν το μελάνωμα από καλοήθεις βλάβες με καλή ευαισθησία και ειδικότητα. (Claridge και συν., 1992, Hall, 1992).

Ένα άλλο εξίσου ενδιαφέρον χαρακτηριστικό του ορίου της βλάβης είναι αν είναι σαφές ή δυσδιάκριτο στην περιφέρεια. Η ασάφεια του ορίου είχε αναγνωριστεί ως ένα χαρακτηριστικό του μελανώματος. Όταν γίνεται προσπάθεια αντικειμενικής εκτίμησης του ορίου με ένα σύστημα υπολογιστικής ανάλυσης είναι εύκολο να φανταστεί κανείς ένα σύστημα που να μετρά τη φωτεινότητα (brightness) κατά μήκος μιας εγκάρσιας τομής στην επιφάνεια της βλάβης (εικόνα 3). Είναι εύκολο να αντιληφθεί κανείς ότι μια βλάβη με δυσδιάκριτο όριο θα έχει ένα *ομαλότερο* ρυθμό μεταβολής της φωτεινότητας στα σημεία επαφής με το φυσιολογικό δέρμα παρά μια άλλη με ξεκάθαρο, σαφές όριο. Στην πράξη όμως οι φυσιολογικές γραμμές του δέρματος καθώς και τρίχες ασαφοποιούν την εικόνα και κάνουν δύσκολο το τεστ που μόλις περιγράψαμε. (Hall και συν., 1995).

Διάφορες μέθοδοι έχουν αναπτυχθεί για να υπερβληθεί αυτό το εμπόδιο, όπως για παράδειγμα η ψηφιακή «αποτρίχωση» της εικόνα χρησιμοποιώντας «ζυγισμένα» (weighted) pixels* για να αντικαταστήσουν τα αντίστοιχα που έχουν τις τρίχες και αφαιρούνται.

Χρώμα

Η μέτρηση του χρώματος και η ανάλυση των χρωματικών χαρακτηριστικών μίας βλάβης είναι μια προκλητική αλλά και απαιτητική εργασία. Ένα από τα ενδογενή προβλήματα είναι η διαφορετική ανταπόκριση του ανθρώπινου ματιού και του μηχανήματος στο χρώμα. Για παράδειγμα είναι πολύ δύσκολο για έναν κλινικό να

* σε ένα τετράγωνο δειγματοληψίας το κεντρικό pixel «ζυγίζεται», δηλαδή αποκτά τη μέση τιμή φωτεινότητας των pixels γύρω από αυτό

περιγράφει τα σκούρα καφέ και τα μπλε-μαύρα χρώματα, που σύμφωνα με το Menzies (1996 b) είναι σημαντικά, και πολύ περισσότερο είναι δύσκολο να συμφωνήσουν διαφορετικοί κλινικοί αξιόπιστα στην ύπαρξη των χρωμάτων αυτών. Εκείνο που μάλλον κάνουν οι κλινικοί είναι να περιγράφουν τα χρώματα σε σχέση με τα άλλα που υπάρχουν στη χρωματική επιφάνεια μιας βλάβης (Stoecker και συν., 1995). Είναι αυτονόητο ότι ένα υπολογιστικό σύστημα πραγματοποιεί την διάκριση και περιγραφή των χαρακτηριστικών πολύ πιο αξιόπιστα, αρκεί βέβαια να έχει μορφωθεί σωστά.

Ανεξάρτητα από την πολύπλοκη υποκείμενη βασική θεωρία είναι αρκετό να πούμε ότι κάποιες ερευνητικές ομάδες υποστηρίζουν ότι έχουν πετύχει αρκετά στην υπολογιστική διάκριση μελανώματος από άλλες καλοήθειες μελαγχρωματικές βλάβες (Dhawan & Siscu 1992, Umbaugh και συν., 1992 και 1993, Schwindewolf και συν., 1993, Stoecker και συν., 1995, Schmid & Fischer 1997, Tomatis και συν., 1998). Για την ανάλυση αυτή είναι αναγκαστικά σημαντικό να τυποποιείται (σταντάρεται) αυστηρά η τεχνική λήψης της εικόνας και κάθε παρέκκλιση μπορεί να επιφέρει σημαντικά σφάλματα στην εκτίμηση. Εικόνες μελανώματος έχουν αναλυθεί για ποικιλία στο χρωματισμό (Stoecker και συν., 1995) και έχουν αποδοθεί ακριβείς δείκτες χρώματος στην κλίμακα R-G-B και H-S-V με καλά αναφερόμενα αποτελέσματα (Schwindewolf και συν., 1993, Tomatis και συν., 1998). Αλγόριθμοι κατάτμησης (segmentation) όταν εφαρμόστηκαν για τη διάκριση μελανώματος από μη-μελανωματικές βλάβες είχαν ποικίλα αποτελέσματα (Dhawan & Siscu 1992, Umbaugh και συν., 1993), ενώ αντίστοιχοι αλγόριθμοι έχουν εφαρμοστεί και σε δερματοσκοπικές εικόνες (Schmid & Fischer, 1997). Μια επιπλέον πρόκληση σ' αυτό το χώρο της έρευνας στην αποκόμιση στοιχείων είναι η μη-τυποποίηση του χρώματος

μεταξύ των συσκευών απεικόνισης, που συχνά απαιτούν περίπλοκους μαθηματικούς μετασχηματισμούς στα αρχεία για να ξεπεραστεί το πρόβλημα (Poynnton, 1999a).

Διάμετρος

Σε αντίθεση με το χρώμα η μέτρηση της διαμέτρου μιας βλάβης σε μια εικόνα είναι ευκολότερη υπόθεση. Οι εικόνες συνήθως έχουν ένα σταθερό μέτρο αναφοράς με τη μορφή ενός χάρακα, για να διευκολύνει αυτήν τη μέτρηση (Hall και συν., 1995). Για να μετρηθεί όμως η διάμετρος πρέπει πρώτα να καθοριστούν τα όρια της βλάβης και αυτό επιτυγχάνεται με τρόπους που περιγράψαμε σε προηγούμενη παράγραφο.

Τεχνητή Νοημοσύνη (TN)

Η τεχνητή νοημοσύνη (TN) είναι ένα πεδίο έρευνας που συνεχώς αναπτύσσεται. Έχει εφαρμογές όχι μόνο στην ιατρική αλλά και στους κατασκευαστικούς τομείς της βιομηχανίας παγκοσμίως. Δεν είναι σκοπός μας μια ενδελεχής αναφορά της TN, απλά θα αναφερθούμε εν συντομία στα βασικά της σημεία. Στην ουσία τα συστήματα TN έχουν σκοπό να δημιουργήσουν σωστές και επαναλήψιμες προβλέψεις έκβασης είτε με το να αναπαράγουν κανόνες που έχουν αναπτυχθεί από κλινικούς σαν αποτέλεσμα δικών τους παρατηρήσεων (και αυτό λέγεται heuristics) ή με τη δημιουργία συνόλου κανόνων αποτέλεσμα μηχανικής αυτοματοποίησης και αυτό καταλήγει σε ένα έξυπνο σύστημα “expert system” που δεν είναι απαραίτητα κατανοητό από το ανθρώπινο μυαλό και αυτό ονομάζεται νευρωνικό δίκτυο (neural network). Για τη δημιουργία του έξυπνου συστήματος είναι απαραίτητη η ύπαρξη ενός δείγματος μόρφωσης του συστήματος (training set) που χρησιμοποιείται για να αναπτυχθούν οι αλγόριθμοι και

ενός ακόμη, ξεχωριστού δείγματος που χρησιμοποιείται για να αποδείξει την ισχύ και την αξιοπιστία του συστήματος. Αυτό είναι ένα σημαντικό στοιχείο στο σχεδιασμό μιας μελέτης και ο Umbaugh τονίζει ότι *συχνά αγνοείται στην πράξη* και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε «αποτελέσματα που είναι διαφορετικά (biased) και πιθανά άνευ αξίας».

Τα συστήματα TN θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως μια ελκυστική λύση στην ανάλυση μελαγχρωματικών βλαβών. Αυτή η γραμμή της έρευνας έχει ανθίσει και έχουν δημιουργηθεί αρκετά συστήματα που συνδυάζουν μετρήσεις με τη χρήση νευρωνικών συστημάτων και φτάνουν σε μια διάγνωση, με ή χωρίς τη χρήση δερματοσκοπικής εικόνας (Ercal και συν., 1994, Binder και συν., 1998, Menzies και συν., 1997&1999). Τα αυτοματοποιημένα αυτά συστήματα υποστηρίζεται ότι δίνουν αποτελέσματα που προσεγγίζουν εκείνα των ειδικών. Ωστόσο έχουν αρκετά μειονεκτήματα. Συνήθως το δείγμα μόρφωσης του συστήματος πρέπει να είναι μεγάλο, ειδικά αν πρέπει να αναλυθούν πολλές παράμετροι εισόδου αποτελεσματικά και αξιόπιστα. Αυτό εξηγεί γιατί ο DANAOS (Diagnostic And Neuronal Analysis Of Skin cancer, Bochum, Γερμανία) έχει αναλάβει μια μαζική Πανευρωπαϊκή πολυκεντρική μελέτη (Menzies και συν., 1999). Ως άμεσο αποτέλεσμα, η μόρφωση του συστήματος απαιτεί πολύ χρόνο και δεν υπάρχει καμία εγγύηση ότι το σύστημα θα δουλέψει ή ότι έχουν περιληφθεί τα σωστά δεδομένα εισόδου. Τα συστήματα TN είναι τόσο ευαίσθητα στη βαθμονόμηση ώστε μικρές αποκλίσεις στη φωτεινότητα, την έκθεση ή την κλίμακα στο μέγεθος της εικόνας δίδουν μεγάλα σφάλματα, ενώ επιπλέον προβλήματα δημιουργούνται με τα κατά τόπους «ελάχιστα», ενώ για να μπορέσουν τα συστήματα TN να αξιοποιήσουν δερματοσκοπικά στοιχεία από παχιά οζώδη μελανώματα, τα οποία διαφέρουν δραματικά από εκείνα των επιπολής

επεκτεινόμενων, οι αλγόριθμοι θα πρέπει να είναι διαφορετικοί και τα συστήματα θα πρέπει να μορφωθούν εκ νέου.

Η θεωρία των τριών χρωμάτων

Το 1801 ο Helmholtz βασιζόμενος στη θεωρία του Young διατύπωσε τη βασική αρχή της επιστήμης του χρώματος, την τριχρωματική θεωρία, σύμφωνα με την οποία : *κάθε χρώμα προέρχεται από το συνδυασμό τριών (3) κατάλληλα επιλεγμένων κυρίων χρωμάτων. Καθένα από τα τρία αυτά κύρια χρώματα μπορεί να χρησιμοποιηθεί με την προϋπόθεση ότι κανένα δεν μπορεί να σχηματιστεί από το συνδυασμό των δύο άλλων.* Η θεωρία αυτή της αντίληψης του χρώματος αφήνει να εννοηθεί ότι ένα μίγμα 3 χρωμάτων μπορεί να δώσει οποιοδήποτε χρώμα (Cotton, 1995). Ως εκ τούτου έχουν επινοηθεί και αναπτυχθεί αρκετά μοντέλα που προσφέρουν ένα στάνταρτ τρόπο για τον καθορισμό ενός χρώματος. Συνήθως ένας τρισδιάστατος χρωματικός χώρος ορίζεται εκείνος που περιέχει όλα τα κατασκευασμένα χρώματα και κάθε συγκεκριμένο χρώμα στο χώρο αυτό μπορεί να δημιουργηθεί και να οριστεί με χρήση ενός άξονα με συγκεκριμένες συντεταγμένες στον τρισδιάστατο αυτό χώρο. Όταν ο χρωματικός χώρος απεικονίζεται με τον τρόπο αυτό καλείται tristimulus (τρι-χρωματικός) χώρος και οι τιμές σε κάθε ορθογώνιο άξονα του κυρίου χρώματος λέγονται tristimulus τιμές.

Το χρωματικό μοντέλο R-G-B έχει 3 ανεξάρτητους άξονες έντασης που αντιπροσωπεύουν καθένα από τα 3 κύρια χρώματα. Δηλαδή τα κόκκινο, πράσινο και μπλε. Για να καθοριστεί ένα χρώμα, δημιουργείται μια τριπλέτα συντεταγμένων (tristimulus values) που καθορίζει τις αναλογίες καθενός από τα τρία κύρια χρώματα (Cotton, 1995). Αυτός ο χρωματικός χώρος μπορεί γραφικά να παρασταθεί σαν ένας

κύβος (εικόνα 4) και από την ίδια εικόνα φαίνεται ότι μια ίση απόσταση όλων των πρωτοταγών χρωμάτων δημιουργεί τον άξονα του γκριζου. Το σύστημα αυτό είναι ένα επιπλέον μοντέλο που αντιπροσωπεύει την μίξη ή την προσθήκη του χρωματιστού φωτός.

Ανάλυση των χαρακτηριστικών - το σύστημα που αναπτύχθηκε

Πραγματοποιήθηκε με βάση το πρόγραμμα *Nevus* που δημιουργήθηκε σε γλώσσα αρχικά Visual Basic και εξελικτικά σε Visual-C της Microsoft Corporation, USA, χρησιμοποιώντας έτοιμους αλγόριθμους από κοινά προγράμματα επεξεργασίας εικόνας αλλά και με ειδικά διατυπωμένους αλγόριθμους που έχουν ανακοινωθεί στη διεθνή βιβλιογραφία. Το πρόγραμμα διαμορφώθηκε σε ένα φιλικό για το χρήστη περιβάλλον και τρέχει στο λειτουργικό σύστημα των Windows (Microsoft Corporation, USA). Οι μετρήσιμες τιμές για τις μεταβλητές που μελετήθηκαν καταχωρήθηκαν αρχικά σε ένα αρχείο Excel 2000 και αργότερα για τις απαιτήσεις της στατιστικής επεξεργασίας μεταφέρθηκαν σε ένα αρχείο SAS.

Καθεμία από τις βλάβες που μελετήθηκαν αναλύθηκε τρεις φορές: την πρώτη για να επιβεβαιωθεί ότι οι παράμετροι που επελέγησαν ήταν επεξεργάσιμες. Τη δεύτερη για να διαμορφωθεί το προγνωστικό μοντέλο με τη λογιστική παλινδρόμηση, ενώ την τρίτη φορά η ανάλυση είχε σκοπό να επιβεβαιώσει το προγνωστικό μοντέλο που δημιουργήθηκε από τη στατιστική ανάλυση.

ΜΕΘΟΔΟΣ

Στο σημείο αυτό θα αναφερθούν ο σχεδιασμός της έρευνας, η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων και η επιβεβαίωση των ευρημάτων

Επιλογή ασθενών/ βλαβών

Αξίζει να τονιστεί ότι, από τα μέχρι σήμερα δεδομένα, η προτεινόμενη μελέτη, στη μορφή που έχει πάρει, δεν έχει πραγματοποιηθεί πουθενά στον Ελλαδικό χώρο, και δεν έχουν προκύψει μέχρι σήμερα αντίστοιχες δημοσιεύσεις με επίσημα στατιστικά στοιχεία.

Παίρνοντας στοιχεία από την ειδική μονάδα μελέτης των προμελανωματικών βλαβών, σπύλων και μελανωμάτων, η προτεινόμενη εργασία προτίθεται να μελετήσει με τις σύγχρονες μεθόδους, τεχνολογίας και στατιστικής, μορφομετρικές παραμέτρους για την κλινική εκτίμηση και παρακολούθηση σπύλων (ιδιαίτερα άτυπων), προμελανωματικών βλαβών και μελανωμάτων του δέρματος στον Ελλαδικό χώρο, με πιλοτική έναρξη τον πληθυσμό της Κρήτης.

Μονάδα μελέτης μελαγχρωματικών βλαβών

Για τη συλλογή του δείγματος αλλά και με απώτερο στόχο την καλύτερη εποπτεία (surveillance), παρακολούθηση και παροχή εξειδικευμένων υπηρεσιών διάγνωσης και θεραπευτικής αντιμετώπισης μελανοκυτταρικών βλαβών δημιουργήθηκε με τη συνεργασία των Κλινικών Δερματολογίας και Χειρουργικής Ογκολογίας, του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου, ειδική μονάδα μελέτης των

προμελανωματικών βλαβών, σπύλων και μελανωμάτων στο Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης. Στην ειδική μονάδα αυτή αναφέρονται ασθενείς προερχόμενοι από τον οικογενειακό τους ιατρό, ενημερωμένοι από τα μέσα ενημέρωσης ή ακόμα και με παραπομπή από τα τακτικά ιατρεία των δύο κλινικών.

Αυτή η διαδικασία επιλέγει τελικά ένα υποπληθυσμό ασθενών που έχουν ήδη περάσει από μια διαδικασία έλεγχου (screening) , αρχικά από τους ίδιους, (και /ή συντρόφους ή συγγενείς τους), τον οικογενειακό ιατρό ή τέλος τον ειδικό δερματολόγο ή χειρουργό των ιατρείων που τους παρέπεμψαν τελικά στο ειδικό ιατρείο. Επομένως η πλειονότητα των εξεταζόμενων βλαβών είχαν ένα βαθμό κλινικής υποψίας.

Στο ιατρείο σπύλων μελανωμάτων και προμελανωματικών βλαβών, ειδικός δερματολόγος με εμπειρία στις μελαγχρωματικές βλάβες είναι υπεύθυνος για την κλινική εκτίμηση των προσερχόμενων ασθενών.

Για κάθε μια παρατηρούμενη βλάβη που εμπίπτει στις κατηγορίες που αναφέρθηκαν, γίνεται καταγραφή, φωτογράφιση και έχοντας σαν εργαλεία την κλινική παρατήρηση και στοιχεία του ιστορικού προτείνεται, όταν απαιτείται χειρουργική εξαίρεση ενώ προγραμματίζεται η περιοδική σε τακτά χρονικά διαστήματα παρακολούθηση των ασθενών με βλάβες που έχουν ήδη καταγραφεί.

Καταγράφηκε και εξαιρέθηκε επίσης ένας σημαντικός αριθμός καλοήθων μελανοκυτταρικών βλαβών για λόγους αισθητικούς (και όχι μόνο) από τις οποίες και πήραμε σημαντική πληροφορία για την επίτευξη των σκοπών της μελέτης.

Βασική κοινή αρχή για τη μελέτη αυτή ήταν η ιστολογική εξέταση των εξαιρεθειών βλαβών. Την επεξεργασία των παρασκευασμάτων ανέλαβε το Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής του Πανεπιστημίου Κρήτης.

Στο πόρισμα της ιστολογικής εξέτασης καταγράφηκε το είδος της αλλοιώσεως, η μορφολογία των μελανοκυττάρων και τυχόν συνυπάρχουσα ανοσιακή απάντηση του ξενιστή, καθώς επίσης και η πλήρης (ή μη) εξαίρεση της αλλοιώσεως.

Ειδικότερα, σε περιπτώσεις διάγνωσης μελανώματος στο πόρισμα της ιστολογικής εξέτασης αναφέρονται τα κάτωθι:

- Υπότυπος (επιπολής επεκτεινόμενο, οζώδες, κλπ)
- Βάθος διήθησης κατά Breslow
- Επίπεδο διήθησης κατά Clark
- Εξέλκωση
- Μιτωτικός δείκτης
- Στοιχεία ενδεικτικά υποστροφής
- Μορφολογία των κυττάρων
- Φάση ανάπτυξης (οριζόντια, κάθετη)
- Διήθηση από λεμφοκύτταρα.
- Παρουσία αγγειακών ή λεμφαγγειακών εμβόλων
- Τυχόν συνυπάρχουσα υπολειμματική μελανοκυτταρική αλλοίωση (π.χ. προϋπάρχων σπίλος)

Η ειδικότητα και η ευαισθησία της ιστολογικής διάγνωσης των μελανωμάτων είναι δύσκολο να μετρηθεί, καθώς απαιτεί μακροχρόνια παρακολούθηση, κάτι που συχνά είναι μη εφικτό. Σε περιπτώσεις που ενέκυψε θέμα διαφορικής διάγνωσης από άλλα κακοήθη νεοπλάσματα, σημαντική υπήρξε η συμβολή της ανοσοϊστοχημείας. Επιπλέον με τη συνδρομή άλλων ειδικών παθολογοανατόμων από κέντρα αναφοράς στο εξωτερικό σε περιπτώσεις που υπήρχε δυσκολία στη διάγνωση, θεωρητικώς τα ψευδώς αρνητικά μελανώματα της σειράς μας είναι «0».

Ασθενείς

Στα 3 χρόνια που διήρκεσε η μελέτη και κατά τη λειτουργία της η Μονάδα Μελέτης Σπίλων Μελανωμάτων και Προμελανωματικών Βλαβών έχει καταγράψει στη βάση της 467 ασθενείς.

Οι εξαιρεθείσες βλάβες ξεπερνούν τις 2000.

Από αυτές 30 αφορούν σε Μελανώματα με φανερή τη συμβολή της μονάδας στην πρόωμη διάγνωση της νόσου.

Φόρμες

Για κάθε ασθενή καταχωρούνται στοιχεία ατομικά (χαρακτηριστικά, συνήθειες, επάγγελμα, ιστορικό) και οικογένεια (ιστορικό μελανώματος, σπίλων).

Ειδικά για τις βλάβες καταχωρούνταν σε ειδική φόρμα (Πίνακας 4) :

- θέση εντόπισης
- χρόνος εμφάνισης από τη γέννηση
- μέγεθος (διάμετρος)
- συμμετρικότητα και όρια
- κατανομή χρώματος
- έπαρση της βλάβης από την επιφάνεια της επιδερμίδας
- διατήρηση ή όχι χαρακτηριστικών του υγιούς δέρματος (γράμμωση, τρίχες, εξέλκωση)
- ο αριθμός των βλαβών.

Σε ένα αρχικό επίπεδο, όλες οι ύποπτες βλάβες από τους ασθενείς που προσέρχονται στη μονάδα μελέτης σπίλων, μελανωμάτων και προμελανωματικών βλαβών, **φωτογραφίζονται** και **καταχωρούνται** στο ηλεκτρονικό φωτογραφικό αρχείο και

συμπληρώνονται στο ειδικό φύλλο τα **στοιχεία** από το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό τους καθώς επίσης και από την κλινική εξέταση.

Εκτίμηση

Η κλινική εκτίμηση των βλαβών έγινε από έμπειρο δερματολόγο ακολουθώντας τα επτά διαγνωστικά κριτήρια κατά το Fitzpatrick. Κατά την κλινική εκτίμηση σε ορισμένες περιπτώσεις χρησιμοποιήθηκε μεγεθυντικός φακός και σε άλλες εξεταστικός φανός. Επικουρική ήταν και η χρήση χάρακα για την αδρή εκτίμηση του μεγέθους (διάμετρος) των βλαβών.

Φωτογραφία

Ακολούθως οι βλάβες απεικονίζονταν ψηφιακά με χρήση της ψηφιακής φωτογραφικής μηχανής (Olympus Camedia 1500L) με χρήση κυκλοτερούς φλας (Ring Flash) 300 watt και με τοποθέτηση χάρακα στο ίδιο επίπεδο με τη βλάβη έτσι ώστε να είναι δυνατή η κλιμάκωση της εικόνας και να μπορούν να γίνουν ακριβείς γεωμετρικές μετρήσεις σε κάθε απεικονισθείσα βλάβη.

Εξαίρεση

Όλες οι βλάβες εξαιρέθηκαν με τοπική αναισθησία με χρήση διαλύματος ξυλοκαΐνης (0,2%) με αδρεναλίνη (1:200.000) και τα τραύματα συγκλείστηκαν κατά πρώτο σκοπό. Αναλόγως της θέσεως τα ράμματα αφαιρούνταν σε 5-10 ημέρες. Στις

περιπτώσεις με μελάνωμα την περαιτέρω χειρουργική αντιμετώπιση των ασθενών αναλάμβανε η συνεργαζόμενη Κλινική Χειρουργικής-Ογκολογίας.

Παρακολούθηση

Ασθενείς με βλάβες ύποπτες (διάμετρος >2cm, ανώμαλο όριο, ποικιλοχρωμία κ.α.) ή ασθενείς με ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό μελανώματος παρακολουθούνται σε τακτικές επισκέψεις στο ιατρείο σπίλων μελανωμάτων και προμελανωματικών βλαβών. Στοιχεία του ιστορικού τους καθώς και οι ύποπτες βλάβες καταχωρούνται σε ηλεκτρονικό αλλά και συμβατικό αρχείο εύκολα προσβάσιμο από τους συνεργάτες του ιατρείου, που επιτρέπει την ανάκληση, σύγκριση, ενημέρωση και καταχώρηση νέων στοιχείων κατά τις επόμενες επισκέψεις.

Φωτογραφικό αρχείο

Όλες οι απεικονισθείσες μελαγχρωματικές βλάβες αποτελούν το φωτογραφικό αρχείο του ιατρείου σπίλων το οποίο συνεχώς εμπλουτίζεται. Το αρχείο αυτό πέραν από τμήμα του ιστορικού των εξετασθέντων από το ιατρείο ασθενών, αποτελεί σημαντική πηγή πληροφορίας για την επίτευξη των σκοπών αυτής της εργασίας, αλλά και πέρα από αυτό, εργαλείο διδασκαλίας και εκπαίδευσης.

Προσδιορισμός του στόχου της παρούσας εργασίας

Με τη διαρκώς αυξανόμενη συχνότητα του μελανώματος (10-12 νέα περιστατικά ανά 100.000 κατοίκους στην Ευρώπη και μέχρι 30-40 ανά 100.000 στην Αυστραλία) είναι

κρίσιμη η πρόωμη διάγνωση του μελανώματος, αφού η in situ μορφή είναι ιάσιμη. Επιπλέον είναι επίσης γνωστό ότι οι πλέον έμπειροι κλινικοί ιατροί δεν μπορούν να επιτύχουν ακρίβεια στη διάγνωση του μελανώματος μεγαλύτερη από 75-80 % ενώ για τους λιγότερο έμπειρους είναι ακόμα χαμηλότερη.

Επομένως είναι σημαντικό να δημιουργηθούν αποτελεσματικά διαγνωστικά πλαίσια και κριτήρια αφ ενός και αφ έτερου να αναπτυχθούν ικανά και αποτελεσματικά επικουρικά στον κλινικό ιατρό υπολογιστικά συστήματα. Ο ρόλος αυτών των συστημάτων θα είναι να ενισχύσει τον κλινικό στα διάφορα βήματα της εκτίμησης μιας ύποπτης βλάβης όπως για παράδειγμα η ανίχνευση του ορίου και η εκτίμηση της ποικιλοχρωμίας, η ποσοτικοποίηση των χαρακτηριστικών που μετρά, η κατάταξη της μελετούμενης βλάβης σε μια κατηγορία καθώς και η αποθήκευση, επεξεργασία ανάκληση και ανάλυση όλης της πληροφορίας.

Στην εργασία αυτή προσπαθήσαμε να δημιουργήσουμε ένα υπολογιστικό σύστημα μορφομετρικής ανάλυσης των μελανοκυτταρικών βλαβών που μελετήσαμε και να το μορφώσουμε (educate) έτσι, ώστε εκτιμώντας μια σειρά μεταβλητών να μπορεί να κατατάσσει τη μελετούμενη βλάβη σε μελάνωμα και μη μελάνωμα.

ΨΗΦΙΑΚΗ ΜΟΡΦΟΜΕΤΡΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΜΕΛΑΓΧΡΩΜΑΤΙΚΩΝ ΒΛΑΒΩΝ.

Η επεξεργασία εικόνας δεν είναι μία νέα υπόθεση. Από την εποχή που πρωτοεμφανίστηκε η φωτογραφία έγινε προσπάθεια να γίνουν μετρήσεις και να εξαχθούν συμπεράσματα για τις διαστάσεις των απεικονιζόμενων αντικειμένων. Οι μέθοδοι και οι τεχνικές που χρησιμοποιούνται σήμερα για την εξαγωγή

συμπερασμάτων για τα απεικονιζόμενα αντικείμενα όσον αφορά στη γεωμετρία τους συνιστούν την φωτογραμμετρία.

Η φωτογραμμετρία είναι η επιστήμη, η τεχνολογία και η τέχνη που προσφέρει αξιόπιστη γεωμετρική και θεματική πληροφορία, προσλαμβάνοντας, μετρώντας, αναλύοντας και ερμηνεύοντας εικόνες από απομακρυσμένα συστήματα αισθητήρων. Ξεπήδησε από την ανάγκη να γίνονται μετρήσεις και συγκρίσεις σε μια περιοχή (αρχικά του γήινου αναγλύψου) σε ατώτερο χρόνο αφού το απεικονιζόμενο αντικείμενο μελέτης δεν είναι δυνατό να είναι πάντα προσβάσιμο [Photogrammetry and Remote Sensing. The Royal Institute of Technology, Dept. of Geodesy and Photogrammetry , Prof. Kennert Torlegård (<http://www.kth.se/index-eng.html>)].

Σήμερα ένα σημαντικό μέρος της ερευνητικής φωτογραμμετρίας εστιάζεται στην ψηφιακή φωτογραμμετρία. Τις τελευταίες δεκαετίες με την αλματώδη ανάπτυξη των Ηλεκτρονικών Υπολογιστών (Η/Υ) υπάρχει η δυνατότητα η φωτογραμμετρία να εκτελεσθεί σε συστήματα Η/Υ με λειτουργίες αυτόματης αναγνώρισης και περιγραφής, πέραν των καθιερωμένων μεθόδων επεξεργασίας και χωρίς να απαιτείται η χρήση τυπωμένων φωτογραφιών και εργαλείων μέτρησης. Η είσοδος των φωτογραφιών μπορεί να γίνεται με την βοήθεια ηλεκτρονικού σαρωτή (scanner), ψηφιοποιητή (digitizer), ή απευθείας με ψηφιακή κάμερα μέσω θυρών επικοινωνίας του Η/Υ. Επίσης η χρήση κάρτας video μπορεί να αποτελέσει την πηγή ψηφιακών εικόνων χαμηλότερης όμως ευκρίνειας και ποιότητας. Η επεξεργασία και ανάλυση των εικόνων γίνεται με ειδικό λογισμικό (software). Η ανάπτυξη του λογισμικού γίνεται με τη χρήση μαθηματικών αλγορίθμων.

Οι μελαγχρωματικές βλάβες έχουν αποτελέσει αρκετές φορές στο παρελθόν αντικείμενο μελέτης της φωτογραμμετρίας. Πέρα όμως από τα γεωμετρικά χαρακτηριστικά τους (δηλαδή το μέγεθος, την επιφάνεια, το σχήμα, τη μέγιστη

διάμετρο και την περίμετρο) υπάρχουν και χαρακτηριστικά που η παρουσία τους απασχολεί ιδιαίτερα τον κλινικό γιατρό αφού αυτά μπορεί να τον οδηγήσουν στη διάκριση των κακοήθων ή δυσπλαστικών βλαβών από τις καλοήθειες.

Έτσι λοιπόν η ανωμαλία των ορίων της βλάβης, η ασυμμετρία της, η κατανομή του χρώματος και η ποικιλοχρωμία είναι δυνατό να οδηγήσουν τον κλινικό γιατρό στη διάκριση μιας καλοήθους βλάβης από μια κακοήθη.

Για να αναλυθούν στον υπολογιστή τα χαρακτηριστικά αυτά, χρειάζεται να δημιουργηθούν ειδικά εργαλεία αλγορίθμων που συνθέτουν τελικά ένα πρόγραμμα επεξεργασίας εικόνας (image processing software). Υπάρχουν έτοιμα προγράμματα τα οποία μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την επεξεργασία εικόνας μιας ποικιλίας βιοϊατρικών παρασκευασμάτων. Η ποικιλία αυτή περιλαμβάνει εικόνες από φωτογραφίες, ιστολογικά παρασκευάσματα, ακτινολογικά φιλμ, αιματολογικά παρασκευάσματα μέχρι μακροσκοπικές παθολογοανατομικές εικόνες, επομένως δεν υπάρχουν ειδικά προγράμματα φωτογραμμετρίας για την επεξεργασία των μελαγχρωματικών βλαβών. Η εκμάθηση αυτών των προγραμμάτων απαιτεί δαπάνη χρόνου και ενδεχομένως πολλές από τις δυνατότητες που παρέχονται δεν είναι αναγκαίες για εκείνον που θέλει να ασχοληθεί με ειδική κατηγορία βλαβών όπως οι σπίλοι.

Για το λόγο αυτό αποφασίσαμε να αναπτύξουμε ειδικό λογισμικό για την επεξεργασία των σχεδόν επίπεδων μελαγχρωματικών βλαβών.

Το λογισμικό επεξεργασίας των μελαγχρωματικών βλαβών αποτελεί ένα σύνολο φίλτρων και λειτουργιών που λαμβάνουν υπόψη τους τα κλινικά δεδομένα και δημιουργούν μια ποσοτική έκφραση των χαρακτηριστικών των μελαγχρωματικών βλαβών, συμπληρωματική στα ποιοτικά χαρακτηριστικά που μπορεί να περιγράψει ο κλινικός γιατρός. Θα πρέπει να τονιστεί ότι ακόμα και τα γεωμετρικά χαρακτηριστικά

που μπορεί να περιγράψει ο κλινικός γιατρός υπόκεινται σε σημαντικό σφάλμα αφού λόγω χάρη η μέγιστη διάμετρος μιας βλάβης μπορεί εύκολα να ληφθεί λάθος. Επίσης η επιφάνεια είναι πολύ δύσκολο να μετρηθεί χωρίς την χρήση επίπλων χρονοβόρων τεχνικών. Ο ρόλος επομένως των υπολογιστικών προγραμμάτων που χρησιμοποιούνται στην ανάλυση εικόνας είναι να αναγνωρίσουν, στη μελετούμενη βλάβη, δείκτες κακοήθειας, βασιζόμενοι σε κριτήρια που χρησιμοποιούν οι κλινικοί, αλλά με μεγαλύτερη ακρίβεια και λεπτομέρεια στην εκτίμηση, ανάλυση και μέτρηση (Day , 2000) ενώ θα πρέπει να δείχνουν μειωμένη ευαισθησία σε προβλήματα ποιότητας της εικόνας (Schmid-Saugeon, 2003).

ΤΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ NEVUS

Η πηγή της φωτογραφίας της μελαγχρωματικής βλάβης για το πρόγραμμα που αναπτύχθηκε μπορεί να είναι οποιαδήποτε συσκευή αρκεί τα αρχεία που προκύπτουν να είναι σε μορφή TIFF, JPEG, GIF, BMP. Ακόμη το πρόγραμμα μπορεί υποστηρίζει scanner μέσω του οποίου μπορεί να εισαχθούν άμεσα ψηφιοποιημένες εικόνες από φωτογραφίες μελαγχρωματικών βλαβών.

Τα γεωμετρικά χαρακτηριστικά της βλάβης όπως η περίμετρος, το εμβαδόν, το γεωμετρικό μέσο σημείο και η μέγιστη διάμετρος είναι εύκολο να υπολογιστούν αφού προηγουμένως γίνει **κλιμάκωση** και **οριοθέτηση** της βλάβης (outline).

Η κλιμάκωση γίνεται με την βοήθεια βαθμολογημένου κανόνα ο οποίος φωτογραφίζεται κοντά στη βλάβη. Θα πρέπει να τονιστεί ότι το επίπεδο της βλάβης θα πρέπει να είναι παράλληλο με το επίπεδο του διαφράγματος της φωτογραφικής μηχανής. Τα σφάλματα τα οποία προκύπτουν σε αυτή την φάση σχετίζονται κυρίως

με την ποιότητα του φακού καθώς και με τον προσανατολισμό της φωτογραφικής μηχανής.

Δίδοντας δύο σημεία τα οποία απέχουν γνωστή απόσταση (στο σημείο αυτό βοήθα ο βαθμολογημένος κανόνας) δημιουργούμε την κλίμακα της εικόνας η οποία εν συνεχεία χρησιμοποιείται σε όλες τις μετρήσεις.

Από την τριγωνομετρία είναι γνωστό ότι δύο σημεία A με συντεταγμένες (x_1, y_1) και B με συντεταγμένες (x_2, y_2) απέχουν απόσταση (ως προς το σύστημα αναφοράς)

$$d = \sqrt{(x_1 - x_2)^2 + (y_1 - y_2)^2}$$

Γνωρίζοντας λοιπόν την κλίμακα της εικόνας μπορούμε να υπολογίσουμε οποιαδήποτε απόσταση (d_i) μεταξύ δύο σημείων πολλαπλασιάζοντας με την κλίμακα.

Έτσι κάθε απόσταση σε Pixels ή Twips πολλαπλασιάζεται με την κλίμακα θα δίνει την πραγματική απόσταση d_i πραγματική = $d_i \times$ κλίμακα.

ΓΕΩΜΕΤΡΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

ΠΕΡΙΓΡΑΜΜΑ ΒΛΑΒΗΣ

Το περίγραμμα βλάβης εκφράζεται με την μορφή ενός πίνακα που περιλαμβάνει όλα τα σημεία O_i γύρω από την βλάβη (εικόνα 6).

Ο πίνακας ή διάνυσμα P ισούται με

$$P = \begin{bmatrix} O_1 \\ O_2 \\ O_3 \\ \vdots \\ \cdot \\ O_i \\ \vdots \\ O_n \end{bmatrix} \quad \text{όπου } O_i = (x_i, y_i)$$

Ως διάνυσμα, κάθε σημείο του πίνακα P μπορεί να υποβληθεί σε μετασχηματισμούς μετατόπισης, περιστροφής ή αλλαγής μεγέθους, αρκετά εύκολα.

Για παράδειγμα η περιστροφή των σημείων κατά μια γωνία θ , μπορεί να γίνει με πολλαπλασιασμό του $[O_i]$ με τον πίνακα περιστροφής $[M]$. Έτσι το περιστραμμένο περίγραμμα μπορεί να δοθεί από το γινόμενο:

$$O_i' = [M] \cdot O_i = [M] \cdot \begin{pmatrix} x_i \\ y_i \end{pmatrix} \quad M = \begin{bmatrix} \cos \theta & -\sin \theta \\ \sin \theta & \cos \theta \end{bmatrix}$$

όπου O_i' είναι το νέο περίγραμμα της βλάβης που προκύπτει μετά τον μετασχηματισμό περιστροφής.

Ο διανυσματικός χειρισμός του περιγράμματος επιτρέπει την επιπροβολή ενός περιγράμματος σε μια πρόσφατη φωτογραφία μιας βλάβης χρησιμοποιώντας ως σημείο αναφοράς το κέντρο μάζας (centroid) μιας βλάβης. Έτσι, αντικειμενικά μπορεί να γίνει αντιληπτό εάν έχει μεταβληθεί μια βλάβη ή όχι.

Επίσης ο υπολογισμός του κέντρου μάζας (mid point), γεωμετρικός μέσος) αποτελεί μια πολύτιμη παράμετρο για να διαπιστωθεί μια μεταβολή στο σχήμα. Ο αριθμός αυτός είναι η τετραγωνική ρίζα του αθροίσματος των αποστάσεων των σημείων του περιγράμματος από το κέντρο μάζας υψωμένες στο τετράγωνο. Οι συντεταγμένες των κέντρων μάζας n σημείων δίδονται από την σχέση :

$$x_c = \sum_{i=1}^n \frac{x_i}{n} \quad , \quad y_c = \sum_{i=1}^n \frac{y_i}{n}$$

Η αλλαγή κλίμακας επιτυγχάνεται πολλαπλασιάζοντας κάθε σημείο $O_i (x_i, y_i)$ με ένα

ορθογώνιο πίνακα που έχει την μορφή $M = \begin{bmatrix} \kappa & 0 \\ 0 & \kappa \end{bmatrix}$.

όπου κ είναι ο αριθμός που δηλώνει το ποσοστό μεταβολής μεγέθους του περιγράμματος της βλάβης.

ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΣ ΒΛΑΒΗΣ ΚΑΙ ΜΕΓΙΣΤΗ ΔΙΑΜΕΤΡΟΣ

Από την στιγμή που κάθε σημείο του περιγράμματος της βλάβης έχει ορισθεί και έχει γίνει η κλιμάκωση πέρα από τα μεγέθη που αναφέραμε δηλαδή την επιφάνεια και την μέγιστη διάμετρο είναι εύκολο να προσδιοριστεί και η περίμετρος της βλάβης (εικόνα 7).

Η απόσταση μεταξύ δύο σημείων O_1 και O_2 του περιγράμματος προσδιορίζεται όπως έχει ήδη αναφερθεί ως

$$d_i = \sqrt{(x_1 - x_2)^2 + (y_1 - y_2)^2}$$

Η περίμετρος προσδιορίζεται λοιπόν ως το άθροισμα

$$\text{Περίμετρος} = \sum_{i=1}^v \sqrt{(x_i - x_{i+1})^2 + (y_i - y_{i+1})^2}$$

Η μέγιστη διάμετρος προσδιορίζεται μαθηματικά μετά τον υπολογισμό όλων των αποστάσεων μεταξύ των σημείων του περιγράμματος της βλάβης και επιλογή της μέγιστης απόστασης μεταξύ δύο σημείων του περιγράμματος μετά από σύγκριση μεταξύ τους.

Η ανωμαλία του ορίου εκφράζεται με το **δείκτη ισοδύναμου κύκλου**, ο οποίος ορίζεται ως ο λόγος της περιμέτρου της βλάβης ως προς την περίμετρο κύκλου ίσης επιφάνειας με αυτήν.

Έχοντας μετρήσει την επιφάνεια S της βλάβης την αντιστοιχούμε σε ίσης επιφάνειας κύκλο, ο οποίος θα έχει ακτίνα R σύμφωνα με την σχέση $S = \pi \cdot R^2$ επομένως η

ακτίνα του κύκλου προσδιορίζεται ως $R = \sqrt{\frac{S}{\pi}}$ και επιπροβάλλεται στη βλάβη με

κέντρο το κέντρο μάζας αυτής. (εικόνα 8)

Διαιρώντας λοιπόν την περίμετρο Π της βλάβης, προς το μήκος περιφέρειας του ισοδύναμου κύκλου ($2\pi R$) έχουμε το δείκτη του ισοδύναμου κύκλου. Έτσι,

$$\Delta.I.K. = \frac{\Pi}{2\pi R} = \frac{\sum_{i=1}^{\nu} \sqrt{(x_i - x_{i+1})^2 + (y_i - y_{i+1})^2}}{2\pi \sqrt{\frac{S}{\pi}}}$$

όπου x_i, y_i είναι συντεταγμένες των σημείων O_i , S είναι το προϊόν της αριθμητικής ολοκλήρωσης σημείων O_i που συνιστούν το περίγραμμα της βλάβης, S η επιφάνεια της βλάβης και $\pi = 3,14$.

Ο δείκτης αυτός θα είναι πολύ μεγαλύτερος της μονάδας όσο η περιφέρεια της βλάβης είναι πιο ανώμαλη και όσο πιο *ανισότροπα* αναπτύσσεται η βλάβη όπως στην περίπτωση γραμμοειδών βλαβών. Με αυτό λοιπόν τον τρόπο εκφράζεται η ανωμαλία του ορίου.

Άλλος τρόπος έκφρασης της ανωμαλίας του ορίου είναι η απόκλιση (standard deviation) της **μέσης ακτίνας της βλάβης** με κέντρο το γεωμετρικό μέσο της. Όσο μεγαλύτερη η **απόκλιση** τόσο πιο ανώμαλα είναι τα όρια.

ΜΕΤΡΗΣΗ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΣ ΜΕ ΑΡΙΘΜΗΤΙΚΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ Ή ΜΕΤΡΗΣΗ PIXELS

Η επιφάνεια της βλάβης μετράται με δύο διαφορετικές τεχνικές. Η μία χρησιμοποιεί τα σημεία που συνιστούν το περίγραμμα της βλάβης το οποίο οριοθετείται είτε με το χέρι είτε αυτόματα χρησιμοποιώντας ειδικά φίλτρα και ολοκληρώνει την επιφάνεια

που περικλείεται, ενώ η άλλη, αθροίζει όλα τα Pixels που συνιστούν την επιλεγμένη περιοχή και κατόπιν πολλαπλασιάζει το αποτέλεσμα με την κλίμακα.

Η πρώτη μέθοδος εκφράζεται με την μορφή αριθμητικού ολοκληρώματος

$$\int_a^b f(x) dx \quad (1) \text{ (και εικόνα 5)}$$

Στην περίπτωση μας η συνάρτηση $f(x)$ εκφράζεται με την μορφή αριθμητικών δεδομένων. Ο κανόνας του τραπεζίου (trapezoid) αποτελεί την βάση υπολογισμού του εμβαδού της βλάβης χρησιμοποιώντας το περίγραμμα της και έτσι το

ολοκλήρωμα (1) λαμβάνει τη μορφή :

$$\sum_{i=1}^v \frac{(y_i + y_{i+1})}{2} * (x_{i+1} - x_i) \quad (2)$$

Οι δύο μέθοδοι βρίσκονται πολύ κοντά στον υπολογισμό της επιφάνειας αλλά η μέθοδος μέτρησης των Pixels είναι ελαφρά πιο ακριβής.

ΧΡΩΜΑ (COLOR)

Η επεξεργασία της βλάβης όσον αφορά το χρώμα της γίνεται με τη μετατροπή της εικόνας σε γκριζα (εικόνα 9) στην κλίμακα των 256 διαβαθμίσεων, όπως έχει αναφερθεί σε προηγούμενο κεφαλαίο. Κάθε σημείο της βλάβης έχει μια φωτεινότητα (intensity) που κυμαίνεται μεταξύ του 0 και του 255. Κάθε σημείο της βλάβης αντιπροσωπεύεται με ένα εικονοσημείο (Pixel). Η μέση τιμή φωτεινότητας αποτελεί μια εκτίμηση του πόσο ανοιχτόχρωμη ή πόσο σκούρα (μαύρη) είναι μια βλάβη.

Αν n pixels απαρτίζουν μια βλάβη και c_i είναι η χρωματική αξία καθενός i pixel της βλάβης τότε η μέση τιμή της φωτεινότητας της εν λόγω βλάβης δίδεται από την

σχέση:
$$\sum_{i=1}^n \frac{c_i}{n} = \tilde{c}$$

όπου \tilde{c} είναι η μέση τιμή της φωτεινότητας (ή του χρώματος) της βλάβης. Η τυπική απόκλιση SD προσδιορίζεται από την σχέση:

$$S.D. = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (c_i - \tilde{c})^2}{n}}$$

Όσο μεγαλύτερη είναι η απόκλιση (standard deviation) τόσο μεγαλύτερη είναι η ποικιλοχρωμία που εμφανίζει η βλάβη .

Επίσης, πολύτιμο σε πληροφορίες είναι το ιστόγραμμα της βλάβης (εικόνα 10) δηλαδή η γραφική παράσταση της φωτεινότητας όλων των Pixels. Συνήθως οι καλοήθεις μελαγχρωματικές βλάβες έχουν κανονική κατανομή χρώματος όπως κανονική κατανομή χρώματος εμφανίζει και το υγιές δέρμα, μετατοπισμένη στην φωτεινότερη ζώνη και έχοντας μικρή διασπορά. Θα μπορούσε λοιπόν κανείς να μιλήσει με ασφάλεια για πρόβλεψη στην συμπεριφορά των μελαγχρωματικών βλαβών με βάση τη μέση τιμή της φωτεινότητας και τη SD αυτής. Γίνεται προφανές ότι μια βλάβη με μικρή διασπορά και κανονική κατανομή χρώματος (Gauss) είναι πιθανόν να είναι καλοήθης, ενώ αντίθετα μεγάλη διασπορά και μη κανονική κατανομή φωτεινότητας μπορεί να υποδηλώνει κακοήθεια (εικόνες 10, 11 και 12). Πριν καταλήξει κάποιος σε συμπέρασμα θα πρέπει πρώτα να επεξεργαστεί πολλές βλάβες και να αναλύσει εν συνεχεία τα δεδομένα για την εξαγωγή στατιστικά σημαντικών συμπερασμάτων.

Εκτός από το ιστόγραμμα της βλάβης στην κλίμακα του γκρι είναι δυνατό να προσδιοριστούν και να αποτυπωθούν σε ιστογράμματα οι αντίστοιχες φωτεινότητες των εικονοσημείων της βλάβης στον τρισδιάστατο χρωματικό χώρο, τα τρία δηλαδή χρώματα, κόκκινο, πράσινο και μπλε, όπως έχει εξηγηθεί σε προηγούμενο κεφαλαίο. Από όσα έχουν ήδη αναφερθεί, τα ιστογράμματα αυτά είναι συμπληρωματικά του ιστογράμματος του γκριζου. Από την απεικόνιση τους είναι δυνατό να προσδιοριστούν περιοχές όπου κυριαρχούν οι μπλε ή οι κόκκινες αποχρώσεις κάτι το οποίο είναι σημαντικό στη διάκριση καλοήθων από κακοήθεις μελανοκυτταρικές βλάβες (εικόνα 13).

Με τη λειτουργία της άθροισης εικονοσημείων επιλεγμένης φωτεινότητας ή εύρους φωτεινοτήτων και με χρήση ψευδοχρωμάτων είναι δυνατό να δημιουργηθούν δυσδιάστατες γεωγραφικές εικόνες πάνω στην επιφάνεια της βλάβης με τρόπο τέτοιο που περιοχές με συγκεκριμένη φωτεινότητα να απεικονίζονται με το ίδιο χρώμα (εικόνα 14).

ΥΦΗ ΧΡΩΜΑΤΟΣ

Πέρα από τα το χρώμα καθαυτό, σημαντική πληροφορία προέρχεται και από την υφή του χρώματος (color texture). Με τον όρο υφή εννοούμε τη στο χώρο διακύμανση της φωτεινότητας μιας εικόνας στην κλίμακα του γκριζου (Tucherian & Janin, 1998). Μια άμεση συνέπεια αυτού είναι η διάκριση περιοχών της εικόνας με παρόμοια υφή και αυτό είναι εκείνο που μας επιτρέπει να διακρίνουμε πολλά καθημερινά αντικείμενα όπως για παράδειγμα ένα πορτοκάλι, ένα μπαλάκι του γκολφ ή ένα πλακόστρωτο. Αυτό καλείται κατάταξη της υφής (texture classification). Στόχος της κατάταξης της υφής είναι να δημιουργήσει στη συνέχεια ένα χάρτη όπου κάθε

κομμάτι της προσλαμβανόμενης εικόνας αναγνωρίζεται ως η υφή που αντιστοιχεί σε αυτό. Επιπλέον είναι δυνατό να οριστούν τα όρια μεταξύ των διαφόρων υφών μιας εικόνας και αυτό ονομάζεται κατάτμηση της υφής (texture segmentation). Κάτι τέτοιο μπορεί να είναι δυνατό ακόμα κι αν δεν μπορούμε να ορίσουμε ή να κατατάξουμε την υφή με ακρίβεια. Ένα επόμενο βήμα στην ανάλυση της υφής είναι η σύνθεση των υφών που χρησιμοποιείται σε εφαρμογές συμπίεσης μιας εικόνας, κυρίως σε γραφικά υπολογιστών, όπου ο στόχος είναι να αποδοθούν κατά το δυνατό οπτικά ρεαλιστικές απόψεις ενός αντικειμένου, περιβάλλοντος ή του κόσμου σε συνθετικές εικόνες .

Εκεί ακριβώς είναι και η πρόκληση. Η δημιουργία ενός μηχανικού (υπολογιστικού) συστήματος όρασης που θα αναγνωρίζει αλλά και θα μπορεί να χειριστεί και να διαχειριστεί την υφή του αντικειμένου που μελετά.

Η fractal διάσταση (Fractal dimension) και η κενотоπιότητα (Lacunarity) αποτελούν χαρακτηριστικά της υφής ενός αντικειμένου. Οι παράμετροι αυτές προσδιορίζονται για τρισδιάστατα αντικείμενα και προσδιορίζουν την πολυπλοκότητα στην εμφάνιση τους.

Τρισδιάστατη ψευδοανύψωση (3D Pseudoelevation)

Η τρισδιάστατη ψευδοανύψωση μιας ψηφιακής εικόνας μπορεί να επιτευχθεί με τη χρησιμοποίηση της έντασης της φωτεινότητας στο γκρίζο ως το μέτρο της ανύψωσης, το οποίο αποτελεί τη z συνιστώσα στο καρτεσιανό σύστημα συντεταγμένων. Με τη διαδικασία αυτή μια δυσδιάστατη εικόνα $[I(x,y)]$ γίνεται τρισδιάστατη $[I(x,y,z)]$. Η ανύψωση γίνεται στην κλίμακα του γκρίζου με 256 διαβαθμίσεις (εικόνα 15).

Η εμφάνιση της επιφάνειας που προκύπτει είναι γεωγραφική και προσεγγίζει μια επιφάνεια Brown. Η επιφάνεια Brown είναι από μαθηματικής άποψης ένα μοντέλο

τυχαίου βηματισμού ή το όριο διαδικασιών (συναρτήσεων) που τυχαία μεταβάλλουν το σχήμα τοπικά. Οι περισσότερες φυσικές επιφάνειες εμφανίζονται ως χωρικά (spatial) ισότροπα (isotropic) fractals (εικόνα 16).

Μορφοκλασματική ή θρυμματική διάσταση ή Fractal dimension

Υπολογίσαμε τη Minkowski-Bouligand-Fractal Dimension τρισδιάστατων (3D) επιφανειών σύμφωνα με τον τροποποιημένο αλγόριθμο από τους Dubuc και συν. : για κάθε επιφάνεια $z = f(x, y)$ σε κάθε (x^i, y^i) η διακύμανση ε ορίζεται ως η διαφορά μεταξύ των ακραίων τιμών της συνάρτησης f στη γειτονιά του (x^i, y^i) , δηλαδή: $V\varepsilon(x^i, y^i) = \max f(x, y) - \min f(x, y)$. Ορίσαμε το όριο όλων των (x, y) πάνω στην επιφάνεια τέτοιο, ώστε $(x - x^i)^2 + (y - y^i)^2 \leq \varepsilon^2$. Η διακύμανση ε της συνάρτησης $Vf(\varepsilon)$ of f είναι το άθροισμα όλων των $V\varepsilon(x^i, y^i)$ κατά μήκος ολόκληρης της επιφάνειας. Η μέθοδος αυτή υπολογίζει τη fractal διάσταση ως **τρία μείον την κλίση της καμπύλης των ελαχίστων τετραγώνων που περιγράφει την εξίσωση $[\ln\varepsilon, \ln Vf(\varepsilon)]$** . Παίρνει τιμές μεταξύ 2 και 3. Αποτελεί εκτιμήτρια της ανωμαλίας στην κατανομή του χρώματος στην επιφάνεια της βλάβης όπως αυτή (την ανωμαλία) την αντιλαμβάνεται το ανθρώπινο μάτι.

Κενοτοπιότητα (Lacunarity)

Η Lacunarity είναι μια προσφάτως αναγνωρισμένη παράμετρος που, σε συνδυασμό με τη fractal διάσταση, μπορεί να ταξινομήσει με ακρίβεια διαφορετικές υφές. Πρώτος έκανε λόγο για τη Lacunarity ο Mandelbrot για να περιγράψει την (διαφορετική) εμφάνιση φράκταλ επιφανειών που είχαν την ίδια φράκταλ διάσταση.

Η Lacunarity προσφέρει ένα ποσοτικό μέτρο της κατανομής και του μεγέθους των «οπών» πάνω στην υφή μιας επιφάνειας. Για την μέτρηση της Lacunarity χρησιμοποιήσαμε τη μέθοδο του αιωρούμενου κουτιού (gliding box method) όπως προτάθηκε από τους Allain και Cloitre (1991) και περιγράφεται παρακάτω.

Ένα αιωρούμενο κουτί με πλευρά r ($r * r$) τοποθετείται πάνω σε ένα τετράγωνο πλέγμα πάνω από την εικόνα. Το κουτί μετακινείται πάνω στο πλέγμα και σε κάθε θέση που περνά (παράθυρο δειγματοληψίας, sample window) συλλέγει στοιχεία για την κενοδοπιότητα, Lacunarity, της εικόνας. Για κάθε μέγεθος κουτιού (δηλαδή για κάθε πλευρά r), η μάζα του κουτιού M καθορίζεται από το άθροισμα του συνόλου των ενεργών θέσεων για καθένα κουτί. Η συχνότητα της κατανομής $[n(M,r)]$ υπολογίζεται στη συνέχεια για κάθε δυνατή μάζα κουτιού (M) για το συγκεκριμένο κουτί με πλευρά (r). Κατόπιν υπολογίζεται συνάρτηση της πιθανότητας της κατανομής (probability of distribution function) $[Q(M,r)]$ με διαίρεση του $[n(M,r)]$ ως προς το σύνολο των κουτιών πλευράς r που «χώρεσαν» στην εικόνα. Το άθροισμα (sum) $M * Q(M,r)$ δίνει τη συνάρτηση της μέσης πιθανής κατανομής (mean probability distribution function). Το άθροισμα (sum) $M^2 * Q(M,r)$ δίνει τη διακύμανση της πιθανότητας κατανομής (variance probability distribution function).

Η κενοδοπιότητα (Lacunarity) Λ στην κλίμακα r επομένως ορίζεται ως ο λόγος:

$$\Lambda_{(r)} = \frac{\sum_M M^2 * Q(M,r)}{[\sum_M M * Q(M,r)]^2}$$

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ

Όλα τα στοιχεία από την επεξεργασία και μελέτη των μελαγχρωματικών βλαβών καταχωρήθηκαν σε ηλεκτρονικό αρχείο (MS Excel, 2000, Microsoft Corporation) και στη συνέχεια αναλύθηκαν στο εργαστήριο του Οικονομικού Πανεπιστημίου Αθηνών, τμήμα Στατιστικής με το λειτουργικό πρόγραμμα SAS, (Statisic Analysis System, έκδοση 8.1). Τα αποτελέσματα της Στατιστικής ανάλυσης χρησιμοποιήθηκαν για την δημιουργία ενός μαθηματικού μοντέλου πρόβλεψης της φύσης των μελαγχρωματικών βλαβών με βάση τις μετρούμενες παραμέτρους (γεωμετρικές, χρώματος και υφής). Παρακάτω θα αναφέρουμε τις στατιστικές μεθόδους που εφαρμόστηκαν για την επεξεργασία των δεδομένων.

Λογιστική παλινδρόμηση

Στο σημείο αυτό θα αναφερθεί η στατιστική τεχνική για τη μορφοποίηση ενός λογιστικού μοντέλου παλινδρόμησης. Η κατανόηση της τεχνικής αυτής είναι κύριας σημασίας στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της εργασίας αυτής (Field, 2000).

Εισαγωγή και υπόβαθρο

Οι πολυμεταβλητές μέθοδοι (multivariate methods) έχουν γίνει κοινός τόπος στις στατιστικές αναλύσεις που εμφανίζονται στην ιατρική βιβλιογραφία. Σε όλες τις πολυμεταβλητές μεθόδους εξετάζεται μια σχέση μεταξύ δύο ή περισσότερων προβλεπτικών-επεξηγηματικών (ανεξάρτητων, independent) μεταβλητών, και μιας μεταβλητής έκβασης-αποτελέσματος (εξαρτώμενη, response). Τυπικά, το μοντέλο

εκφράζει την προβλεφθείσα τιμή της εξαρτημένης μεταβλητής ως αποτίμηση των εξαγομένων. Κάθε εξαγόμενο διαμορφώνεται με τον πολλαπλασιασμό της αξίας της ανεξάρτητης μεταβλητής με το συντελεστή της. Οι συντελεστές υπολογίζονται από τα στοιχεία. Ένα πρότυπο παλινδρόμησης εξυπηρετεί δύο σκοπούς:(1) μπορεί να προβλέψει τη μεταβλητή έκβασης για νέες τιμές των προβλεπτικών μεταβλητών και (2) μπορεί να συνδράμει στην περιοχή μελέτης, επειδή ο συντελεστής κάθε προβλεπτικής μεταβλητής περιγράφει ρητά τη σχετική συμβολή αυτής της μεταβλητής στην εξαρτημένη μεταβλητή, ελέγχοντας αυτόματα για τις επιρροές των άλλων επεξηγηματικών μεταβλητών.

Λογιστικό μοντέλο παλινδρόμησης

Η λογιστική οπισθοδρόμηση (Logistic Regression, LR) είναι μια πολυμεταβλητή μέθοδος που επινοήθηκε για διχοτομικές εκβάσεις [Vollmer, 1996, Lemeshow, 1998, Glantz, 1990, Hosmer, 1989]. Είναι κατάλληλη για μοντέλα που περιλαμβάνουν κατάσταση ασθενειών (ασθενές/ υγιές) και λήψη απόφασης (ναι/ όχι) και επομένως χρησιμοποιείται ευρέως στις μελέτες των επιστήμων υγείας. Στη LR λαμβάνεται ο λογάριθμος των πιθανοτήτων μιας θετικής έκβασης (όπου "το θετικό" καθορίζεται με την κωδικοποίηση της μεταβλητής έκβασης, δηλαδή $Y = 1$), ένας απλός αλγεβρικός χειρισμός μετασχηματίζει αυτό το αποτέλεσμα στην πιθανότητα της έκβασης.

Στις πολυμεταβλητές μεθόδους, ο υπολογισμός των συντελεστών από τα αρχικά στοιχεία είναι σύνθετος. Ο υπολογισμός των συντελεστών για τα λογιστικά πρότυπα περιλαμβάνει εξισώσεις που δεν μπορούν να λυθούν ρητά αλλά μπορούν να λυθούν από μια επαναληπτική διαδικασία, ευρέως διαθέσιμη στα στατιστικά πακέτα λογισμικού.

Ικανοποιητικά γεγονότα ανά μεταβλητή

Αν και είναι σημαντικό το μοντέλο να περιλαμβάνει όλες τις σχετικές μεταβλητές, είναι επίσης σημαντικό η δημιουργία του μοντέλου να μην ξεκινά με περισσότερες μεταβλητές από ότι δικαιολογείται για το δεδομένο αριθμό παρατηρήσεων (Concato, 1993 & 1997, Harrell, 1985, Peduzzi, 1996). (Για ένα δεδομένο σύνολο στοιχείων, η εισαγωγή περισσότερων μεταβλητών θα δημιουργήσει γενικά ένα μοντέλο με καλύτερη προσαρμογή στα στοιχεία (κατάταξη). Με εισαγωγή ενός υπερβολικού αριθμού μεταβλητών, η ιδιαιτερότητα του συγκεκριμένου συνόλου στοιχείων επηρεάζει υπερβολικά τους συντελεστές στο μοντέλο, το οποίο λέγεται ότι έχει γίνει υπερ-προσαρμογή "overfit."). Για τη LR, μια χρήσιμη εμπειροτεχνική μέθοδος προέρχεται από πειράματα προσομοίωσης (Peduzzi, 1996) που προτείνουν ότι ο αριθμός του λιγότερο εμφανιζόμενου από τα δύο πιθανά αποτελέσματα ("γεγονότα") διαιρούμενος με τον αριθμό προβλεπτικών μεταβλητών πρέπει να είναι τουλάχιστον ίσος με 10, και κατά προτίμηση μεγαλύτερος. Όσο λιγότερα είναι τα γεγονότα ανά μεταβλητή, τόσο μεγαλύτερη είναι η ευκαιρία για τις εκτιμήσεις των συντελεστών παλινδρόμησης να είναι αναξιόπιστες, η δειγματική διασπορά των συντελεστών του μοντέλου και τα διαστήματα εμπιστοσύνης θα είναι επίσης λιγότερο ακριβή (Peduzzi, 1996). Η ισχύς του στατιστικού συμπεράσματος μπορεί επίσης να επηρεαστεί αρνητικά από το μικρό αριθμό γεγονότων ανά μεταβλητή.

Πολυσυγραμμικότητα Collinearity

Δύο προβλεπτικές μεταβλητές που συσχετίζονται (correlate) σημαντικά (η μία με την άλλη) παρουσιάζουν ένα πρόβλημα για οποιαδήποτε ανάλυση παλινδρόμησης

(Feinstein, 1996). Εάν δύο ιδιαίτερα συσχετισμένες μεταβλητές συμπεριλαμβάνονται στο μοντέλο, τότε οι κατ' εκτίμηση συνεισφορές τους (όπως μετρούνται από τους συντελεστές παλινδρόμησης) και εκείνες όλων των άλλων μεταβλητών, μπορεί να είναι ανακριβείς. Η διασπορά που σχετίζεται με αυτούς τους συντελεστές θα αυξηθεί, με μια επακόλουθη απώλεια στατιστικής σημαντικότητας. Το πρόβλημα ύπαρξης πολυσυγγραμμικότητας είναι απαραίτητο να διερευνάται σε κάθε πολυμεταβλητή ανάλυση παλινδρόμησης.

Μέτρα Προσαρμογής

Κάθε μοντέλο δεν είναι δυνατό να προσαρμοσθεί απόλυτα στο σύνολο των στοιχείων, για αυτό είναι απαραίτητη η χρήση κάποιων μέτρων προσαρμογής ως ένδειξη του πόσο καλά προσαρμόζεται. Η συνάρτηση πιθανοφάνειας (likelihood) είναι ένα μέτρο της ορθής ταξινόμησης των δεδομένων και έχει παρόμοια λειτουργία με το άθροισμα των τετράγωνων της γραμμικής παλινδρόμησης. Αποτελεί μια ένδειξη για το πόση πληροφορία μένει ανεξήγητη από το μοντέλο, αφού έχουν ταξινομηθεί τα δεδομένα. Γενικά μεγάλες τιμές της τιμής $-2 \text{ Log Likelihood}$ υποδηλώνουν ένα ασθενές μοντέλο.

Επικύρωση –Validation

Ακόμα κι αν οι συντελεστές έχουν υπολογιστεί ακολουθώντας τυπικές διαδικασίες, το προκύπτον μοντέλο μπορεί να μην είναι χρήσιμο στη εξαγωγή συμπερασμάτων για τον πληθυσμό από τον οποίο επιλέχτηκαν τα στοιχεία. Είναι επομένως επιθυμητό να επικυρωθεί το μοντέλο (Feinstein, 1996). Μια διαδικασία επικύρωσης είναι η

μέθοδος Jackknife. Είναι μια στατιστική τεχνική επικύρωσης (cross validation) που μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν είναι απαραίτητο να χρησιμοποιηθεί το αρχικό δείγμα της μελέτης για να επιβεβαιώσει τον κανόνα της πρόβλεψης- κατάταξης. Με τη μέθοδο αυτή που συχνά αναφέρεται και ως leave-one-out μέθοδος, μια περίπτωση απομονώνεται κάθε φορά από το αρχικό δείγμα, η διαδικασία επαναλαμβάνεται για κάθε ένα από τα υποσύνολα παρατήρησης, επαναπροσδιορίζεται ο κανόνας κατάταξης και αξιολογείται η ικανότητα ταξινόμησης του μοντέλου.

Στατιστική σημαντικότητα –Statistical Significance

Στατιστικοί έλεγχοι σημαντικότητας μπορούν να εφαρμοστούν στους συντελεστές κάθε μεταβλητής και σε ολόκληρο το μοντέλο (Glantz, 1990, Hosmer, 1989 και 1991, Kleinbaum, 1994, Miller, 1991). Για κάθε συντελεστή, η μηδενική υπόθεση, δηλαδή ότι ο συντελεστής είναι μηδέν, μπορεί να ελεγχθεί με χρησιμοποίηση, παραδείγματος χάριν, του ελέγχου Wald ή Likelihood ratio. Ένας έλεγχος Likelihood ratio μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για να συγκρίνει ένα πλήρες μοντέλο που περιέχει όλες τις επεξηγηματικές μεταβλητές με ένα μειωμένο πρότυπο με μερικούς συντελεστές καθορισμένους μηδέν.

Ειδικότητα και ευαισθησία

Η κλινική έρευνα ανιχνεύει τη στατιστική σχέση μεταξύ των αποτελεσμάτων ενός διαγνωστικού τεστ και της παρουσίας της υπό μελέτη ασθένειας. Όταν σημαντικές σχέσεις ανιχνευθούν ένας εύσχημος τρόπος παρουσίασής τους είναι μέσω του πίνακα

		ΑΣΘΕΝΕΙΑ	
		ΠΑΡΟΥΣΑ	ΑΠΟΥΣΑ
ΤΕΣΤ	ΘΕΤΙΚΟ	a	b
	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	c	d

Η ευαισθησία, η πιθανότητα θετικού τεστ επί ύπαρξης νόσου, είναι η αναλογία $a/(a+c)$ ενώ η ειδικότητα είναι η πιθανότητα αρνητικού τεστ επί απουσίας της νόσου, δηλαδή η αναλογία $d/(b+d)$. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι οι υπολογισμοί αυτοί εξαρτώνται από τη γνώση της αληθούς διαγνωστικής κατάταξης του κάθε ασθενούς (ή βλάβης) και στην περίπτωση της παρούσας εργασίας αυτή καθορίζεται από την ιστολογική εξέταση κάθε εξαιρεθείσας βλάβης. Θεωρητικά η ειδικότητα και η ευαισθησία ενός τεστ παραμένουν αμετάβλητα ακόμα και σε αλλαγές στην επίπτωση της νόσου.*

Στην πράξη, ο κλινικός έρχεται αντιμέτωπος με ένα θετικό τεστ και επιθυμεί να γνωρίζει ποια είναι η πιθανότητα να έχει τη νόσο ο ασθενής που έχει μπροστά του, έχοντας ήδη θετικό το τεστ. Αυτό αποτελεί τη θετική προγνωστική αξία του τεστ (positive prognostic value) και υπολογίζεται από την αναλογία $a/(a+b)$. Αντίστοιχα υπολογίζεται και η αρνητική προγνωστική αξία. Αυτές οι πιθανότητες επηρεάζονται από τον επιπολασμό της νόσου στο ελεγχόμενο δείγμα του πληθυσμού, επομένως ο κλινικός πρέπει να εναρμονίσει την ευαισθησία με τη θετική προγνωστική αξία του τεστ που έχει στα χέρια του.

Receiver Operating Characteristic (ROC) Curves

* για παράδειγμα αν διπλασιαστεί η επίπτωση της νόσου η ευαισθησία του τεστ θα είναι $2a/(2a+2c)$ το οποίο είναι τελικά $a/(a+c)$.

Οι ROC καμπύλες χρησιμοποιούνται όταν τα διαγνωστικά τεστ δίνουν συνεχή ή πολλαπλά διακριτά αποτελέσματα και απαιτείται η επιλογή ενός διαγνωστικού σημείου αποκοπής (Cut-off point) για να υπολογιστεί η ειδικότητα και η ευαισθησία του τεστ (Zweig & Campbell 1993). Πράγματι το να αναφέρει κανείς ένα μόνο ζεύγος ειδικότητας και ευαισθησίας για ένα τεστ είναι παρακινδυνευμένο και παραπλανητικό. Για οποιοδήποτε τεστ που οι κατανομές των αποτελεσμάτων σε δύο κατηγορίες ασθενών αλληλεπικαλύπτονται, θα υπάρχει μια εξισορρόπηση ευαισθησίας και ειδικότητας. Καθώς μεταβάλλεται η κατάταξη των ατόμων ως ασθενείς και υγιείς, οι τιμές ευαισθησίας και ειδικότητας κινούνται προς αντίθετη κατεύθυνση. Επομένως είναι όλο το φάσμα και όχι ένα μόνο ζεύγος τιμών ευαισθησίας και ειδικότητας που φανερώνουν την ακρίβεια ενός τεστ.

Τα ζεύγη τιμών ευαισθησίας και ειδικότητας που προκύπτουν για κάθε ουδό κατάταξης, είναι ποιο εύκολα αντιληπτά με τα διαγράμματα (ή καμπύλες) ROC. Οι καμπύλες αυτές απεικονίζουν το λόγο των αληθώς θετικών (ευαισθησία) ως προς το λόγο των ψευδώς θετικών (1-ειδικότητα) αποτελεσμάτων του τεστ με τη μορφή γραμμής, που ενώνει γειτονικά σημεία (εικόνα 4). Οι τιμές της ευαισθησίας κατανέμονται στον άξονα των ψ και οι τιμές 1-ειδικότητα στον άξονα των χ . Σημαντικό είναι ότι καθώς οι τιμές ευαισθησίας και ειδικότητας υπολογίζονται από τα αποτελέσματα του τεστ για τις δύο ομάδες του πληθυσμού, η καμπύλη που διαμορφώνεται είναι ανεξάρτητη του επιπολασμού της νόσου στον πληθυσμό (Zweig & Campbell, 1993). Το τεστ που κάνει τη βέλτιστη διάκριση μεταξύ των δύο ομάδων του πληθυσμού, ιδανικά θα έχει μηδενικά ψευδώς θετικά και μηδενικά ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Η γραφική παράσταση επομένως που το περιγράφει θα αρχίζει από την αρχή των αξόνων και πορεύεται κοντά στον άξονα των ψ μέχρι την

τιμή ευαισθησίας «1», ενώ παίρνει τιμές στον άξονα των χ πολύ κοντά στο «0», δηλαδή καταλαμβάνει την άνω αριστερή γωνία του γραφήματος (εικόνα 5). Στην άλλη ακραία περίπτωση, το τεστ που δεν επιτυγχάνει διάκριση, έχει πανομοιότυπη κατανομή στις δύο ομάδες του πληθυσμού, για όλα τους ουδούς ευαισθησίας. επομένως περιγράφεται από μια ευθεία γραμμή ($\chi=\psi$).

Επιπλέον, αν υπάρχουν περισσότερα από ένα τεστ διαθέσιμα για το ίδιο διαγνωστικό πρόβλημα, τότε είναι δυνατό να διαμορφωθούν οι καμπύλες ROC και των δύο τεστ στο ίδιο γράφημα έτσι ώστε να είναι δυνατή η άμεση σύγκριση αυτών. Κάτι τέτοιο κάνει δυνατή την άμεση αποτίμηση των τεστ με τη οπτική σύγκριση των δύο καμπύλων. Μια καμπύλη που βρίσκεται υψηλότερα και αριστερότερα, στο ίδιο γράφημα, μιας άλλης, υποδηλώνει μεγαλύτερη παρατηρούμενη ακρίβεια του τεστ που αντιπροσωπεύει.

Ο πιο κοινός τρόπος έκφρασης της απόδοσης ενός διαγνωστικού τεστ είναι με τον καθορισμό της επιφάνειας κάτω από τη ROC καμπύλη. Το αποτέλεσμα ερμηνεύεται ως η πιθανότητα ένα άτομο από τον πληθυσμό με τη νόσο να έχει τιμή του τεστ υψηλότερη από ένα άτομο από τον υγιή πληθυσμό (Campbell & Machin, 1999). Οι τιμές κυμαίνονται από 1 (περίπτωση του τέλει τεστ) μέχρι 0,5 (περίπτωση τεστ που δεν επιτυγχάνει διάκριση).

Η οπτική αποτίμηση και σύγκριση των ROC καμπύλων και η μέτρηση της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη είναι εξαιρετικά σημαντικά στη λογιστική παλινδρόμηση, ως μέσο σύγκρισης της βελτίωσης του μοντέλου με τη διαδοχική ένταξη ή απαλοιφή προγνωστικών παραμέτρων ή μεταβλητών σε αυτό. Επιπλέον η ROC καμπύλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να περιγράψει τη συμπεριφορά του λογιστικού μοντέλου και να επικουρήσει στον καθορισμό του ουδού εκείνου στον οποίο θα ταξινομηθούν οι δύο ομάδες του πληθυσμού.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Πληθυσμός μελέτης της διατριβής

Η παρούσα διατριβή άντλησε το υλικό της (ασθενείς και φωτογραφίες από τις μελαγχρωματικές βλάβες τους) από το ειδικό ιατρείο μελέτης Σπίλων, Μελανωμάτων και Προμελανωματικών βλαβών που λειτουργεί από το Μάιο του 1998 στο Πανεπιστήμιο Κρήτης. Η συλλογή του υλικού διήρκεσε περίπου τρία έτη, από το Μάιο 1998 μέχρι το Δεκέμβριο 2001.

Στο χρονικό διάστημα αυτό εξετάστηκαν στο ιατρείο και έχουν καταγράψει στη μελέτη αυτή 476 ασθενείς, (165 άνδρες και 311 γυναίκες) όλων των ηλικιακών ομάδων (Πίνακας 6). Στις μικρές ηλικίες οι περισσότεροι ήταν μαθητές, που έρχονταν στο ιατρείο με τους νεαρούς ως μέσης ηλικίας γονείς τους, με μέσο προς ανώτερο επίπεδο εκπαίδευσης (Πίνακας 7). Το 80% των προσερχόμενων είχαν επισκεφθεί τον οικογενειακό τους ιατρό ή κάποιο δερματολόγο και είχαν παραπεμφθεί στο ιατρείο μελαγχρωματικών βλαβών, σπίλων και μελανωμάτων. Όπως ήταν αναμενόμενο οι περισσότεροι ανέφεραν αυξημένη ηλιοέκθεση κατά τη διάρκεια των διακοπών και ασχολίες ελεύθερου χρόνου, ενώ επαγγελματική ηλιοέκθεση αναφέρθηκε από το 17% των προσερχόμενων (Πίνακας 8). Το ποσοστό ίσως φανεί μικρό δεδομένου του χώρου της μελέτης αλλά και των ασχολιών των κατοίκων της Κρήτης που είναι κατά κύριο λόγο γεωργοί, κτηνοτρόφοι και αλιείς. Παρόλα αυτά ας αναφερθεί και πάλι ότι οι προσερχόμενοι στο ιατρείο ασθενείς είχαν ήδη περάσει τον ηθμό τουλάχιστο ενός πρώτου «ειδικού», συνεπώς είναι πολύ πιθανό τα χρονίως ηλιοεκτεθειμένα άτομα, τα οποία συνήθως εκδηλώνουν καρκινώματα και συχνότερα στο δέρμα του προσώπου,

να έχουν οδηγηθεί στα αντίστοιχα χειρουργικά και ιατρικά πλαστικής χειρουργικής για αντιμετώπιση.

Μόνο 19% των εξετασθέντων και καταγεγραμμένων ασθενών ανέφεραν γνωστό προϋπάρχον πρόβλημα υγείας, με συχνότερο τις νόσους του θυρεοειδούς. Εβδομήντα οκτώ τοις εκατό (78%) των ασθενών είχαν τουλάχιστο ένα δερματικό νόσημα, συχνότερα δε ακμή και σμηγματορροϊκή δερματίτιδα. Πέντε ασθενείς ανέφεραν υποκείμενη νεοπλασία (σάρκωμα, καρκίνο πνεύμονα, προστάτη, μαστού και όγκο μεσοθωρακίου), ενώ ένας παραπέμφθηκε για διερεύνηση της πιθανούς πρωτοπαθούς εστίας μεταστατικού μελανώματος, από την Παθολογική Κλινική. Ένας ασθενής είχε ήδη από διετίας υποβληθεί σε εκτομή μελανώματος κορμού και προσήλθε για την παρακολούθηση και εκτομή υπόπτου σπίλου.

Χαρακτηριστικά των μελανοκυτταρικών βλαβών που καταγράφηκαν

Οι περισσότερες βλάβες που καταχωρήθηκαν ήταν μονήρεις (χωρίς να καταχωρούνται αραιοί, μικροί σε μέγεθος, μικτοί σπίλοι που τυχόν παρατηρούνταν). Στο 14% των ασθενών υπήρχαν σπίλοι πολλαπλοί, συρρέοντες και με διάμετρο >5mm. Εξήντα εννέα τοις εκατό (69%) των βλαβών αναφέρθηκαν ως επίκτητες και 87% είχαν διάμετρο >5mm. Η εντόπιση των καταχωρημένων βλαβών παρουσιάζεται στον πίνακα 9.

Μια στις πέντε μελανοκυτταρικές βλάβες (20%) είχε κλινική εικόνα ασυμμετρίας στην ανάπτυξη της (πίνακας 10) και 79% είχαν ανώμαλο, δαντελωτό ή ασαφές περίγραμμα (πίνακας 11).

Μόνο 15% των βλαβών ήταν ανοιχτόχρωμες. Περισσότερες από τις μισές ήταν σκούρες ως πολύ σκούρες (πίνακας 12). Δύο στις τρεις βλάβες είχαν ανομοιογενή

κατανομή της χρωστικής στην επιφάνεια τους (πίνακας 13). Η έπαρση των βλαβών από την επιφάνεια του δέρματος και η διατήρηση ή μη της φυσικής γράμμωσης του δέρματος στην επιφάνεια των βλαβών απεικονίζεται στον πίνακα 14. Τέσσερα τοις εκατό (4%) των βλαβών παρουσίαζαν κάποια μορφή εξέγκωσης στην επιφάνεια τους. Όσον αφορά στην οικογενή εμφάνιση των σπίλων, 79% των ασθενών αρνήθηκαν την ύπαρξη αντίστοιχης βλάβης με τη δική τους, στο σώμα συγγενών τους (πρώτου και δεύτερου βαθμού). Τρεις μόνο ασθενείς ανέφεραν την ύπαρξη μελανώματος σε συγγενή πρώτου ή δεύτερου βαθμού.

Το πρόγραμμα Nevus που αναπτύχθηκε

Για τους σκοπούς της μελέτης της παρούσας διατριβής αναπτύχθηκε ένα λειτουργικό πρόγραμμα (software) το οποίο δίνει τη δυνατότητα μελέτης των μελαγχρωματικών βλαβών ως προς παραμέτρους γεωμετρικές, χρώματος και υφής χρώματος. Χρησιμοποιήθηκαν ως βάση αλγόριθμοι γεωμετρικές από το πρόγραμμα NIH- image που διατίθεται δωρεάν από το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας (NHI) των ΗΠΑ αλλά και αλγόριθμοι χρωματικής επεξεργασίας εικόνας από κοινά εμπορικά προγράμματα όπως το Adobe Photoshop (Adobe, Version 7,1). Ειδικά σε ότι αφορά τις παραμέτρους της υφής του χρώματος, χρησιμοποιήθηκαν ειδικοί αλγόριθμοι (Allain & Cloitre, 1991, Mandelbrot, 1984 και 1994, Dubuc, 1989, Dong, 2000) από τα αντίστοιχα άρθρα και συγγράμματα.

Όλοι οι αλγόριθμοι γράφτηκαν από την αρχή σε γλώσσα προγραμματισμού Visual Basic (Microsoft Corporation, 1999) και σε μεταγενέστερο στάδιο εξέλιξης του προγράμματος ξαναγράφηκαν σε γλώσσα προγραμματισμού Visual C (Microsoft Corporation, 2000), δημιουργώντας έτσι ένα λειτουργικό πρόγραμμα φιλικό στο

χρήστη αφού τρέχει στο γνώριμο περιβάλλον των Microsoft Windows, γρήγορο και με δυνατότητα παραγωγής γραφικών. Όλες οι ρουτίνες της ανάλυσης μιας μελαγχρωματικής βλάβης έχουν ενσωματωθεί σε τέσσερα πλήκτρα, πράγμα που συμβάλλει στη «φιλικότητα» του συστήματος. Για τη δημιουργία κάρτας με τα αποτελέσματα της ανάλυσης μιας μελαγχρωματικής βλάβης έχει χρησιμοποιηθεί η λειτουργία της Microsoft Access (Microsoft Corporation) με τη δυνατότητα εξόδου (output) των δεδομένων σε φύλλο εργασίας της Access ή του Excel .

Το πρόγραμμα μπορεί να λειτουργήσει σε Ηλεκτρονικό Υπολογιστή (γραφείου ή φορητό) με βασικές δυνατότητες και σαν είσοδο χρησιμοποιεί ψηφιακές ή ψηφιοποιημένες φωτογραφίες από μελαγχρωματικές βλάβες.

Τι υπολογίζει το πρόγραμμα Nevus:

(πίνακας 15)

1) Γεωμετρικές παράμετροι

- ✓ Outline όριο της βλάβης (με δυνατότητα προσδιορισμού με το χέρι αλλά και αυτόματη αναγνώριση).
- ✓ Area εμβαδόν της βλάβης (υπολογίζεται σύμφωνα με τον κανόνα του τραπεζίου, αλλά και με την ολοκλήρωση (integral) των pixels της βλάβης).
- ✓ Maximum diameter μέγιστη διάμετρος (η μεγαλύτερη απόσταση δύο μη διαδοχικών σημείων στο περίγραμμα της βλάβης).
- ✓ Median radius (Rm) (μέση ακτίνα).
- ✓ SD of median radius τυπική απόκλιση της μέσης ακτίνας (εύρος τιμών που παίρνει η μέση ακτίνα .Μεγάλο εύρος = η βλάβη δεν είναι κυκλική).
- ✓ CV of median radius (συντελεστής μεταβλητότητας της μέσης ακτίνας).
- ✓ Perimeter (περίμετρος της βλάβης).
- ✓ Mid-point (centroid) (γεωμετρικό μέσο σημείο ή κέντρο μάζας).
- ✓ Colour mid-point (χρωματικό μέσο σημείο. Αποτελεί το κέντρο «βάρους» για τη φωτεινότητα στο γκριζό).

- ✓ Colour-mid-point / Mid-point distance (delta) ή eccentricity (δείκτης της απόστασης γεωμετρικού – χρωματικού μέσου σημείου. Αποτελεί εκτιμήτρια ανισότροπης ανάπτυξης και ανώμαλου χρωματισμού της βλάβης).
- ✓ Delta to median radius ratio (απόσταση του χρωματικού-γεωμετρικού μέσου εκφρασμένη ως προς τη μέση ακτίνα).
- ✓ Circularity (Equivalent Circle Index) (λόγος της περιμέτρου της βλάβης ως προς την περίμετρο του κύκλου με το ίδιο κέντρο μάζας και ίδια επιφάνεια με την υπό εξέταση βλάβη. Αποτελεί δείκτη ανωμαλίας ορίου. (ανώμαλο όριο= μεγάλη περίμετρος της βλάβης ... δείκτης >1).
- ✓ Asymmetry (αντικειμενική εκτίμηση της ασυμμετρίας της βλάβης με περιστροφή της κατά 1° για 180° και επιπροβολή της πάνω στην αρχική. Ενδεχομένως να καταρρίπτεται ο όρος ασυμμετρία και προτείνεται ο όρος ανισοτροπία).
- ✓ Automatic border selection [αυτόματη ανίχνευση του ορίου της βλάβης με χρήση διαφόρων φίλτρων- αλγορίθμων που αφαιρούν τις εντάσεις χρώματος του πέριξ υγιούς δέρματος (φόντο ή background)].

2) Χρώμα και υφή

- ✓ Mean Grey: ένταση (intensity) της μέσης τιμής γκριζου (σε κλίμακα 0-255).
- ✓ SD of Grey [τυπική απόκλιση των τιμών της έντασης στο γκριζο (μεγάλο SD, μεγάλο εύρος τιμών= περισσότερη ποικιλοχρωμία στη βλάβη)].
- ✓ CV of Grey (συντελεστής μεταβλητότητας της έντασης του γκριζου).
- ✓ Histogram of Grey [ιστόγραμμα κατανομής της έντασης στην κλίμακα του γκριζου (κλίμακα 0-255). Η επιφάνεια του ιστογράμματος δίδει αν ολοκληρωθεί το σύνολο των pixels(άρα και την επιφάνεια) της βλάβης].
- ✓ Mean Red ένταση intensity της μέσης τιμής κόκκινου
- ✓ SD of Red
- ✓ CV of Red
- ✓ Histogram of Red ιστόγραμμα κατανομής της έντασης στην κλίμακα του κόκκινου (κλίμακα 0-255).
- ✓ Mean Green
- ✓ SD of Green
- ✓ CV of Green

- ✓ Histogram of Green *ιστόγραμμα κατανομής της έντασης στην κλίμακα του πράσινου(κλίμακα 0-255).*
- ✓ Mean Blue
- ✓ SD of Blue
- ✓ CV of Blue
- ✓ Histogram of Blue *ιστόγραμμα κατανομής της έντασης στην κλίμακα του μπλε (κλίμακα 0-255).*
- ✓ Super impression of Gaussian curve *(εκτίμηση της κανονικότητας της κατανομής της έντασης στο γκριζο με επιπροβολή της καμπύλης κανονικής κατανομής Gauss στο ιστόγραμμα του γκριζου).*
- ✓ Sharpness of border *(προσδιορισμός της φωτεινότητας του γκριζου στα όρια βλάβης- υγιούς δέρματος και σε επιφάνεια που αντιστοιχεί στο 10% της επιφάνειας της βλάβης).*
- ✓ Minimal-maximal values of R, G, B and Grey ή εύρος χρώματος *(μέγιστες και ελάχιστες, αντίστοιχα τιμές που παίρνει η φωτεινότητα στα 4 χρώματα).*
- ✓ Integral of pixels *(επιθυμητής φωτεινότητας) (ολοκλήρωση/ άθροιση όλων των pixels με ορισμένη ένταση στην κλίμακα του γκριζου μέσα στη βλάβη. Με τον τρόπο αυτό είναι δυνατή η οπτική εκτίμηση της θέσης συγκεκριμένων τιμών φωτεινότητας μέσα στη βλάβη. Υπολογίζεται το ποσοστό της επιφάνειας της βλάβης που καταλαμβάνουν, αλλά και η απόλυτη τιμή της επιφάνειας αυτής).*
- ✓ Estimation of lesion area *(υπολογίζεται η επιφάνεια όλης της βλάβης αθροίζοντας όλα τα pixels αυτής).*
- ✓ 2-D, 3-color pseudo-color of lesion *[εκτίμηση της κατανομής του χρώματος μέσα στη βλάβη. Το ιστόγραμμα κατανομής της έντασης του γκριζου χρώματος χωρίζεται σε 3 ίσα μέρη και για το καθένα μέρος (εύρος έντασης) επιλέγεται ένα ψευδο-χρώμα (κόκκινο για μικρές (σκουρόχρωμα), μπλε για μέσες (μέσα) και πράσινο για μεγάλες τιμές έντασης (ανοιχτόχρωμα) pixels].*

3) Fractals

- ✓ Fractal dimension of Border (FD) *fractal διάσταση του ορίου της βλάβης. [Υπολογίζεται σε ένα τετράγωνο 250*250 pixels. Παίρνει τιμές ανάμεσα στο 1 και το 2. Αποτελεί έκφραση της οδόντωσης(ανωμαλίας) του ορίου].*

- ✓ Fractal dimension of Lesion (FDMB) (υπολογίζεται σύμφωνα με την εξίσωση των *Micowski-Boulingard* στην ψευδοανυψωμένη χρωματική επιφάνεια της βλάβης. Παίρνει τιμές μεταξύ 2 και 3. Αποτελεί εκτιμητήρια της ανωμαλίας στην κατανομή του χρώματος στην επιφάνεια της βλάβης όπως αυτή (την ανωμαλία) την αντιλαμβάνεται το ανθρώπινο μάτι. Ο «θόρυβος» και η σκέδαση του φωτός πάνω στη βλάβη επηρεάζει τη μέτρηση της *fractal* διάστασης της βλάβης).
- ✓ Lacunarity (Grey) Κενотоπιότητα (Εκφράζει το πλήθος και το μέγεθος των κενών χρώματος που υπάρχουν στη βλάβη στην κλίμακα του γκριζου).
- ✓ Weighted-Threshold Lacunarity (R, G, B) Κενотоπιότητα ζυγισμένη, (υπολογίζεται στο 75% του ιστογράμματος της βλάβης στη γκριζα εικόνα και για τα τέσσερα χρώματα).

4) Τρισδιάστατα γραφικά (3D Graphics)

- ✓ terrain of lesion (επιπροβολή «πλέγματος» πάνω στη βλάβη το οποίο λαμβάνει την μορφή της ανωμαλίας της χρωματικής επιφάνειας της βλάβης. Αποτελεί βοηθητικό μέσο οπτικής εκτίμησης της αδρότητας της χρωματικής επιφάνειας της βλάβης).
- ✓ Ψευδοανυψωμένη τρισδιάστατη ανύψωση με ψευδοχρώμα (Pseudoelevated pseudo-color) [εκτίμηση της κατανομής του χρώματος μέσα στη βλάβη με χρήση της τρίτης διάστασης. Σε κάθε τιμή της έντασης αντιστοιχίζεται ένα σχετικό «ύψος» (αντίστοιχο και αντίστροφο της τιμής της φωτεινότητας- έντασης) και μια χρωματική απόχρωση (ενός χρώματος ή ενός χρωματικού χάρτη) . Έτσι οι φωτεινές περιοχές (υγιές δέρμα) είναι επίπεδες ή χαμηλού ύψους, ενώ οι σκοτεινόχρωμες (βλάβη) ανυψώνονται πάνω από το επίπεδο του υγιούς δέρματος και περιοχές υποστροφής μέσα στη βλάβη απεικονίζονται σαν εμβυθύσεις ανάμεσα σ' αυτές. Με τον τρόπο αυτό δημιουργούνται οπτικά γεωλογικά τοπία με πεδιάδες (υγιές δέρμα), βουνά (βλάβες), κοιλάδες και χαράδρες (περιοχές υποστροφής και όρια της βλάβης με το υγιές δέρμα)].

Μορφοποίηση ενός προγνωστικού συστήματος μελανώματος.

Μόρφωση και ερμηνεία αυτού

Όλες οι απεικονισθείσες βλάβες μελετήθηκαν στις παραμέτρους γεωμετρίας, χρώματος και υφής με το πρόγραμμα Nevus που αναπτύχθηκε. Τα δεδομένα από τη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν για να δημιουργηθεί ένα μαθηματικό μοντέλο πρόβλεψης της φύσης της μελανοκυτταρικής βλάβης (καλοήθης ή κακοήθης).

Για τη δημιουργία του μοντέλου μελετήθηκαν εκατόν τριάντα δύο μελανοκυτταρικές βλάβες (23 από αυτές μελανώματα) από 127 άτομα. Όλες οι βλάβες εξαιρέθηκαν χειρουργικά και εξετάστηκαν ιστολογικά. Όλα τα στοιχεία από τη μελέτη τους στο πρόγραμμα Nevus καταχωρήθηκαν σε αρχείο Ηλεκτρονικού Υπολογιστή και αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας το στατιστικό σύστημα ανάλυσης SAS (έκδοση 8.1) για να ελεγχθεί η πιθανότητα να είναι δυνατή η διάκριση μεταξύ μελανώματος και άλλων μελαγχρωματικών βλαβών με βάση ιστολογικά δεδομένα και δεδομένα από την ανάλυση εικόνας.

Αρχικά στο σύνολο των δεδομένων εφαρμόστηκε Λογιστική Παλινδρόμηση (Logistic Regression). Η τεχνική αυτή και χωρίς να έχει γίνει οποιαδήποτε υπόθεση για την κατανομή των ανεξάρτητων μεταβλητών επιτρέπει την πρόβλεψη ξεχωριστών αποτελεσμάτων, όπως η συμμετοχή ή όχι σε μία ομάδα, για ένα σύνολο μεταβλητών που μπορεί να είναι συνεχείς, διακριτές ή διχοτόμες ή ένα μίγμα όλων αυτών. Στην παρούσα ανάλυση η εξαρτημένη μεταβλητή (response variable) είναι διχοτόμος και πιο συγκεκριμένα έχει τη μορφή (τιμή) μελάνωμα/ μη μελάνωμα.

Σε πρώτη φάση εφαρμόσαμε μια προκαταρκτική ανάλυση για να επιλέξουμε τις σημαντικές μεταβλητές που θα χρησιμοποιηθούν στη συνέχεια. Για να επιβεβαιώσουμε ποιες από τις μεταβλητές που φαίνονται στον πίνακα 15 είναι

σημαντικές για την πρόβλεψη της φύσης των βλαβών που μελετήθηκαν, εφαρμόστηκε Μονομεταβλητή Λογιστική Παλινδρόμηση (Univariate Logistic Regression) με τιμή στατιστικής πιθανότητας $p < 0,05$ για το Wald X -τετράγωνο τεστ. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 16. Οι ανεξάρτητες μεταβλητές χαρακτηρίστηκαν ως συσχετιζόμενες με το μελάνωμα αν η τιμή του p ήταν μικρότερη από 0,05. Οι 43 μεταβλητές ελαττώθηκαν επομένως σε 28 περιλαμβάνοντας τη Grey Scale Lacunarity, και τις δύο μεταβλητές από τις παραμέτρους διακριτότητας του ορίου, κάποιες μεταβλητές χρωματικών παραμέτρων και αρκετές μεταβλητές παραμέτρων γεωμετρίας.

Όλες αυτές οι μεταβλητές φαίνεται να έχουν κάποια συσχέτιση με την έκβαση, δηλαδή τη διάγνωση μελάνωμα/ μη μελάνωμα.

Ο στόχος της Λογιστικής Παλινδρόμησης είναι να προβλέπει σωστά την κατηγορία της έκβασης για κάθε μια περίπτωση ξεχωριστά χρησιμοποιώντας το πλέον λιτό (parsimonious) μοντέλο. Για να επιτευχθεί αυτός ο στόχος όλα τα μοντέλα που δημιουργήθηκαν από την ανάλυση κάθε μιας μεταβλητής και ήταν χρήσιμα στην πρόβλεψη της εξαρτημένης μεταβλητής εξετάστηκαν με το στατιστικό τεστ -2Log Likelihood . Το στατιστικό αυτό τεστ ελέγχει τη σημαντικότητα της Λογιστικής Παλινδρόμησης.

Με βάση αυτό επιλέχθηκαν οι μεταβλητές που προβλέπουν καλύτερα την έκβαση. Αυτές οι μεταβλητές είναι: Rm από τις γεωμετρικές παραμέτρους, η *Grey Scale Lacunarity* από τις fractal παραμέτρους για την χρωματική υφή των επιφανειών των βλαβών, *CV sharpness* από τις παραμέτρους σαφήνειας του ορίου της βλάβης και *Range Blue* από τις παραμέτρους χρώματος. Αυτές οι 4 μεταβλητές φαίνεται να συμβάλλουν καλύτερα στο προτεινόμενο μοντέλο πρόβλεψης της εξαρτημένης μεταβλητής (Πίνακας 16)

Επιπλέον ανιχνεύτηκε *πολυσυγραμμικότητα* (multicollinearity), ένα πρόβλημα που προκύπτει στην περίπτωση που οι ανεξάρτητες μεταβλητές είναι στενά συσχετιζόμενες μεταξύ τους. Πολλές από τις μεταβλητές είναι πιθανό να συσχετίζονται μεταξύ τους, όπως για παράδειγμα η επιφάνεια της βλάβης με τη μέγιστη διάμετρο. Η ύπαρξη στενών συσχετίσεων μεταξύ των μεταβλητών μπορεί να προκαλέσει αύξηση (inflation) των υπολογισμένων συντελεστών παλινδρόμησης (slope coefficients) και των τυπικών σφαλμάτων (standard error) και κατά συνέπεια να ελαττώσει τη στατιστική ισχύ που απαιτείται για να εκπληρωθεί ο σκοπός της μελέτης. Για το λόγο αυτό εφαρμόστηκε ανάλυση συσχέτισης (Correlation analysis) για να εκτιμηθεί ο βαθμός πολυσυγραμμικότητας μεταξύ των μεταβλητών που είχαν κάποια συσχέτιση με την εξαρτημένη μεταβλητή, ξεχωριστά για κάθε ομάδα παραμέτρων. Λόγω της υπόθεσης μη κανονικότητας για τις μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε το μη παραμετρικό τεστ *Rho Spearman* ανιχνεύοντας μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση, με $p < 0,05$.

Από τους πίνακες των συσχετίσεων (πίνακες 17, 18, 19, 20,) φαίνεται ότι όλες οι μεταβλητές από τις γεωμετρικές παραμέτρους συσχετίζονται με τη μέση ακτίνα (*Rm*). Από τις παραμέτρους του ορίου η *CV_{SD} Sharpness* έχει άμεση συσχέτιση με την άλλη παράμετρο σαφήνειας του ορίου. Μόνο από τις παραμέτρους του χρώματος φαίνεται ότι οι *Range Blue* και *Mean Red* δεν έχουν οποιαδήποτε συσχέτιση μεταξύ τους.

Με βάση την παραπάνω προκαταρκτική ανάλυση, οι μεταβλητές που θα αποτελέσουν το μοντέλο μας είναι οι εξής πέντε: *Rm*, *CV_{SD} Sharpness*, *Grey Scale Lacunarity*, *Range Blue* και *Mean Red*.

Εφαρμόσαμε το μοντέλο στο σύνολο των 132 βλαβών, έχοντας αναλογία περιπτώσεων προς μεταβλητές ίση με 26,4: 1, που ικανοποιεί και με το παραπάνω τις ελάχιστες απαιτήσεις της λογιστικής παλινδρόμησης (Hosmer, 1991). Με χρήση του

Wald Test η στατιστική σημαντικότητα για τις μεταβλητές *CV_{SD} Sharpness* και *Mean Red* (Πίνακας 21) ήταν υψηλότερη από το επίπεδο σημαντικότητας 0,05 επομένως υπάρχει η ένδειξη ότι ένα «ελαττωμένο» μοντέλο που δεν περιλαμβάνει τις δύο αυτές μεταβλητές μπορεί να είναι το ίδιο ακριβές, όσο και το μοντέλο με τις 5 μεταβλητές.

Ο έλεγχος με χρήση του πηλίκου πιθανοφάνειας (Likelihood ratio test) είναι ένα μέσο να ελεγχθούν και να συγκριθούν τα δύο φωλιασμένα μοντέλα (το ένα με τις 5 και το άλλο με τις 3 μεταβλητές). Η στατιστική G μετράει τη διάφορα των αποκλίσεων (deviances) των δύο μοντέλων (G=2,835) ακολουθεί κατανομή χ-τετράγωνο με δύο βαθμούς ελευθέριας και τιμή για το p=0,2432 (πίνακες 21 και 22). Η τιμή στατιστικής πιθανότητας υπερβαίνει κατά πολύ το καθορισμένο επίπεδο σημαντικότητας (p>>0,05), επομένως συμπεραίνουμε ότι το «ελαττωμένο» μοντέλο χωρίς τις *Mean Red* και *CV_{SD} Sharpness* μπορεί να θεωρηθεί το ίδιο ακριβές στην πρόβλεψη του μελανώματος όπως το αντίστοιχο μοντέλο που περιλαμβάνει αυτές τις δύο μεταβλητές.

Η προβλεπτική εξίσωση υπολογίστηκε με βάση τους ακόλουθους συντελεστές παλινδρόμησης.

$$\hat{p} = \frac{e^X}{1 + e^X}$$

όπου $X = -11,283 + 5,349*(Rm) + 5,491*(Lac. Grey) + 0,030*(Range Blue)$

(Πίνακας 22).

Η ερμηνεία της εξίσωσης για τις 3 μεταβλητές είναι σε κάθε περίπτωση :

Rm: αύξηση κατά 1 στη μέση ακτίνα , πολλαπλασιάζει την πιθανότητα η βλάβη να είναι μελάνωμα με τον παράγοντα 210,4 [exp. (5,349)].

GreyScaleLacunarity: αύξηση κατά 1 στην κενотоπιότητα πολλαπλασιάζει την πιθανότητα η βλάβη να είναι μελάνωμα με τον παράγοντα 242,5 [exp.(5,4910)].

Range Blue: αύξηση κατά 1 στο εύρος του μπλε χρώματος πολλαπλασιάζει την πιθανότητα η βλάβη να είναι μελάνωμα με τον παράγοντα 1,03 [exp.(0,030)].

Με την προϋπόθεση ότι κάθε φορά οι άλλες δύο μεταβλητές παραμένουν σταθερές.

Για το επιλεγμένο μοντέλο με τις 3 μεταβλητές δημιουργήθηκε ένας Πίνακας κατάταξης με όρια διακριτότητας να κυμαίνονται από 0,2 μέχρι 0,8. Η ευαισθησία (το μέτρο της ακρίβειας στη διάγνωση –πρόβλεψη του μελανώματος, ο λόγος αληθώς θετικών προς το σύνολο των θετικών) και η ειδικότητα (η ακρίβεια στη διάγνωση-πρόβλεψη μη-μελανώματος, ο λόγος των αληθώς αρνητικών προς το σύνολο των αρνητικών) υπολογίστηκαν για κάθε επίπεδο διακριτότητας (Πίνακας 23).

Καμπύλες Receiver Operating Characteristic δημιουργήθηκαν και για τα δύο μοντέλα (με τις 5 και τις 3 μεταβλητές). Οι καμπύλες αυτές περιγράφουν την τιμή των ψευδώς αρνητικών (δηλαδή :1- ειδικότητα) στον άξονα των χ ως προς την τιμή των αληθώς θετικών (δηλαδή, ευαισθησία) στον άξονα των ψ . Η επιφάνεια κάτω από τη ROC καμπύλη είναι το μέτρο της διακριτικής ικανότητας του μοντέλου. Όσο πιο κοντά βρίσκεται η ROC καμπύλη στην άνω-αριστερή γωνία του γραφήματος, τόσο πιο μεγάλη είναι η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη και τόσο πιο ακριβές είναι το μοντέλο.

Η επιφάνεια κάτω από τη ROC καμπύλη του μοντέλου με τις 5 μεταβλητές είναι 0,942, πολύ κοντά στην επιφάνεια κάτω από την καμπύλη του μοντέλου των 3 μεταβλητών που είναι 0,939 (εικόνα 18). Επομένως η χρήση του μοντέλου με τις 3 μεταβλητές δεν θυσιάζει σε διακριτική ικανότητα και οι 3 συμμεταβλητές θα

μπορούσαν να θεωρηθούν «άριστες» στο να διακρίνουν το μελάνωμα από μη-μελανωματικές βλάβες.

Κάθε σημείο της ROC καμπύλης αντιπροσωπεύει ένα σημείο αποκοπής (cut-off point). Χαμηλά σημεία αποκοπής τυπικά δίνουν περισσότερα ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Αντίστοιχα, υψηλά σημεία αποκοπής δίνουν περισσότερα ψευδώς αρνητικά, χαμηλή ευαισθησία και υψηλή ειδικότητα στην πρόβλεψη.

Η απόδοση ενός screening test εξαρτάται από τα σημεία αποκοπής που χρησιμοποιούνται για να οριστεί το θετικό αποτέλεσμα του τεστ. Η επιλογή ενός υψηλότερου σημείου αποκοπής αφήνει πολλές περιπτώσεις αδιερεύνητες (αδιάγνωστες) ενώ η επιλογή χαμηλότερου ταξινομεί καλοήθεις βλάβες ως κακοήθεις. Τελευταία δεν υπάρχουν ευρέως αποδεκτά ή ισχυρά επιβεβαιωμένα σημεία αποκοπής για να ορίζεται ως θετικό ή το αρνητικό ενός τεστ για τις μελανοκυτταρικές βλάβες. Η επιλογή του καταλληλότερου σημείου αποκοπής μπορεί να βασίζεται είτε σε ROC καμπύλη, είτε σε εξέταση του πίνακα κατάταξης. Οι ROC καμπύλες συναρτούν την ευαισθησία ως προς τα ψευδώς αρνητικά (1-ειδικότητα), για ένα εύρος τιμών σημείων αποκοπής. Γενικά το καλύτερο σημείο αποκοπής βρίσκεται κοντά ή πάνω στον «ώμο» της ROC καμπύλης. Στο σημείο αυτό μπορεί να επιτύχει κανείς σημαντικά κέρδη σε ευαισθησία με μικρούς συμβιβασμούς σε ειδικότητα. Στην περίπτωση μας επιλέχτηκε το σημείο αποκοπής 0.5 , το οποίο εξισορροπεί ειδικότητα και ευαισθησία και ελαχιστοποιεί τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα (πίνακας 23).

Για να επικυρώσουμε την ορθότητα του κανόνα της πρόβλεψης (prediction rule) χρησιμοποιήσαμε τη μέθοδο του σουγιά (Jackknife) και τα αποτελέσματα παρουσιάστηκαν ως λάθη στην κατάταξη, δηλαδή το τμήμα των περιπτώσεων εκείνων που ταξινομήθηκαν λανθασμένα.

Η μέθοδος Jackknife είναι μια στατιστική τεχνική επιβεβαίωσης (cross validation) που μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν είναι απαραίτητο να χρησιμοποιηθεί το αρχικό δείγμα της μελέτης για να επιβεβαιώσει τον κανόνα της πρόβλεψης- κατάταξης. Με τη μέθοδο αυτή που συχνά αναφέρεται και ως leave-one-out μέθοδος , μια περίπτωση κάθε φορά απομονώνεται από το αρχικό δείγμα, ο κανόνας της κατάταξης επαναπροσδιορίζεται και χρησιμοποιείται στη συνέχεια για να ταξινομήσει την απομονωθείσα βλάβη. Η προβλεφθείσα φύση της βλάβης συγκρίνεται με την αληθινή της. Η διαδικασία επαναλαμβάνεται για όλες τις βλάβες και καθορίζεται η συχνότητα με την οποία η απομονωθείσα βλάβη ταξινομείται λανθασμένα. Στη μελέτη μας των 132 βλαβών, μία βλάβη κάθε φορά αφαιρούνταν από το δείγμα και η διαδικασία επαναλαμβανόταν για όλες τις υπόλοιπες βλάβες.

Η ορθότητα της επιβεβαίωσης (cross validation) υπολογίστηκε όπως φαίνεται στον πίνακα 24.

$$(104+15) / 132 = 90,15\%$$

με βάση τις συχνότητες είναι πολύ κοντά στην ορθή πρόβλεψη του μοντέλου που είναι 89,4%. Το γεγονός ότι και τα δύο ποσοστά είναι κοντινά μεταξύ τους, υποδηλώνει ότι το μοντέλο είναι αρκετά ισχυρό και δεν επηρεάζεται έντονα από τα χαρακτηριστικά των δεδομένων που το δημιούργησαν.

Η ΥΦΗ ΤΟΥ ΧΡΩΜΑΤΟΣ

ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΦΥΣΗΣ ΜΙΑΣ ΜΕΛΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΜΕΣΩ ΦΡΑΚΤΑΛ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΚΑΙ Η ΑΞΙΑ ΤΗΣ ΤΡΙΣΔΙΑΣΤΑΤΗΣ ΨΕΥΔΟΑΝΥΨΩΣΗΣ.

Η τρισδιάστατη ψευδοανύψωση βελτιώνει την οπτική εκτίμηση των ανωμαλιών της κατανομής χρώματος με τη δημιουργία ανάγλυφων γεωγραφικών εικόνων. Οι μοναδικές γεωγραφικές εικόνες με το σχηματισμό φαραγγιών, κοιλάδων και κορυφογραμμών μπορεί να βοηθήσουν τον κλινικό στη διάγνωση. Η ανωμαλία στο ανάγλυφο μπορεί να υποκρύπτει ατυπία (Einstein, 1988). Παρά το γεγονός ότι τέτοιες εικόνες δεν είναι παθογνωμονικές κακοηθείας, η αντίληψη τους είναι πιθανό να καθοδηγήσει την απόφαση του κλινικού ως προς την εξαίρεση (ως προληπτικό ή/και θεραπευτικό μέτρο σε υποψία μελανώματος) ή την παρακολούθηση της βλάβης σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Μελετήσαμε 132 βλάβες εκ των οποίων 23 μελανώματα, ως προς παραμέτρους φράκταλ γεωμετρίας. Οι Fractal Dimension και η Lacunarity προσδιορίστηκαν με τους τρόπους που έχουν αναφερθεί παραπάνω. Τρισδιάστατη ψευδοανύψωση των βλαβών επιτεύχθηκε με τον τρόπο που εξηγήσαμε παραπάνω.

Σε όλες τις βλάβες η ψευδοανύψωση αποκάλυψε γεωγραφικές εικόνες. Απόκρημνες κορυφογραμμές, χαράδρες και υφάλους στις περιπτώσεις μελανώματος (εικόνες 19-23) και πιο ομαλά ήπια τοπία στις περιπτώσεις κοινών μελανοκυτταρικών σπύλων (εικόνες 24-26). Οι δυσπλαστικοί σπίλοι με την ποικιλοχρωμία τους, έδιναν μια ενδιάμεση, μη ομαλή γεωγραφική απεικόνιση (εικόνες 27-29).

Στον πίνακα 25 παρουσιάζονται οι μέσες τιμές και η τυπική απόκλιση των Fractal Dimension και Lacunarity των τριών ομάδων των βλαβών. Με βάση την Fractal

Dimension και μόνο, είναι εμφανώς δύσκολο να γίνει διάκριση μεταξύ μελανώματος και σπύλων (κοινοί και δυσπλαστικοί), αφού και στις δύο περιπτώσεις πρόκειται για αδρές χρωματικές επιφάνειες που έχουν παραπλήσιες τιμές στη Fractal Dimension.

Για να καθορίσουμε αν οι τιμές Fractal Dimension και Lacunarity πραγματικά διαφέρουν μεταξύ των τριών ομάδων χρησιμοποιήσαμε το Kruskal-Wallis test. Όπως φαίνεται στον πίνακα 26 το μελάνωμα, οι δυσπλαστικοί και οι κοινοί σπύλοι διαφέρουν σημαντικά ως προς τη Lacunarity και δεν έχουν σημαντικά διαφορετική Fractal Dimension. Για να καθορίσουμε ποια από τα ζεύγη των ομάδων (μελάνωμα – δυσπλαστικοί σπύλοι, μελάνωμα - κοινοί σπύλοι και δυσπλαστικοί σπύλοι – κοινοί σπύλοι) διαφέρουν ως προς την παράμετρο Lacunarity, χρησιμοποιήσαμε το στατιστικό τεστ Mann-Whitney (πίνακες 27, 28, 29,). Η Lacunarity βρέθηκε σημαντικά διαφορετική μεταξύ μελανώματος και δυσπλαστικών σπύλων ($p=0,008$) και μεταξύ μελανώματος και κοινών σπύλων ($p=0,000$). Δεν διέφερε όμως σημαντικά μεταξύ δυσπλαστικών και κοινών σπύλων ($p=0,359$).

Η Fractal διάσταση είναι ένα μέτρο ανομοιογένειας σε μια συγκεκριμένη επιφάνεια. Επιπλέον η Lacunarity έχει να κάνει με πιο λεπτές εκφάνσεις της κατανομής του χρώματος και τις οπές χρώματος (lacunes) στην επιφάνεια της βλάβης. Αυτά γίνονται ευκολότερα αντιληπτά όταν η χρωματική επιφάνεια της βλάβης ψευδοανυψώνεται.

Όλες οι αδρές επιφάνειες μοιράζονται το κοινό χαρακτηριστικό της μεγάλης Fractal Dimension (Mandelbrot, 1988). Το μελάνωμα και οι σπύλοι είναι βλάβες δύσκολο να διακριθούν μεταξύ τους με βάση τη Fractal διάσταση δεδομένου ότι οι τιμές της είναι υψηλές και παραπλήσιες (πίνακες 25, 26). Αυτό που κάνει μια χρωματική επιφάνεια μοναδική είναι η ανομοιογένεια του χρώματος της. Αυτήν την ανομοιογένεια προσδιορίζει ποσοτικά η φράκταλ παράμετρος της Lacunarity. Η κατανομή του χρώματος και των οπών χρώματος στο χώρο διαφέρει στις τρεις ομάδες βλαβών που

μελετήσαμε. Οι τιμές της Lacunarity είναι υψηλές για το μελάνωμα, μειώνονται σημαντικά στους δυσπλαστικούς σπίλους και είναι ελάχιστες στους κοινούς μελανοκυτταρικούς σπίλους (πίνακες 25, 26, 27, 28, 29)

Η Lacunarity εκφράζει επομένως την ανομοιογένεια στην φράκταλ χρωματική επιφάνεια. Ο προσδιορισμός της έχει γίνει πολύ δημοφιλής σε εφαρμογές ανάλυσης εικόνας σε πολλούς χώρους της επιστήμης όπως η γεωλογία, η οικολογία, η αστροφυσική και η ιατρική απεικόνιση (Mandelbrot 1994, Plotnik, 1993 και 1996, Stern, 1997, Dougherty, 2001).

Η Lacunarity όμως δεν έχει μέχρι σήμερα χρησιμοποιηθεί στην ανάλυση της χρωματικής υφής μελαγχρωματικών δερματικών βλαβών. Από τη μέχρι σήμερα δημοσιευμένη βιβλιογραφία, η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που περιλαμβάνει εκτίμηση των φράκταλ παραμέτρων (Lacunarity και Fractal Dimension) στην ανάλυση υφής χρώματος σε σπίλους και μελάνωματα. Η μελέτη αυτή προσφέρει αξιόπιστα και αναμφισβήτητα στοιχεία για το ρόλο της Lacunarity ως μία σημαντική παράμετρο για τη διάκριση μελανωμάτων και σπίλων και μάλιστα ποσοτικά.

Συμπεράσματα και κατευθύνσεις περαιτέρω διερευνήσεως

Το κεφαλαίο αυτό συζητά τα συμπεράσματα από την παρούσα εργασία και προσπαθεί να τα εντάξει στο πλαίσιο της διάγνωσης του μελανώματος. Προτείνει επίσης πεδία επιπλέον έρευνας τα οποία είναι πέρα από τους στόχους της παρούσας διατριβής.

Συμπεράσματα

Η διατριβή αυτή είχε σκοπό να αναπτύξει ένα μοντέλο για την πρόωμη διάγνωση του μελανώματος, χρησιμοποιώντας νέα τεχνολογικά μέσα τα οποία βρίσκουν εφαρμογές κάθε μέρα στον ιατρικό χώρο. Όπως έχει ήδη συζητηθεί η κλινική διάγνωση του μελανώματος είναι δύσκολη υπόθεση και βασίζεται στην αναγνώριση οπτικών χαρακτηριστικών τα οποία είναι δύσκολο κάποιες φορές να διακριθούν. Ως εκ τούτου έχουν γίνει πολλές προσπάθειες για να βοηθηθεί ο κλινικός στη εκτίμηση και πιο συγκεκριμένα η δερματοσκόπηση. Αν και η τεχνική φαίνεται απλή, απαιτεί εν τούτοις εκπαίδευση και εμπειρία για να εφαρμοστεί, ενώ οι πρωτοπόροι του χώρου αναφέρουν αντικρουόμενα αποτελέσματα σε σημαντικές παραμέτρους.

Αντιθέτως, η κλινική αναγνώριση των ύποπτων κακοήθων χαρακτηριστικών του μελανώματος μπορεί να ενισχυθεί από ένα «ηλεκτρονικό μάτι», ένα υπολογιστικό πρόγραμμα που θα μπορεί να αναδείξει και ενδεχομένως να ποσοτικοποιήσει τα χαρακτηριστικά αυτά.

Η προσέγγιση μας ήταν να αναγνωρίσουμε ηλεκτρονικά και να μετρήσουμε παραμέτρους κλινικά αξιολογήσιμες πάνω στην επιφάνεια της ύποπτης μελανοκυτταρικής βλάβης όπως αυτές περιγράφονται από τους Fitzpatrick και

συνεργάτες, οι οποίες θα μπορούσαν να περάσουν απαρατήρητες ή είναι δύσκολο να μετρηθούν. Τρεις σημαντικές τέτοιες παράμετροι αναγνωρίστηκαν ως ενδεικτικές πρώιμου μελανώματος και πιο συγκεκριμένα η μέση ακτίνα, (R_m), το εύρος της έντασης του μπλε χρώματος (Range Blue) και η κενотоπιότητα της βλάβης στο γκριζό (Grey Scale Lacunarity).

Η διατριβή αυτή προτείνει ότι η κενотоπιότητα (Lacunarity), μια παράμετρος fractal γεωμετρίας που χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο σε πολλούς τομείς της επιστήμης (αστροφυσική, γεωλογία, οικολογία κλπ), έχει αξία στην κλινική εκτίμηση των ύποπτων μελανοκυτταρικών βλαβών. Είναι μια παράμετρος η μέτρηση της οποίας είναι επαναλήψιμη και αξιόπιστη. Είναι χαρακτηριστικό ότι υψηλές τιμές Lacunarity συνδυάζονται με μεγαλύτερη πιθανότητα να αναγνωρίζεται στο παθολογοανατομικό παρασκεύασμα μελάνωμα στην υπό εξέταση βλάβη.

Το επόμενο βήμα ήταν να αναπτυχθεί ένα μοντέλο διάγνωσης του μελανώματος με βάση αυτά τα χαρακτηριστικά που αναδείχτηκαν. Χρησιμοποιήθηκε κυρίως η μέθοδος στατιστικής επεξεργασίας λογιστική παλινδρόμηση, επικουρούμενη από τη μέθοδο του σουγιά (Jackknife) για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων.

Δημιουργήθηκαν δύο μοντέλα, ένα με τρεις και ένα με πέντε παραμέτρους (οι οποίες είχαν αρχικά επιλεγεί από τη στατιστική ανάλυση). Τελικά επελέγη το μοντέλο των τριών παραμέτρων και με τη μέθοδο των ROC καμπύλων αποδείχτηκε ότι δεν υστερεί σε διακριτική ικανότητα από το μοντέλο των πέντε παραμέτρων.

Η διατριβή αυτή πέτυχε να δημιουργήσει ένα μοντέλο για τη μορφομετρική ανάλυση των μελανοκυτταρικών βλαβών που ενισχύει τον κλινικό στη διάγνωση του μελανώματος. Επιπλέον το μοντέλο που δημιουργήθηκε είναι απλό στο χειρισμό και

εφαρμόζεται ευχερώς στην κλινική πράξη. Ως αποτέλεσμα, ανοίγεται ένα νέο πεδίο στην απεικόνιση και επεξεργασία των μελαγχρωματικών βλαβών.

Πειστήριο για τη σημαντικότητα και την καινοτομία της δουλείας αυτής είναι η αποδοχή και η δημοσίευση δύο άρθρων (Aglaia G.Manousaki, MD ,Andreas G.Manios, MD, Evgenia I.Tsompanaki, MSc, John G.Panayiotides, MD, Dimitris D.Tsiftsis,MD, PhD, FACS, Anastasia K.Kostaki, MSc, PhD and Androniki D.Tosca,MD. *“A simple digital image processing system to aid in melanoma diagnosis in an everyday melanocytic skin lesion unit. A preliminary report”*, δεκτό προς δημοσίευση στην International Journal of Dermatology, Απρίλιος 2005. Και Aglaia G. Manousaki , Andreas G. Manios , Evgenia I.Tsompanaki, Androniki D.Tosca *“Use of color texture in determining the nature of melanocytic skin lesions —a qualitative and quantitative approach”*. Δεκτό προς δημοσίευση στο Computers in Biology and Medicine και ήδη δημοσιευμένο στο φύλλο του περιοδικού στο διαδίκτυο www.intl.elsevierhealth.com/journals/cobm) και οι παρουσιάσεις με μορφή προφορικών ανακοινώσεων σε ελληνικά και διεθνή συνέδρια.

Κριτική

Οι αδυναμίες της παρούσας εργασίας αφορούν σε τρεις τομείς:

Πρώτον, οι ασθενείς που μελετήθηκαν είχαν ήδη περάσει μια πρώτη φάση «διαλογής» από γενικό γιατρό, παθολόγο ή δερματολόγο

Δεύτερον, πλην της κλινικής εκτίμησης δεν χρησιμοποιήθηκε οποιαδήποτε άλλη μέθοδος προεγχειρητική εκτίμησης των ύποπτων βλαβών.

Και **τρίτον** , το δείγμα που χρησιμοποιήθηκε για τη δημιουργία και επικύρωση του μοντέλου ήταν μικρό.

Παρόλα αυτά υπάρχουν επαρκείς εξηγήσεις και για τους τρεις τομείς:

Πρώτον, παρά το ότι οι προσερχόμενοι ασθενείς ήταν ήδη επιλεγμένοι, πολλοί από αυτούς προσέρχονταν έχοντας οι ίδιοι διαπιστώσει την ύπαρξη μιας ύποπτης βλάβης και επιπλέον καταχωρήθηκαν και αφαιρέθηκαν και βλάβες οι οποίες δεν είχαν επισημανθεί εκ των προτέρων.

Δεύτερον, δεν ήταν δυνατό να χρησιμοποιηθούν αλλά υποβοηθητικά μέσα για τη διάγνωση των μελαγχρωματικών βλαβών μια και δεν ήταν διαθέσιμες οι συσκευές. Επιπλέον η γράφουσα καθώς και πολλοί από τους συνεργάτες του ιατρείου δεν είναι εξοικειωμένοι με αυτές τις μεθόδους.

Τρίτον, το δείγμα που αποτέλεσε τη βάση του μοντέλου που δημιουργήθηκε, είναι μεν μικρό (132 βλάβες), εν τούτοις περιλαμβάνει βλάβες από όλο το φάσμα των μελανοκυτταρικών βλαβών: τις καλοήθειες (κοινοί σπίλοι), τις κακοήθειες (μελανώματα) και τις δυνάμει κακοήθειες (δυσπλαστικοί σπίλοι). Καμία εργασία που ασχολείται με την διάκριση του μελανώματος από άλλες μελανοκυτταρικές βλάβες δεν έχει ως σήμερα αξιοποιήσει ολόκληρο αυτό το φάσμα των βλαβών. Επιπλέον αξίζει να τονίσουμε ότι ο αριθμός των περιστατικών είναι επαρκής ως προς τα κριτήρια αναλογίας παραμέτρων / περιστατικών για τη δημιουργία του μοντέλου (τουλάχιστο 1 προς 10).

Πεδίο για περαιτέρω μελέτη

Αναμφίβολα εφαρμογή του προτεινομένου μοντέλου και σε άλλα κέντρα μελέτης μελαγχρωματικών βλαβών (εξωτερικό δείγμα) θα προσέφερε σημαντικά στον έλεγχο του, την βελτίωση και βέβαια στην ορθότερη επικύρωση του κανόνα ταξινόμησης (cross validation) που χρησιμοποιεί.

Αν το προτεινόμενο μοντέλο τεθεί σε εφαρμογή στην κλινική πράξη, πέραν της εφαρμογής του στη διάγνωση των μελανοκυτταρικών βλαβών, θα μπορούσε να εφαρμοστεί και σε άλλες δερματικές βλάβες.

Δεδομένης της απλότητας του και των μικρών απαιτήσεων σε τεχνολογικό εξοπλισμό μπορεί να εφαρμοστεί στο πλαίσιο ενός εξωτερικού ιατρείου με τη χρήση μια ψηφιακής φωτογραφικής μηχανής συνηθισμένης δυνατότητας και ένα επιτραπέζιο ή φορητό ηλεκτρονικό υπολογιστή που θα μπορεί να «τρέξει» το λειτουργικό πρόγραμμα. Στο πλαίσιο αυτό μπορεί να εφαρμοστεί σε ένα ιατρείο μαζικού ελέγχου του πληθυσμού για ύποπτες μελαγχρωματικές βλάβες.

Η εξοικείωση του χρήστη είναι η μικρότερη απαιτούμενη, κάτι το οποίο καθιστά το μοντέλο εύχρηστο ακόμα και στα χέρια μη-ειδικού.

Επίσης στηριζόμενο στις ίδιες αρχές θα είναι δυνατό να εφαρμοστεί και σε άλλους τομείς της ιατρικής (ακτινολογία, χειρουργική) για τη δημιουργία μοντέλων αξιολόγησης απεικονιστικών μελετών (ψηφιακές ακτινογραφίες, αξονικές τομογραφίες κλπ, για τον ακριβή υπολογισμό των διαστάσεων ενός π.χ. όγκου, τη γεινίαση με ζωτικά όργανα κ.α.) και σχεδιασμού της χειρουργικής προσπέλασης βήμα- βήμα, με ακρίβεια και ασφάλεια.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το μελάνωμα θεωρείται μια κακοήθης νεοπλασία με διαρκώς αυξανόμενη επίπτωση, η οποία επηρεάζει σημαντικά το προσδόκιμο επιβίωσης (Armstrong 1994). Αν και η πρόωμη διάγνωση της νόσου οδηγεί σε ίαση, η πρόγνωση του μελανώματος σε αργότερα στάδια είναι πτωχή (Balch, 1992, Morton, 1993). Υπάρχει άμεση συσχέτιση της επιβίωσης και του πάχους του μελανώματος, η οποία είναι μη γραμμική. Η in situ μορφή είναι ιάσιμη, ενώ σε πάχος 1mm η επιβίωση πέφτει στο 90%. Όταν το πάχος είναι 4mm και περισσότερο, η επιβίωση είναι 50%.

Ως εκ τούτου, έχουν γίνει πολλές προσπάθειες με στόχο την πρόωμη ανίχνευση, διάγνωση και εξαίρεση βλαβών για τις οποίες υπάρχει υψηλή υποψία να είναι μελάνωμα. Είναι γενική ομολογία ότι οι εκπαιδευμένοι και πεπειραμένοι δερματολόγοι έχουν ακρίβεια 60-80% στη διάγνωση μελανώματος ως προς άλλες μελαγχρωματικές βλάβες (Schindewolf, 1994, Green, 1994). Το αντίστοιχο ποσοστό για τους γενικούς ιατρούς είναι πολύ χαμηλότερο.

Κλινικά η εκτίμηση των μελαγχρωματικών βλαβών βασίζεται σε διάφορες κατευθυντήριες οδηγίες. Οι πιο δημοφιλείς από αυτές είναι το σύστημα ABCDE (Fitzpatrick, 1988). Επί του παρόντος, ο μόνος βέβαιος τρόπος για τη διάγνωση της νόσου είναι η εξαίρεση και ιστολογική εξέταση της ύποπτης βλάβης. Αυτό έχει οδηγήσει το ενδιαφέρον σε μη επεμβατικές μεθόδους πρόωμης διάγνωσης σε ύποπτες βλάβες.

Με την επικράτηση της τεχνολογίας σε όλους τους επιστημονικούς τομείς, η ιδέα της εφαρμογής ηλεκτρονικών υπολογιστών, ενισχυτικά στη διάγνωση του μελανώματος, εμφανίστηκε στην αρχή του 1980 και από τότε πολλές μελέτες έχουν δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα (Sober, 1994, Andreassi, 1999, Pehamberger, 1987).

Παρόλα αυτά δεν υπάρχει μια μέθοδος που να προσφέρει την τέλεια ευαισθησία και ειδικότητα στη διάγνωση του μελανώματος ως προς άλλες μελαγχρωματικές βλάβες.

Η δερματοσκόπηση, Epiluminescence Microscopy (ELM), είναι η πιο αποδεκτή και ευρέως χρησιμοποιούμενη τεχνική. Βασίζεται σε κριτήρια που έχουν περιγραφεί με σαφήνεια (Andreassi, 1999, Pehamberger, 1993, Bahmer, 1990, Moncrieff, 2002) και σε ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των μελαγχρωματικών βλαβών. Προσφέρει 88% ευαισθησία και 81% ειδικότητα στη διάγνωση του μελανώματος. Η ορθή ταξινόμηση των περιστατικών (θετική προγνωστική αξία) αναφέρεται ότι είναι 85% (Pehamberger, 1987).

Η τεχνική της δερματοσκόπησης έχει ωστόσο αρκετούς περιορισμούς (Pehamberger, 1993, Bahmer, 1990, Morton, 1990). Αυτοί οφείλονται κατά κύριο λόγο στην πολλαπλότητα των στοιχείων που μελετώνται καθώς επίσης και στην υποκειμενικότητα στην εκτίμηση που έχει άμεση συσχέτιση με την εμπειρία και την εκπαίδευση του ερευνητή (Balch, 1992, Andreassi, 1999). Οι περιορισμοί αυτοί καθιστούν τελικά την ELM μη εφαρμόσιμη σε μη εκπαιδευμένους χρήστες.

Η SIA-scory έρχεται να αντιμετωπίσει αυτό ακριβώς το πρόβλημα. Η ομάδα από το Birmingham αξιολογεί το χρώμα που προέρχεται από διαφορετικές χρωμοφόρες ουσίες της επιδερμίδας (αγγεία, μελανοκύτταρα και αθροίσεις τους καθώς και ίνες κολλαγόνου) με την απορρόφηση ή μη και τη σκέδαση του φωτός πάνω σε αυτά, με ένα ηλεκτρονικό μάτι.

Χρησιμοποιώντας την βασική τεχνική της *in vivo* δερματοσκόπησης, εξετάζει μια περιοχή 24*24 ή 12*12 mm με χρήση φωτός με μήκος κύματος 400-1000nm. Με ειδικά φίλτρα αξιολογεί 8 περιοχές του προσπίπτοντος φάσματος, σε ισάριθμες λήψεις της περιοχής ενδιαφέροντος. Προκύψει έτσι πληροφορία για τη μικροαρχιτεκτονική του δέρματος στην περιοχή ενδιαφέροντος με τη δημιουργία και

προβολή τεσσάρων εικόνων της περιοχής ενδιαφέροντος. Αυτές οι εικόνες αφορούν αντίστοιχα στο κολλαγόνο, το αίμα, τη συνολική μελανίνη και τη μελανίνη στο χόριο. Η μέθοδος της SIA-scory μελετά και αξιολογεί 9 χαρακτηριστικά στις τέσσερις αυτές εικόνες: κοκκία μελανίνης, ασυμμετρία και συμμετρία σε δύο άξονες (στην εικόνα ολικής μελανίνης), κοκκία αίματος, παρεκτόπιση αγγείων και ερυθριματώδη άλω (στην εικόνα αίματος), κενά κολλαγόνου (στην εικόνα κολλαγόνου) και τέλος μελανίνη και κοκκία μελανίνης στο χόριο (στην εικόνα μελανίνης στο χόριο).

Σύμφωνα με τους ερευνητές η SIA-scory έχει ειδικότητα 80,1% και ευαισθησίας 82,7% στη διάγνωση του μελανώματος σε μια σειρά 348 βλαβών εκ των οποίων οι 52 ήταν μελανώματα. Σύμφωνα με τους ερευνητές η εκτίμηση των παραγομένων εικόνων δεν έχει δυσκολίες. Επιπλέον από το ίδιο το πρόγραμμα δίνεται η δυνατότητα ποσοτικής έκφρασης των μετρούμενων παραμέτρων (ως ποσοστό του μελετούμενου χαρακτηριστικού πάνω στην επιφάνεια ενδιαφέροντος). Ωστόσο για την εφαρμογή της SIA-scory απαιτείται ένα δερματοσκόπιο και φυσικά ένας υπολογιστής με το λειτουργικό πρόγραμμα του για την επεξεργασία της ύποπτης βλάβης. Το κόστος της μεθόδου μέχρι σήμερα είναι υψηλό.

Οι περισσότερες μέθοδοι που βασίζονται σε ηλεκτρονικούς υπολογιστές χρησιμοποιούν εικόνες από την κλινική εκτίμηση των βλαβών και υπολογίζουν διάφορους αλγορίθμους με καλά αποτελέσματα ή εφαρμόζουν την δερματοσκόπηση με εξίσου καλά αποτελέσματα.

Όλες ωστόσο οι αυτοματοποιημένες μέθοδοι διάγνωσης του μελανώματος έχουν τον κοινό περιορισμό των δυνατοτήτων της κάθε χρησιμοποιούμενης συσκευής και πάντα θα έχουν τον περιορισμό της συμφωνίας της ιστολογικής διάγνωσης.

Ακόμα όμως και οι περιορισμοί στην ιστολογική διάγνωση, όπως για παράδειγμα οι διαφορές στην εκτίμηση της ιστολογικής διάγνωσης μεταξύ δυσπλαστικού σπίλου και

in situ μελανώματος, επηρεάζονται από τους περιορισμούς της κλινικής εκτίμησης μιας ύποπτης βλάβης (Grin, 1990, Day, 2000) και τη λήψη τελικά της απόφασης να εξαιρεθεί. Τελικά, το ποσοστό των μελανωμάτων που δεν αναγνωρίζονται κλινικά και δεν εξαιρούνται, παραμένει άγνωστο. Αναμφίβολα όμως, είναι γνωστό ότι ορισμένες μελανοκυτταρικές δερματικές βλάβες είναι πρόδρομες του μελανώματος και ανευρίσκονται υπολείμματα αυτών σε ποσοστό 13% ως 80% των αναφερόμενων περιπτώσεων μελανώματος (Rhodes, 1982, Elder, 1981).

Σε μια προσπάθεια να συμβάλλουμε στην πρόωπη διάγνωση του μελανώματος, προσπαθήσαμε και πετύχαμε να δημιουργήσουμε ένα πρόγραμμα εύκολο στη χρήση, ικανό να διαγιγνώσκει τη φύση της μελετούμενης βλάβης με σημαντική ακρίβεια και χαμηλό κόστος. Το πρόγραμμα αυτό είναι ικανό να επεξεργάζεται καλής ποιότητας ψηφιακές φωτογραφίες και να αναλύει και να χαρτογραφεί καλοήθεις και κακοήθεις μελαγχρωματικές βλάβες.

Το πρόγραμμα βασίστηκε στην κλασική αξιολόγηση των παραμέτρων ABCD όσον αφορά τις γεωμετρικές παραμέτρους, την ευδιακριτότητα του ορίου και το χρώμα. Αξιολογούνται αρκετές παράμετροι με στόχο να ελαττωθούν ενδογενείς περιορισμοί στους αλγόριθμους. Οι αλγόριθμοι αυτοί αναζητήθηκαν σε ευρέως χρησιμοποιούμενα προγράμματα επεξεργασίας εικόνας, σε αντίστοιχα προγράμματα που διανέμονται δωρεάν από το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας των ΗΠΑ, ενώ οι αλγόριθμοι που μελετούν τις φράκταλ παραμέτρους της χρωματικής υφής των βλαβών γράφτηκαν με βάση δημοσιευμένα άρθρα σε έγκυρα διεθνή περιοδικά.

Αναλύθηκαν 132 συνολικά μελαγχρωματικές βλάβες από ένα μεγάλο φωτογραφικό αρχείο μελαγχρωματικών βλαβών. Είκοσι τρεις από αυτές ήταν μελανώματα. Σαράντα τέσσερις ήταν δυσπλαστικοί σπίλοι και οι υπόλοιποι 65 κοινοί μελανοκυτταρικοί σπίλοι.

Οι φωτογραφίες των βλαβών αξιολογήθηκαν ως προς 43 παραμέτρους γεωμετρίας, χρώματος, υφής χρώματος και φράκταλ γεωμετρίας. Όλα τα δεδομένα αποθηκεύτηκαν σε ηλεκτρονικό αρχείο και στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε στατιστική ανάλυση με το στατιστικό πακέτο SAS (version 8.1) με στόχο να εντοπιστούν οι παράμετροι εκείνες που μπορούν να στηρίξουν τη δημιουργία ενός μαθηματικού μοντέλου πρόβλεψης της φύσης της μελετούμενης βλάβης.

Αναμφίβολα, η επιλογή των μεταβλητών που θα εισαχθούν σε ένα μοντέλο δεν είναι μια εύκολη υπόθεση. Οι μεταβλητές μπορεί να επιλέγουν αυθαίρετα από τον ερευνητή ή μπορεί να εισαχθούν μετά από μια διαδικασία επιλογής βασιζόμενη στη σημαντικότητα της συμβολής καθεμίας μεταβλητής ξεχωριστά, αλλά και μαζί με άλλες, στην ικανότητα του δημιουργούμενου μοντέλου να ταξινομεί σωστά τα δεδομένα του. Στον ιατρικό χώρο οι πολυμεταβλητές μέθοδοι είναι πολλοί δημοφιλείς και αξιόπιστες στη δημιουργία μοντέλων πρόβλεψης. Η Λογιστική Παλινδρόμηση (Logistic Regression, LR) είναι μια πολυμεταβλητή μέθοδος, κατάλληλη για μοντέλα που περιλαμβάνουν κατάσταση ασθενειών (ασθενές/υγιές) και λήψη απόφασης (ναι/όχι) και χρησιμοποιείται ευρέως στις μελέτες των επιστημών υγείας. Στη LR λαμβάνεται ο λογάριθμος των πιθανοτήτων μιας θετικής έκβασης (όπου "το θετικό" καθορίζεται με την κωδικοποίηση της μεταβλητής έκβασης). Τελικά, ένας απλός αλγεβρικός χειρισμός μετασχηματίζει αυτό το αποτέλεσμα στην πιθανότητα της έκβασης.

Αρχικά εφαρμόσαμε μια προκαταρκτική ανάλυση για να επιλέξουμε τις σημαντικές μεταβλητές που θα χρησιμοποιηθούν στη συνέχεια. Για να επιβεβαιώσουμε ποιες από τις 43 μεταβλητές που μελετήθηκαν είναι σημαντικές για την πρόβλεψη της φύσης των βλαβών, εφαρμόστηκε Μονομεταβλητή Λογιστική Παλινδρόμηση (Univariate

Logistic Regression) με τιμή στατιστικής πιθανότητας $p < 0,05$ για το Wald X -τετράγωνο τεστ.

Οι 43 μεταβλητές ελαττώθηκαν έτσι σε 28 περιλαμβάνοντας τη Grey Scale Lacunarity, και τις δυο μεταβλητές από τις παραμέτρους διακριτότητας του ορίου, κάποιες μεταβλητές χρωματικών παραμέτρων και αρκετές μεταβλητές παραμέτρων γεωμετρίας (πίνακας 16).

Ο στόχος της Λογιστικής Παλινδρόμησης είναι να προβλέπει σωστά την κατηγορία της έκβασης για κάθε μια περίπτωση ξεχωριστά χρησιμοποιώντας το πλέον λιτό (parsimonious) μοντέλο. Για να επιτευχθεί αυτός ο στόχος όλα τα μοντέλα που δημιουργήθηκαν από την ανάλυση κάθε μιας μεταβλητής και ήταν χρήσιμα στην πρόβλεψη της εξαρτημένης μεταβλητής εξετάστηκαν με το στατιστικό τεστ -2Log Likelihood . Το στατιστικό αυτό τεστ ελέγχει τη σημαντικότητα της Λογιστικής Παλινδρόμησης. Με βάση αυτό επιλέχθηκαν οι μεταβλητές που προβλέπουν καλύτερα την έκβαση. Αυτές οι μεταβλητές είναι: Rm από τις γεωμετρικές παραμέτρους, η *Grey Scale Lacunarity* από τις fractal παραμέτρους για την χρωματική υφή των επιφανειών των βλαβών, *CV sharpness* από τις παραμέτρους σαφήνειας του ορίου της βλάβης και *Range Blue* από τις παραμέτρους χρώματος. Αυτές οι 4 μεταβλητές φαίνεται να συμβάλλουν καλύτερα στο προτεινόμενο μοντέλο πρόβλεψης της εξαρτημένης μεταβλητής (Πίνακας 16).

Όπως ήταν αναμενόμενο ανιχνεύτηκε πολυσυγγραμμικότητα, ένα πρόβλημα που προκύπτει στην περίπτωση που οι ανεξάρτητες μεταβλητές είναι στενά συσχετιζόμενες μεταξύ τους. Πολλές από τις μεταβλητές είναι πιθανό να συσχετίζονται μεταξύ τους, όπως για παράδειγμα η επιφάνεια της βλάβης με τη μέγιστη διάμετρο. Η ύπαρξη στενών συσχετίσεων μεταξύ των μεταβλητών μπορεί να προκαλέσει αύξηση (inflation) των υπολογισμένων συντελεστών παλινδρόμησης

(slope coefficients) και των τυπικών σφαλμάτων (standard error) και κατά συνέπεια να ελαττώσει τη στατιστική ισχύ που απαιτείται για να εκπληρωθεί ο σκοπός της μελέτης. Για το λόγο αυτό εφαρμόστηκε ανάλυση συσχέτισης (Correlation analysis) για να εκτιμηθεί ο βαθμός πολυσυγραμμικότητας μεταξύ των μεταβλητών που είχαν κάποια συσχέτιση με την εξαρτημένη μεταβλητή, ξεχωριστά για κάθε ομάδα παραμέτρων. Λόγω της υπόθεσης μη κανονικότητας για τις μεταβλητές, χρησιμοποιήθηκε το μη παραμετρικό τεστ *Rho Spearman* που ανιχνεύει μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση, με $p < 0,05$. Από τις τέσσερις ομάδες παραμέτρων ανιχνεύτηκαν στενές συσχετίσεις μεταξύ των μεταβλητών των τριών ομάδων. Μόνο από τις παραμέτρους του χρώματος φαίνεται ότι οι *Range Blue* και *Mean Red* δεν έχουν οποιαδήποτε συσχέτιση μεταξύ τους (πίνακες 17-20).

Με βάση την παραπάνω προκαταρκτική ανάλυση, οι μεταβλητές που θα αποτελέσουν το μοντέλο μας είναι οι εξής πέντε: *Rm*, *CV_{SD} Sharpness*, *Grey Scale Lacunarity*, *Range Blue* και *Mean Red* (πίνακας 21).

Εφαρμόσαμε το δημιουργηθέν μοντέλο στο σύνολο των 132 βλαβών, έχοντας αναλογία περιπτώσεων προς μεταβλητές ίση με 26,4: 1, που ικανοποιεί και με το παραπάνω τις ελάχιστες απαιτήσεις της λογιστικής παλινδρόμησης (Hosmer, 1991).

Με χρήση του Wald Test η στατιστική σημαντικότητα για τις μεταβλητές *CV_{SD} Sharpness* και *Mean Red* (Πίνακας 21) ήταν υψηλότερη από το επίπεδο σημαντικότητας 0,05, επομένως υπάρχει η ένδειξη ότι ένα «ελαττωμένο» μοντέλο που δεν περιλαμβάνει τις δύο αυτές μεταβλητές μπορεί να είναι το ίδιο ακριβές, όσο και το μοντέλο με τις 5 μεταβλητές.

Έλεγχος με το πηλίκο πιθανοφάνειας (Likelihood ratio test) απέδειξε ότι το «ελαττωμένο» μοντέλο χωρίς τις *Mean Red* και *CV_{SD} Sharpness* μπορεί να θεωρηθεί

το ίδιο ακριβές στην πρόβλεψη του μελανώματος όπως το αντίστοιχο μοντέλο που περιλαμβάνει αυτές τις δύο μεταβλητές.

Η προβλεπτική εξίσωση υπολογίστηκε με βάση τους ακόλουθους συντελεστές παλινδρόμησης.

$$\hat{p} = \frac{e^X}{1+e^X}$$

όπου

$$X = -11,283 + 5,349*(Rm) + 5,491*(Lac. Grey) + 0,030*(Range Blue)$$

(Πίνακας 22).

Η ερμηνεία της εξίσωσης για τις 3 μεταβλητές είναι σε κάθε περίπτωση :

Rm: αύξηση κατά 1 στη μέση ακτίνα , πολλαπλασιάζει την πιθανότητα η βλάβη να είναι μελάνωμα με τον παράγοντα 210,4 [exp. (5,349)].

Grey Scale Lacunarity: αύξηση κατά 1 στην κενотоπιότητα πολλαπλασιάζει την πιθανότητα η βλάβη να είναι μελάνωμα με τον παράγοντα 242,5 [exp.(5,4910)].

Range Blue: αύξηση κατά 1 στο εύρος του μπλε χρώματος πολλαπλασιάζει την πιθανότητα η βλάβη να είναι μελάνωμα με τον παράγοντα 1,03 [exp(0,030)].

Για το επιλεγμένο μοντέλο με τις 3 μεταβλητές δημιουργήθηκε ένας Πίνακας κατάταξης με όρια διακριτότητας να κυμαίνονται από 0,2 μέχρι 0,8 στον οποίο αναφέρονται και οι τιμές ευαισθησίας και ειδικότητας όπως προσδιορίστηκαν για κάθε όριο διακριτότητας (Πίνακας 23).

Επιπλέον με χρήση ROC καμπυλών επιβεβαιώθηκε για άλλη μια φορά ότι η χρήση του μοντέλου με τις 3 μεταβλητές δεν θυσιάζει τη διακριτική ικανότητα και οι 3

συμμεταβλητές θα μπορούσαν να θεωρηθούν «άριστες» στο να διακρίνουν το μελάνωμα από μη-μελανωματικές βλάβες (εικόνα 18).

Με βάση των πίνακα κατάταξης αλλά και τις ROC καμπύλες επιλέξαμε το σημείο αποκοπής (cut-off point) που για το δεδομένο μοντέλο δίδει αξιόπιστα αποτελέσματα. Επιλέχθηκε το σημείο αποκοπής 0.5, το οποίο εξισορροπεί ειδικότητα (95,4%) και ευαισθησία (60,9%) και ελαχιστοποιεί τα ψευδώς θετικά (8%) αποτελέσματα (πίνακας 23).

Θα ήταν αναμφίβολα χρήσιμο να επιβεβαιωθεί η ορθότητα του κανόνα πρόβλεψης (prediction rule) που προτείνουμε, σε ένα εξωτερικό δείγμα προερχόμενο ίσως από ένα άλλο χώρο. Δεδομένων των δυσκολιών που έχει ένα τέτοιο εγχείρημα, χρησιμοποιήσαμε τη μέθοδο του σουγιά (μέθοδος Jackknife) και τα αποτελέσματα παρουσιάστηκαν ως λάθη στην κατάταξη, δηλαδή το τμήμα των περιπτώσεων εκείνων που ταξινομήθηκαν λανθασμένα από το μοντέλο.

Με τη μέθοδο αυτή που συχνά αναφέρεται και ως leave-one-out μέθοδος, μια περίπτωση κάθε φορά απομονώνεται από το αρχικό δείγμα, ο κανόνας της κατάταξης επαναπροσδιορίζεται και χρησιμοποιείται στη συνέχεια για να ταξινομήσει την απομονωθείσα βλάβη. Η προβλεφθείσα φύση της βλάβης συγκρίνεται με την αληθινή της. Η διαδικασία επαναλαμβάνεται για όλες τις βλάβες και καθορίζεται η συχνότητα με την οποία η απομονωθείσα βλάβη ταξινομείται λανθασμένα. Στη μελέτη μας των 132 βλαβών, μία (1) βλάβη κάθε φορά αφαιρούνταν από το δείγμα και η διαδικασία επαναλαμβανόταν για όλες τις υπόλοιπες βλάβες.

Η ορθότητα της επιβεβαίωσης (cross validation) υπολογίστηκε:

$$(104+15) / 132 = 90,15\% \quad (\text{πίνακας 24}).$$

Με βάση τις συχνότητες είναι πολύ κοντά στην ορθή πρόβλεψη του μοντέλου που είναι 89,4%. Το γεγονός ότι και τα δύο ποσοστά είναι κοντινά μεταξύ τους,

υποδηλώνει ότι το μοντέλο είναι αρκετά ισχυρό και δεν επηρεάζεται έντονα από τα χαρακτηριστικά των δεδομένων που το δημιούργησαν.

Πέρα από τα πολύπλοκα υπολογιστικά συστήματα που είναι διαθέσιμα, είναι πολύ πιθανό ότι η οπτική αποτίμηση μιας βλάβης είναι εκείνο που μαθαίνει και εφαρμόζει ένας κλινικός. Η ενίσχυση της δυνατότητας οπτικής εκτίμησης μιας βλάβης με την δημιουργία εξαιρετικών γεωγραφικών τοπίων που προσομοιάζουν γεωλογικές εικόνες, κατ' ουσία επικουρεί στην εκτίμηση της χρωματικής υφής και της ανομοιογένειας αυτής πάνω στη χρωματική επιφάνεια της βλάβης. Η ανωμαλία στην υφή, πιθανόν να υποκρύπτει κακοήθεια (Einstein, 1998). Επομένως οι εικόνες αυτές βοηθούν τον κλινικό στην εκτίμηση της φύσης μιας βλάβης.

Το μελάνωμα και οι σπίλοι είναι μη ομοιογενείς- αδρές χρωματικές επιφάνειες. Όλες οι αδρές επιφάνειες μοιράζονται το κοινό χαρακτηριστικό της μεγάλης Fractal Dimension (Mandelbrot, 1988). Το μελάνωμα και οι σπίλοι είναι βλάβες δύσκολο να διακριθούν μεταξύ τους με βάση τη Fractal διάσταση δεδομένου ότι οι τιμές της είναι υψηλές και παραπλήσιες (πίνακες 25, 26). Αυτό που κάνει μια χρωματική επιφάνεια μοναδική είναι η ανομοιογένεια του χρώματος της. Αυτήν την ανομοιογένεια προσδιορίζει ποσοτικά η φράκταλ παράμετρος της Lacunarity. Η κατανομή του χρώματος και των οπών χρώματος στο χώρο διαφέρει στις τρεις ομάδες βλαβών που μελετήσαμε. Οι τιμές της Lacunarity είναι υψηλές για το μελάνωμα, μειώνονται σημαντικά στους δυσπλαστικούς σπίλους και είναι ελάχιστες στους κοινούς μελανοκυτταρικούς σπίλους (πίνακες 25, 26, 27, 28, 29).

Η Lacunarity εκφράζει επομένως την ανομοιογένεια στην φράκταλ χρωματική επιφάνεια. Ο προσδιορισμός της έχει γίνει πολύ δημοφιλής σε εφαρμογές ανάλυσης εικόνας σε πολλούς χώρους της επιστήμης όπως η γεωλογία, η οικολογία, η

αστροφυσική και η ιατρική απεικόνιση (Mandelbrot 1994, Plotnik, 1993 και 1996, Stern, 1997, Dougherty, 2001).

Επιπλέον η τρισδιάστατη ψευδοανύψωση βελτιώνει την οπτική εκτίμηση των ανωμαλιών της κατανομής χρώματος με τη δημιουργία ανάγλυφων γεωγραφικών εικόνων. Οι μοναδικές γεωγραφικές εικόνες με το σχηματισμό φαραγγιών, κοιλάδων και κορυφογραμμών μπορεί να βοηθήσουν τον κλινικό στη διάγνωση. Η ανωμαλία στο ανάγλυφο μπορεί να υποκρύπτει ατυπία (Einstein, 1988). Παρά το γεγονός ότι τέτοιες εικόνες δεν είναι παθογνωμονικές κακοηθείας, η αντίληψη τέτοιων εικόνων είναι πιθανό να καθοδηγήσει την απόφαση του κλινικού ως προς την εξαίρεση (ως προληπτικό ή/και θεραπευτικό μέτρο σε υποψία μελανώματος) ή την παρακολούθηση της βλάβης σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Μελετήσαμε τις 132 βλάβες που επιλέξαμε από την αρχή ψευδοανυψώνοντας τις στις τρεις διαστάσεις. Σε όλες τις βλάβες η ψευδοανύψωση αποκάλυψε γεωγραφικές εικόνες. Απόκρημνες κορυφογραμμές, χαράδρες και υφάλους στις περιπτώσεις μελανώματος (εικόνες 19-23) και πιο ομαλά ήπια τοπία στις περιπτώσεις κοινών μελανοκυτταρικών σπίλων (εικόνες 24-26). Οι δυσπλαστικοί σπίλοι με την ποικιλοχρωμία τους, έδιναν μια ενδιάμεση, μη ομαλή γεωγραφική απεικόνιση (εικόνα 27-29).

Η Lacunarity όμως δεν έχει μέχρι σήμερα χρησιμοποιηθεί στην ανάλυση της χρωματικής υφής μελανοκυτταρικών δερματικών βλαβών. Από τη μέχρι σήμερα δημοσιευμένη βιβλιογραφία, η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που περιλαμβάνει εκτίμηση των φράκταλ παραμέτρων (Lacunarity και Fractal Dimension) στην ανάλυση υφής χρώματος σε σπίλους και μελανώματα. Η μελέτη αυτή προσφέρει αξιόπιστα και αναμφισβήτητα στοιχεία για το ρόλο της Lacunarity ως μία σημαντική παράμετρο για τη διάκριση μελανωμάτων και σπίλων και μάλιστα ποσοτικά.

Καταφέραμε επομένως μέσα από τη μελέτη 43 μεταβλητών που αποδεδειγμένα και κατά γενική αποδοχή είναι σημαντικές στην αξιολόγηση του μελανώματος να εντοπίσουμε 3 από αυτές ως πολύ σημαντικές και να τις ενσωματώσουμε σε μια προβλεπτική εξίσωση που δίδει με σημαντική ακρίβεια την πιθανότητα που έχει μια μελετούμενης βλάβη να είναι μελάνωμα και όχι καλοήθης σπίλος. Ειδικά μία από τις μελετούμενες μεταβλητές, τη Grey Scale Lacunarity, επιτύχαμε, πέραν της ποσοτικής μέτρησης, να την απεικονίσουμε και γραφικά μέσα από την τρισδιάστατη ψευδοανύψωση της χρωματικής επιφάνειας της βλάβης. Η μέθοδος αυτή προσφέρει έναν απλό, εύληπτο και γρήγορο τρόπο αποτίμησης της ανωμαλίας στην κατανομή του χρώματος στη βλάβη, βοηθώντας έτσι στην εμβολή της υποψίας στον κλινικό και τη απόφαση του θεραπευτικού χειρισμού που θα ακολουθήσει.

ABSTRACT

Background: Melanoma is a malignant tumor derived from melanocytes. Depth of invasion is the single most important prognostic factor and ,in order to ensure good prognosis, melanoma must be recognized and excised at an early stage. Certain types of melanocytic nevi are recognized as precursors of melanoma and one should distinguish between them before recommending an excisional biopsy. For early melanoma diagnosis, experienced dermatologists have an accuracy of 64-80% using clinical diagnostic criteria, usually the ABCDE rule, while automated melanoma diagnosis systems are still considered to be experimental and serve as adjuncts to the naked-eye expert prediction. In an attempt to aid in early melanoma diagnosis, an image processing program was developed on the aim to discriminate melanoma from melanocytic nevi, establishing a mathematical model to come up with a *melanoma probability*. Color texture parameters, Fractal Dimension and Lacunarity of Melanoma and other Melanocytic nevi were estimated on the same basis.

Methods: Digital images of one hundred and thirty two melanocytic skin lesions (23 melanomas and 109 melanocytic nevi) were studied in features of geometry, color and color texture. A total of forty-three variables were studied for all lesions e.g. geometry, color texture, sharpness of border and color variables. Univariate logistic regression analysis followed by “-2Log Likelihood” test and Spearman’s rank correlation coefficient were used to eliminate inappropriate variables, since presence of multicollinearity among variables could cause severe problems in any stepwise variable selection method. Initially, “-2Log Likelihood” and non-parametric Spearman’s rho picked 5 variables to be included in a multivariate model of

prediction. The five-variable model was then reduced to three variables and the performance of each model was tested. The "jackknife" method was performed in order to validate the model with the three variables and its accuracy was weighed versus the five variable model by ROC curve plotting. It was concluded that the reduced model did not compromise discriminatory power. Graphic three-dimensional pseudoelevation images of the lesions and surrounding skin were produced to identify irregularities in color texture within the lesions. Estimation of Lacunarity and Fractal Dimension followed in order to produce a numerical estimate of the coarseness of color texture. Estimation of Lacunarity and Fractal Dimension followed in order to produce a numerical estimate of the coarseness of color texture.

Results: Not all 43 variables contributed much to the model, therefore they were progressively eliminated and the model was finally reduced to three covariates of significance. A predictive equation was calculated, incorporating parameters of geometry, color and color texture as independent covariates for the prediction of melanoma. The proposed model provides melanoma probability with a 60.9% sensitivity and 95.4% specificity of prediction, an overall accuracy of 89.4% (probability level 0.5) and 8% false negative results. Of the fractal parameters studied, Lacunarity proved to be significant in discriminating melanoma from other benign melanocytic lesions. Graphic 3D pseudoelevation of the studied lesions revealed delicate aspects of irregular pigmentation, imperceptible by naked eye.

Conclusions: Through a digital image processing system and the development of a mathematical model of prediction, discrimination between melanomas and melanocytic nevi seems feasible with a high rate of accuracy using multivariate

logistic regression analysis. It is not suggested that this approach should replace excision and histological examination of a suspect lesion. The proposed model is a clinical diagnostic tool to aid in early melanoma diagnosis. Expensive and sophisticated equipment is not required and it can be easily implemented in a reasonably priced portable programmable computer, in order to predict previously undiagnosed skin melanoma before histopathology results confirm diagnosis. Furthermore, clinicians readily perceive the resulting “geographical” images. Irregularity in the anaglyph, which might veil malignancy, is effortlessly identified through these images, and therefore an early excision of a suspect lesion is indicated. Furthermore it could be applied to monitor a suspect lesion over a period of time. Currently such lesions are monitored clinically or by standard photographic means, hoping to detect any change that could be suggestive of malignant transformation. By application of the proposed system in clinical monitoring, regions of abnormal coloration (veiling malignancy) could be identified at an early stage.

Βιβλιογραφία

1. Alexander H. & Miller D. Determining skin thickness with pulsed ultrasound. *Journal of Investigative Dermatology*, 1979; 72, pp. 17-9.
2. Allain C., Cloitre M. Characterizing the lacunarity of random and deterministic fractal sets. *Physical Review A*. 1991; 44: 3552-3558.
3. Bafounta M.L., Beauchet A., Aegerter P. et al. Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? . *Arch Dermatol* 2001 ; 137: 1343-1350.
4. Bahmer F.A., Fritsch P., Kreusch J. et al. Terminology in surface microscopy. *J Am Acad Dermatol*, 1990; 23, pp. 1159-61.
5. Binder M., Kittler H., Seeber A et al., Epiluminescence microscopy-based classification of pigmented skin lesions using computerized image analysis and an artificial network. *Melanoma Research*, 1998; 8, pp. 261-6 1998.
6. Binder M., Schartz M., Winkler A. et al. Epiluminescence microscopy : a useful tool for the diagnosis of pigmented skin lesions for formally trained dermatologists. *Arch Dermatol*, 1995; 131: 286-291.
7. Binder M., Steiner A., Schwarz M., et al. Application of an artificial neural network in epiluminescence microscopy pattern analysis of pigmented skin lesions: a pilot study. *Brit J Dermatol* , 1994; 130: 460-465.
8. Busam K., Hester K., Charles C. et al. Detection of clinically Amelanotic malignant melanoma and assessment of its margins by in vivo confocal scanning laser microscopy. *Arch Dermatol* 2001; 137: 923-929.
9. Braun-Falco M., Hein R., Ring J. and McNutt N S. Histopathological characteristics of small diameter Melanocytic naevi. *J Clin Pathol*. 2003 Jun;56(6):459-64.
10. Campbell M. & Machin D. *Medical Statistics - A Commonsense Approach*. 3rd Edition, John Wiley & Sons, Chichester, 1999.
11. Claridge E., Hall P., Keefe M. & Allen J. Shape analysis for classification of malignant melanoma. *Journal of Biomedical Engineering*, 1992; 14, pp, 229-34.
12. Clark W.H. Jr, Reimer R.P., Ainsworth A.M. et al . Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions: the B-K mole syndrome. *Arch Dermatol* 1978;114 : 732-738.
13. Concato J., Feinstein A.R., Holford T.R. The risk of determining risk with multivariable models. *Ann Intern Med* 1993;118:201–10.

14. Concato J., Feinstein A.R. Monte Carlo methods in clinical research: applications in multivariable analysis. *J Investig Med* 1997;45:394–400.
15. Consensus Conference. Precursors to malignant melanoma. *JAMA*, 1984;251: 1864-1866.
16. Consensus Development Panel on early melanoma. Diagnosis and treatment of early melanoma. *JAMA* 1992 : 268 : 1314-1319.
17. Cotton S. A non-invasive imaging system for assisting in the diagnosis of malignant Melanoma. PhD Thesis, Faculty of Science, University of Birmingham. 1998.
18. Cotton S. Colour, colour spaces and the human visual system. Technical report- CSR-95-03, Department of Computer Science, University of Birmingham 1995.
19. Cristofolini N., Zumiani G., Bauer P., et al. (1994) ‘Dermatoscopy, usefulness in the differential diagnosis of cutaneous pigmented lesions.’ *Melanoma Research*, 4, pp. 391-4.
20. Day G.R., Barbour R.H.. Automated melanoma diagnosis: where are we at? *Skin Research and Technology* 2000; 6:1-5.
21. Day G.R. How blurry is that border? An Investigation into algorithmic reproduction of the skin border cut-off. *Computerized Medical Imaging and Graphics* 24(2000) 69-72.
22. Dhawan A. & Siscu A. Segmentation of images of skin lesions using color and texture information of surface pigmentation. *Computerized Medical Imaging & Graphics*, 1992 ; 16(3), pp.163-77.
23. Dong P. Test of a new Lacunarity estimation method for image texture analysis. *Int. J. Remote Sensing*, 2000; 21, 3369-3373.
24. Dougherty G., Henebry G.M. Fractal signature and Lacunarity in the measurement of the texture of trabecular bone in clinical CT images. *Med Eng Phys.* 23[6]:369-380: 2001.
25. Dubuc B., Quiniou J.F., Roques-Carmes C. et al. Evaluating fractal Dimension of profiles. *Physical Review A*, 1989; 39, 1500-1512.
26. Egan C.L., Oliveria SA, EkenitsasR, et al Cutaneous melanoma risk and phenotype changes in large congenital nevi: a follow up study of 46 patients. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 923-932.
27. Einstein A., Wu H.A., Gil J. Self-Affinity and Lacunarity of Chromatin Texture in benign and malignant Breast Epithelial Cell Nuclei. *Physical review letters.* 80 [2]: 397-400: 1998.

28. El Gammal S., El Gammal C., Kaspar K. et al Sonography of the skin at 100MHz enables in vivo visualization of the stratum corneum and viable epidermis in palmar skin and psoriatic plaques. *Journal of Investigative Dermatology*,1999 ; 113(5), p 821-9.
29. Elder D.E., Greene M.H., Bond E.E., Clark W.H. Acquired melanocytic nevi and melanoma. The Dysplastic nevus syndrome. In Ackerman AB, editor. *Pathology of Malignant melanoma*. New York: Masson ; 1981.p.185-215.
30. Elder D.E., Elenixas R., Murphy G.F., Xu X. benign pigmented lesions and malignant melanoma. In Elder D.E. (ed): *Lever's histopathology of the skin*, 9th edition. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005.pp715-804.
31. Ercal F., Chawla A., Stoecker W.V., Lee H.C., Moss R.H. Neural network diagnosis of malignant melanoma from color images.' *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 1994 41(9), pp. 837-45.
32. Feinstein A.R. *Multivariable analysis: an introduction*. New Haven, CT: Yale University Press, 1996.
33. Fitzpatrick T.B., The validity and practicality of sun reactive skin types I through VI. *Archives of Dermatology*, 1988, 124: 869-871.
34. Fritsch P. & Pechlaner R. The pigmented network, a new tool for the diagnosis of pigmented lesions. *Journal of Investigative Dermatology*, 1980; 74, p. 458.
35. Fuechsel F., Thomas J., MosKovic E. et al. Doppler ultrasound imaging of melanoma skin lesions, a new non-invasive diagnostic tool. (Abstract- 6th Congress International Society of Skin imaging, London 1999) *Skin Research & Technology*, 1999; 5(2), p.133.
36. Glantz S.A., Slinker B.K. *Primer of applied regression and analysis of variance*. New York: McGraw-Hill, Inc., 1990.
37. Goldman L. Some investigative studies of pigmented naevi with cutaneous microscopy. *Journal of Investigative Dermatology*,1951; 16, pp. 407-10
38. Green A., Martin N. Computer image analysis in the diagnosis of melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 958-64.
39. Greene M.H., Clark W.H. Jr, Tucker M.A. et al. Precursor nevi in cutaneous malignant melanoma: a proposed nomenclature. *Lancet* 1980;2 :1024.
40. Greene M.H., Clark W.H. Jr, Tucker M.A. et al. The prospective diagnosis of malignant melanoma in a population at high risk: hereditary melanoma and the Dysplastic nevus syndrome. *Ann Intern Med* 1985; 102 : 458-465.

41. Grin C.M., Kopf A.W. Accuracy in the clinical diagnosis of malignant melanoma. *Arch Dermatol* 1990, 126:763-6.
42. Gruber S.B., Barnhill R.L., Stenn K.S., Roush G.C.. Nevomelanocytic proliferations in association with cutaneous malignant melanoma: a multivariate analysis. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 733- 780.
43. Guibert P., Mollat F., Ligen M., et al. Melanoma screening. Report of a survey in Occupational Medicine. *Arch Dermatol* 2000 ; 136:199-202.
44. Hall P., Claridge E. & Morris Smith J. Computer screening for early detection of melanoma – is there a future? *British Journal of Dermatology*, 1995; 132, pp. 325-338.
45. Harrell F.E., Lee K.L., Matchar D.B., Reichert T.A. Regression models for prognostic prediction: advantages, problems, and suggested solutions. *Cancer Treat Rep* 1985;69:1071–7.
46. Helmholtz H. “Handbuch der physiologischen Optik”, 1856 and 1866 (έκδοση σε τρεις τόμους) και μονότομη έκδοση 1867.
47. Hinselmann H. Die Bedeutung der Kolposkopie für den Dermatologen. *Dermatol Wochenschr*, 1933; 96: 534-45.
48. Hosmer D.W., Lemeshow S. *Applied logistic regression*. New York: Wiley, 1989.
49. Hosmer D.W., Taber S., Lemeshow S.. The importance of assessing the fit of logistic regression models: a case study. *Am J Public Health* 1991;81:1630–5.
50. Huang D., Swanson E., Lin C. et al., Optical coherence tomography’ *Science*, 1991; 254, pp. 1178-81.
51. Kanzler M.H, Mraz-Gernhand S. Primary Cutaneous malignant melanoma and its precursor lesions: Diagnostic and therapeutic overview. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:260-276.
52. Kaspar K., Vogt M., Ermert H. et al. Does 100MHz sonography allow a more detailed visualization of malignant melanoma?’ (Abstract - 6 th Congress International Society of Skin Imaging, London 1999) *Skin Research & Technology* 1999; 5(2), p.141.
53. Keller J.M., Chen S. and Crownover R.M. Texture Description and Segmentation through Fractal Geometry. *Computer vision, Graphics and Image Proc. (continued as Computer Vision and Image Understanding)*. 45: 150-166: 1989.

54. Kenet R., Kang S., Kenet B., et al. Clinical diagnosis of pigmented lesions using digital epiluminescence microscopy. *Arch Dermatol* 1993 ; 129: 157-174.
55. Kleinbaum D.G. Logistic regression: a self-learning text. New York: Springer-Verlag, 1994.
56. Kopf A.W. , Barb R.S., Hennessey P. Congenital Nevonocytic nevi in malignant melanoma. *J am Acad Dermatol* 1979:1-23.
57. Krahn G., Gottlober P., Sander C. & Peter R. Dermatoscopy and high frequency sonography, Two useful non-invasive methods to increase preoperative diagnostic accuracy in pigmented skin lesions. *Pigment Cell Research*, 1998; 11, pp. 151-4.
58. Kundel H. Visual perception and image display terminals. *Radiologic Clinics of North America*, 1986; 24(1), pp.69-77.
59. Lassau N., Mercier S., Koscielny S. et al. Prognostic value of high-frequency sonography and color Doppler sonography for the preoperative assessment of melanomas. *American Journal of Roentgenology*, 1999; 172(2), pp. 457-61.
60. Lemeshow S., Hosmer D.W. Logistic regression. In: Armitage P, Colton T, Eds. *Encyclopedia of Biostatistics*. New York: J. Wiley, 1998. p. 2316–27.
61. Lever W.F. and Schaumburg – Lever G. *Histopathology of the skin*, seventh edition, J.B.Lippincott Company , NY, chapter 33, pp 756-797.
62. MacKie R. (a). An aid to the preoperative diagnosis of pigmented lesions of the skin. *British Journal of Dermatology*, 1971; 85, pp. 232-8.
63. MacKie R. (b). Cutaneous microscopy in vivo as an aid to the pre-operative assessment of pigmented lesions of the skin. *British Journal of Plastic Surgery*, 1971; 25, pp. 123-9.
64. Mandelbrot B.B. Fractals lacunarity, and how it can be tuned and measured. In: Nonnenmacher TF, Losa GA, Weibel ER Eds. *Fractals in Biology and Medicine*. Boston, Birkhauser Verlag, 1994; 21-28.
65. Mandelbrot B.B. *The Fractal Geometry of Nature*.Freeman Eds, San Francisco, 1983.
66. Mayer J. Systematic review of the diagnostic accuracy of dermatoscopy in detecting malignant melanoma. *Medical Journal of Australiaral*,1997; 167, pp. 206-10.
67. McKee P.H.: *pathology of the skin with clinical correlations*, 2nd edition. Mosby- Wolfe, London – Baltimore, 1996.

68. Menzies S. Automated epiilluminescence microscopy, human vs machine in the diagnosis of melanoma. *Archives of Dermatology*, 1999; 135(12), pp. 1538-40.
69. Menzies S., Crook B., McCarthy W. et al. Automated instrumentation for the diagnosis of invasive melanoma. (abstract) *Skin Research & Technology*, 1997 3(3): p. 200.
70. Menzies S., Crotty K., Ingvar C. & McCarthy W. (a). *An Atlas of Surface Microscopy of Pigmented Skin Lesions*. McGraw-Hill, Australia, 1996.
71. Menzies S., Ingvar C. & McCarthy W. (b). A sensitivity and specificity analysis of the surface microscopic features of invasive melanoma. *Melanoma Research*, 1996; 6, pp. 55-62.
72. Miller M.E., Hui .S.L., Tierney W.M. Validation techniques for logistic regression models. *Stat Med* 1991;10:1213–26.
73. Moncrieff M. (a) A Simple Classification of the Resolution and Depth of Imaging Systems for Pigmented Skin Lesions. *Melanoma Research* 2002 12(2):155-9.
74. Moncrieff M., Cotton S., Claridge E. and Hall P. Spectrophotometric Intracutaneous Analysis : a new technique for imaging pigmented lesions. *Br J Dermatol* 2002; 146 : 448-457.
75. Mooi W. & Krausz T.. (a) *Biopsy Pathology of Melanocytic Disorders*. Chapman & Hall, London, 1992.
76. Mooi W. & Krausz T. (b) The histological diagnosis of cutaneous melanoma. In: *Diagnosis & Management of Melanoma in Clinical Practice*, Kirkham N (Ed.), Springer-Verlag, Berlin, 1992.
77. Murphy G.F. Histology of the skin. In Elder DE (ed): *Lever's histopathology of the skin*, 9th Edition. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005, pp9-58.
78. Nachbar F., Stolz W., Merckle T., et al. The ABCD rule of dermatoscopy. High prospective value in diagnosis of melanocytic lesions. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1994; 30, pp. 551-9.
79. Ono I. & Kaneko. Magentic resonance imaging for diagnosing skin tumours. *Clinics in Dermatology*, 1995, 13, pp. 393-99.
80. Pagnoni A., Kneuttel A., Welker P. et al. Optical coherence tomography in dermatology. *Skin Research & Technology*, 1999; 5, pp. 83-7.

81. Peduzzi P., Concato J., Kemper E., Holford T.R., Feinstein A.R. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996;49:1373-9.
82. Pehamberger H., Binder M., Steiner A. et al. In vivo epiluminescence microscopy: improvement of early diagnosis of melanoma. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 356S-362S.
83. Pehamberger H., Steiner A., Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 301-312.
84. Photogrammetry and remote sensing Source: Dept. of Geodesy and Photogrammetry, KTH. Last update: September 29, 2000 (<http://www.geomatics.kth.se/fotogram/>) (τελευταία πρόσβαση στις 29/05/2005).
85. Pierard G.E. Continuing Medical Education: EEMCO guidance for the assessment of skin colour. *J Eur Acad Dermatol Venerol* , 1998; 10: 1-11.
86. Pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol*, 1987; 17, pp. 571-83.
87. Plotnik R.E., Gardner R.H., Hargrove W. et al. Lacunarity analysis: A general technique for the analysis of spatial patterns. *Physical Review E*. 53[5]:5461-5468: 1996.
88. Plotnik R.E., Gardner R.H. and O'Neill R.V. Lacunarity Indices as Measures of Landscape Texture. *Landscape Ecology*. 8 [3]:201-211:1993.
89. Poynton C. Frequently asked questions about colour. διαθέσιμο online: http://www.poynton.com/notes/colour_and_gamma/ColorFAQ.html (τελευταία πρόσβαση στις 29/05/2005).
90. Queuedo W.C., Szabo G., Virks J. et al. Melanocyte populations in UV-irradiated human skin. *J. Invest Dermatol* 1965; 45:295-298.
91. Rajadhyaska M., Gonzalez S., Zavislan J. et al. In vivo confocal scanning laser microscopy of human skin II: Advances in instrumentation and comparison with histology. *Journal of Investigative Dermatology*, 1999; 113, pp. 293-301.
92. Reiss S. OCT, An imaging modality for the new millenium. *Biophotonics International*, 199; 6(6), pp. 36-45.
93. Research and Development Programme for 1996-2000 in Photogrammetry and Remote Sensing. The Royal Institute of Technology, Dept. of Geodesy and

Photogrammetry , Prof. Kennert Torlegård (<http://www.kth.se/index-eng.html>)
(τελευταία πρόσβαση στις 29/05/2005).

94. Rhodes A.R., Melski J.W. Small congenital nevocellular nevi and the risk of cutaneous melanoma. *J Pediatr* 1982(a); 100: 219-224.
95. Rhodes A.R., Sober A.J., Day C.L. The malignant potential of small congenital nevocellular nevi. An estimate of association based on a histologic study of 234 primary cutaneous melanomas. *J Am Acad Dermatol.* 1982 (b)Feb;6 : 230-41.
96. Szabo G., Gerald A.B. Pathak M.A. et al. Racial differences in the fate of melanosomes in human epidermis. *Nature*, 1969; 222: 1081-1082
97. Schmid P. & Fischer S. Colour segmentation for the analysis of pigmented skin lesions. IPA97 Conference Publication No. 443, 1997 pp. 688-692.
98. Schroeder C., Welzel J. Optical coherence tomography for quantification of effects of treatment.' (Abstract- 6 th Congress International Society of Skin imaging, London 1999) *Skin Research & Technology*, 1999; 5, p. 131.
99. Schwindewolf T., Stolz W., Albert R. et al., Classification of melanocytic lesions with color and texture analysis using digital image processing. *Analytical & Quantitative Cytology & Histology*, 1993; 15(1), pp. 1-11.
100. Scmid-Saugeon P., Guillod J., Thiran J.P. Toward a computer aided diagnosis system for pigmented skin lesions. *Comp Med Imag Graph*, 2003 (27) 65-78.
101. Semple J.L., Gupta A.K., From L. et al. Does high-frequency (40-60 MHz) ultrasound imaging play a role in the clinical management of cutaneous melanoma? *Annals of Plastic Surgery*, 1995; 34(6),pp. 599-605.
102. Sober A.J., Burstein J.M. Computerized digital image analysis in the diagnosis of melanoma. *J Dermatol* 1994; 21:885-90.
103. Song H., Wehrli. & Ma J. In vivo MRI microscopy of human skin. *Magnetic Resonance in Medicine* , 1997; 37, pp 185-91
104. Stanganelli I., Burrioni M., Rafenelli S. et al Intraobserver agreement in interpretation of digital Epiluminescence microscopy . *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 584-589.
105. Steiner A., Binder M., Schemper M. et al. Statistical evaluation of epiluminescence microscopy criteria for melanocytic pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol* , 1993; 29: 581-588.
106. Steiner A., Perhambberger H. & Wolff K In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions and early detection of malignant melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1987; 17, pp. 584-91.

107. Stern I. On Fractal Modelling in Astrophysics: The effect of Lacunarity on the Convergence of Algorithms for scaling exponents. In: *Astronomical Data Analysis Software and Systems VI*, ASP Conference Series, Gareth Hunt and H.E.Payne Eds, Vol 125, 1997.
108. Stoecker V., Li W. & Moss R. Automatic detection of asymmetry in skin tumours. *Computerized Medical Imaging & Graphics*, 1992; 16, pp. 191-7.
109. Stoecker W., Moss R., Ercal F. & Umbaugh S. Nondermatoscopic digital imaging of pigmented lesions. *Skin Research & Technology*, 1995; 1, pp. 7-16.
110. Swerdlow A.J., English J., MacKie R.M. Benign melanocyte nevi as risk factor for malignant melanoma. *BMJ* 1986 ; 292 : 1555-1559.
111. Swerdlow A.J., English J.S.C., Qiao Z. The risk of melanoma in patients with congenital nevi: a cohort study. *J Am Acad Dermatol* 1995;32 : 595-599.
112. Takahashi M. & Kohda H. Diagnostic utility of magnetic resonance imaging in malignant melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1992; 27, pp.51-4
113. Tomatis S., Bono A., Bartoli C. et al. Image analysis in the RGB and HS colour planes for a computer-assisted diagnosis of cutaneous pigmented lesions. *Tumori*, 1998; 84, pp. 29-32
114. Tucherian & Janin, *The Handbook of Pattern Recognition and Computer Vision* (2nd Edition), by C. H. Chen, L. F. Pau, P. S. P. Wang (eds.), chapter 2.1, pp. 207-248, World Scientific Publishing Co., 1998.
115. Umbaugh S. , Moss R. & Stoecker W. An automatic color segmentation algorithm with application to identification of skin tumour borders *Computerized Medical Imaging & Graphics*, 1992; 16(3), pp. 227-35.
116. Umbaugh S. *Computer Vision and Image Processing. A Practical Approach using CVIP Tools'* Prentice Hall, New Jersey, 1998
117. Vicsek T. *Fractal Growth Phenomena*. 1st edition, World Scientific Co LTD Publishers, 1989: Part 1: 38-40.
118. Vollmer R.T. Multivariate statistical analysis for pathologists. Part I, The logistic model. *Am J Clin Pathol* 1996;105:115–26.
119. Welzel J. & Frederking K. Optical coherence tomography of skin tumours. (Abstract- 6 th Congress International Society of Skin imaging, London 1999) *Skin Research & Technology*, 1999; 5, p. 131.

120. Zweig M. & Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots, a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clinical Chemistry*, 1993, 39(4), pp. 561-77.
121. Ελληνική Εταιρία Μελέτης Μελανώματος (www.elmmel.gr).

Παράρτημα 1: Πίνακες

Πίνακας 1

Ο αρχικός κατάλογος από επτά σημεία για την εκτίμηση μιας ύποπτης μελαγχρωματικής βλάβης.

1. Αισθητική μεταβολή και κνησμός
2. Διάμετρος ≥ 1 cm
3. Αύξηση του μεγέθους
4. Ανώμαλο όριο
5. Ανώμαλη κατανομή χρωστικής
6. Φλεγμονή
7. Αιμορραγίες- εσχάρεις-ορόρροια

Πίνακας 2

Ο αναθεωρημένος κατάλογος των επτά σημείων για την εκτίμηση μιας ύποπτης βλάβης.

Κύρια σημεία (βαθμολογούνται από 2 βαθμούς)

- 1 Αλλαγή του μεγέθους
- 2 Αλλαγή σχήματος
- 3 Αλλαγή στο χρώμα

Δευτερεύοντα σημεία (βαθμολογούνται από 1 βαθμό)

- 1 Φλεγμονή
- 2 Εσχάρες ή αιμορραγία
- 3 Αισθητικές μεταβολές
- 4 Διάμετρος $\geq 7\text{mm}$

Πίνακας 3

Το σύστημα ABCDE.

- A-** Asymmetry (Ασυμμετρία)
- B-** Border irregularity (Ανώμαλο όριο)
- C-** Color variegation (Ποικιλοχρωμία)
- D-** Diameter (Διάμετρος)
- E-** Elevation (Έπαρση)

Πίνακας 4

Πίνακας καταχώρησης στοιχείων της παρούσας εικόνας και περιγραφής των μελαγχρωματικών βλαβών των ασθενών.

The screenshot shows a software window titled "ΠΑΡΟΥΣΑ ΕΙΚΟΝΑ NEW". The main title inside the window is "ΠΑΡΟΥΣΑ ΕΙΚΟΝΑ". The form is organized into two columns of input fields and checkboxes. The left column includes fields for ID (with an "AutoNumber" label), three "ΣΠΛΟΙ(1)", "ΣΠΛΟΙ(2)", and "ΣΠΛΟΙ(3)" dropdown menus, "ΘΕΣΗ ΒΛΑΒΗΣ" dropdown, "ΑΣΣΥΜΕΤΡΙΑ" checkbox, "ΟΡΙΑ" dropdown, "ΧΡΩΜΑ" dropdown, "ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΧΡΩΜΑΤΟΣ" dropdown, "ΜΕΓΙΣΤΗ ΔΙΑΜΕΤΡΟΣ" and "ΕΛΑΧΙΣΤΗ ΔΙΑΜΕΤΡΟΣ" text boxes (both containing "0"), and "ΕΠΑΡΣΗ ΒΛΑΒΗΣ" dropdown. The right column includes "ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΦΥΣΙΚΗΣ ΓΡΑΜΜΩΣΗΣ" checkbox, "ΕΞΕΛΚΩΣΗ" checkbox, "ΕΝΤΡΚΑ ΣΤΟΚΕΙΑ" checkbox, "ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ" checkbox, "ΑΡΙΘΜΟΣ ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΩΝ ΒΛΑΒΩΝ" text box (containing "0"), "ΑΡΙΘΜΟΣ ΣΠΛΩΝ ΣΤΟ ΔΙΟ ΝΕΥΡΟΤΟΜΙΟ" dropdown, "ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ" dropdown, "ΒΙΟΨΙΑ" checkbox, "ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΒΙΟΨΙΑΣ" text box, "ΕΙΔΟΣ ΒΙΟΨΙΑΣ" dropdown, "ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ" checkbox, and "ΑΠΑΝΤΗΣΗ" text area. A "ΕΞΟΔΟΣ" button is located at the bottom center of the form.

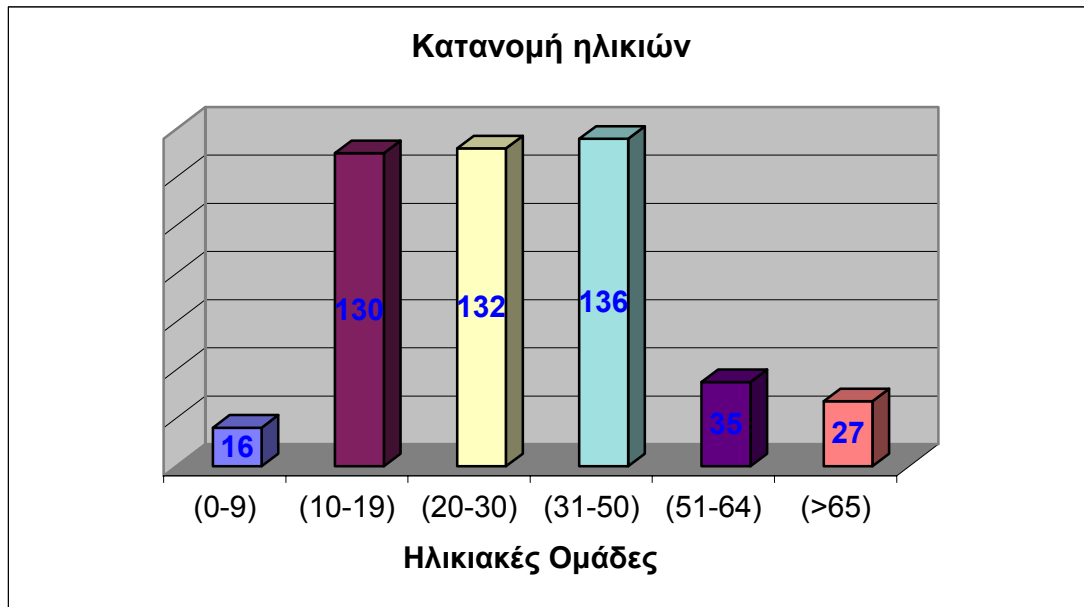
Πίνακας 5

Τρόπος υπολογισμού της ειδικότητας και ευαισθησίας ενός διαγνωστικού τεστ.

	ΝΟΣΟΣ (+) (N+)	ΝΟΣΟΣ (-) (N-)	ΣΥΝΟΛΟ
ΤΕΣΤ (+) (T+)	a	b	a+b
ΤΕΣΤ (-) (T-)	c	d	c+d
ΣΥΝΟΛΟ	a+c	b+d	a+b+c+d

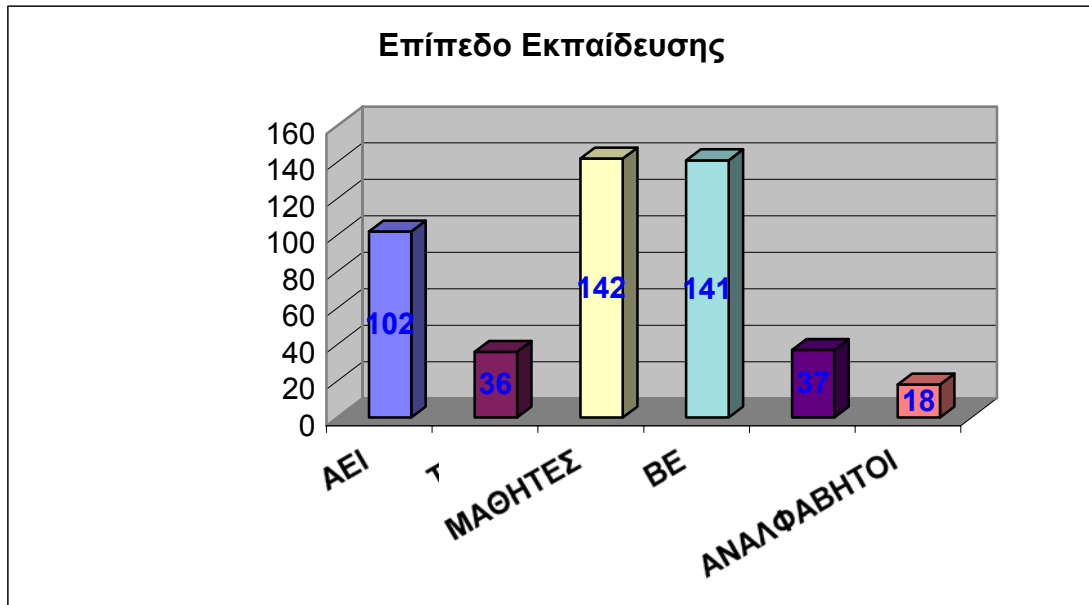
Πίνακας 6

Ηλικιακή κατανομή του πληθυσμού που μελετήθηκε.



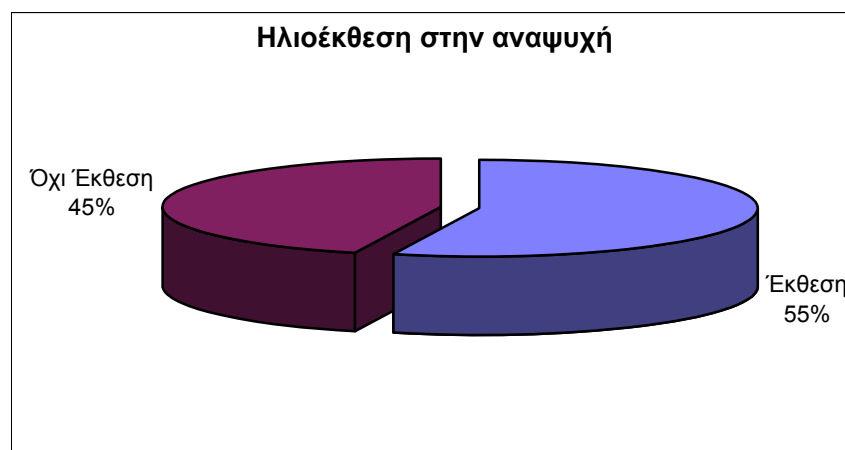
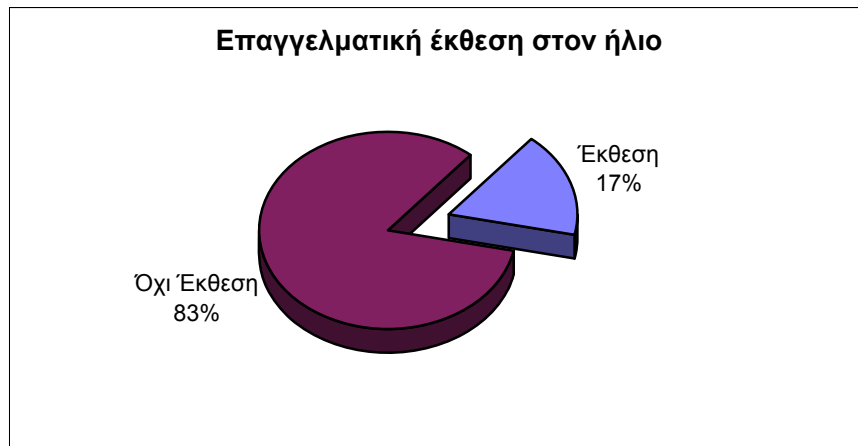
Πίνακας 7

Επίπεδο εκπαίδευσης των ασθενών της μελέτης.



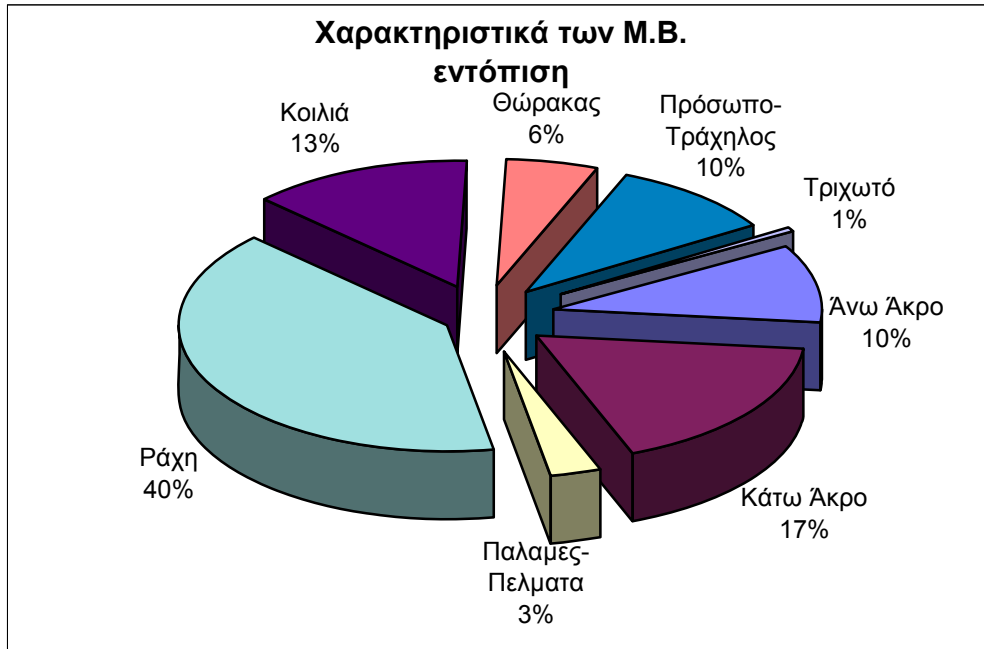
Πίνακας 8

Χρόνια επαγγελματική ηλιοέκθεση και έκθεση σε δραστηριότητες αναψυχής του πληθυσμού που μελετήθηκε.



Πίνακας 9

Κατανομή στο σώμα των καταχωρηθεισών μελανοκυτταρικών βλαβών (M.B.).



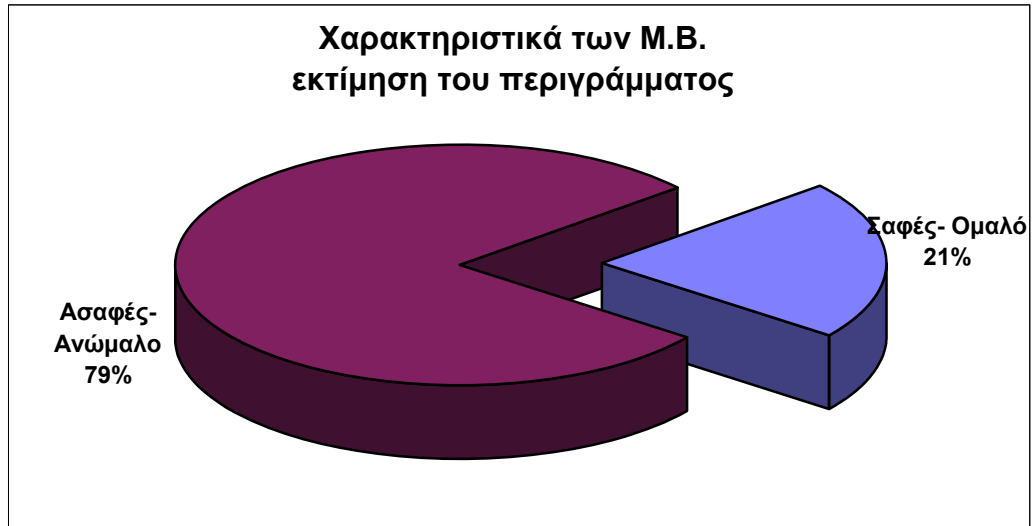
Πίνακας 10

Κλινική εκτίμηση της συμμετρίας στις μελανοκυτταρικές βλάβες (Μ.Β.) της μελέτης.



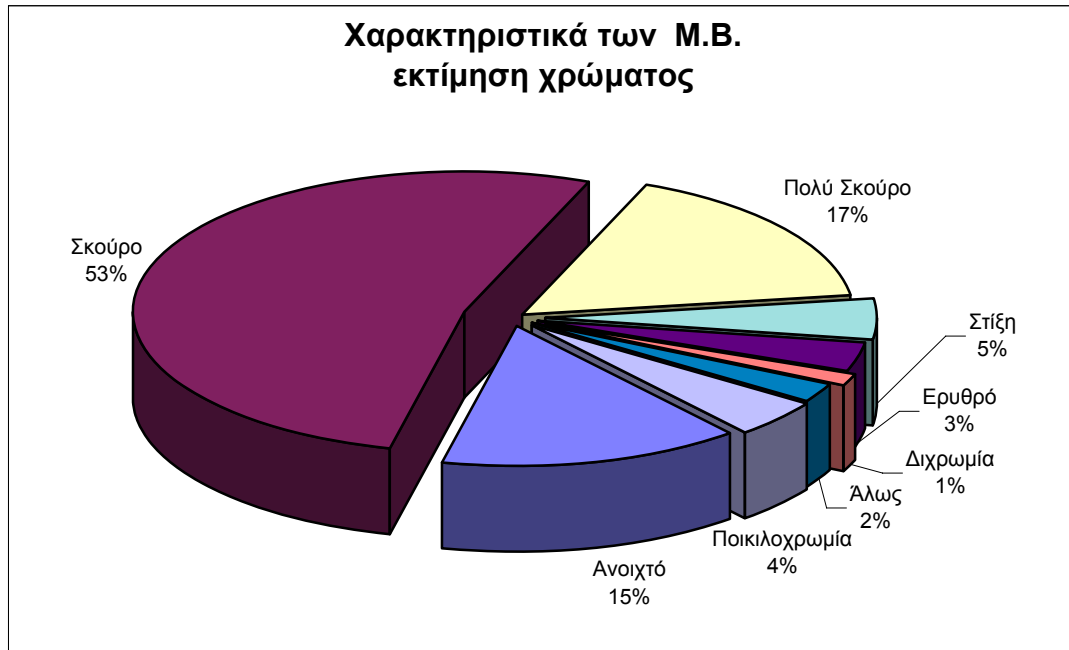
Πίνακας 11

Κλινική εκτίμηση του περιγράμματος των βλαβών.



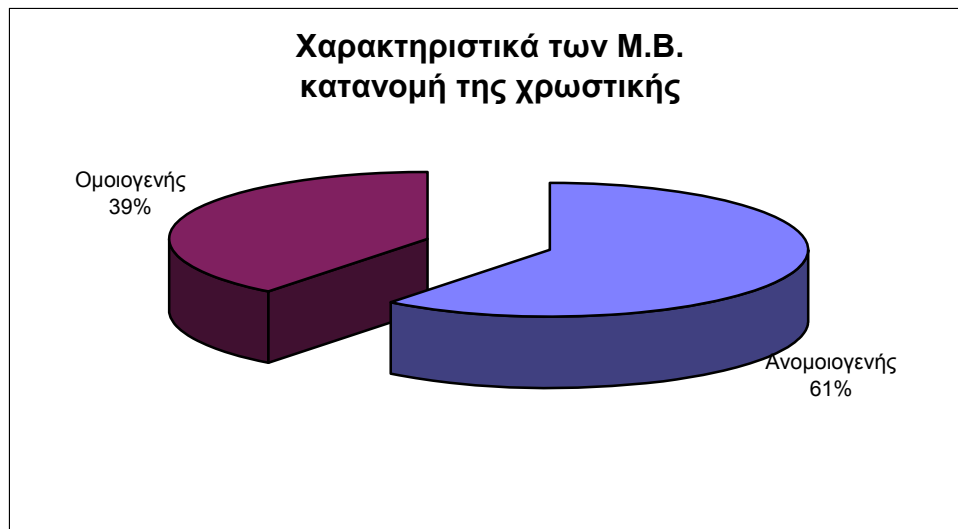
Πίνακας 12

Κλινική εκτίμηση του χρώματος στην επιφάνεια των μελανοκυτταρικών βλαβών που καταγράφηκαν.



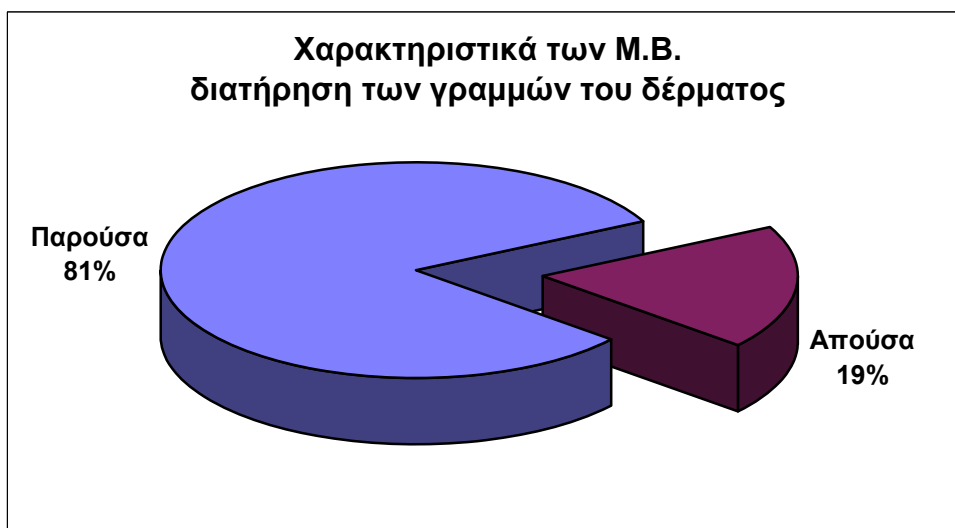
Πίνακας 13

Κλινική εκτίμηση της κατανομής της χρωστικής στη χρωματική επιφάνεια των καταχωρημένων βλαβών.



Πίνακας 14

Κλινική εμφάνιση των καταχωρημένων μελανοκυτταρικών βλαβών (έπαρση από την επιφάνεια της επιδερμίδας και διατήρηση της φυσικής γράμμωσης του δέρματος στην επιφάνεια τους).



Πίνακας 15

Οι 43 μεταβλητές που μελετήθηκαν ταξινομημένες ανά ομάδα παραμέτρων.

Γεωμετρικές παράμετροι	
Area	Επιφάνεια της βλάβης σε pixels και cm ²
Maximal Diameter	Μέγιστη απόσταση μεταξύ δύο μη διαδοχικών σημείων του περιγράμματος
Perimeter	Συνολικό μήκος του περιγράμματος
Circularity (Equivalent Circle Index)	Λόγος της περιμέτρου της βλάβης προς την περίμετρο κύκλου ίσης επιφάνειας με αυτή που επιπροβάλλεται με κέντρο το κέντρο μάζας της βλάβης
Mean radius (Rm)	Μέσο μήκος των ακτίνων
Standard deviation of Rm (SDRm)	Τυπική απόκλιση της μέσης ακτίνας (εύρος τιμών των ακτίνων)
Coefficient of variation of Rm (CVRm)	Έκφραση της διακύμανσης του μήκους των ακτίνων σε σχέση με τη μέση τιμή
Distance of color midpoint from lesion midpoint (Delta, or eccentricity)	Απόσταση γεωμετρικού και χρωματικού μέσου σημείου. Είναι μια εκτιμήτρια της ανισότροπης ανάπτυξης και του ανομοιογενούς χρωματισμού
Delta to Rm ratio	Απόσταση χρωματικού και γεωμετρικού μέσου σημείου ως προς τη μέση ακτίνα

Παράμετροι υφής χρώματος	
Fractal dimension of mass of lesion (FDMB)	Υπολογίζεται με τον αλγόριθμο των Minkowski-Boulingand. Είναι μια εκτιμήτρια της ανομοιογένειας στην κατανομή της χρωστικής στην επιφάνεια της βλάβης, όπως την αντιλαμβάνεται το ανθρώπινο μάτι. Παίρνει τιμές μεταξύ 2 και 3(η διάσταση ενός αντικειμένου που δεν είναι ομαλό σε σχήμα και δεν είναι κύβος)

Fractal dimension of border of lesion (FD)	Υπολογίζεται σε ένα παράθυρο 250x250 pixels και είναι μέτρο της οδόντωσης του ορίου στη thresholded εικόνα. Παίρνει τιμές μεταξύ 1 και 2 (το όριο εκτείνεται σε δύο διαστάσεις, χωρίς να καλύπτει πλήρως κάποια από αυτές)
Grey scale Lacunarity of lesion	Υπολογίζεται στην γκριζα κλίμακα της εικόνας. Εκφράζει το πλήθος και το μέγεθος των «οπών» χρώματος στη βλάβη
Thresholded Lacunarity of lesion.	Thresholded Lacunarity στη δυαδική (γκρίζα) εικόνα, στην 75 ^η εκατοστιαία θέση του ιστογράμματος στο γκριζο

Διακριτότητα του ορίου (Sharpness of Border)	
SD of Grey intensity	Ένταση του γκριζου στο όριο της βλάβης. Για λόγους ακρίβειας, επιλέγεται το περίξ της βλάβης υγιές δέρμα που αντιστοιχεί στο 10% της επιφάνειας της. Υπολογίζονται οι SD και CV του γκριζου στην επιλεγμένη περιοχή. Όσο μεγαλύτερη είναι η τιμή, τόσο πιο ευδιάκριτο είναι το όριο της βλάβης από το περίξ δέρμα.
CV of SD of Grey intensity	

Παράμετροι χρώματος	
Minimal Grey, Red, Green, Blue	Ελάχιστες τιμές έντασης γκριζου, κόκκινου, πράσινου και μπλε
Maximal Grey, Red, Green, Blue	Μέγιστες τιμές έντασης γκριζου, κόκκινου, πράσινου και μπλε
Range of Grey, Red, Green, Blue	Εύρος τιμών έντασης γκριζου, κόκκινου, πράσινου και μπλε
Mean Grey, Red, Green, Blue	Μέση τιμή έντασης γκριζου, κόκκινου, πράσινου και μπλε
Standard deviation (SD) of Grey, Red, Green, Blue	Σταθερή απόκλιση της έντασης του γκριζου, κόκκινου, πράσινου και μπλε
Coefficient of variation (CV) of Grey, Red, Green, Blue	Διακύμανση των τιμών έντασης γκριζου, κόκκινου, πράσινου και μπλε σε σχέση με τη μέση τους τιμή
Skewness from Gaussian Curve (Gray, Red, Green, Blue)	Απόκλιση του ιστογράμματος κάθε χρώματος από την καμπύλη της κανονικής κατανομής

Πίνακας 16

Ανάλυση μέγιστης πιθανότητας (Maximum Likelihood) και λόγου πιθανοτήτων (Odd Ratio) από την Μονομεταβλητή Ανάλυση (Univariate Analysis).

	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)		-2LogLikelihood
						Lower	Upper	
AREA	1,6768	,4399	14,5290	,000	5,348	2,258	12,667	89.409
DIAMETER	2,4341	,5688	18,3113	,000	11,406	3,741	34,779	88.385
PERIMETER	,789	,187	18,2574	,000	2,223	1,541	3,207	87.64
DIK	1,7425	1,680	1,0759	,2996	5,712	,212	153,731	121.12
RM	5,9384	1,3788	18,549	,000	379,325	25,432	>999,99	87.501
SDRM	13,0381	4,5595	8,177	,0042	>999,99	60,440	>999,99	110.720
CVRM	,00918	,0425	,0467	,829	1,009	,929	1,097	122.067
DELTA	58,799	19,6753	8,931	,0028	>999,99	>999,99	>999,99	121.320
DELTARM	,1781	,1955	,8303	,3622	1,195	,815	1,753	106.712
LAC_THRE	-1,308	,6943	3,5503	,0595	,270	,069	1,054	118.637
LAC_GREY	3,4313	,9634	12,6847	,0004	30,917	4,679	204,299	108.286
FDMB	5,5421	2,8553	3,7674	,0523	255,218	,947	>999,99	117.997
FD	-3,3806	2,2562	2,2451	,1340	,034	<,0001	2,833	119.769
SHARP	,1032	,0264	15,2477	<,0001	1,109	1,053	1,168	100.593
CV_SHARP	,1518	,0371	16,7028	<,0001	1,164	1,082	1,252	97.628
MEAN_GRE	-,0172	,0111	2,4091	,1206	,983	,962	1,005	119.572
SDG	,0671	,0257	6,7923	,0092	1,069	1,017	1,125	114.713
CVG	,0367	,0110	11,2455	,0008	1,037	1,015	1,060	109.439
SKEWG	,4563	,6400	,5083	,4759	1,578	,450	5,533	121.595
MING	-,0729	,0261	7,789	,005	,930	,883	,979	107.545
MAXG	,0275	,00754	13,3067	,0003	1,028	1,013	1,043	106.814
RANGEG	,00415	,00301	1,8993	,1682	1,004	,998	1,010	119.276
MEAN_RED	-,0234	,00875	7,1554	,0075	,977	,960	,994	113.677
SDR	,0906	,0260	12,1089	,0005	1,095	1,040	1,152	107.396
CVR	,0513	,0126	16,6762	<,0001	1,053	1,027	1,079	100.686
SKEWR	-,0328	,0991	,1095	,7408	,968	,797	1,175	121.851
MINR	-,0672	,0211	10,1207	,0015	,935	,897	,975	99.762
MAXR	,0267	,00919	8,4579	,0036	1,027	1,009	1,046	112.190
RANGER	,0371	,00838	19,5768	<,0001	1,038	1,021	1,055	93.493
MEAN_GRN	-,0126	,0114	1,2204	,2693	,987	,966	1,010	120.836
SDGRN	,0671	,0257	6,7923	,0092	1,069	1,017	1,125	111.850
CVGRN	,0323	,0103	9,7729	,0018	1,033	1,012	1,054	120.957
SKEWGRN	,6865	,6474	1,1246	,2889	1,987	,559	7,066	121.595
MINGRN	-,0563	,0253	4,9565	,0260	,945	,900	,993	114.560
MAXGRN	,0299	,00746	16,0145	<,0001	1,030	1,015	1,045	102.943
RANGGRN	,0315	,00713	19,5753	<,0001	1,032	1,018	1,047	97.336

MEAN_BLU	,00172	,0118	,0213	,8840	1,002	,979	1,025	122.092
SDBL	,1112	,0296	14,1476	,0002	1,118	1,055	1,184	105.498
CVBL	,0253	,0964	6,8755	,0087	1,026	1,006	1,045	115.157
SKEWBL	,0112	,0135	,6849	,4079	1,011	,985	1,038	121.499
MINBL	-,0533	,0281	3,5973	,0579	,948	,897	1,002	117.219
MAXBL	,0311	,0069	20,3166	<,0001	1,032	1,018	1,046	95.456
RANGEBL	,0309	,00652	22,4551	<,0001	1,031	1,018	1,045	92.666

Πίνακας 17

Spearman's Correlation Coefficient για τις παραμέτρους fractal γεωμετρίας για την υφή χρώματος της βλάβης.

		Threshold Lacunarity	Lacunarity Grey scale	Fractal Dimension MB	Fractal Dimension of Border
Threshold Lacunarity	Coefficient	1,000			
	Sig. (2-tailed)	.			
Lacunarity Grey scale	Coefficient	0,158	1,000		
	Sig. (2-tailed)	0,070	.		
Fractal Dimension of Mass	Coefficient	-0,638	-0,027	1,000	
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,763	.	
Fractal Dimension of Border	Coefficient	-0,022	-0,226	0,096	1,000
	Sig. (2-tailed)	0,800	0,009	0,271	.

Πίνακας 18

Spearman's Correlation Coefficient για τις γεωμετρικές παραμέτρους.

		Surface Area	maximal diameter	perimeter	Equivalent Circle Index	Mean radius	SD(R)	CV(R)	Delta	Delta/Rm
Surface Area	Coefficient	1,000								
	Sig. (2-tailed)									
maximal diameter	Coefficient	0,986	1,000							
	Sig. (2-tailed)	0,000								
perimeter	Coefficient	0,987	0,983	1,000						
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000							
Equivalent Circle Index	Coefficient	0,502	0,555	0,544	1,000					
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	0,000						
Mean radius	Coefficient	0,980	0,970	0,977	0,504	1,000				
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	0,000	0,000					
SD(R)	Coefficient	0,804	0,869	0,822	0,661	0,785	1,000			
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000				
CV(R)	Coefficient	0,266	0,380	0,305	0,597	0,249	0,719	1,000		
	Sig. (2-tailed)	0,002	0,000	0,000	0,000	0,004	0,000			
Delta	Coefficient	0,351	0,342	0,348	0,100	0,364	0,284	0,042	1,000	
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	0,000	0,256	0,000	0,001	0,633		
Delta/Rm	Coefficient	-0,254	-0,270	-0,254	-0,262	-0,248	-0,260	-0,190	0,673	1,000
	Sig. (2-tailed)	0,003	0,002	0,003	0,002	0,004	0,003	0,029	0,000	

Πίνακας 19

Spearman's Correlation Coefficient για παραμέτρους χρώματος περιλαμβανόμενης της απόκλισης από την καμπύλη Gauss της κανονικής κατανομής για τα τέσσερα χρώματα.

		Mean Grey	SD Grey	CV Grey	Skewness Grey	Min Grey	Max Grey	Range Grey
Mean Grey	Coefficient	1,000						
	Sig. (2-tailed)							
SD Grey	Coefficient	-0,052	1,000					
	Sig. (2-tailed)	0,551						
CV Grey	Coefficient	-0,771	0,612	1,000				
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000					
Skewness Grey	Coefficient	-0,303	-0,157	0,168	1,000			
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,071	0,055				
Min Grey	Coefficient	0,694	-0,514	-0,856	0,041	1,000		
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	0,000	0,641			
Max Grey	Coefficient	0,342	0,529	0,077	0,094	-0,085	1,000	
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	0,383	0,282	0,335		
Range Grey	Coefficient	-0,030	0,627	0,407	0,072	-0,478	0,821	1,000
	Sig. (2-tailed)	0,729	0,000	0,000	0,411	0,000	0,000	
Mean Red	Coefficient	0,867	-0,170	-0,764	-0,354	0,704	0,182	-0,155
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,051	0,000	0,000	0,000	0,037	0,075
SD Red	Coefficient	-0,289	0,801	0,707	-0,151	-0,640	0,352	0,534
	Sig. (2-tailed)	0,001	0,000	0,000	0,084	0,000	0,000	0,000
CV Red	Coefficient	-0,737	0,578	0,941	0,173	-0,849	0,103	0,434

	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	0,000	0,048	0,000	0,239	0,000
Skewness Red	Coefficient	-0,314	-0,195	0,154	0,883	0,024	0,007	0,021
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,025	0,078	0,000	0,783	0,940	0,808
Min Red	Coefficient	0,647	-0,530	-0,828	0,002	0,960	-0,134	-0,504
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	0,000	0,982	0,000	0,125	0,000
Max Red	Coefficient	0,346	0,410	-0,006	-0,005	-0,017	0,851	0,695
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	0,942	0,954	0,850	0,000	0,000
Range Red	Coefficient	-0,189	0,680	0,556	-0,016	-0,636	0,699	0,862
	Sig. (2-tailed)	0,030	0,000	0,000	0,857	0,000	0,000	0,000
Mean Green	Coefficient	0,917	-0,086	-0,744	-0,280	0,654	0,303	-0,045
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,329	0,000	0,001	0,000	0,000	0,609
SD Green	Coefficient	-0,028	0,863	0,534	-0,179	-0,439	0,472	0,534
	Sig. (2-tailed)	0,747	0,000	0,000	0,040	0,000	0,000	0,000
CV Green	Coefficient	-0,750	0,592	0,966	0,138	-0,816	0,059	0,378
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	0,000	0,116	0,000	0,503	0,000
Skewness Green	Coefficient	-0,298	-0,169	0,153	0,960	0,043	0,102	0,080
	Sig. (2-tailed)	0,001	0,053	0,080	0,000	0,626	0,245	0,359
Min Green	Coefficient	0,678	-0,486	-0,818	0,061	0,922	-0,063	-0,455
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	0,000	0,486	0,000	0,471	0,000
Max Green	Coefficient	0,337	0,469	0,042	0,054	-0,064	0,937	0,763
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	0,632	0,538	0,463	0,000	0,000
Range Green	Coefficient	0,041	0,625	0,346	0,047	-0,398	0,869	0,889
	Sig. (2-tailed)	0,644	0,000	0,000	0,590	0,000	0,000	0,000
Mean Blue	Coefficient	0,764	-0,007	-0,569	-0,223	0,466	0,398	0,084
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,940	0,000	0,010	0,000	0,000	0,337
SD Blue	Coefficient	0,047	0,777	0,451	-0,175	-0,409	0,541	0,552
	Sig. (2-tailed)	0,591	0,000	0,000	0,045	0,000	0,000	0,000

		Mean Grey	SD Grey	CV Grey	Skewness Grey	Min Grey	Max Grey	Range Grey
CV Blue	Coefficient	-0,648	0,562	0,865	0,057	-0,733	0,031	0,304
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	0,000	0,519	0,000	0,728	0,000
Skewness Blue	Coefficient	-0,260	-0,022	0,190	0,805	0,038	0,157	0,121
	Sig. (2-tailed)	0,003	0,801	0,029	0,000	0,663	0,071	0,165
Min Blue	Coefficient	0,612	-0,400	-0,714	0,069	0,809	0,010	-0,331
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	0,000	0,430	0,000	0,906	0,000
Max Blue	Coefficient	0,190	0,430	0,142	0,041	-0,189	0,821	0,704
	Sig. (2-tailed)	0,029	0,000	0,104	0,641	0,030	0,000	0,000
Range Blue	Coefficient	0,011	0,533	0,334	0,013	-0,399	0,779	0,781
	Sig. (2-tailed)	0,898	0,000	0,000	0,880	0,000	0,000	0,000

		Mean Red	SD Red	CV Red	Skewness Red	Min Red	Max Red	Range Red
Mean Red	Coefficient	1,000						
	Sig. (2-tailed)							
SD Red	Coefficient	-0,299	1,000					
	Sig. (2-tailed)	0,000						
CV Red	Coefficient	-0,822	0,716	1,000				
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000					
Skewness Red	Coefficient	-0,414	-0,209	0,195	1,000			
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,016	0,025				
Min Red	Coefficient	0,749	-0,646	-0,889	-0,020	1,000		
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	0,000	0,820			
Max Red	Coefficient	0,358	0,368	-0,012	-0,088	-0,010	1,000	
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	0,894	0,318	0,911		
Range Red	Coefficient	-0,233	0,738	0,581	-0,058	-0,643	0,710	1,000
	Sig. (2-tailed)	0,007	0,000	0,000	0,507	0,000	0,000	
Mean Green	Coefficient	0,822	-0,240	-0,692	-0,306	0,612	0,293	-0,186
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,006	0,000	0,000	0,000	0,001	0,033
SD Green	Coefficient	-0,081	0,774	0,459	-0,229	-0,418	0,387	0,588
	Sig. (2-tailed)	0,357	0,000	0,000	0,008	0,000	0,000	0,000
CV Green	Coefficient	-0,715	0,649	0,868	0,129	-0,768	0,014	0,527
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	0,000	0,139	0,000	0,875	0,000
Skewness Green	Coefficient	-0,343	-0,134	0,173	0,813	-0,005	0,045	0,027
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,126	0,047	0,000	0,954	0,608	0,757
Min Green	Coefficient	0,624	-0,566	-0,751	0,018	0,848	-0,055	-0,617
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	0,000	0,838	0,000	0,533	0,000

Max Green	Coefficient	0,209	0,325	0,073	-0,025	-0,111	0,831	0,676
	Sig. (2-tailed)	0,016	0,000	0,404	0,778	0,207	0,000	0,000
Range Green	Coefficient	-0,055	0,528	0,356	-0,017	-0,415	0,767	0,866
	Sig. (2-tailed)	0,529	0,000	0,000	0,843	0,000	0,000	0,000
Mean Blue	Coefficient	0,594	-0,125	-0,468	-0,210	0,386	0,281	-0,050
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,152	0,000	0,015	0,000	0,001	0,568
SD Blue	Coefficient	-0,051	0,607	0,392	-0,218	-0,406	0,382	0,545
	Sig. (2-tailed)	0,565	0,000	0,000	0,012	0,000	0,000	0,000
CV Blue	Coefficient	-0,579	0,568	0,721	0,024	-0,659	0,035	0,456
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	0,000	0,788	0,000	0,688	0,000
Skewness Blue	Coefficient	-0,266	-0,008	0,175	0,587	0,004	0,130	0,104
	Sig. (2-tailed)	0,002	0,932	0,044	0,000	0,967	0,136	0,238
Min Blue	Coefficient	0,518	-0,447	-0,625	0,042	0,724	-0,030	-0,484
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	0,000	0,635	0,000	0,735	0,000
Max Blue	Coefficient	0,037	0,310	0,194	0,003	-0,251	0,665	0,630
	Sig. (2-tailed)	0,673	0,000	0,026	0,975	0,004	0,000	0,000
Range Blue	Coefficient	-0,109	0,432	0,362	-0,012	-0,437	0,638	0,743
	Sig. (2-tailed)	0,212	0,000	0,000	0,888	0,000	0,000	0,000
		Mean Green	SD Green	CV Green	Skewness Green	Min Green	Max Green	Range Green
Mean Green	Coefficient	1,000						
	Sig. (2-tailed)							
SD Green	Coefficient	0,040	1,000					
	Sig. (2-tailed)	0,645						
CV Green	Coefficient	-0,800	0,502	1,000				
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000					
Skewness Green	Coefficient	-0,302	-0,204	0,144	1,000			
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,019	0,099				

Min Green	Coefficient	0,723	-0,381	-0,849	0,050	1,000		
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	0,000	0,571			
Max Green	Coefficient	0,375	0,499	0,010	0,089	-0,015	1,000	
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	0,912	0,308	0,860		
Range Green	Coefficient	0,079	0,619	0,317	0,080	-0,373	0,910	1,000
	Sig. (2-tailed)	0,366	0,000	0,000	0,360	0,000	0,000	
Mean Blue	Coefficient	0,888	0,125	-0,662	-0,260	0,584	0,478	0,223
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,153	0,000	0,003	0,000	0,000	0,010
SD Blue	Coefficient	0,126	0,880	0,409	-0,201	-0,321	0,595	0,661
	Sig. (2-tailed)	0,151	0,000	0,000	0,021	0,000	0,000	0,000
CV Blue	Coefficient	-0,726	0,507	0,930	0,081	-0,788	-0,008	0,265
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	0,000	0,356	0,000	0,931	0,002
Skewness Blue	Coefficient	-0,252	-0,039	0,192	0,848	0,049	0,175	0,160
	Sig. (2-tailed)	0,004	0,653	0,028	0,000	0,577	0,044	0,067
Min Blue	Coefficient	0,682	-0,313	-0,768	0,045	0,881	0,065	-0,255
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	0,000	0,610	0,000	0,461	0,003
Max Blue	Coefficient	0,245	0,468	0,098	0,071	-0,105	0,903	0,848
	Sig. (2-tailed)	0,005	0,000	0,265	0,420	0,231	0,000	0,000
Range Blue	Coefficient	0,060	0,551	0,298	0,044	-0,330	0,848	0,900
	Sig. (2-tailed)	0,494	0,000	0,001	0,612	0,000	0,000	0,000

		Mean Blue	SD Blue	CV Blue	Skewness Blue	Min Blue	Max Blue	Range Blue
Mean Blue	Coefficient	1,000						
	Sig. (2-tailed)							
SD Blue	Coefficient	0,274	1,000					
	Sig. (2-tailed)	0,001						
CV Blue	Coefficient	-0,704	0,436	1,000				
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000					
Skewness Blue	Coefficient	-0,264	-0,067	0,181	1,000			
	Sig. (2-tailed)	0,002	0,443	0,038				
Min Blue	Coefficient	0,650	-0,282	-0,816	0,084	1,000		
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,001	0,000	0,337			
Max Blue	Coefficient	0,476	0,645	0,030	0,141	0,030	1,000	
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	0,730	0,107	0,733		
Range Blue	Coefficient	0,290	0,708	0,240	0,105	-0,223	0,950	1,000
	Sig. (2-tailed)	0,001	0,000	0,006	0,232	0,010	0,000	

Πίνακας 20

Spearman's Correlation Coefficient για τις εκτιμήτριες της ευδιακριτότητας του ορίου της βλάβης από το περίξ υγιές δέρμα.

		SD(Sharpness)	CV(Sharpness)
SD(Sharpness)	Coefficient	1,000	0,859
	Sig. (2-tailed)		0,000
CV(Sharpness)	Coefficient	0,859	1,000
	Sig. (2-tailed)	0,000	

Πίνακας 21

Ανάλυση εκτιμήσεων μέγιστης πιθανότητας (Maximum Likelihood) για την πολυμεταβλητή ανάλυση (Multivariate Logistic) για τις ανεξάρτητες μεταβλητές “RM”, “LAC_GREY”, “CV_SHARP”, “MEAN_RED”, “RANGEBLUE”.

Παράμετρος	B	S.E.	Wald	Sig.
Intercept	-13.6086	3.3586	16.4181	<.0001
RM	4.6553	1.5384	9.1574	0.0025
LAC_GREY	5.5389	1.8241	9.2200	0.0024
CV_SHARP	0.0851	0.0475	3.2051	0.0734
MEAN_RED	0.00685	0.0109	0.3953	0.5295
RANGEBLUE	0.0298	0.0101	8.8038	0.0030

Πίνακας 22

Ανάλυση εκτιμήσεων μέγιστης πιθανότητας (Maximum Likelihood) για την πολυμεταβλητή ανάλυση (Multivariate Logistic) για τις ανεξάρτητες μεταβλητές “RM”, “LAC_GREY”, “RANGE BLUE”.

Παράμετρος	B	S.E.	Exp(B)	Wald	Sig.
Intercept	-11.2826	2.4072		21.9676	<.0001
RM	5.3486	1.5094	210.312	12.5559	0.0004
LAC_GREY	5.4907	1.5086	242.425	13.2463	0.0003
RANGEBLUE	0.03	0.00955	1.030	9.8829	0.0017

Πίνακας 23

Πίνακας κατάταξης (Classification Table) για το μοντέλο με τις τρεις μεταβλητές .

Probability Level	Correct		Incorrect		Correct	Percentages			
	Event	Non-Event	Event	Non-Event		Sensitivity	Specificity	False POS	False NEG
0.2	20	95	14	3	87.1	87.0	87.2	41.2	3.1
0.3	18	99	10	5	88.6	78.3	90.8	35.7	4.8
0.4	15	102	7	8	88.6	65.2	93.6	31.8	7.3
0.5	14	104	5	9	89.4	60.9	95.4	26.3	8.0
0.6	12	105	4	11	88.6	52.2	96.3	25.0	9.5
0.7	9	108	1	14	88.6	39.1	99.1	10.0	11.5
0.8	8	108	1	15	87.9	34.8	99.1	11.1	12.2

Πίνακας 24

Πίνακας κατάταξης για την επικύρωση με τη μέθοδο του σουγιά (jackknife).

	Correct		Incorrect		
Prob Level	Event	Non-Event	Event	Non-Event	Correct
0.5	15	104	5	8	90.15

Πίνακας 25

Μέσες τιμές (mean) και τυπική απόκλιση (SD) των Fractal Dimension και Lacunarity στις τρεις ομάδες βλαβών που μελετήθηκαν.

		Μελάνωμα (n=23)	Μελανοκυτταρικοί σπίλοι Δυσπλαστικοί (n=44) Κοινοί (n=65)	
Lacunarity	Mean	0,42	0,25	0,19
	SD	0,35	0,22	0,14
Fractal Dimension	Mean	2,49	2,44	2,46
	SD	0,10	0,11	0,07

Πίνακας 26

Έλεγχος Kruskal Wallis στις τρεις ομάδες των βλαβών για να καθοριστεί αν διαφέρουν οι τιμές της Lacunarity και Fractal Dimension.

	Lacunarity	Fractal Dimension
X²	12,630	3,357
df	2	2
p	0,002	0,187

Πίνακας 27

Έλεγχος Mann-Whitney για τη διαφορά στη Lacunarity μεταξύ μελανώματος και δυσπλαστικών σπίλων.

Ομάδα	n	Mean Rank	Sum of Ranks
Μελάνωμα	23	42,78	984,00
Δυσπλαστικοί σπίλοι	44	29,41	1294,00
Σύνολο	67		

	<i>Lacunarity</i>
<i>Mann-Whitney U</i>	304, 00
<i>Wilcoxon W</i>	1294, 00
<i>Z</i>	-2,668
<i>p. (2-tailed)</i>	0,008

Πίνακας 28

Έλεγχος Mann-Whitney για τη διαφορά στη Lacunarity μεταξύ μελανώματος και κοινών σπίλων.

Ομάδα	n	Mean Rank	Sum of Ranks
Μελάνωμα	23	60,61	1394,00
Κοινοί σπίλοι	65	38,80	2522,00
Σύνολο	88		

	<i>Lacunarity</i>
<i>Mann-Whitney U</i>	<i>377, 00</i>
<i>Wilcoxon W</i>	<i>2522, 00</i>
<i>Z</i>	<i>-3,521</i>
<i>p (2-tailed)</i>	<i>0,000</i>

Πίνακας 29

Έλεγχος Mann-Whitney για τη διαφορά στη Lacunarity μεταξύ δυσπλαστικών σπύλων και κοινών σπύλων.

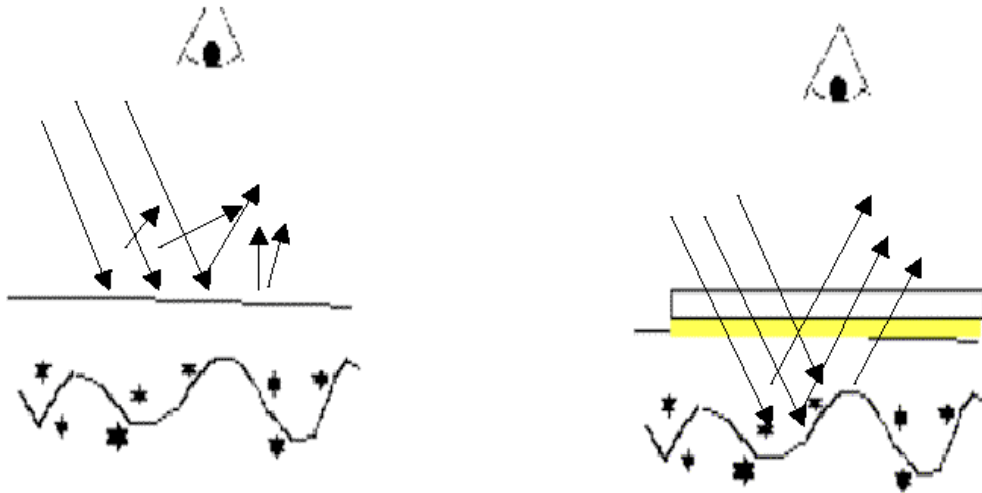
Ομάδα	n	Mean	Sum of Ranks
Δυσπλαστικοί σπύλοι	44	58,38	2568,50
Κοινοί σπύλοι	65	52,72	3462,50
Σύνολο	109		

	<i>Lacunarity</i>
<i>Mann-Whitney U</i>	1281,50
<i>Wilcoxon W</i>	3426,00
<i>Z</i>	-0,918
<i>p (2-tailed)</i>	0,359

Παράρτημα 2: Εικόνες

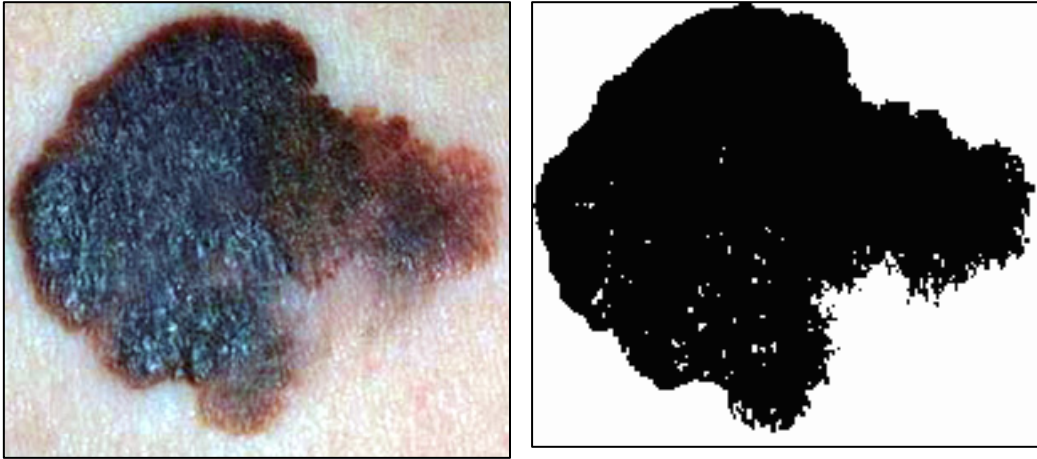
Εικόνα 1

Η τεχνική της δερματοσκόπησης βασίζεται στο φαινόμενο διείσδυσης του φωτός στο δέρμα με την παρεμβολή στρώματος λαδιού, γεγονός που επιτρέπει στον παρατηρητή να μελετήσει δομές πάνω ή κοντά στο δερμοεπιδερμικό όριο.



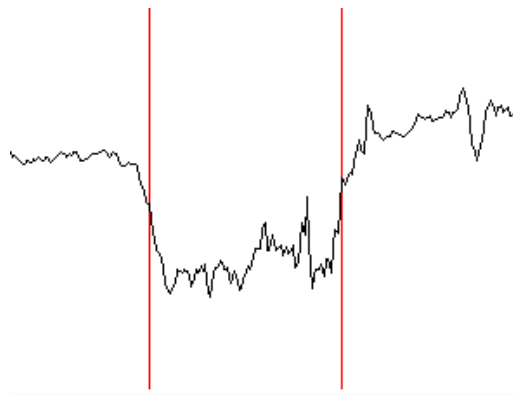
Εικόνα 2

Grey level reduction εικόνας με την τεχνική thresholding. Επιτυγχάνεται ο αδρός αφορισμός της εικόνας από το περίξ υγιές δέρμα.



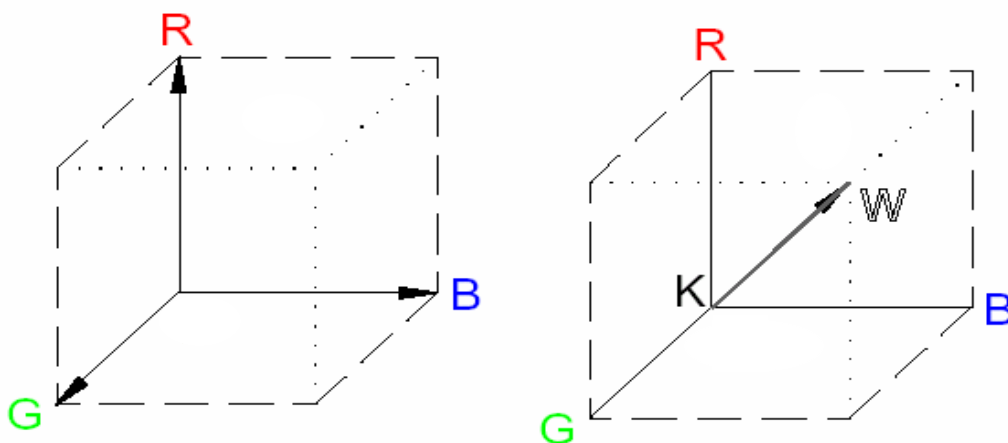
Εικόνα 3

Πραγματική εικόνα δυσπλαστικού σπίλου. Στο δεξιό μέρος παριστάνεται γραφικά η φωτεινότητα κατά μήκος μιας γραμμής που διέρχεται από τη χρωματική επιφάνεια της βλάβης και το πέριξ δέρμα. Είναι εύκολα αντιληπτή η σταδιακή ελάττωση της φωτεινότητας στο όριο της βλάβης.



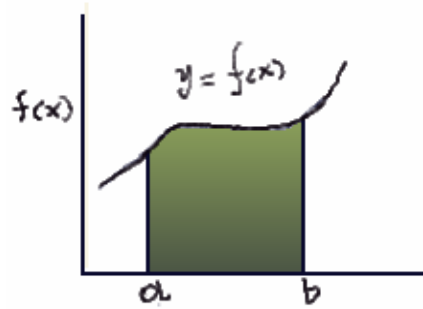
Εικόνα 4

Ο τρισδιάστατος χρωματικός χώρος ορίζεται σε ένα σύστημα 3 καρτεσιανών συντεταγμένων, κάθε χρώμα καθορίζεται από την αναλογία κόκκινου (R), πράσινου (G) και μπλε (B). Το μαύρο έχει την τιμή (R0,G0, B0) ενώ το άσπρο (R255, G255, B255). Η κλίμακα του γκριζου ορίζεται πάνω στη διαγώνιο. Το σημείο K αντιστοιχεί στο μαύρο (0,0,0) και το W στο άσπρο (255,255,255). κάθε σημείο της κλίμακας του γκριζου έχει διαφορετική τιμή.



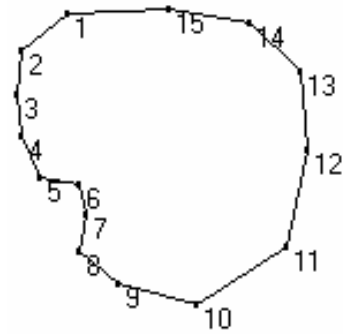
Εικόνα 5

Η σκιασμένη επιφάνεια αντιστοιχεί στο ορισμένο ολοκλήρωμα της συνάρτησης $f(x)$ στο διάστημα $[a,b]$.



Εικόνα 6

Τα σημεία O_i είναι τα σημεία 1,2,...10..15 και συνιστούν το περίγραμμα της βλάβης.



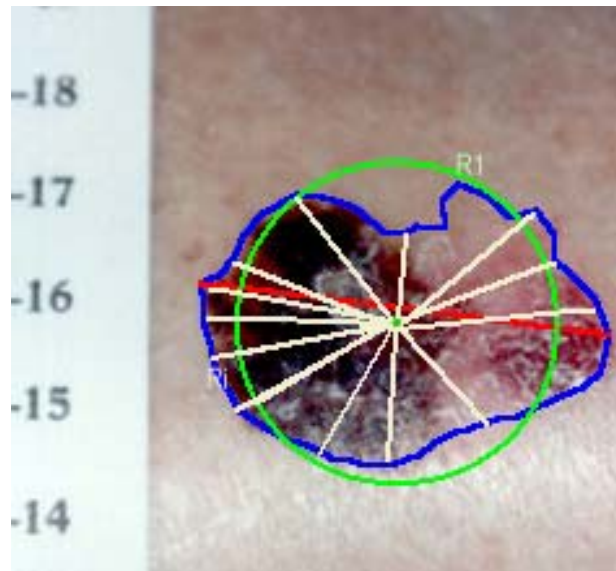
Εικόνα 7

Η περίμετρος προσδιορίζεται από τις αποστάσεις που απέχουν μεταξύ τους τα σημεία του περιγράμματος.



Εικόνα 8

Απεικονίζεται ο ισοδύναμος κύκλος και διάφορες ακτίνες που ξεκινούν από το γεωμετρικό μέσο σημείο που είναι και το κέντρο του κύκλου.



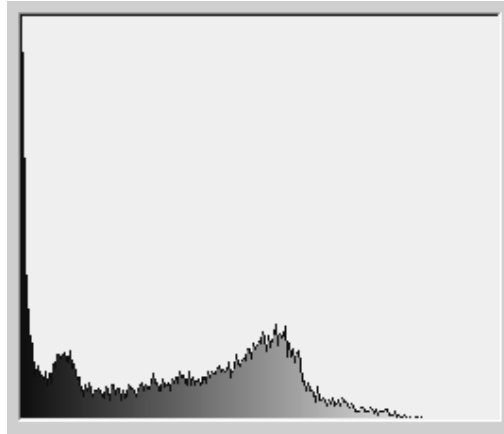
Εικόνα 9

Μετατροπή της εικόνας σε γκρίζα στην κλίμακα των 256 διαβαθμίσεων. Κάθε σημείο της βλάβης έχει μια φωτεινότητα (intensity) που κυμαίνεται μεταξύ του 0 και του 255. Κάθε σημείο της βλάβης αντιπροσωπεύεται με ένα εικονοσημείο (Pixel). Η μέση τιμή φωτεινότητας αποτελεί μια εκτίμηση του πόσο ανοιχτόχρωμη ή πόσο σκούρα (μαύρη) είναι μια βλάβη.



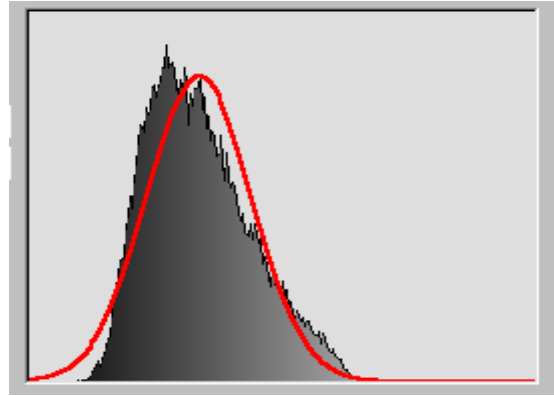
Εικόνα 10

Ιστόγραμμα κατανομής χρώματος στην κλίμακα του γκριζου σε μελάνωμα με μεγάλη ανωμαλία.



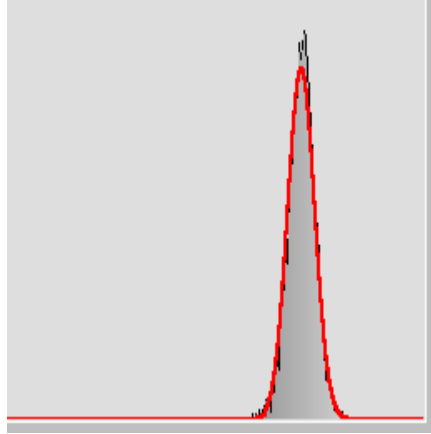
Εικόνα 11

Ιστόγραμμα κατανομής χρώματος στην κλίμακα του γκριζου σε δυσπλαστικό σπίλο.



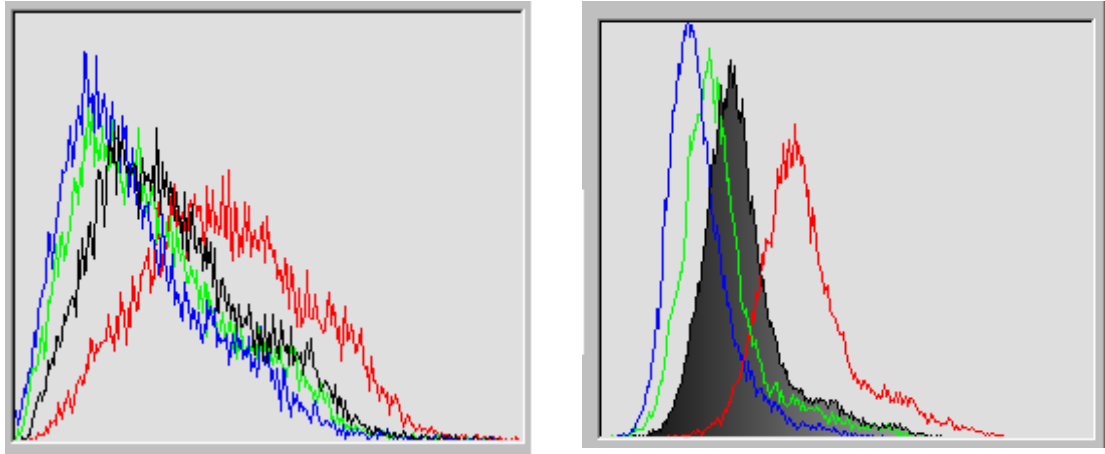
Εικόνα 12

Κανονική κατανομή φωτεινότητας (Gauss) στο υγιές δέρμα.



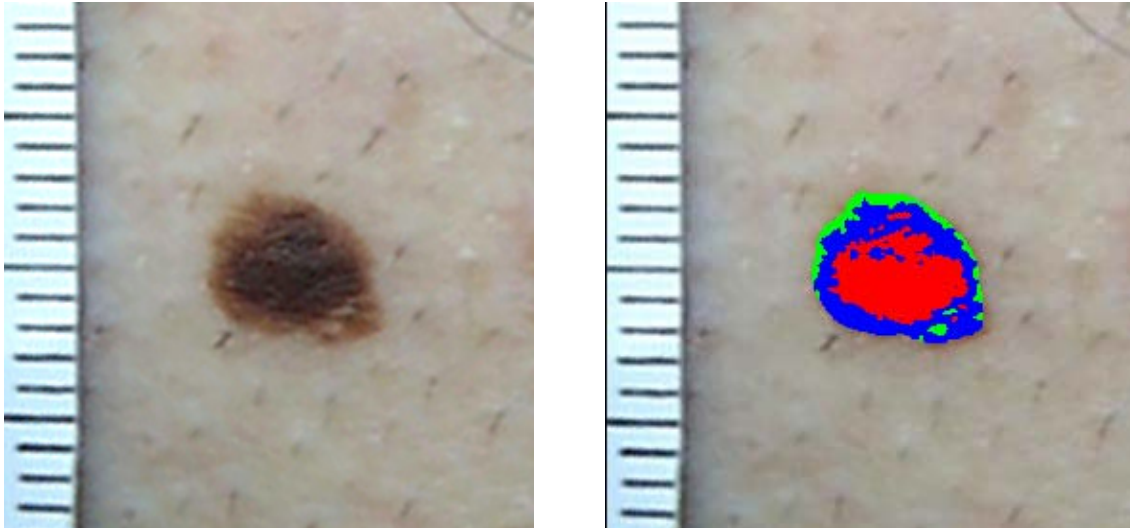
Εικόνα 13

Ιστογράμματα στο R-G-B και γκρίζο, ενός μελανώματος και ενός απολύτως καλοήθους μελανοκυτταρικού σπίλου.



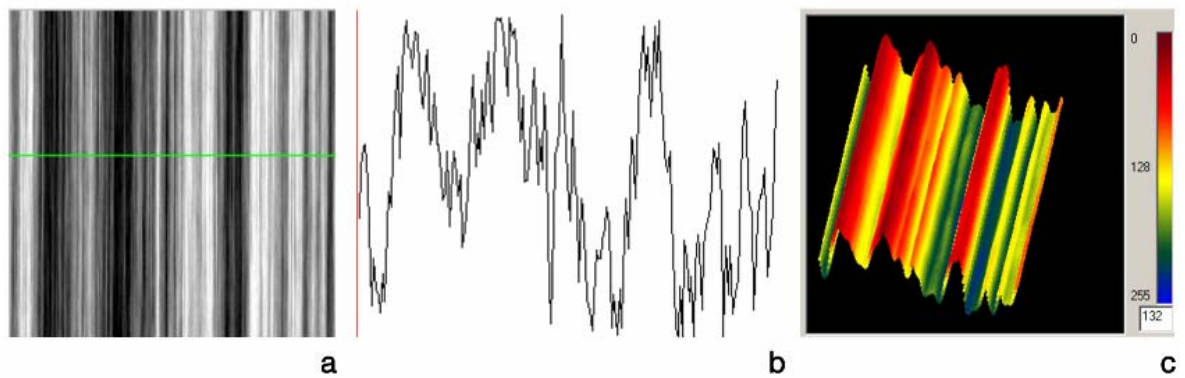
Εικόνα 14

Δυσδιάστατη απεικόνιση περιοχών με σκούρο χρώμα με κόκκινο, πολύ ανοιχτόχρωμων με πράσινο και ενδιάμεσης φωτεινότητας με μπλε χρώμα.



Εικόνα 15

Τρισδιάστατη ψευδοανύψωση: **a** κατά μήκος μιας γραμμής όπως η πράσινη που απεικονίζεται, προσδιορίζεται η ένταση της φωτεινότητας στην κλίμακα του γκρι (η τιμή 255 δίδεται αυθαίρετα στο μαύρο και η τιμή 0 στο άσπρο). **b** απεικόνιση της φωτεινότητας κατά μήκος της γραμμής σε διάγραμμα x,z. **c** ψευδοανύψωση της εικόνας **a** με χρήση του χρωματικού χάρτη που φαίνεται στα δεξιά.



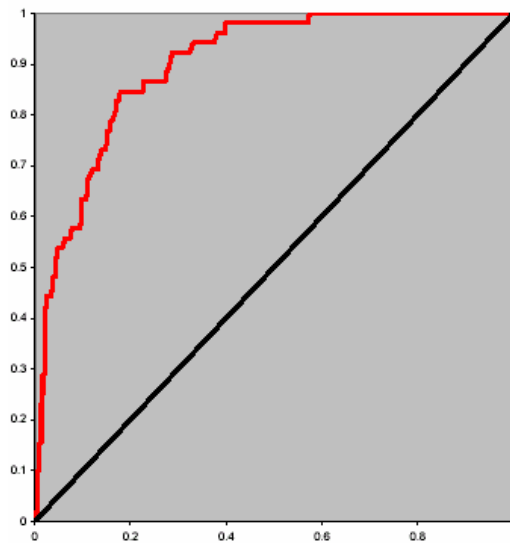
Εικόνα 16

Το φημισμένο έργο του Leonardo da Vinci «η Παναγία των βράχων» αναπαριστά μια τυπική επιφάνεια Brown.



Εικόνα 17

Μια υποθετική ROC καμπύλη. Η καμπύλη με το κόκκινο χρώμα, που πλησιάζει στην άνω αριστερή γωνία, αντιπροσωπεύει μοντέλο με υψηλά ποσοστά ευαισθησίας και ειδικότητας. Η καμπύλη με το μαύρο χρώμα αντιπροσωπεύει μοντέλο το οποίο δεν επιτυγχάνει καμία διάκριση ($\chi=\psi$).

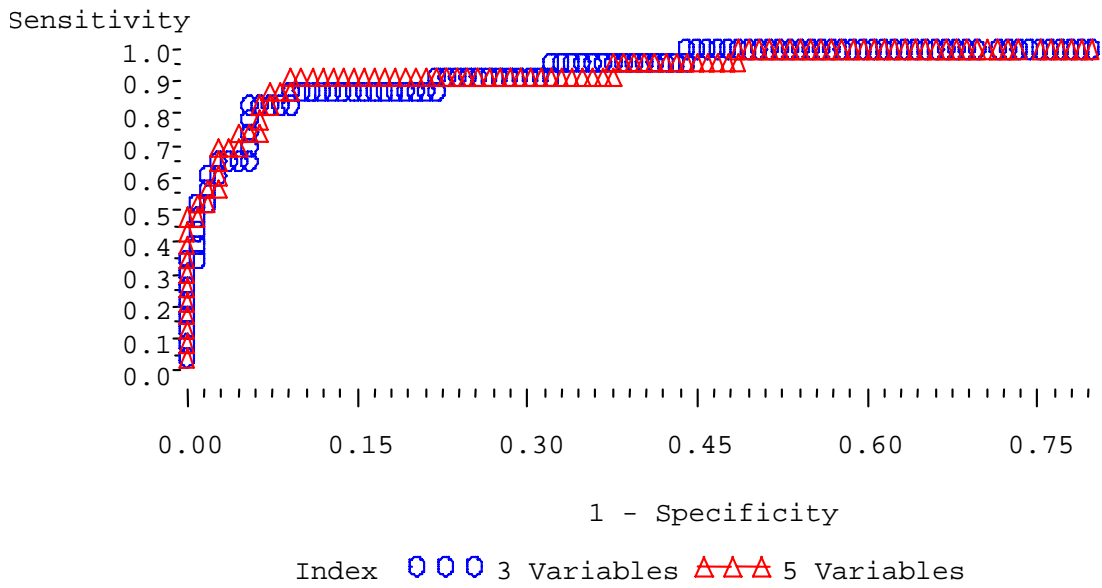


Εικόνα 18

ROC καμπύλες για τα δύο μοντέλα με τις πέντε και 3 παραμέτρους.

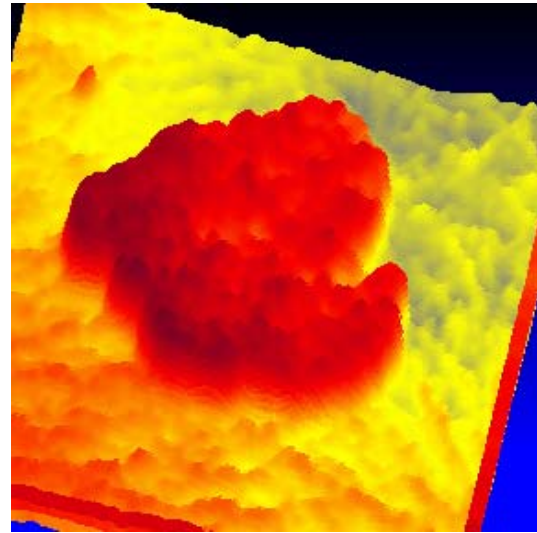
Επιφάνεια κάτω από την καμπύλη ΟΟΟ **0.939**

Επιφάνεια κάτω από την καμπύλη ΔΔΔ **0.942**



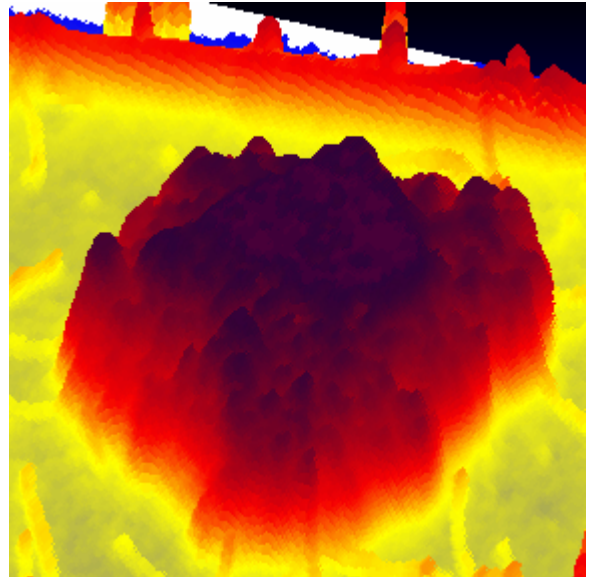
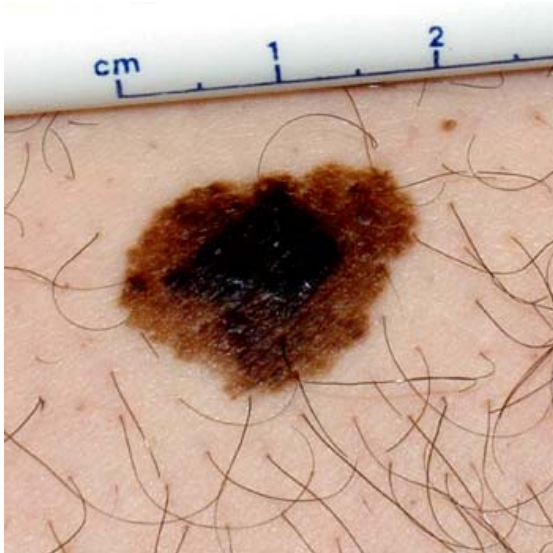
Εικόνα 19

Τρισδιάστατη ψευδοανύψωση επιφανειακά εξαπλούμενου μελανώματος. Αναδεικνύεται το δαντελωτό, ομφαλωτό (notched) όριο και η ανομοιογένεια στην κατανομή του χρώματος.



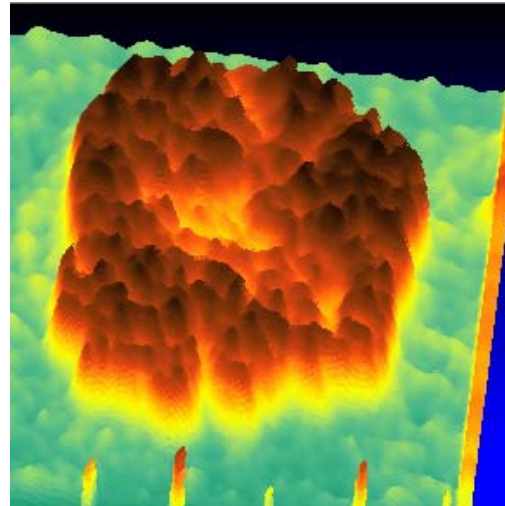
Εικόνα 20

Τρισδιάστατη ψευδοανύψωση επιφανειακά εξαπλούμενου μελανώματος.
Γεωγραφική ανώμαλη απεικόνιση με μορφή απόκρημνων βράχων.



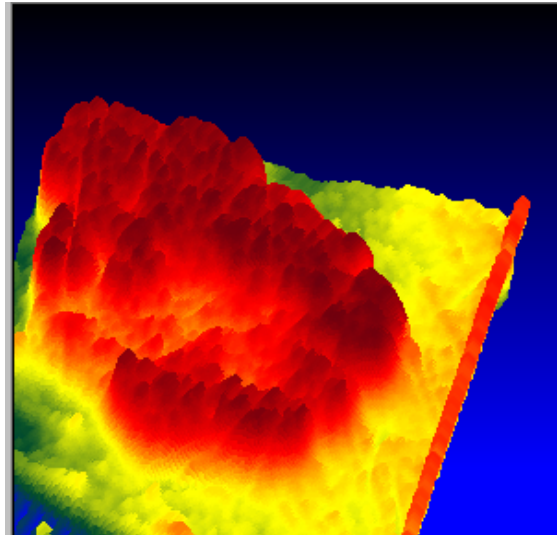
Εικόνα 21

Τρισδιάστατη ψευδοανύψωση επιφανειακά εξαπλούμενου μελανώματος. Αναδεικνύονται οι περιοχές υποστροφής μέσα στη βλάβη.



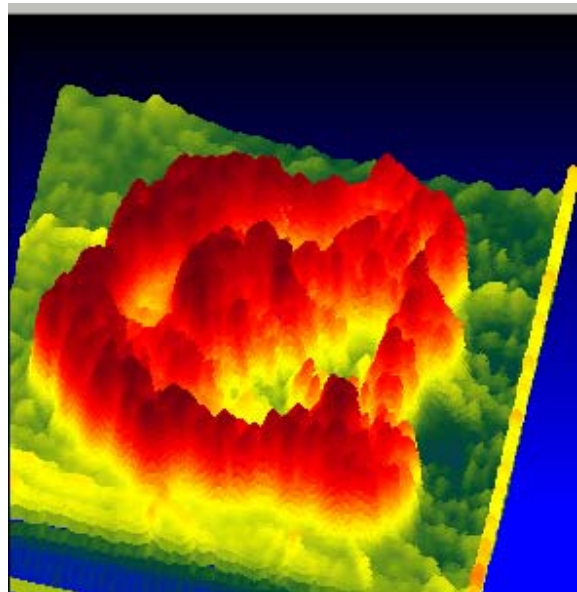
Εικόνα 22

Τρισδιάστατη ψευδοανύψωση επιφανειακά εξαπλούμενου μελανώματος. Γεωγραφική ανώμαλη απεικόνιση με μορφή απόκρημνων βουνών. Οι περιοχές υποστροφής αναγνωρίζονται σαν «οροπέδια» ανάμεσα στα βουνά.



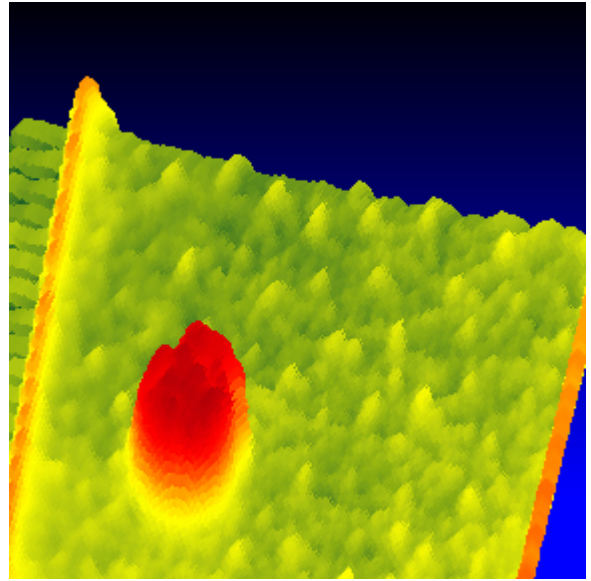
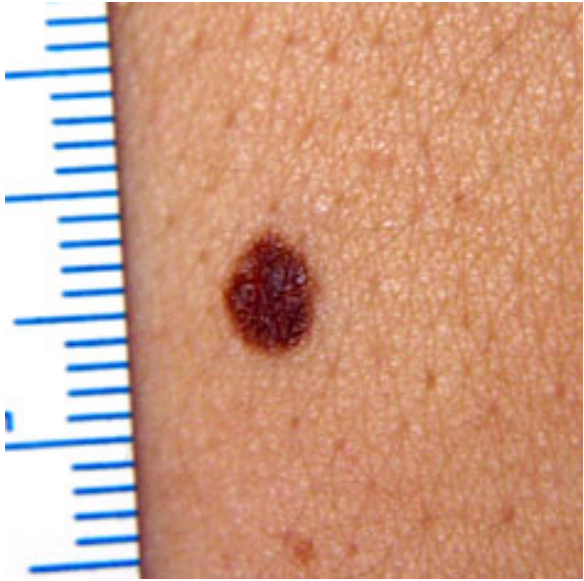
Εικόνα 23

Τρισδιάστατη ψευδοανύψωση επιφανειακά εξαπλούμενου μελανώματος. Γεωγραφική ανώμαλη απεικόνιση με μορφή απόκρημνων βουνών. Οι περιοχές υποστροφής αναγνωρίζονται σαν «οροπέδια» ανάμεσα στα βουνά. Η περιοχή της διηθητικής ανάπτυξης (οζίδιο) απεικονίζεται χαρακτηριστικά και η εξέλκωση πάνω σε αυτό διακρίνεται με μοναδική σαφήνεια.



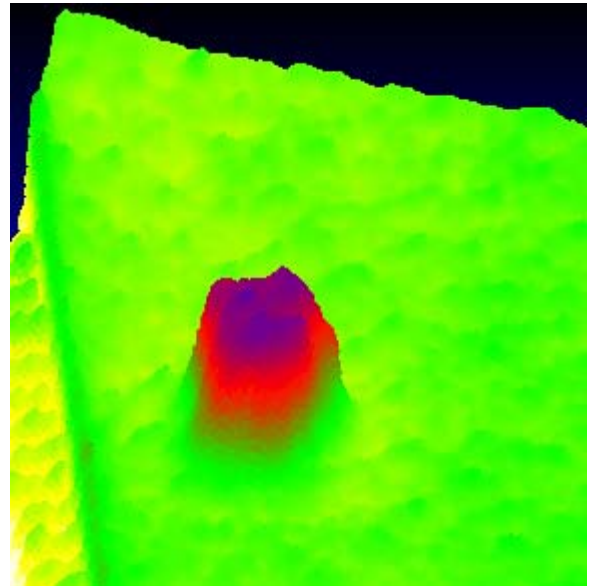
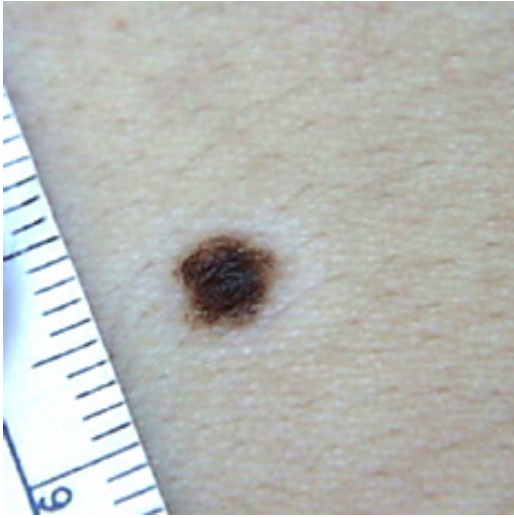
Εικόνα 24

Κοινός μικτός μελανοκυτταρικός σπίλος. Απεικονίζεται ομοιόμορφα ανυψωμένος με ευδιάκριτο όριο από το υγιές δέρμα, χωρίς περιοχές εμβυθύσεων.



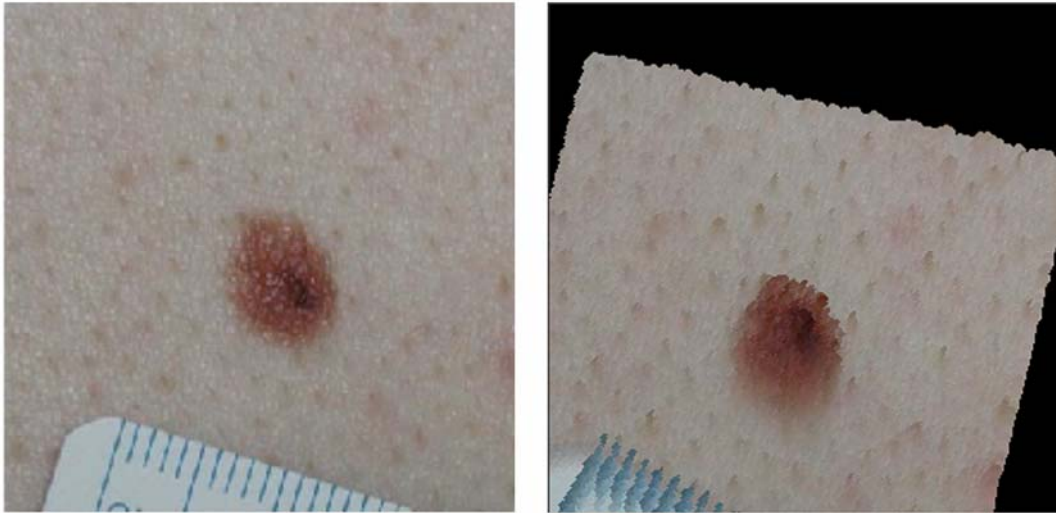
Εικόνα 25

Κοινός μικτός μελανοκυτταρικός σπίλος σε παιδί. Ομοιόμορφη απεικόνιση με ευδιάκριτο όριο από το υγιές δέρμα και ομαλή κατανομή σκοτεινόχρωμης ζώνης στο κέντρο της βλάβης, χωρίς ιδιαίτερες διακυμάνσεις στο ανάγλυφο.



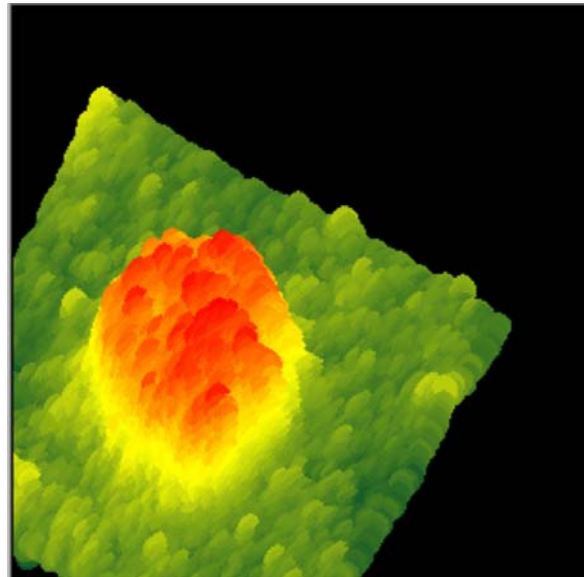
Εικόνα 26

Κοινός μικτός μελανοκυτταρικός σπίλος ψευδοανυψωμένος με χρωματικό χάρτη το ίδιο το χρώμα του δέρματος.



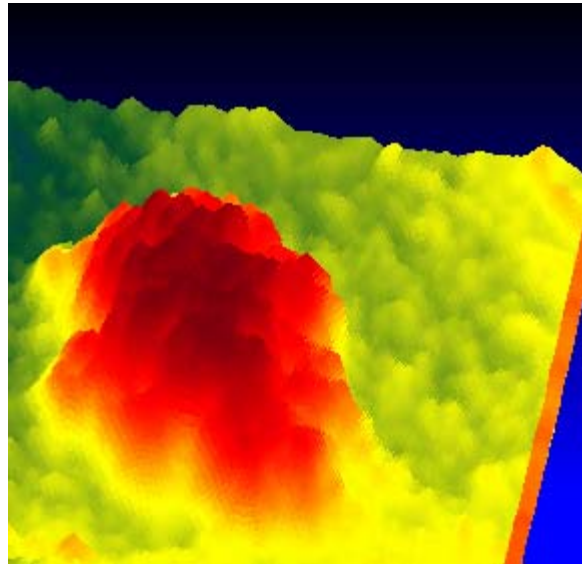
Εικόνα 27

Δυσπλαστικός σπίλος. Στην ψευδοανυσωμένη εικόνα διακρίνεται η ανωμαλία στην κατανομή της χρωστικής με μορφή ανώμαλου κυματομορφου αναγλύφου.



Εικόνα 28

Δυσπλαστικός σπίλος. Διακρίνεται το ανώμαλο δαντελωτό όριο με τις περιοχές ασάφειας και η ανωμαλία στην κατανομή της χρωστικής με μορφή ανώμαλου κυματόμορφου αναγλύφου.



Εικόνα 29

Δυσπλαστικός σπίλος. Διακρίνεται το ανώμαλο δαντελωτό όριο που ασαφοποιείται κατά περιοχές και η ανωμαλία στην κατανομή της χρωστικής (ανώμαλο κυματόμορφο ανάγλυφο).

