

Tipuri de studii

Evaluarea unui procedeu diagnostic sau de depistare



Objective

- 1 Evaluarea unui nou test diagnostic
- 2 LR, Se, Sp, VPP, VPN
- 3 Exemple, curba ROC, indicele Y
- 4 Evaluarea unui procedeu diagnostic



Evaluarea unui nou test diagnostic



Evaluarea unui nou test diagnostic



Evaluarea unui nou test diagnostic



Evaluarea unui nou test diagnostic

■ Faza I: Determinarea:

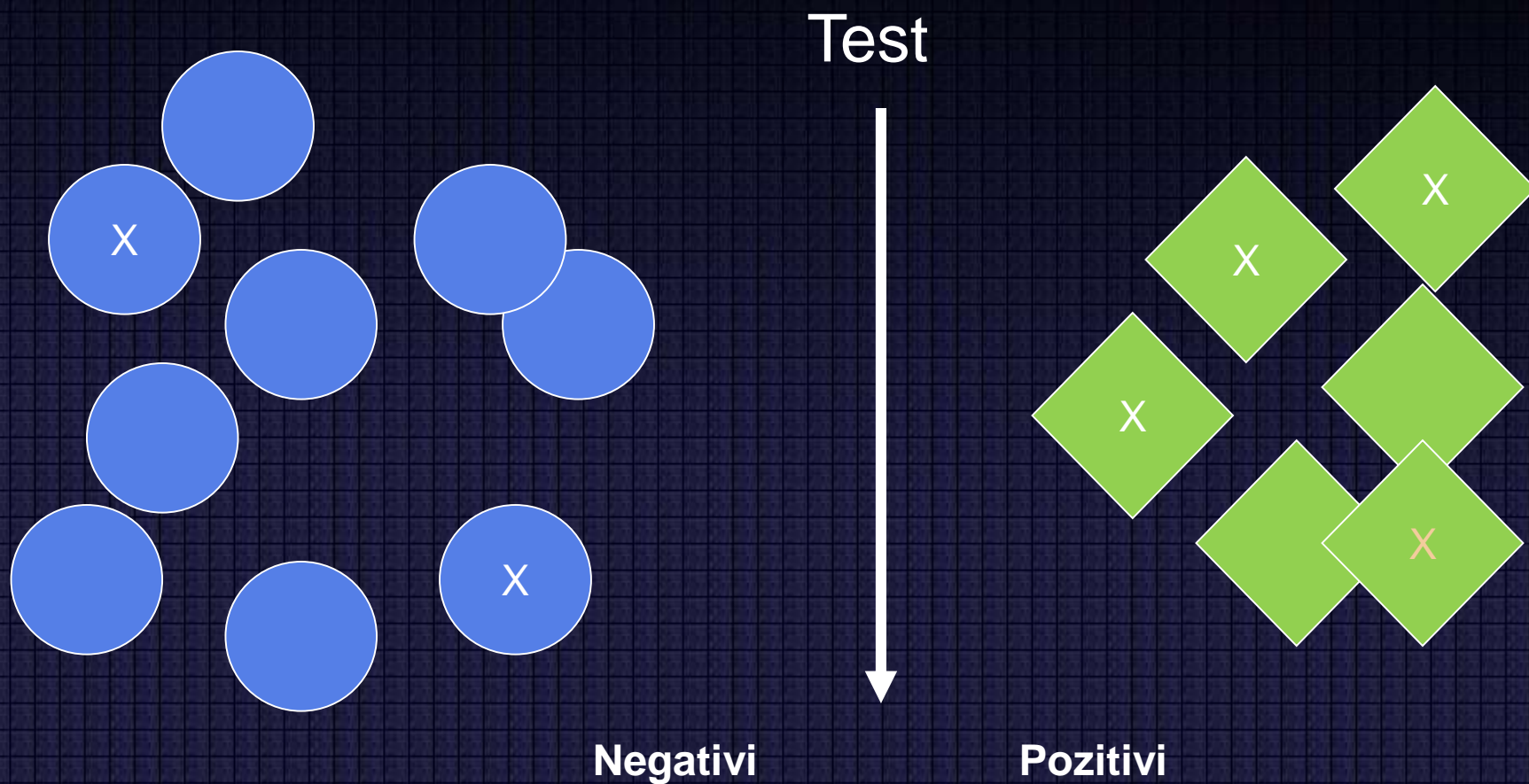
- Validității metodei (calităților tehnice)
- Fiabilității influențată de:
 - reproductibilitatea intraobservațională = similitudinea interpretării testului de către același observator la un anumit interval de timp).
 - reproductibilitatea interobservațională = similitudinea interpretării testului de doi observatori diferiți

■ Faza II: Evaluarea calităților intrinseci ale testului, invariabile la orice populație s-ar aplica:

- În această fază testul se aplică la pacienți a căror statut de bolnavi sau indemni de boală este bine cunoscut prin aplicarea unui examen / test de referință (un “golden standard test”).



Randament





Reproductibilitatea

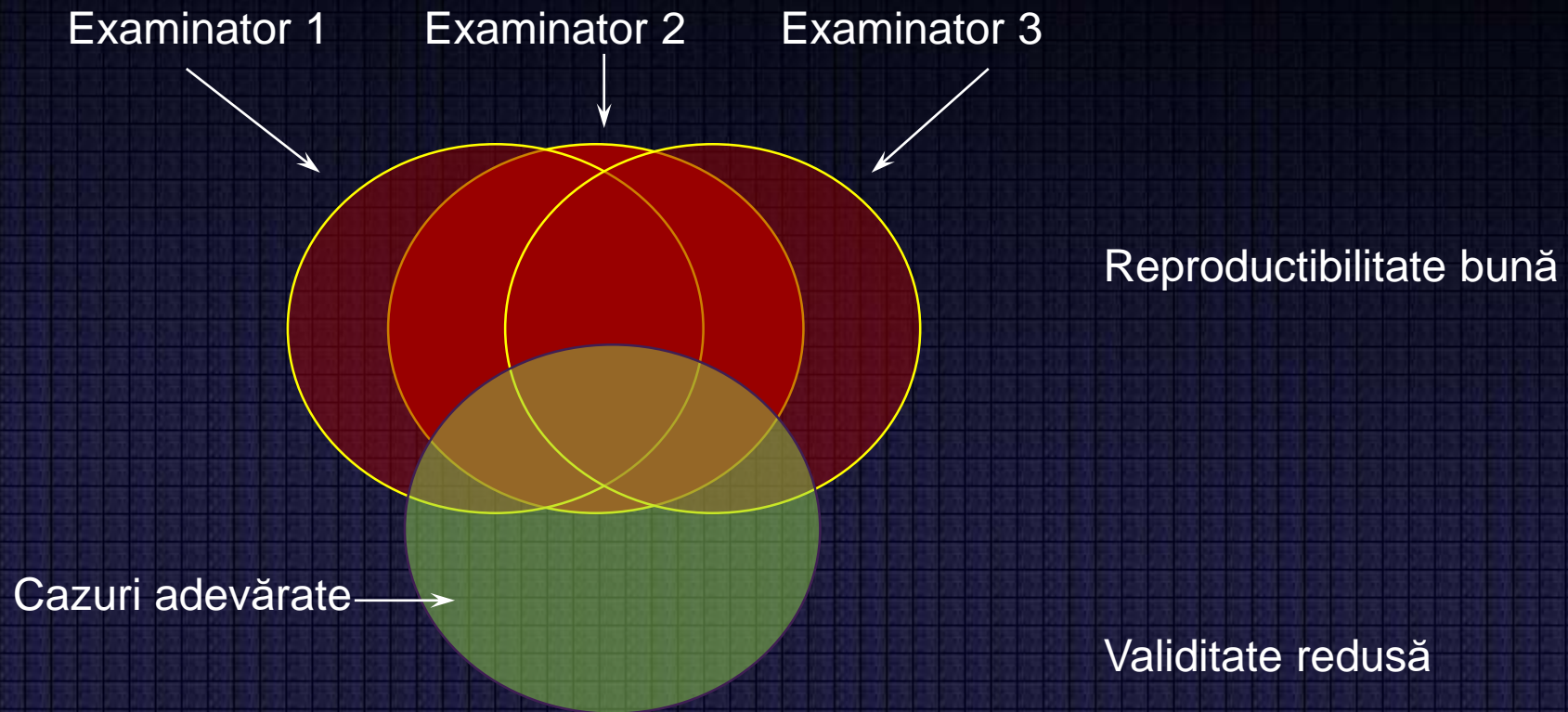
Acordul între observatori

Stadiul cataractei conform Examinatorului 2	Stadiul cataractei conform Examinatorului 1				
	<1	1-<2	2-<3	3-<4	4
<1	10	2	1	0	0
1-<2	1	20	2	0	0
2-<3	0	1	20	1	0
3-<4	0	0	1	10	2
4	0	0	0	2	5

% Acord = 81.3%

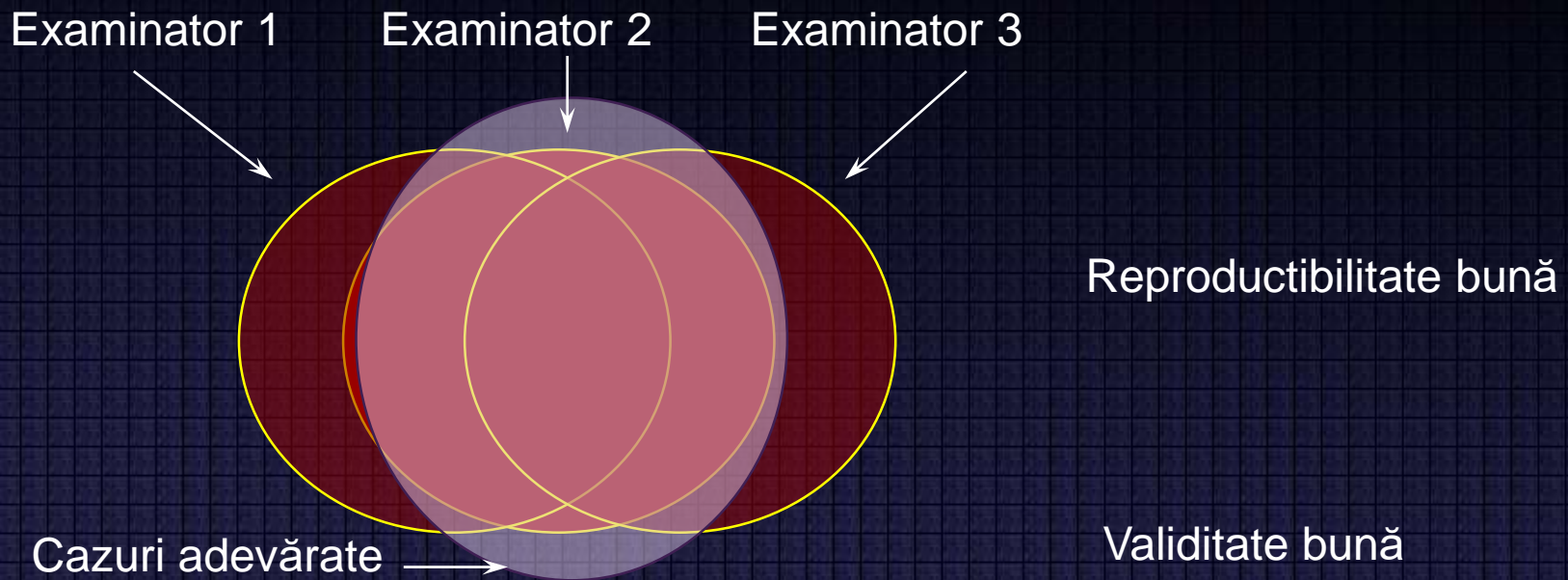


Validitate si reproductibilitate





Validitate si reproductibilitate





Evaluarea unui nou test diagnostic

- Compararea cu un “standard de aur”





Golden standard vs. Unora le place jazz-ul





Evaluarea unui nou test diagnostic

- Compararea cu un “standard de aur”

- Limite:

- test riscant
 - dificil de realizat din punct de vedere tehnic
 - uneori impracticabil din punct de vedere tehnic

Boala Alzheimer ← biopsie postmortem țesut cerebral

- Pentru unele patologii nu există standard de aur:
angina pectorală



Probabilitate condiționată – aplicații

- Să considerăm următoarele evenimente în legătură cu aplicarea unui test diagnostic:
 - B - evenimentul ca o persoană luată la întâmplare dintr-o populație să aibă o anumită afecțiune B (de exemplu, TBC , HIV etc.),
 - T - evenimentul de obținere a unui test pozitiv în cazul aplicării unui test diagnostic T pentru detectarea afecțiunii B la o persoană.
 - Prin $\text{non}(B)$ (persoană fără afecțiunea B) și $\text{non}(T)$ (test negativ) notăm evenimentele complementare evenimentelor B și respectiv T.



Probabilitate condiționată – aplicații

- Să presupunem că populația căreia i s-a aplicat testul are n persoane și s-au obținut următoarele rezultate:

Afecțiunea / Testul	B bolnavi	non(B) sanatosi	Total
T Test pozitiv	a (AP)	b (FP)	$a+b$
non (T) Test negativ	c (FN)	d (AN)	$c+d$
Total	$a+c$	$b+d$	n



Probabilitatea condiționată – aplicații

- In general, din cauza imperfecțiunii testului, nu orice persoană având afecțiunea B este detectată la aplicarea testului T ca pozitivă (**fals negativ**) și nu toate persoanele cu răspuns pozitiv la testul T au neapărat afecțiunea (**fals pozitiv**).
- Astfel, de regulă, prin aplicarea unui test diagnostic rezultă falși pozitivi și falși negativi.
- Ambele rezultate eronate ce rezultă prin aplicarea testului sunt periculoase și de nedorit.



Sensibilitatea testului

- Probabilitatea, notată cu Se , de a obține un test pozitiv, știind că testul este aplicat unui bolnav, se numește **sensibilitatea testului** se exprimă cu ajutorul unei probabilități condiționate:

$$Se = \Pr(T / B) = \frac{AP}{AP + FN} = \frac{a}{a + c} = \frac{\frac{a}{n}}{\frac{a + c}{n}} = \frac{\Pr(T \cap B)}{\Pr(B)}$$

Afecțiunea / Testul	B bolnavi	non(B) sanatosi	Total
T Test pozitiv	a (AP)	b (FP)	a+b
non (T) Test negativ	c (FN)	d (AN)	c+d
Total	a+c	b+d	n

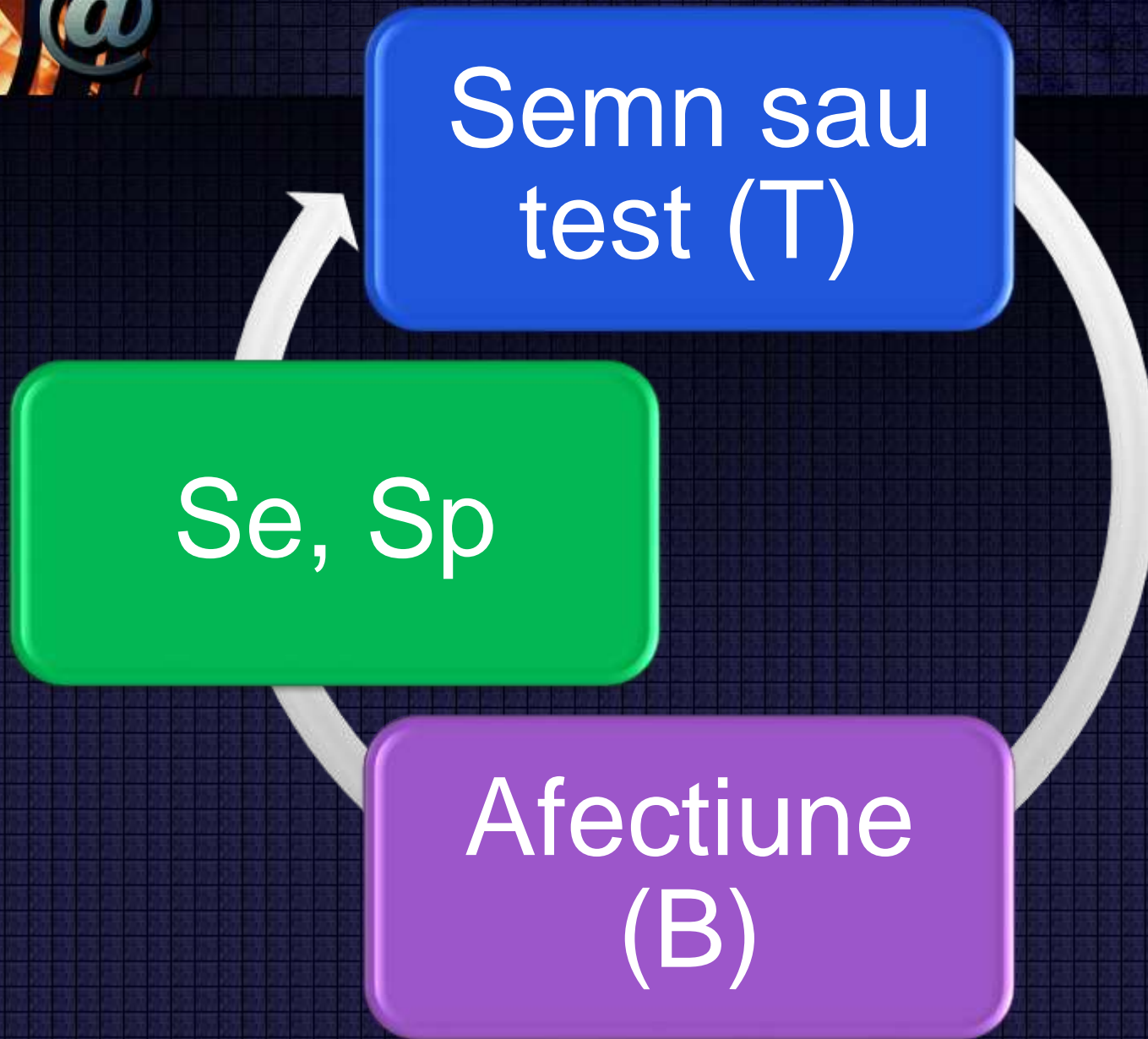


Specificitatea testului

- Pentru caracterizarea unui test diagnostic se utilizează și **specificitatea testului** care se definește prin probabilitatea de a obține un test negativ la o persoană sănătoasă (probabilitate condiționată):

$$Sp = \Pr(\text{non}(T) / \text{non}(B)) = \frac{AN}{FP + AN} = \frac{d}{b + d} = \frac{\frac{d}{n}}{\frac{b + d}{n}} = \frac{\Pr(\text{non}T \cap \text{non}B)}{\Pr(\text{non}B)}$$

Afecțiunea / Testul	B bolnavi	non(B) sanatosi	Total
T Test pozitiv	a (AP)	b (FP)	a+b
non (T) Test negativ	c (FN)	d (AN)	c+d
Total	a+c	b+d	n





Interpretare clinică

- Un semn (test) diagnostic este cu atât mai bun cu cât are o Se și Sp mai apropiată de 1
- Un test cu sensibilitate foarte ridicată este util pentru ca test de depistare (screening) în masă al bolii vizate.
 - Un rezultat negativ la un test foarte sensibil elimină aproape total suspiciunea de boală
 - Sensitivity rule out = SNOUT
- Un test cu specificitate foarte ridicată este util pentru diagnostic de precizie al bolii vizate
 - Specificity rule in = SPIN



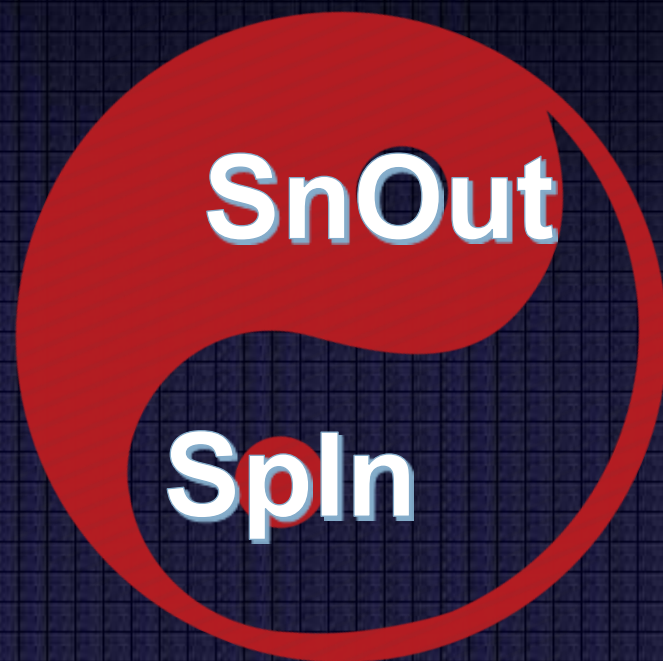
SnOut

● Spln



Problema 1

- 90% din bolnavii de cancer pulmonar fumează sau au fumat
- În țara noastră 30% din populație fumează
- Este fumatul un semn diagnostic?
- $Se = 0,90$
- $Sp = 0,70$
- SnOut





Problema 2

- 5% din femeile cu cancer de sân au în antecedente mama sau sora cu aceeași afecțiune
- 0,1% din femeile sănătoase au în antecedente mama sau sora cu această afecțiune
- Este prezența în antecedentele heredo-colaterale a cancerului de sân un semn diagnostic?
 - $Se = 0,05$
 - $Sp = 0,999$
- SPIN





Valoarea pozitivă predictivă VPP

- este probabilitatea ca un test pozitiv să indice o persoană cu afecțiunea B:

$$VPP = \Pr(B / T) = \frac{\Pr(T \cap B)}{\Pr(B)} = \frac{AP}{AP + FP} = \frac{a}{a + b}$$

Afecțiunea / Testul	B bolnavi	non(B) sanatosi	Total
T Test pozitiv	a (AP)	b (FP)	a+b
non (T) Test negativ	c (FN)	d (AN)	c+d
Total	a+c	b+d	n

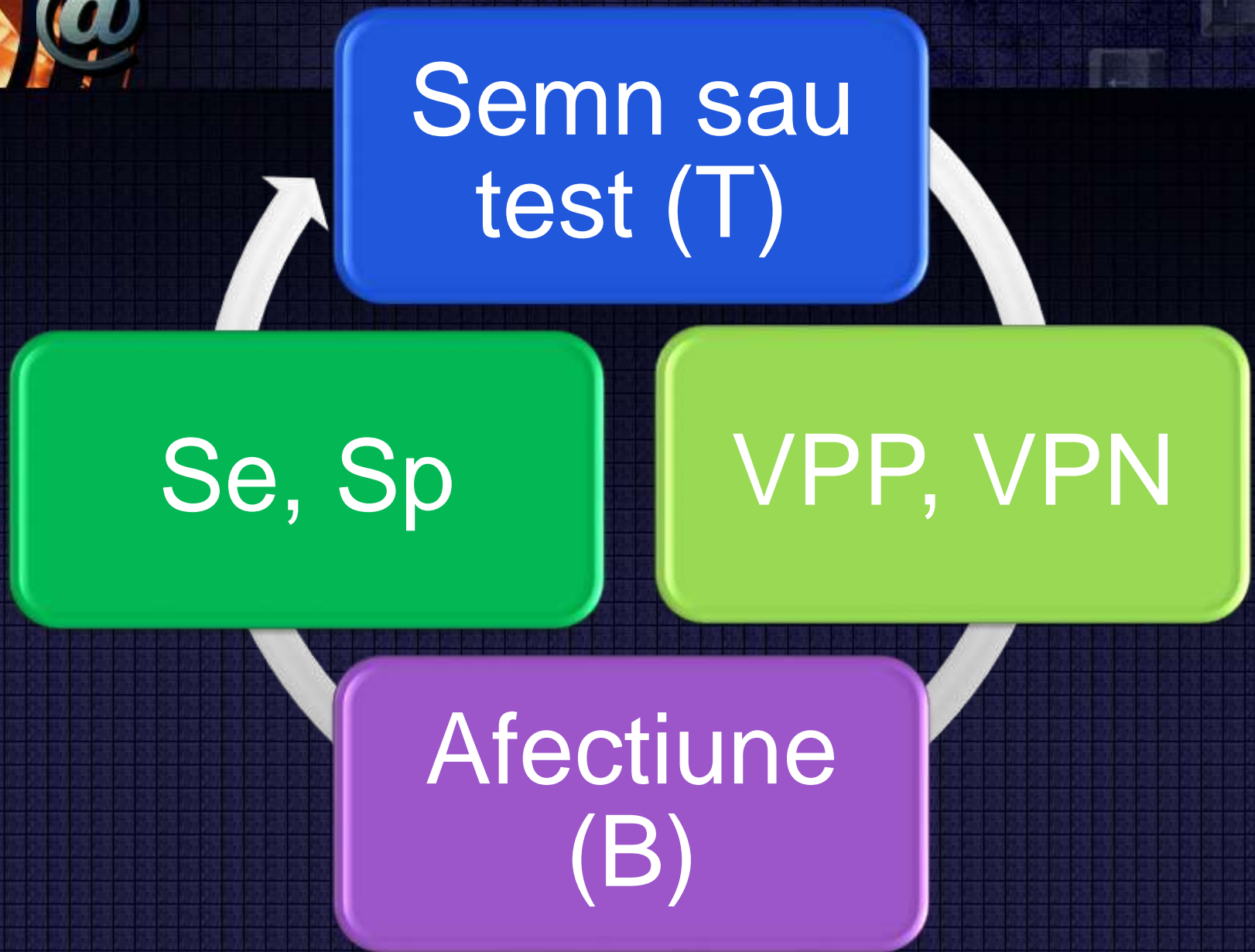


Valoarea predictivă negativă VPN

- este probabilitatea ca un test negativ să indice o persoană fără afecțiune:

$$VPN = \Pr(nonB / nonT) = \frac{\Pr(nonB \cap nonT)}{\Pr(nonT)} = \frac{AN}{FN + AN} = \frac{d}{c + d}$$

Afecțiunea / Testul	B bolnavi	non(B) sanatosi	Total
T Test pozitiv	a (AP)	b (FP)	a+b
non (T) Test negativ	c (FN)	d (AN)	c+d
Total	a+c	b+d	n





Formula lui BAYES

- Să considerăm două evenimente A și B care nu sunt independente (A = afecțiunea, B = semnul). Atunci din formulele:

$$\Pr(A/B) = \frac{\Pr(A \cap B)}{\Pr(B)}$$

$$\Pr(B/A) = \frac{\Pr(A \cap B)}{\Pr(A)}$$

- și se deduce formula lui BAYES:

$$\Pr(A/B) = \frac{\Pr(B/A) \cdot \Pr(A)}{\Pr(B)}$$

- Dar fiindcă
 - $\Pr(B) = \Pr((B \cap \text{non}A) \cup (B \cap A)) = \Pr(B \cap \text{non}A) + \Pr(B \cap A)$,
- aplicând formula probabilităților condiționate se obține:
 - $\Pr(B) = \Pr(B|A) \Pr(A) + \Pr(B|\text{non}A) \Pr(\text{non}A)$.
- De aici rezultă următoarea formă a formulei lui Bayes:

$$\Pr(A | B) = \frac{\Pr(B | A) \cdot \Pr(A)}{\Pr(B | A) \cdot \Pr(A) + \Pr(B | \text{non}A) \cdot \Pr(\text{non}A)}$$



Formula lui BAYES

Fie B o maladie și T un semn:

$$VPP = \Pr(B|T)$$

$$VPN = \Pr(\bar{B}|\bar{T})$$

$$\textit{Sensibilitate} = \Pr(T|B)$$

$$\textit{Specificitate} = \Pr(\bar{T}|\bar{B})$$

$$VPP = \frac{\textit{sensibilitate} \times \textit{prevalenta}}{\textit{sensibilitate} \times \textit{prevalenta} + (1 - \textit{specificitate}) \times (1 - \textit{prevalenta})}$$

$$VPN = \frac{\textit{specificitate} \times (1 - \textit{prevalenta})}{\textit{specificitate} \times (1 - \textit{prevalenta}) + (1 - \textit{sensibilitate}) \times \textit{prevalenta}}$$

În cazul culegerii caz-martor



Raportul de asemanare

- **Rata de probabilitate**
- **Likelihood ratio (LR)**
- **$LR(+) = Se / (1-Sp)$**
 - indică de câte ori este mai probabil rezultatul unui test la un pacient cu boala față de un fals pozitiv
- **$LR(-)=1-Se/Sp$**
 - indică de câte ori este mai probabil un rezultat fals negativ la un bolnav față de un negativ la sănătos

Afecțiunea / Testul	B bolnavi	non(B) sanatosi	Total
T Test pozitiv	a (AP)	b (FP)	a+b
non (T) Test negativ	c (FN)	d (AN)	c+d
Total	a+c	b+d	n



Criterii de evaluare

- **Validitate**: prezența/absența bolii
 - Se
 - Sp
- **Reliabilitate (reproductibilitate, precizie)**:
permite obținerea de rezultate identice dacă este aplicat aceleiași persoane în condiții identice
- **Randament**: % din populație detectată raportată la populația testată:
 - VPP, VPN



Combinarea semnelor diagnostice

Diagnosticul cancerului de prostată se face prin tușeu sau PSA

Se

Sp

PPV

Kramer BS, Brown ML, Prorok PC, Potosky AL, Gohagan JK.
Prostate cancer screening: what we know and what we need to
know. *Ann Int Med* 1993;119:914-923



Variația Se, Sp cu nivelul de prag

Glaucôm

Da

Nu

IOP > 26:

Da

50

100

Nu

50

1900

Total

100

2000

Se = 50% (50/100)

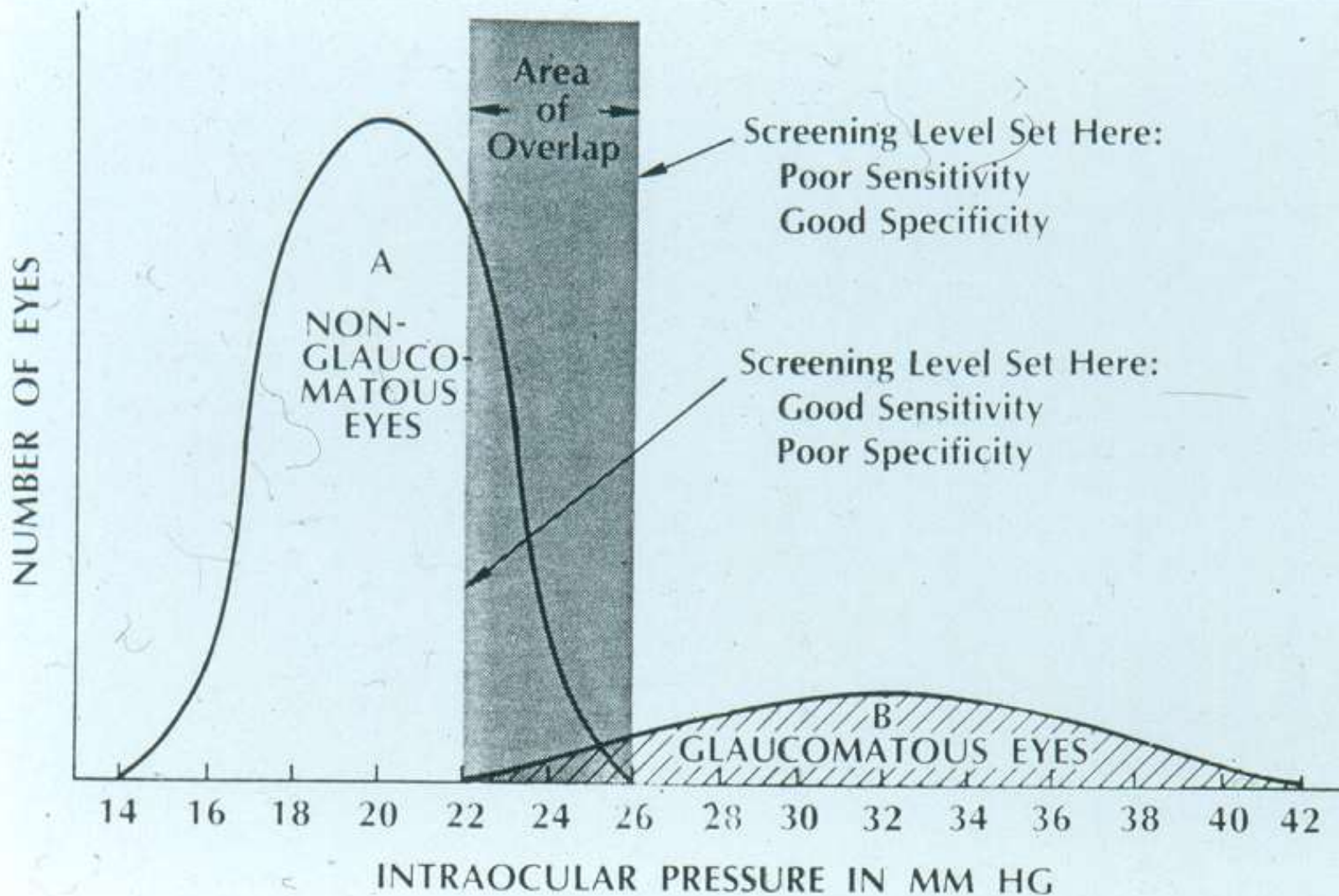
Sp = 95% (1900/2000)

Falsi Negativi=50%

Falsi Pozitivi=5%

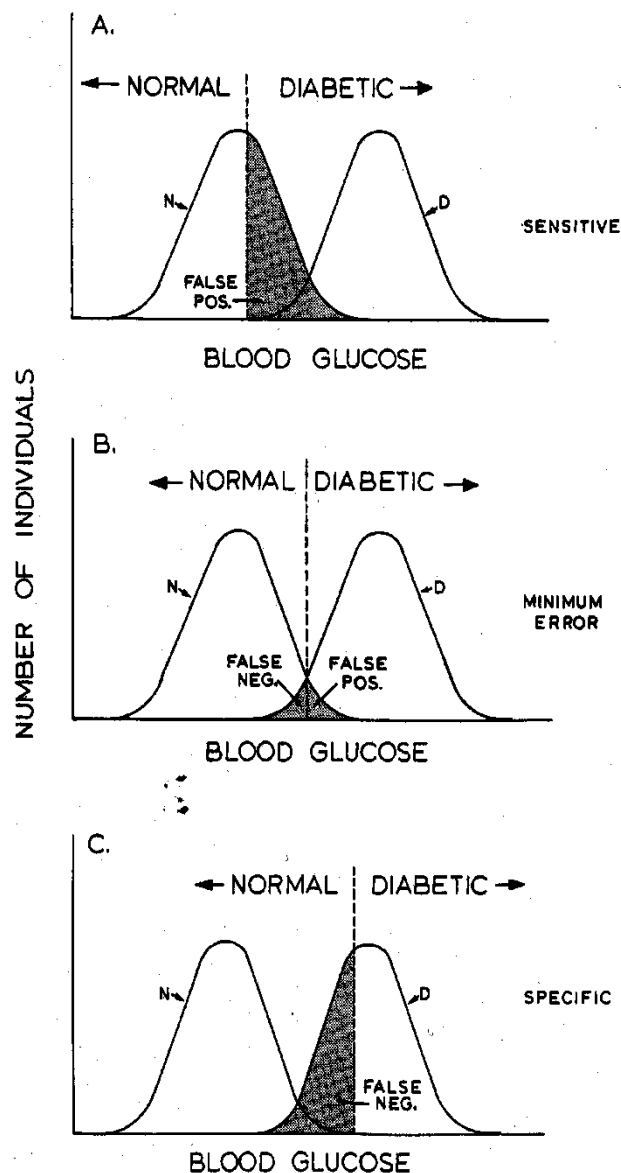


Se sau Sp?





Nivelul de prag



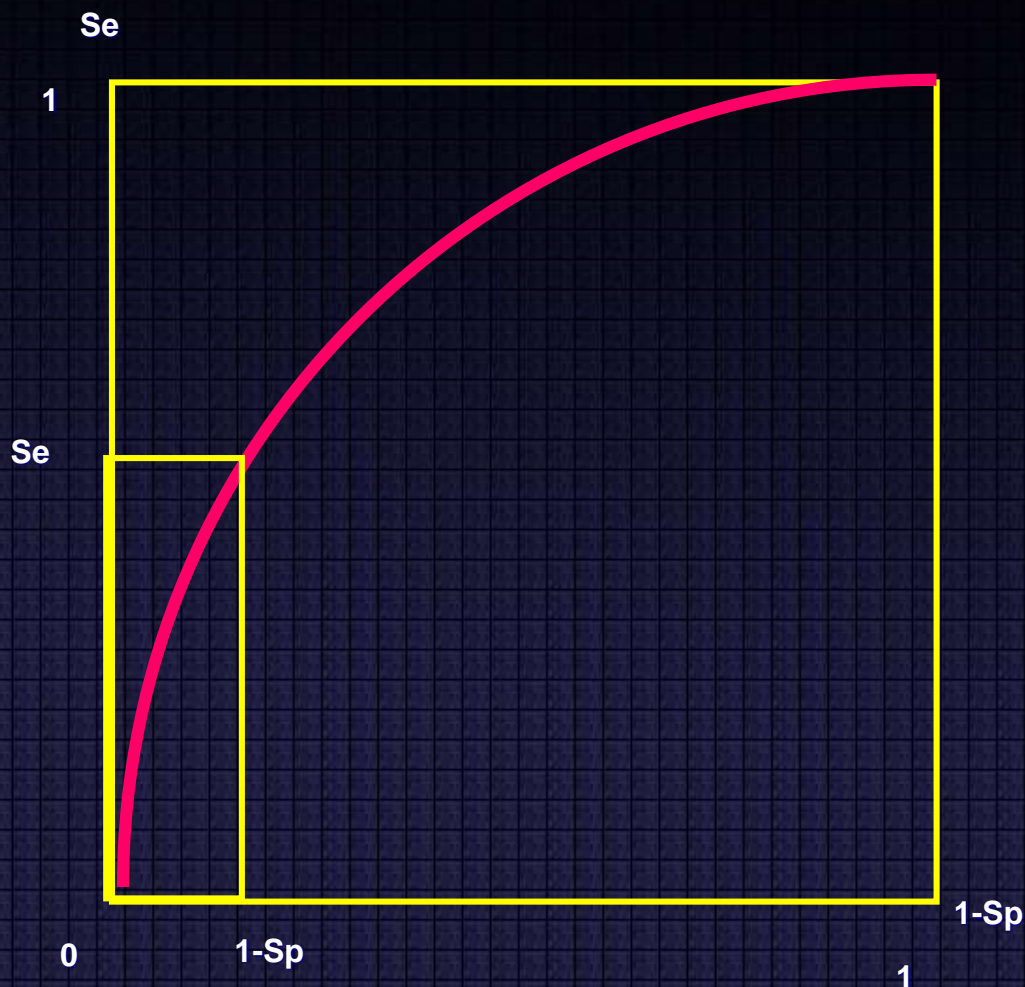
■ Factori:

- Se → numerosi falși pozitivi:
 - anxietate
 - costuri crescute ale testărilor viitoare
- Sp → importanța reducerii falșilor negativi:
 - gravitatea bolii
 - necesitatea retestării



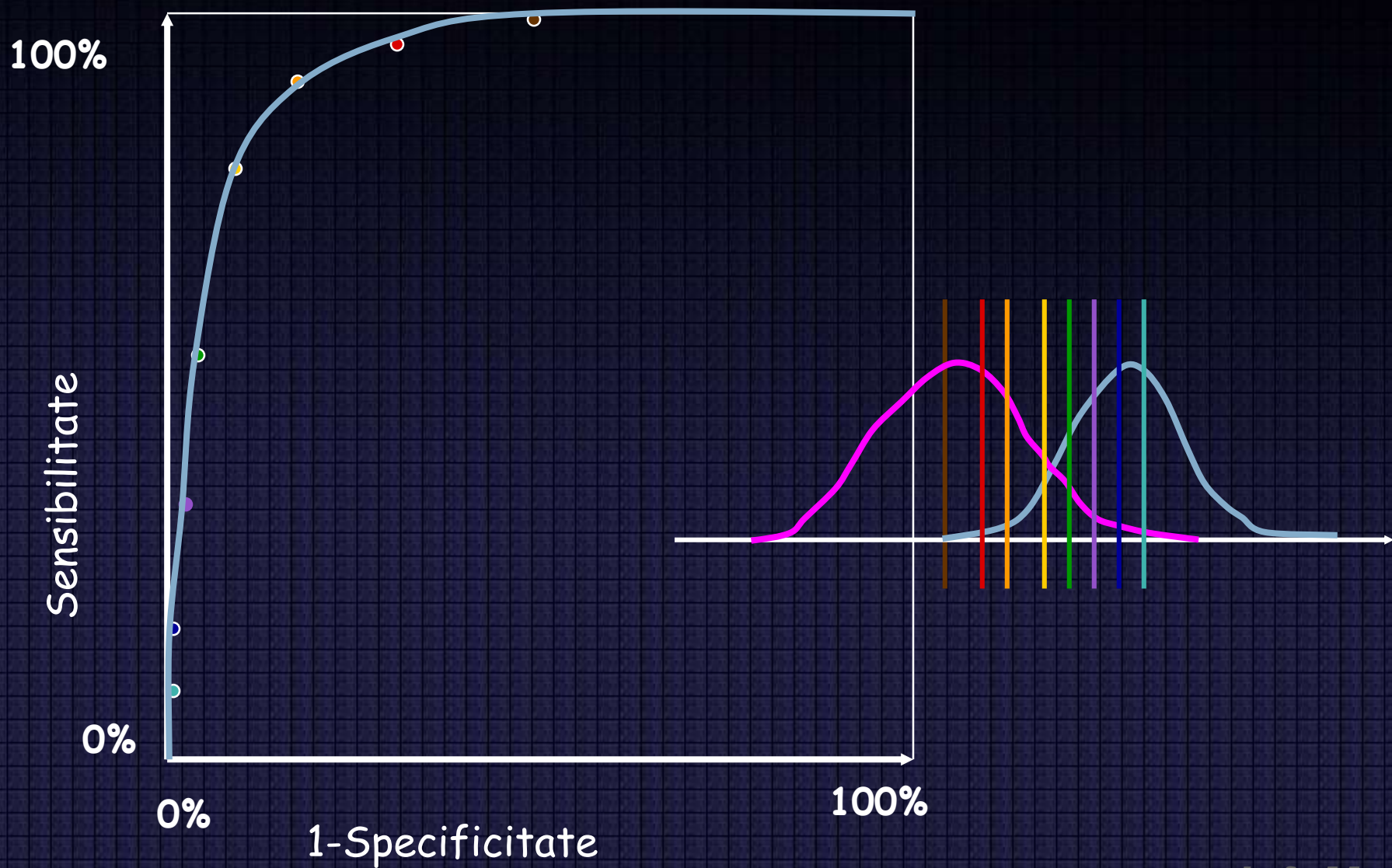
Curba ROC

- **Receiving-Operating Characteristic** = reprezentarea grafică a valorii informaționale a unui test față de un diagnostic în domeniul $[Se, 1-Sp]$ atunci când variază pragul ales





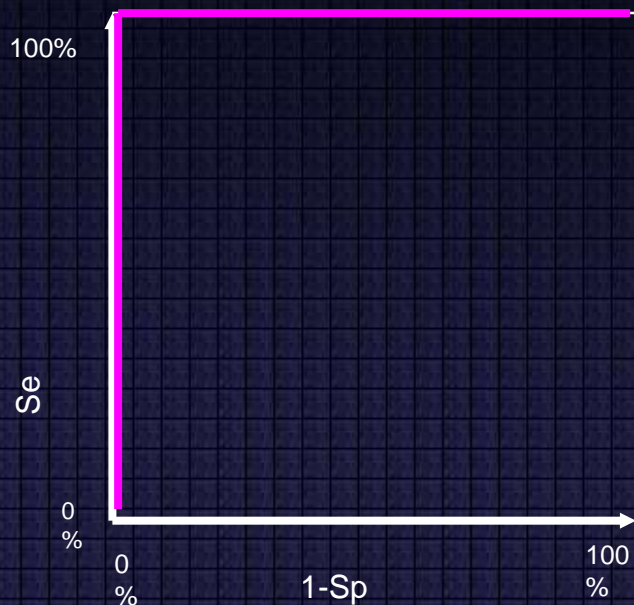
Curba ROC





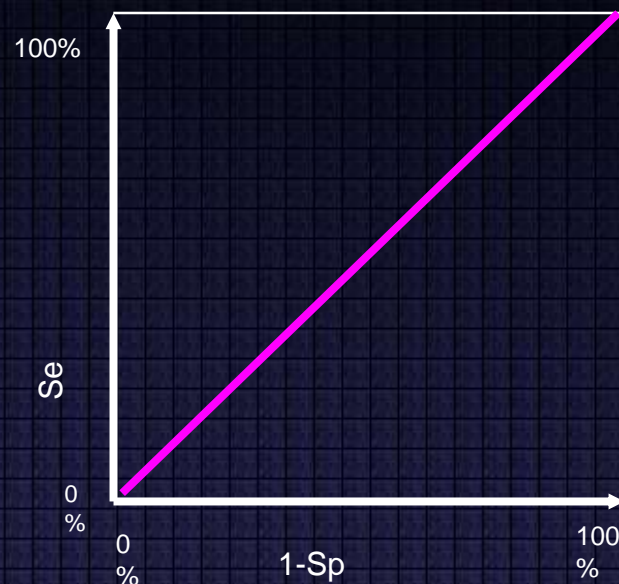
Valorile extreme

Best Test:



Distribuțiile nu se
suprapun deloc
 Se, Sp maxime

Worst test:

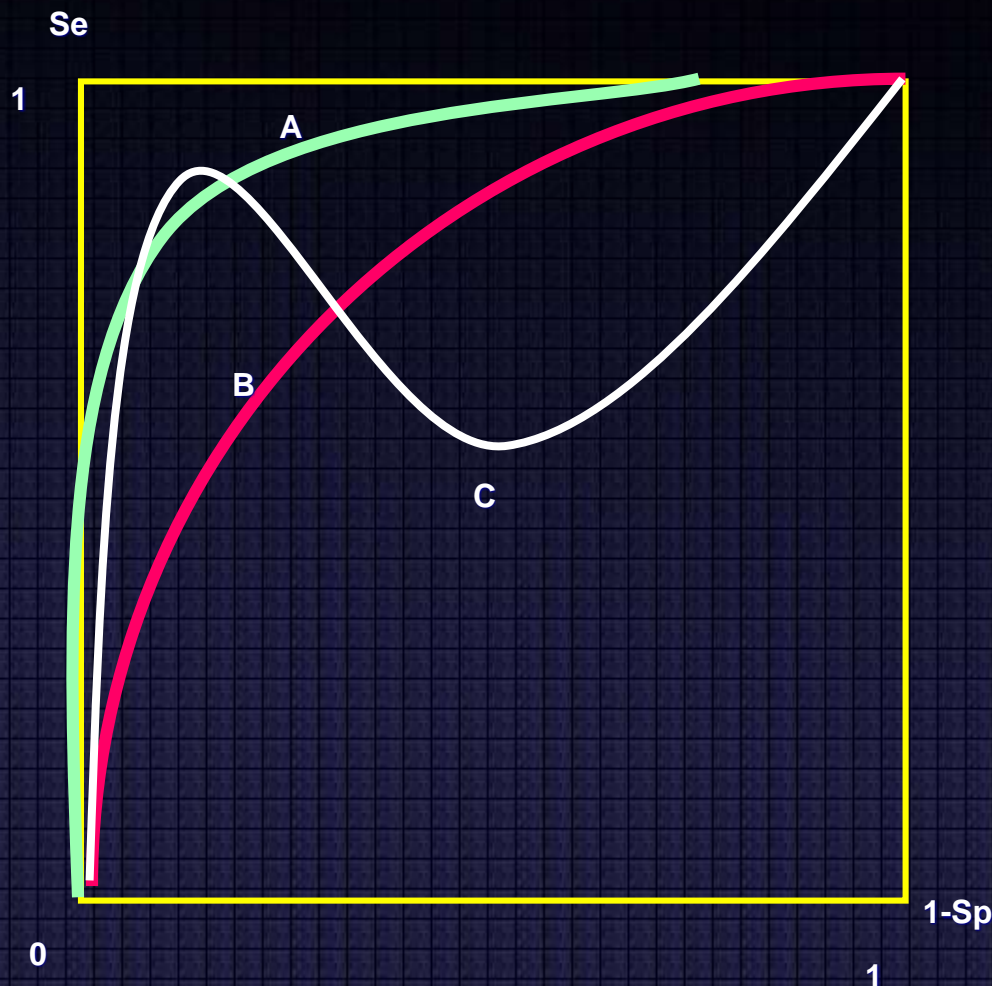


Distribuțiile se
suprapun complet
 $Se = Sp$



Curba ROC generalizata

- Un test A este mai bun ca un test B dacă:
 - $Se(A) > Se(B)$ și $Sp(A) \geq Sp(B)$
 - Sau: $Sp(A) > Sp(B)$ și $Se(A) \geq Se(B)$
- Nu se pot clasifica cele doua teste dacă
 - $Se(C) > Se(B)$ și $Sp(C) < Sp(B)$
 - $Se(C) < Se(B)$ și $Sp(C) > Sp(B)$







Exemplu ROC

- Studiul Drugan, Drugan et al. pentru evaluarea capacității neopterinei de a înlocui chitoriozidaza în evaluarea pacienților Gaucher

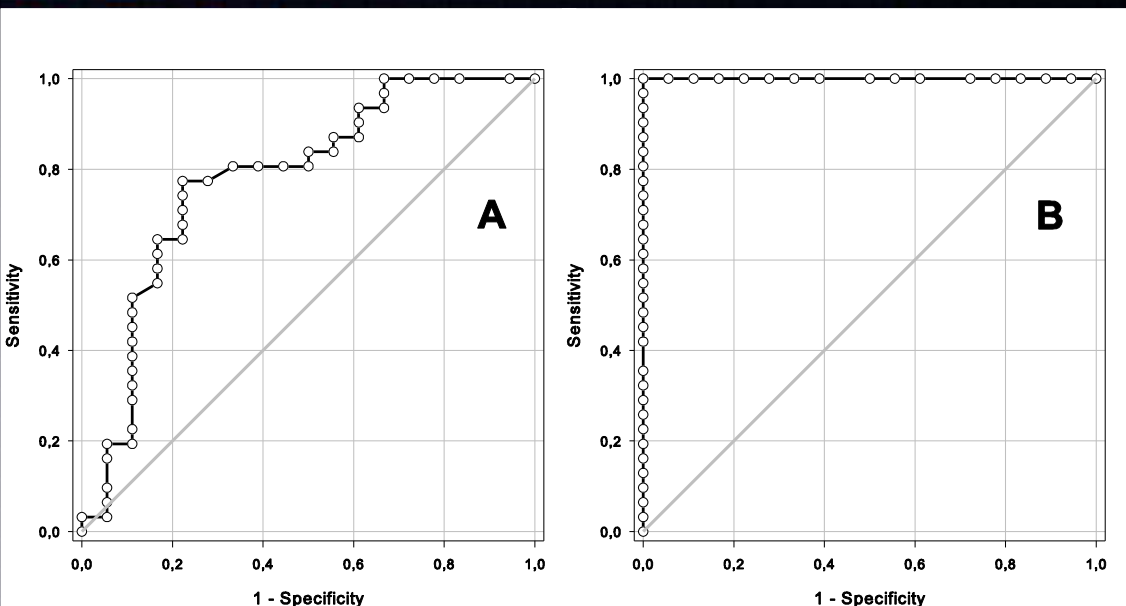
Evaluation of neopterin as a biomarker for the monitoring of Gaucher disease patients

Cristina Drugan¹ , Tudor C. Drugan² , Nicolae Miron³,
Paula Grigorescu-Sido⁴, Ioana Nașcu⁴, Cristina Cătană¹

¹Department of Medical Biochemistry, "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania, ²Department of Medical Informatics and Biostatistics, "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania, ³Department of Clinical Immunology, "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania, ⁴Department of Paediatrics, Paediatric Clinic I, "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania



Exemplu ROC

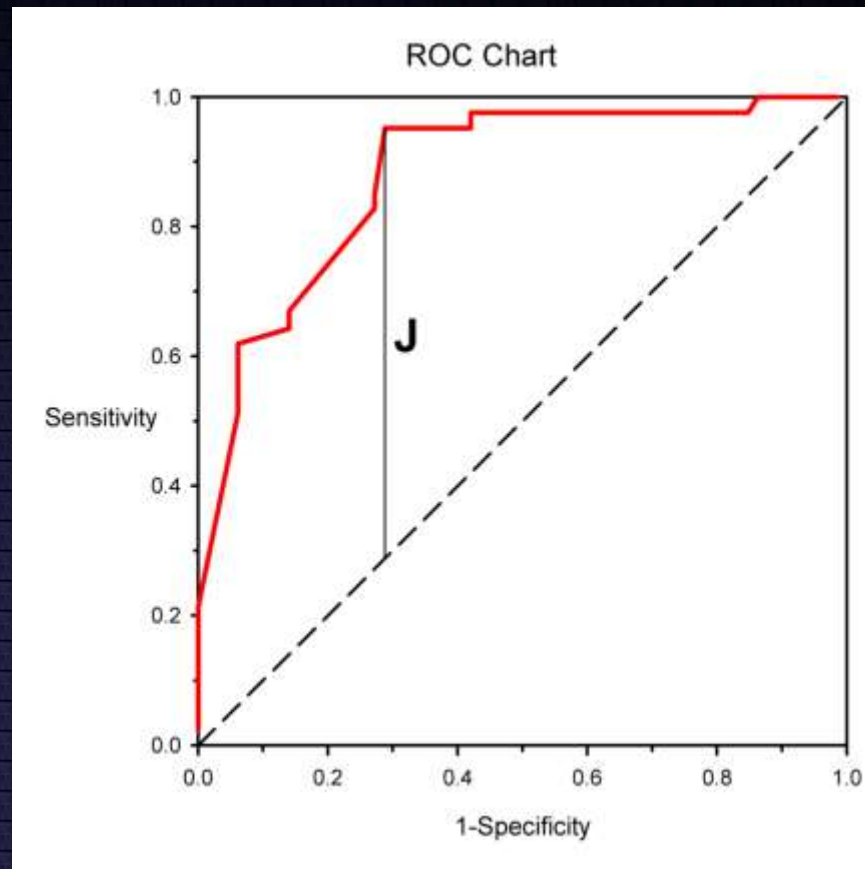


	Neopterin	Chitotriosidase
Area under the curve	0.780	1.000
Standard error	0.074	0.000
95% Confidence interval (CI)	0.635 to 0.924	1.000 to 1.000
p value	0.0012	< 0.0001
Cut-off	7.613 nM	6,000 nmol/mL/h
Sensitivity (95% CI)	0.774 (0.589 to 0.904)	0.968 (0.833 to 0.999)
Specificity (95% CI)	0.778 (0.524 to 0.936)	1.000 (0.818 to 1.000)



Indicele J sau indicele Youden

- $J = Se + Sp - 1$
- Variaza între 0 și 1
- Utilizat împreună cu curba ROC
- Distanța dintre linia de egalitate Se/Sp și curba ROC
- Valoarea sa maximă este recomandată ca și valoare de tăiere pentru determinarea pragului testului





PRINCIPII METODOLOGICE

- Evaluarea unui nou test diagnostic
 - Esantion reprezentativ
 - Expus-nonexpus
 - Caz martor



Evaluarea unui nou test diagnostic

- **Comparațiile se realizează “orb”:**
 - clinicianul care aplică noul test diagnostic nu cunoaște statusul pacientului obținut prin aplicarea standardului de aur





Evaluarea unui nou test diagnostic

- Se consideră că o examinare are o valoare diagnostică dacă se confirmă o legătură între semn (rezultatul testului) și boala pentru care se aplică testul.
- Legătura poate fi confirmată prin căutarea pe subiecți extrași din populația generală a:
 - Proporției de bolnavi la subiecții care au testul pozitiv sau negativ
 - Proporției de subiecți prezentând semnul la bolnavi și la cei indemni de boală.
- Se va urmări în cele ce urmează modul de estimare a diferiților indici descriși anterior în funcție de modul de culegere a datelor.



Eșantion reprezentativ

- Singurul parametru fixat de cercetător este numărul total al subiecților incluși în eșantion.
- Atât semnul (rezultatul testului) cât și boala sunt factori aleatori.
- În această situație se pot estima:
 - Se și Sp
 - VPP și VPN
 - LR
- Frecvența semnului/testului pozitiv
- Prevalența bolii în populația din care s-a extras eșantionul.





Eșantion expus-nonexpus

- Teste scumpe, invazive
- Se pot constitui două grupuri de dimensiuni date (nu obligatoriu identice), unul cu subiecți având testul (+) altul cu testul (-).
- Subiecții sunt clasați în bolnavi și indemni de boală în funcție de rezultatul celui mai bun test de referință.
- Boala reprezintă în această situație factorul aleator.



Eșantion expus-nonexpus

- Se vor putea estima factorii predictivi :
 - VPP și VPN (există posibilitatea de a calcula de aceeași parte a liniei de demarcație în tabelul de contingență 2x2),
 - **nu și Se și Sp** sau alți indici derivați din acestea.

Afecțiunea / Testul	B bolnavi	non(B) sanatosi	Total
T Test pozitiv	a (AP)	b (FP)	$AP/(AP+FP)=VPP$
non (T) Test negativ	c (FN)	d (AN)	$AN/(AN+FN)=VPN$
Total			n




Eșantion caz-martor

- Afecțiuni rare
- Grupele luate în studiu în acest mod de culegere a datelor se constituie după criteriul prezenței sau absenței bolii pentru care se va utiliza testul.
- Semnul (testul) este factorul aleator.
- Cele două grupe pot fi identice sau diferite ca talie.
- Experimentatorul fixează de la începutul studiului talia fiecărui grup, astfel că proporția de subiecți bolnavi din totalul subiecților luați în studiu nu reflectă prevalența bolii la nivelul populației generale.



Eșantion caz martor

- Se vor putea estima Se și Sp, dar nu și VPP și VPN (pentru că de la început s-au fixat efectivele de bolnavi și indemni de boală).
- Interesul major al unei examinări cu scop diagnostic este acela de a putea estima pentru un subiect dat, cu diagnostic necunoscut, probabilitatea de a avea sau nu boala în funcție de prezența sau absența testului pozitiv.

Afecțiunea / Testul	B bolnavi	non(B) sanatosi	Total
T Test pozitiv	a (AP)	b (FP)	
non (T) Test negativ	c (FN)	d (AN)	
Total	$Se = AP / (AP + FN)$	$Sp = AN / (AN + FP)$	n



Eșantion caz martor

- Calculul se bazează pe cunoașterea prevalenței bolii cu ajutorul căreia și a indicilor apriori (Se și Sp) se pot calcula și valorile predictive (VPP și VPN) prin teorema lui Bayes.

	B ⁺	B ⁻
FR ⁺	VP	FP
FR ⁻	FN	VN
	Se=VP/(VP+FN)	Sp=VN/(VN+FP)

$$VPP = \frac{\text{sensibilitate} \times \text{prevalenta}}{\text{sensibilitate} \times \text{prevalenta} + (1 - \text{specificitate}) \times (1 - \text{prevalenta})}$$

$$VPN = \frac{\text{specificitate} \times (1 - \text{prevalenta})}{\text{specificitate} \times (1 - \text{prevalenta}) + (1 - \text{sensibilitate}) \times \text{prevalenta}}$$



Faze/indici

- **Faza I** - evaluare a calităților intrinseci ale testului: reproductibilitate, fiabilitate
- Studiile care evaluează cât de bun este un test diagnostic față de un test de referință (Se, Sp) se numesc studii de **fază II** (de evaluare a calităților extrinseci ale testului).
- Studiile care evaluează cum se comportă testul în teren (VPP, VPN) se numesc **studii de fază III**.





Semne diagnostice

Esantion
reprezentativ

**Se și Sp, VPP și VPN, LR
Prevalenta**

Caz-martor

Se și Sp, LR

$$VPP = \frac{\text{sensibilitate} \times \text{prevalenta}}{\text{sensibilitate} \times \text{prevalenta} + (1 - \text{specificitate}) \times (1 - \text{prevalenta})}$$
$$VPN = \frac{\text{specificitate} \times (1 - \text{prevalenta})}{\text{specificitate} \times (1 - \text{prevalenta}) + (1 - \text{sensibilitate}) \times \text{prevalenta}}$$

Expus -
nonexpus

VPP și VPN

p