

LEZIONI DI STATISTICA MEDICA

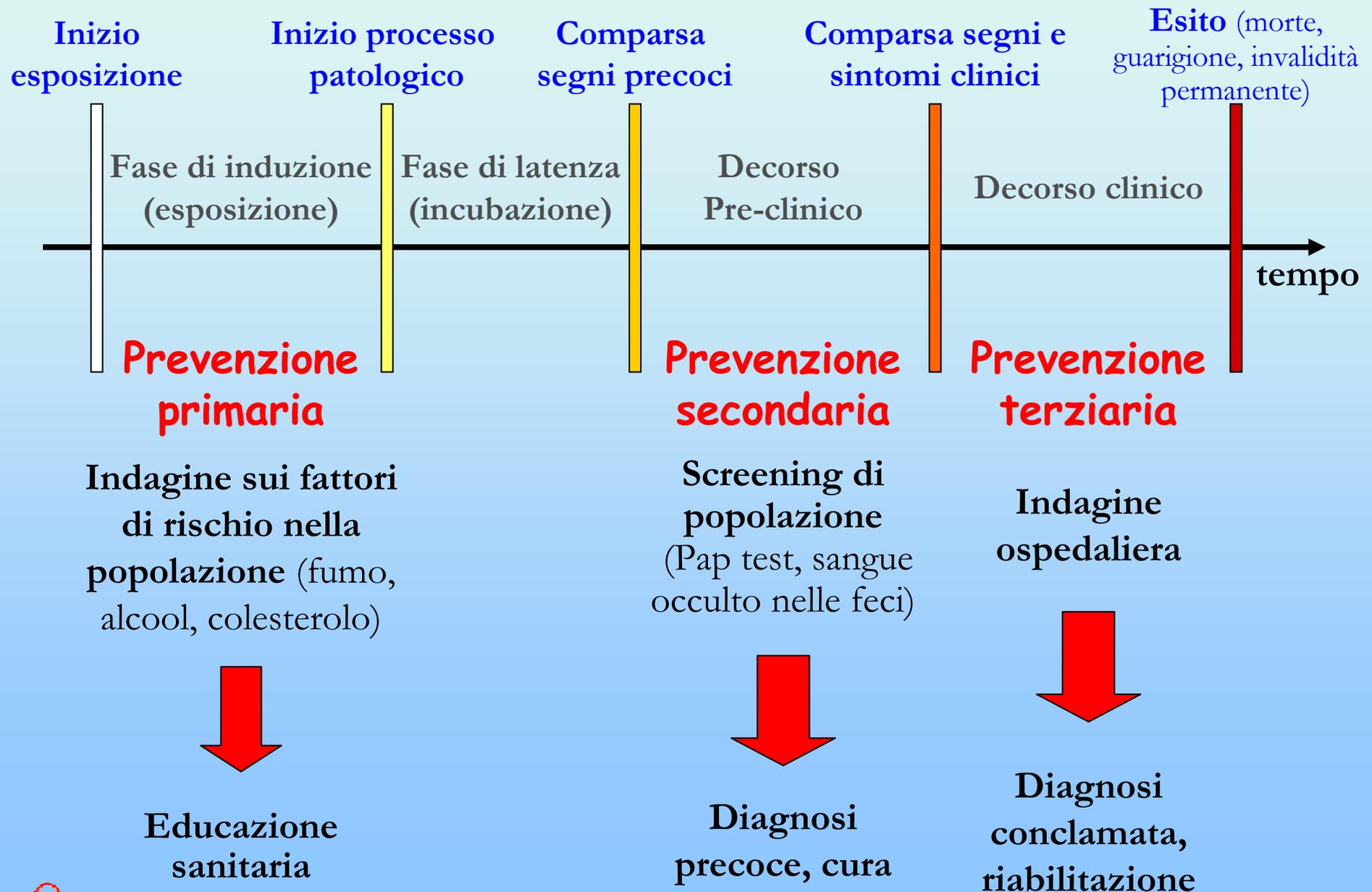
A.A. 2010/2011

- Screening
- Test diagnostici



*Sezione di Epidemiologia & Statistica Medica
Università degli Studi di Verona*

Storia naturale della malattia (Rothman, 1981)



PREVENZIONE PRIMARIA

Prima che si instauri la malattia

(promozione e mantenimento della salute nella popolazione sana):

- **Rimozione dei fattori di rischio** (campagne contro il fumo, contro l'alcoolismo,...)
- **Riduzione degli effetti dell'esposizione** (vaccinazioni)

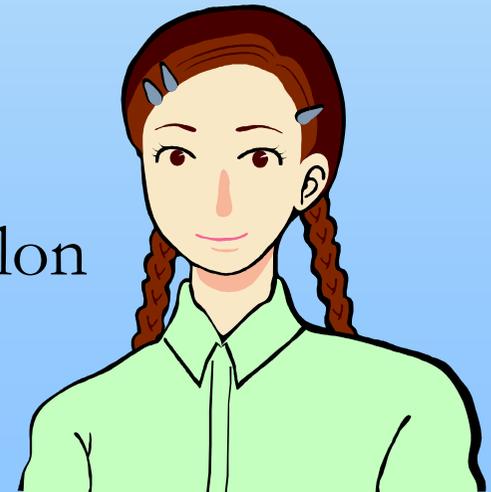


PREVENZIONE SECONDARIA

La malattia si è instaurata, ma non è ancora evidente dal punto di vista clinico:

Individuazione precoce dei casi tramite uno *screening*

- *Pap test* per il tumore dell'utero
- *Mammografia* per il tumore del seno
- *Sangue occulto nelle feci* per il tumore del colon



PREVENZIONE TERZIARIA

La malattia si è manifestata clinicamente:

Prevenzione delle complicanze di una malattia già in atto ed irreversibile

(es.: assistenza agli infartuati e riabilitazione)



Screening

Test diagnostico poco costoso e poco invasivo somministrato:

- + per identificare gli individui ammalati prima che la malattia si riveli dal punto di vista clinico
- + a larghi settori della popolazione a rischio per una determinata patologia

➡ Lo scopo dello screening è diagnosticare precocemente la malattia, quando è ancora curabile.

Obiettivo del test:

Classificazione dei soggetti in

POSITIVI

NEGATIVI

(alta probabilità di essere malati) (alta probabilità di essere sani)

■ Screening utili agli individui:

- Screening per il tumore al collo dell'utero (PAP test) via esame citologico
- Screening per il tumore della mammella via mammografia in donne di età >50

■ Screening utili alla collettività:

- Test cutaneo con tubercolina
- Screening per l'infezione streptococcica per prevenire la febbre reumatica

QUANDO EFFETTUARE UNO SCREENING

- ✘ **Periodo di latenza** della malattia sufficientemente **lungo** (devono essere possibili diagnosi e trattamento precoci)
- ✘ Intervento tempestivo \Rightarrow **prognosi migliore** in termini di morbilità, mortalità e/o qualità della vita (**il trattamento deve avere un'efficacia superiore se effettuato prima della fase clinica**)
- ✘ La malattia è un **serio problema di salute** in termini di morbilità e/o mortalità o è **diffusa** nella popolazione (alta prevalenza)

CARATTERISTICHE DI UNO SCREENING

- **Efficacia** → riduzione di morbidità e/o mortalità dovuta al trattamento nelle fasi precoci
- **Accettabilità** → veloce, facile, sicuro (poco invasivo e scarsi effetti collaterali)
- **Costi diretti ed indiretti bassi**
 - costi associati all'impiego di risorse e personale
 - costi associati all'esito del test (psicologici, fisici)

CARATTERISTICHE DI UNO SCREENING

- **Affidabilità** → consistenza (capacità di riferire lo stesso risultato in situazioni analoghe)
- **Validità** → *sensibilità* e *specificità*
- **Performance** → *valore predittivo positivo*
→ *valore predittivo negativo*

TIPOLOGIE DI SCREENING

- ② **DI MASSA** → effettuato su tutti gli individui della popolazione bersaglio
- ② **SELETTIVO** → effettuato su sottogruppi della popolazione ad elevato rischio di malattia

test diagnostici

- Biopsie
- Esami endoscopici
- Esami radiologici con mezzi di contrasto
- ...

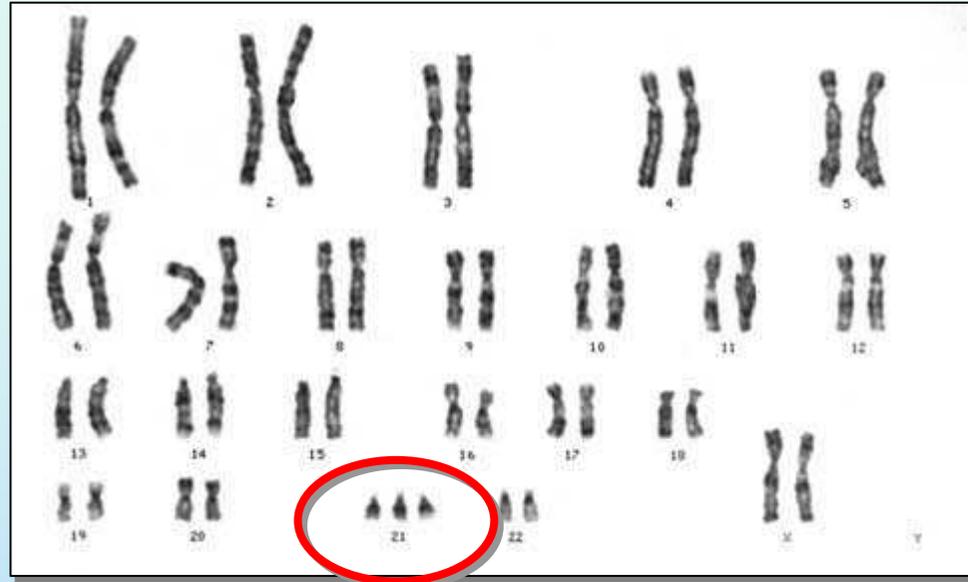
test di **grande validità**, ma
pericolosi, costosi, invasivi
(utili come gold standard)

DIAGNOSI

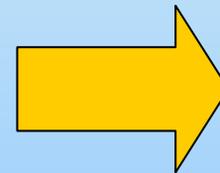
- Segni e sintomi clinici
- Test di laboratorio (sangue, urine)
- Esame clinico
- ...

test **economici, semplici, innocui**
per il paziente ma **imprecisi**
(per interpretarli è necessario
conoscerne la validità)

diagnosi della **SINDROME** di **DOWN**



**1) amniocentesi
ed esame dei cromosomi
fetali**



Rischio di
aborto elevato

**2) misura della concentrazione della **Gonadotropina
Corionica Umana (HCG)** nel sangue materno**

NB: Non esiste una concentrazione di HCG al di sopra della quale tutti i nuovi nati sono affetti da mongolismo!

cut-off \Rightarrow 20 UI/ml

bambino affetto da
sindrome di Down

$\text{HCG} > 20 \text{ UI/ml}$

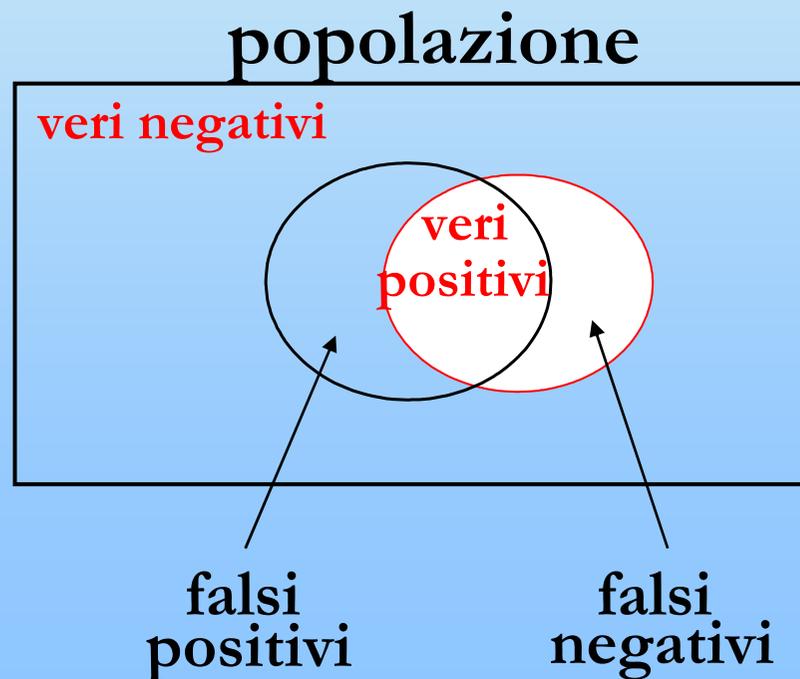
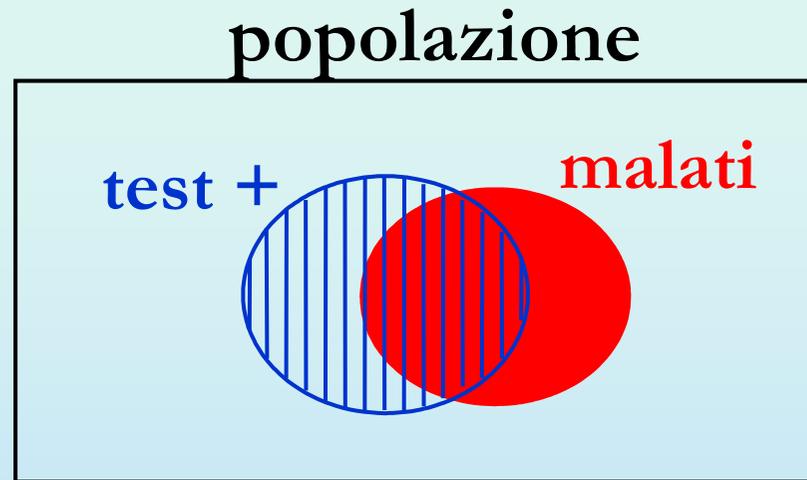
nel
64,7%
dei casi

bambino non affetto
da sindrome di Down

$\text{HCG} \leq 20 \text{ UI/ml}$

nel
98,6%
dei casi

Validità di un test di screening



validità di un test di screening

Gold Standard

	malati	sani
Test +	a	b
Test -	c	d

Situazione ideale in un test di screening

	malati	sani	
Test +	a	-----	
Test -	-----	d	

Nella cruda realtà

	malati	sani	
Test +	Veri positivi	Falsi positivi	
Test -	Falsi negativi	Veri negativi	

		malati	sani
Test +		Veri positivi	Falsi positivi
Test -		Falsi negativi	Veri negativi

VERI POSITIVI

soggetti malati, correttamente classificati come malati

VERI NEGATIVI

soggetti **NON** malati, correttamente classificati come **NON** malati

FALSI POSITIVI

soggetti **NON** malati, erroneamente classificati come malati

FALSI NEGATIVI

soggetti malati, erroneamente classificati come **NON** malati

Sensibilità: probabilità che un test sia positivo nei malati

$$\text{Sen} = P(T+ | M+) = P(T+ \cap M+) / P(M+) = (a / n) / [(a+c) / n]$$

	malati	
Test +	a	
Test -	c	
	a+c	

$$\text{Sen} = a / (a+c)$$

capacità del test di screening di **identificare correttamente** (= classificare positivamente) **i soggetti malati**

Specificità: probabilità che un test sia negativo nei sani

$$\text{Spe} = P(T^- | M^-) = P(T^- \cap M^-) / P(M^-) = (d / n) / [(b+d) / n]$$

		sani
Test +		b
Test -		d
		b+d

$$\text{Spe} = d / (b+d)$$

capacità del test di screening di **identificare correttamente** (= classificare negativamente) **i soggetti sani**

valore predittivo nei positivi (v+): probabilità che chi ha il test positivo sia malato

	malati	sani	
Test +	a	b	a + b

$$v(+)=a/(a+b)$$

proporzione di soggetti **POSITIVI** al test di screening che hanno la malattia

valore predittivo nei negativi (v-): probabilità che chi ha il test negativo sia sano

	malati	sani	
Test -	c	d	c + d

$$v(-) = d / (c + d)$$

proporzione di soggetti **NEGATIVI** al test di screening che non hanno la malattia

N.B.



Il **valore predittivo positivo** e il **valore predittivo negativo** dipendono da:

- **prevalenza della malattia nella popolazione**
(= proporzione di soggetti malati)
- **sensibilità** e **specificità** dello strumento di screening

Esercizio:

Si consideri una popolazione costituita da **100000** individui asintomatici, di cui **10000** affetti da una certa malattia (M+). Per diagnosticare la malattia è stato utilizzato un test con sensibilità del **90%** e con specificità del **90%**.



	M+	M-	
T+	9000	9000	18000
T-	1000	81000	82000
	10000	90000	100000

	M+	M-	
T+	9000	9000	18000
T-	1000	81000	82000
	10000	90000	100000

A. Calcolare il numero di veri positivi, di falsi positivi e il valore predittivo che ci si aspetta in questa popolazione di 100000 individui

$$\text{Veri Positivi} = \text{Sen} * 10000 = 0.90 * 10000 = 9000$$

$$\text{Veri Negativi} = \text{Spe} * 90000 = 0.90 * 90000 = 81000$$

$$\text{Falsi Positivi} = 90000 - 81000 = 9000$$

	M+	M-	
T+	9000	9000	18000
T-	1000	81000	82000
	10000	90000	100000

A. Calcolare il numero di veri positivi, di falsi positivi e il valore predittivo che ci si aspetta in questa popolazione di 100000 individui

$$V(+)=P(M+|T+)=P(M+\cap T+)/P(T+)=$$

$$=(9000/n)/(18000/n)=9000/18000=50\%$$

	M+	M-	
T+	9000	9000	18000
T-	1000	81000	82000
	10000	90000	100000

B. Qual è la prevalenza della malattia?

Prevalenza di malattia = $P(M+)$ = malati / n =

$$= 10000 / 100000 = 0.1 = 10\%$$

	M+	M-	
T+	9000	9000	18000
T-	1000	81000	82000
	10000	90000	100000

C. Qual è la prevalenza della malattia misurata da questo test di screening?

Prevalenza di malattia misurata = $P(T+)$ = positivi al test / n =

$$= 18000 / 100000 = 0.18 = 18\%$$

Per valutare la **bontà di un test**

⇒ **sensibilità e specificità**

Per valutare un **paziente**

⇒ **valore predittivo positivo**, se positivo al test

⇒ **valore predittivo negativo**, se negativo al test

Il test di screening ideale è quello che prevede $Sen = 1$ e $Spe = 1$...

... nella realtà NON ESISTE!

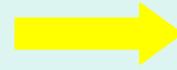
La scelta del livello ottimale di sensibilità e specificità dipende da considerazioni sulla malattia in studio:

- **malattie molto rare** \Rightarrow sensibilità elevata (per individuare i pochi casi)
- **malattie ad alta letalità**, che possono essere adeguatamente trattate in fasi precoci per aumentare la sopravvivenza/migliorare la prognosi \Rightarrow sensibilità elevata
- **intervento poco efficace** \Rightarrow specificità elevata
- **trattamento invasivo** (ad esempio, intervento chirurgico) \Rightarrow specificità elevata



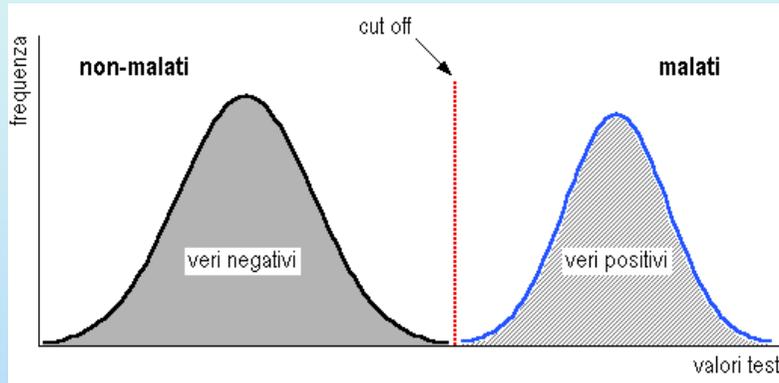
NB: Sensibilità e specificità
sono caratteristiche intrinseche
dello strumento di screening e,
fissato uno strumento, **l'aumento**
dell'una comporta una
diminuzione dell'altra!

La maggior parte dei test diagnostici produce un risultato quantitativo



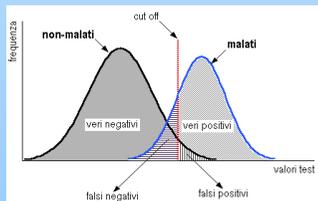
Per discriminare tra sani e malati è necessario disporre di un **valore soglia** o *cut off*

Situazione ideale: sani e malati restituiscono valori del test differenti



Cut off immediatamente determinato

Situazione reale: sovrapposizione nella distribuzione di sani e malati



Sensibilità e specificità sono inversamente correlate in rapporto alla scelta del *cut off*



L'adozione di una soglia che offre un'elevata Sensibilità comporta una perdita di Specificità e viceversa

Esempio:

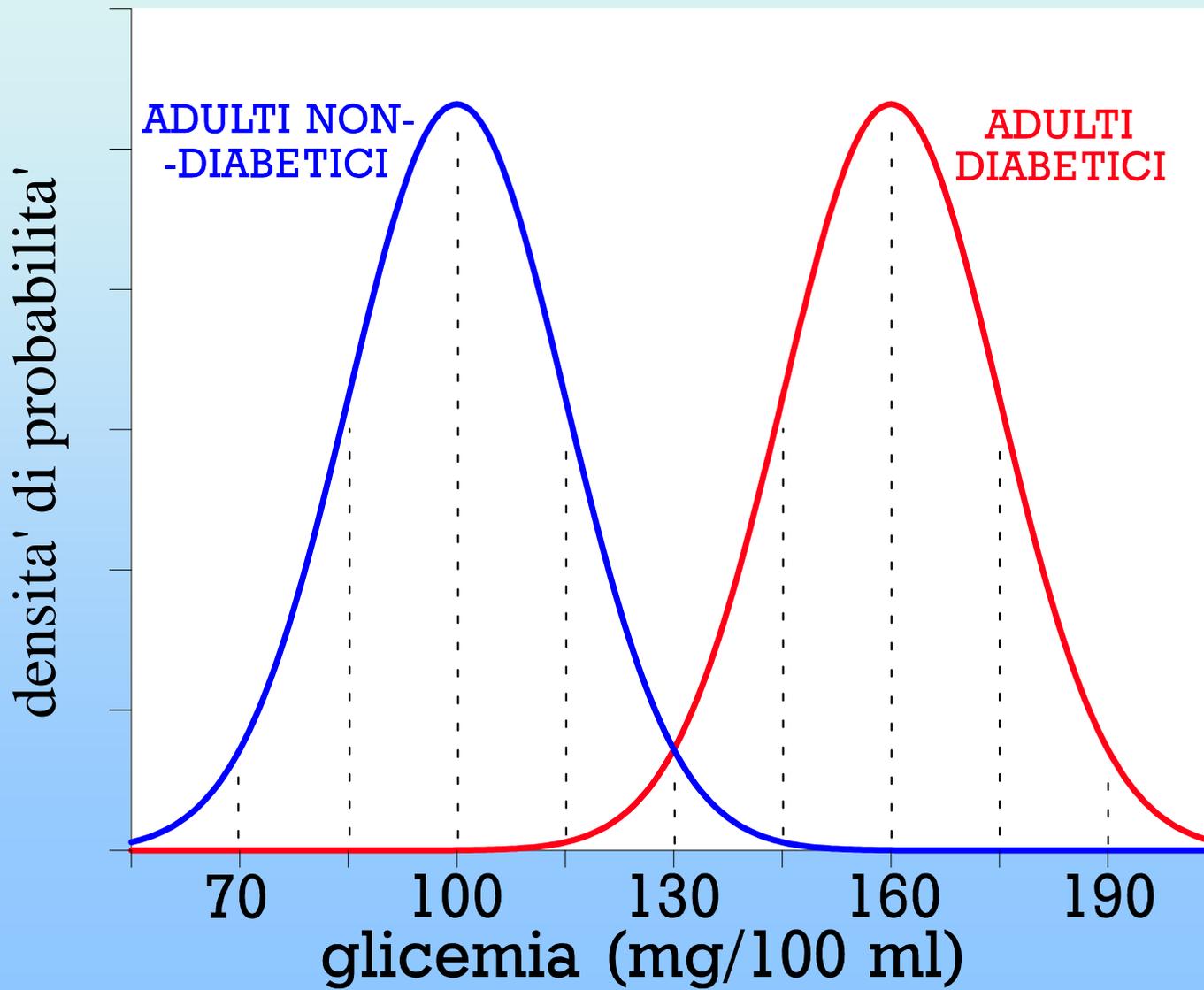
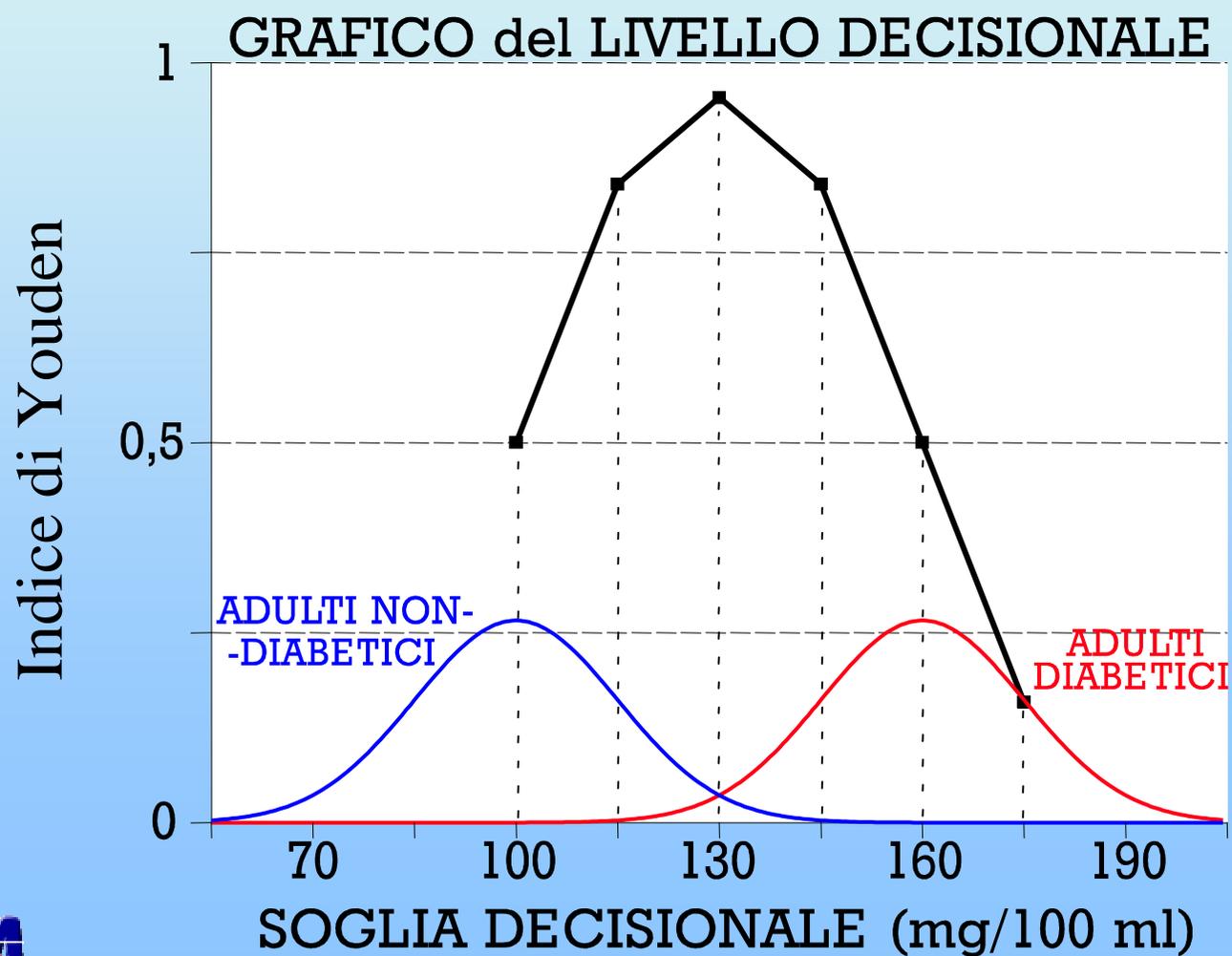
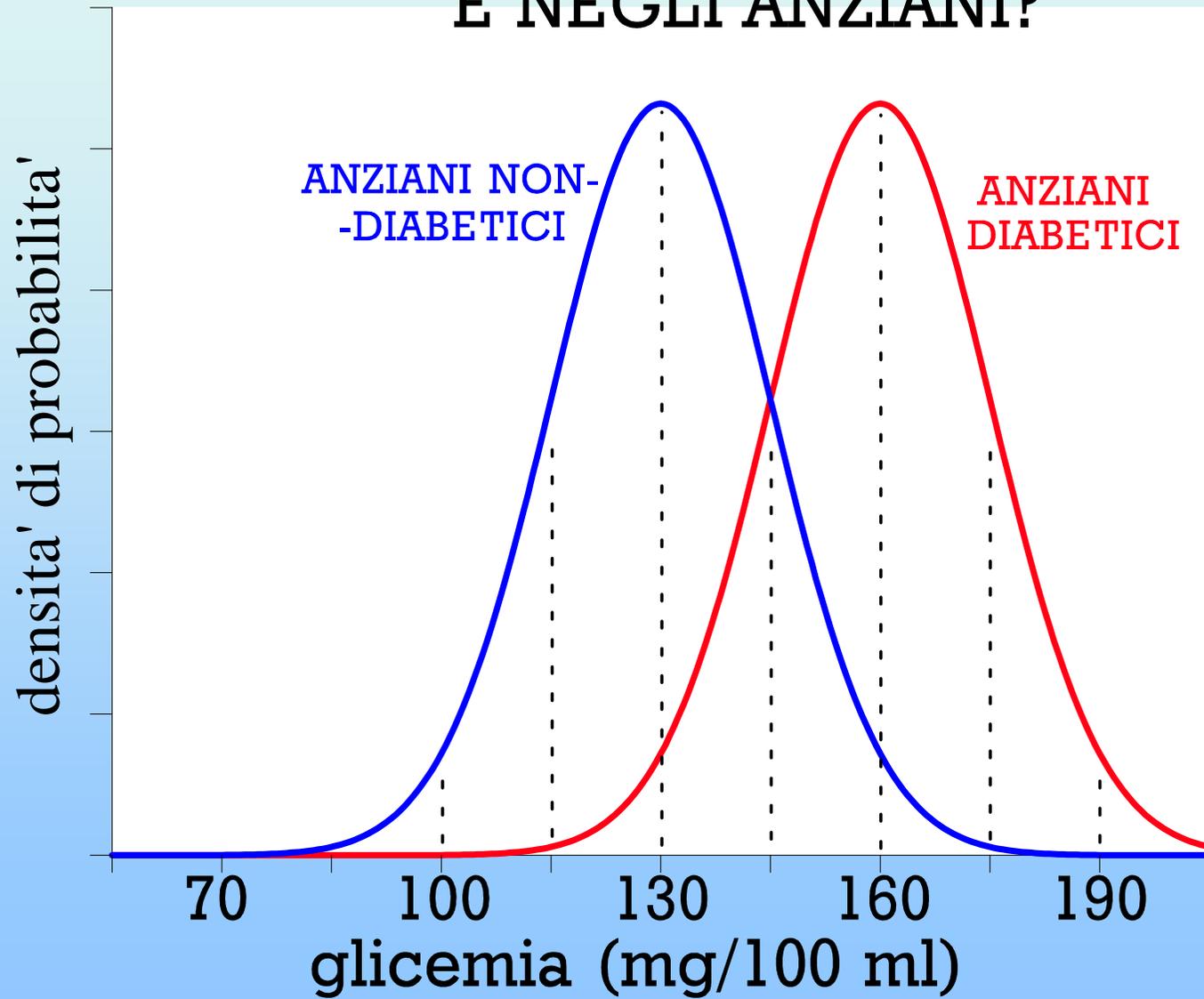


GRAFICO DEL LIVELLO DECISIONALE

Indice di Youden: $Sen + Spe - 1$



E NEGLI ANZIANI?



Come variano sensibilità e specificità al variare del cut off?

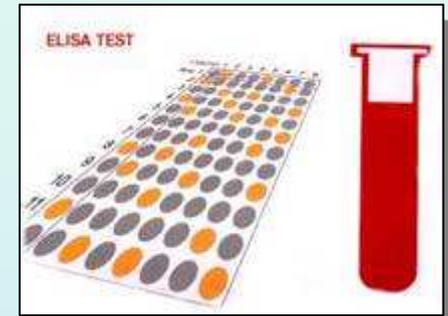
I ESEMPIO (PAZIENTI DIABETICI)				II ESEMPIO (PAZIENTI DIABETICI ANZIANI)		
specificità	1-specificità	sensibilità	Cut-off	specificità	1-specificità	sensibilità
50.0 %	50.0 %	99.997 %	100 mg/dl	2.3 %	97.7 %	99.997 %
84.1 %	15.9 %	99.9 %	115 mg/dl	15.9 %	84.1 %	99.9 %
97.7 %	2.3 %	97.7 %	130 mg/dl	50.0 %	50.0 %	97.7 %
99.9 %	0.1 %	84.1 %	145 mg/dl	84.1 %	15.9 %	84.1 %
99.997 %	0.003 %	50.0 %	160 mg/dl	97.7 %	2.3 %	50.0 %
---	---	---	175 mg/dl	99.9 %	0.1 %	15.9 %



Utilizzati per rappresentare
le CURVE ROC

ESEMPIO

Risultati del test ELISA (*Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay*) per l'antigene HTLV-III in pazienti con AIDS e donatori sani di sangue...



Valore	Pazienti con AIDS	Donatori sani di sangue	Totale
≥ 12.0	21	0	21
[6.0-12.0)	36	2	38
[5.0-6.0)	15	2	17
[4.0-5.0)	7	3	10
[3.0-4.0)	7	15	22
[2.0-3.0)	2	73	75
< 2.0	0	202	202
Totale	88	297	385

... determinare sensibilità e specificità del test per diversi valori di cut-off

	Valore	Pazienti con AIDS	Donatori sani di sangue	Totale
Test +	≥12.0	21	0	21
Test -	[6.0-12.0)	36	2	38
	[5.0-6.0)	15	2	17
	[4.0-5.0)	7	3	10
	[3.0-4.0)	7	15	22
	[2.0-3.0)	2	73	75
	<2.0	0	202	202
Totale		88	297	385

a b
c d = 297
cut-off

Cut- off	Sensibilità	Specificità
12.0	21 / 88 = 0.24	297 / 297 = 1.00

Valore	Pazienti con AIDS	Donatori sani di sangue	Totale
≥12.0	21	0	21
[6.0-12.0)	36	2	38
[5.0-6.0)	15	2	17
[4.0-5.0)	7	3	10
[3.0-4.0)	7	15	22
[2.0-3.0)	2	73	75
<2.0	0	202	202
Totale	88	297	385

Cut-off	Sensibilità	Specificità
12.0	21 / 88 = 0.24	297 / 297 = 1.00
6.0	57 / 88 = 0.65	295 / 297 = 0.99
5.0	72 / 88 = 0.82	293 / 297 = 0.99
4.0	79 / 88 = 0.90	290 / 297 = 0.98
3.0	86 / 88 = 0.98	275 / 297 = 0.93
2.0	88 / 88 = 1.00	202 / 297 = 0.68