

# LEZIONI DI STATISTICA MEDICA

*Dott. SIMONE ACCORDINI*

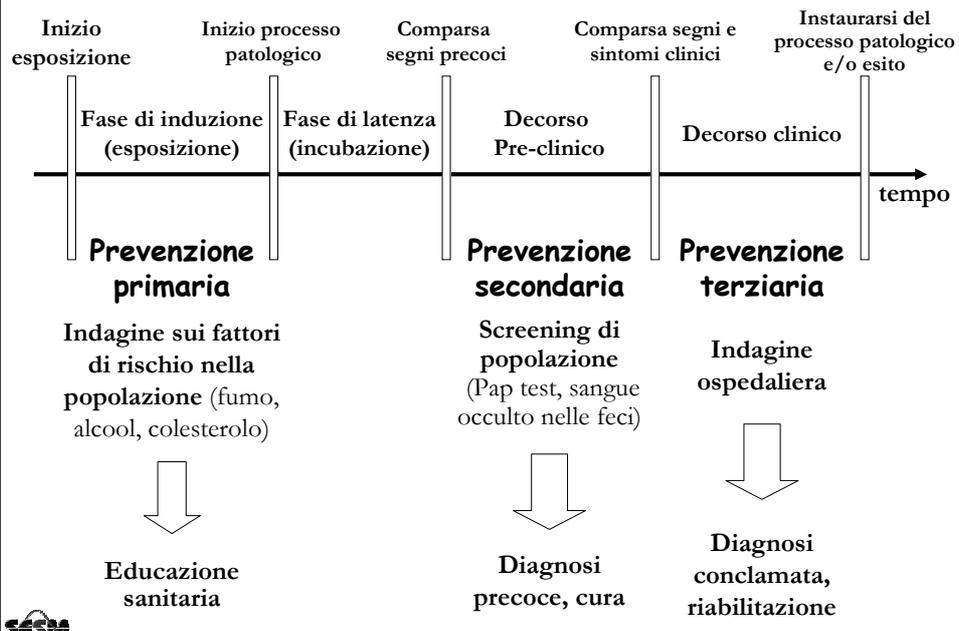
## **Lezione n.10**

*- Test di screening*



*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,...)

*We drink ten pints*



- **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)



SESIA

## 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.**

SESIA

Obiettivo del test:

**Classificazione dei soggetti in**



**POSITIVI**

(alta probabilità di essere malati)

**NEGATIVI**

(alta probabilità di essere sani)



## QUANDO EFFETTUARE UNO SCREENING

- ✘ **Periodo di latenza** della malattia sufficientemente **lungo** (devono essere possibili diagnosi e trattamento precoci)
- ✘ Intervento tempestivo ⇒ **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)

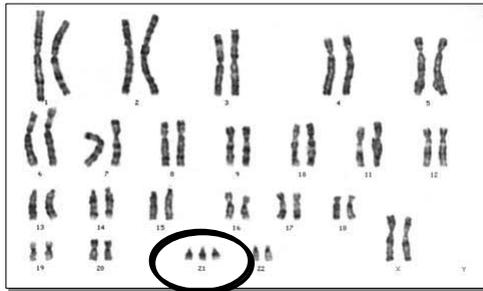
## DIAGNOSI

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

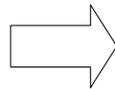
test **economici, semplici, innocui** per il paziente ma **imprecisi** (per interpretarli è necessario conoscerne la validità)



## 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

HCG  $>$  20 UI/ml

nel  
64,7%  
dei casi

bambino non  
affetto da sindrome  
di Down

HCG  $\leq$  20 UI/ml

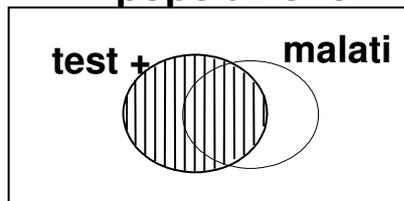
nel  
98,6%  
dei casi



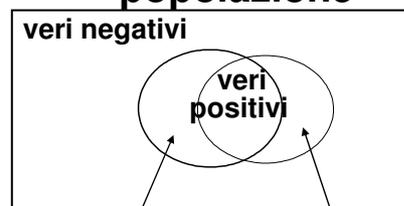
Validità di  
un test di  
screening



popolazione



popolazione



falsi  
positivi

falsi  
negativi



## Validità di un test di screening

		Gold Standard	
		malati	sani
Test +		<b>a</b>	<b>b</b>
Test -		<b>c</b>	<b>d</b>

## Situazione ideale in un test di screening

		malati	sani
Test +		<b>a</b>	<b>-----</b>
Test -		<b>-----</b>	<b>d</b>

## Nella cruda realtà

		malati	sani
Test +		<b>Veri positivi</b>	Falsi positivi
Test -		Falsi negativi	<b>Veri negativi</b>

	<b>malati</b>	<b>sani</b>	
<b>Test +</b>	<b>Veri positivi</b>	Falsi positivi	
<b>Test -</b>	Falsi negativi	<b>Veri negativi</b>	

**VERI POSITIVI**      **soggetti malati, correttamente classificati come malati**

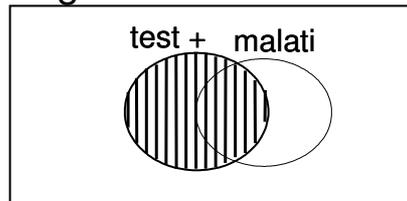
**VERI NEGATIVI**      **soggetti NON malati, correttamente classificati come NON malati**

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

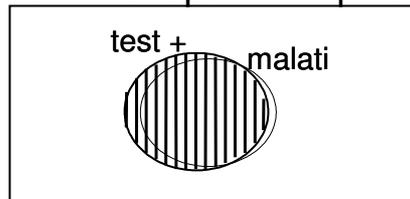
**FALSI NEGATIVI**      **soggetti malati, erroneamente classificati come NON malati**



sangue occulto nelle feci



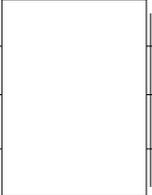
colonscopia + biopsia



Verlato, 1998

**Sensibilità: probabilità che un test sia positivo nei malati**

$$Se = P(T+ | M+) = P(T+ \cap M+) / P(M+) = (a / n) / [(a+c) / n]$$

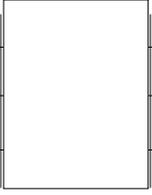
	<b>malati</b>		<b>Se = a/(a+c)</b>
<b>Test +</b>	<b>a</b>		
<b>Test -</b>	<b>c</b>		
	<b>a+c</b>		

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



**Specificità: probabilità che un test sia negativo nei sani**

$$Sp = P(T- | M-) = P(T- \cap M-) / P(M-) = (d / n) / [(b+d) / n]$$

		<b>sani</b>	<b>Sp = d/(b+d)</b>
<b>Test +</b>		<b>b</b>	
<b>Test -</b>		<b>d</b>	
		<b>b+d</b>	

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 positivo 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+):  
9000 soggetti malati sono risultati positivi al test, mentre 81000 sani sono risultati negativi.



	<b>M+</b>	<b>M-</b>	
<b>T+</b>	<b>9000</b>	<b>9000</b>	<b>18000</b>
<b>T-</b>	<b>1000</b>	<b>81000</b>	<b>82000</b>
	<b>10000</b>	<b>90000</b>	<b>100000</b>



	<b>M+</b>	<b>M-</b>	
<b>T+</b>	9000	9000	18000
<b>T-</b>	1000	81000	82000
	10000	90000	100000

A. Calcolare la sensibilità e specificità del test di screening.

$$Se = 9000/10000 = 0.90$$

$$Sp = 81000/90000 = 0.90$$



	<b>M+</b>	<b>M-</b>	
<b>T+</b>	9000	9000	18000
<b>T-</b>	1000	81000	82000
	10000	90000	100000

A. Calcolare il valore predittivo nei positivi e nei negativi.

$$V(+)= P(M+|T+) = 9000/18000= 0.50$$

$$V(-)= P(M+|T+) = 81000/82000= 0.99$$



	<b>M+</b>	<b>M-</b>	
<b>T+</b>	9000	9000	18000
<b>T-</b>	1000	81000	82000
	10000	90000	100000

**B. Qual è la prevalenza della malattia?**

$$P(M+) = 10000/100000 = 0.10$$



	<b>M+</b>	<b>M-</b>	
<b>T+</b>	9000	9000	18000
<b>T-</b>	1000	81000	82000
	10000	90000	100000

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

$$\begin{aligned} \text{Prevalenza di malattia misurata} &= P(T+) = \text{positivi al test} / n \\ &= 18000 / 100000 = 0.18 \end{aligned}$$



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  $Se = 1$  e  $Sp = 1$  ...

... nella realtà **NON ESISTE!**



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

- malattie molto rare ⇒ 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 ⇒ sensibilità elevata
- intervento poco efficace ⇒ specificità elevata
- trattamento invasivo (ad esempio, intervento chirurgico) ⇒ specificità elevata



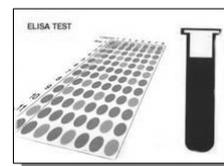


NB: **Sensibilità e specificità** sono caratteristiche intrinseche dello strumento di screening e, fissato uno strumento, **l'aumento dell'una comporta una diminuzione dell'altra!**



## 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
$\geq 12.0$	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
<b>Totale</b>	<b>88</b>	<b>297</b>	<b>385</b>



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

	Valore	Pazienti con AIDS	Donatori sani di sangue	Totale		
<b>Test +</b>	$\geq 12.0$	21	<b>a</b>	0	<b>b</b>	21
<b>Test -</b>	[6.0-12.0)	36	<b>c</b>	2	<b>d = 297</b>	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
<b>Totale</b>		88		297		385

Cut- off	Sensibilità	Specificità
<b>12.0</b>	$21 / 88 = 0.24$	$297 / 297 = 1.00$



### SOLUZIONE

Valore	Pazienti con AIDS	Donatori sani di sangue	Totale
$\geq 12.0$	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
<b>Totale</b>	88	297	385

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

