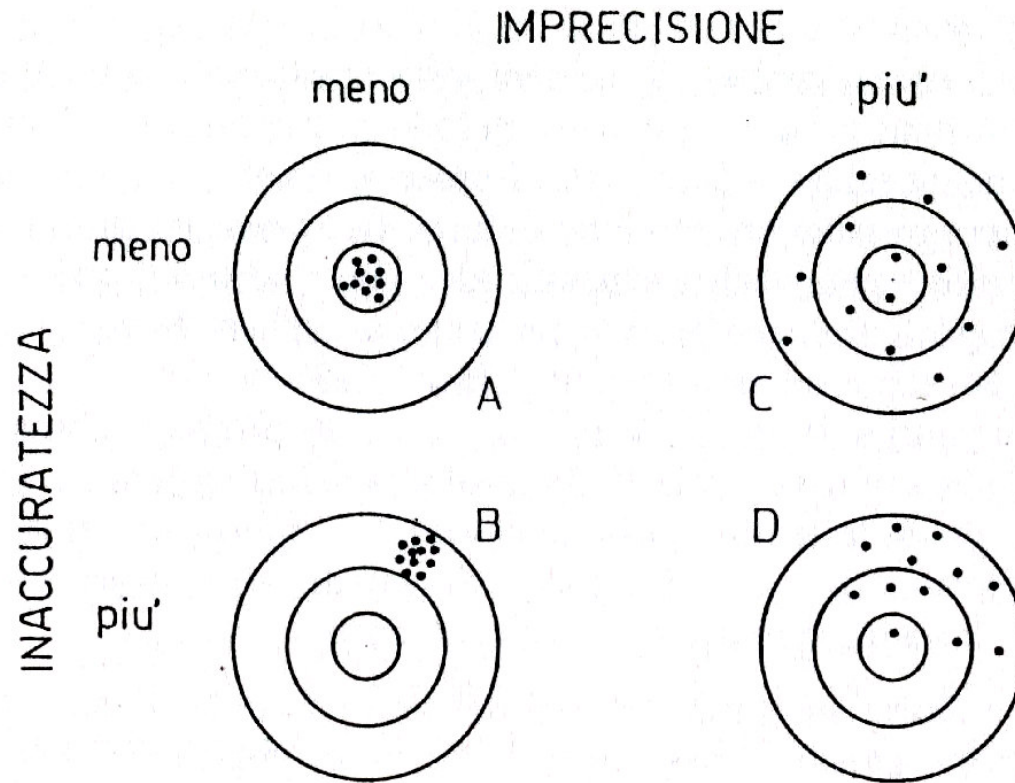


La misura della diagnosi



**Cosa intendiamo quando parliamo di 'misure esatte':
accuratezza o precisione?**

Esempio (Morrone D et al., 1991)

Ca mammario (CSPO 1985-87)

Mammografia	Presente	Assente	Totale
Positiva	VP	FP	1.538
Negativa	FN	VN	58.781
	1455	58.864	60.319

Come misurare l'effetto della mammografia nella diagnosi precoce del Ca mammario?

La misura della diagnosi

- sensibilità
- specificità
- valore predittivo positivo
- valore predittivo negativo
- rapporto di verosimiglianza
- area sotto la curva ROC

Esempio (Morrone D et al., 1991)

Ca mammario (CSPO 1985-87)

Mammografia		Presente	Assente	Totale
Positiva	VP	1.277	261	1.538
Negativa	FN	178	58.603	58.781
		1.455	58.864	60.319

$$\text{Sensibilità} = \text{VP}/(\text{VP}+\text{FN}) = \boxed{P(T+|M+)} = 88\%$$

Esempio (Morrone D et al., 1991)

Ca mammario (CSPO 1985-87)

Mammografia		Presente	Assente	Totale
Positiva	VP	1.277	261	1.538
	FN	178	58.603	58.781
Negativa		1.455	58.864	60.319

$$\text{Specificità} = \text{VN}/(\text{VP}+\text{FN}) = \boxed{P (T- | M-)}$$

$$= 99,5\%$$

Esempio (Morrone D et al., 1991)

Ca mammario (CSPO 1985-87)

Mammografia		Presente	Assente		Totale
Positiva	VP	1.277	261	FP	1.538
Negativa	FN	178	58.603	VN	58.781
		<u>1.455</u>	58.864		<u>60.319</u>

2,4%

Valore predittivo Positivo (VPP) =

$$= VP/(VP+FP) = 1.277/1.538 = 83\%$$

$$P(M+ | T+)$$

Esempio (Morrone D et al., 1991)

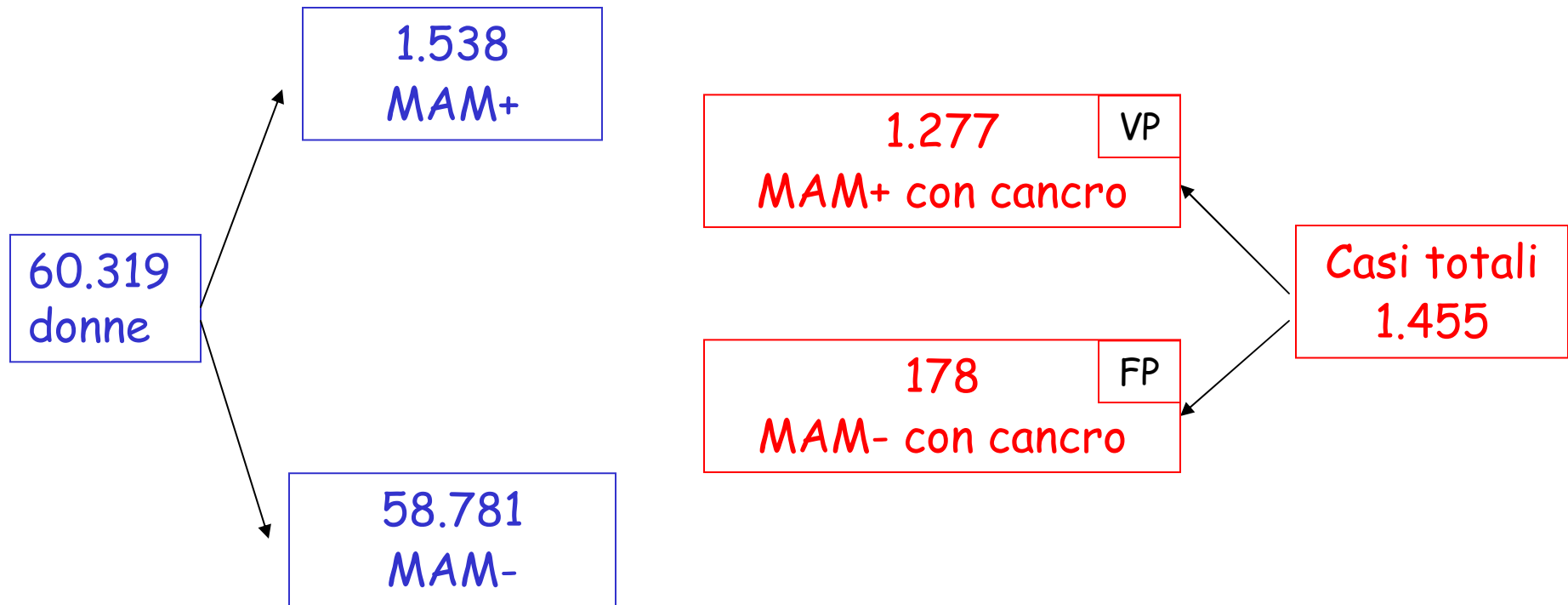
Ca mammario (CSPO 1985-87)

Mammografia		Presente	Assente	Totale
Positiva	VP	1.277	261	1.538
	FN	178	58.603	58.781
Negativa				
		1.455	58.864	60.319

Valore predittivo Negativo (VPN) =

$$= VN/(VN+FN) = 58603/58781 = 99.7\%$$

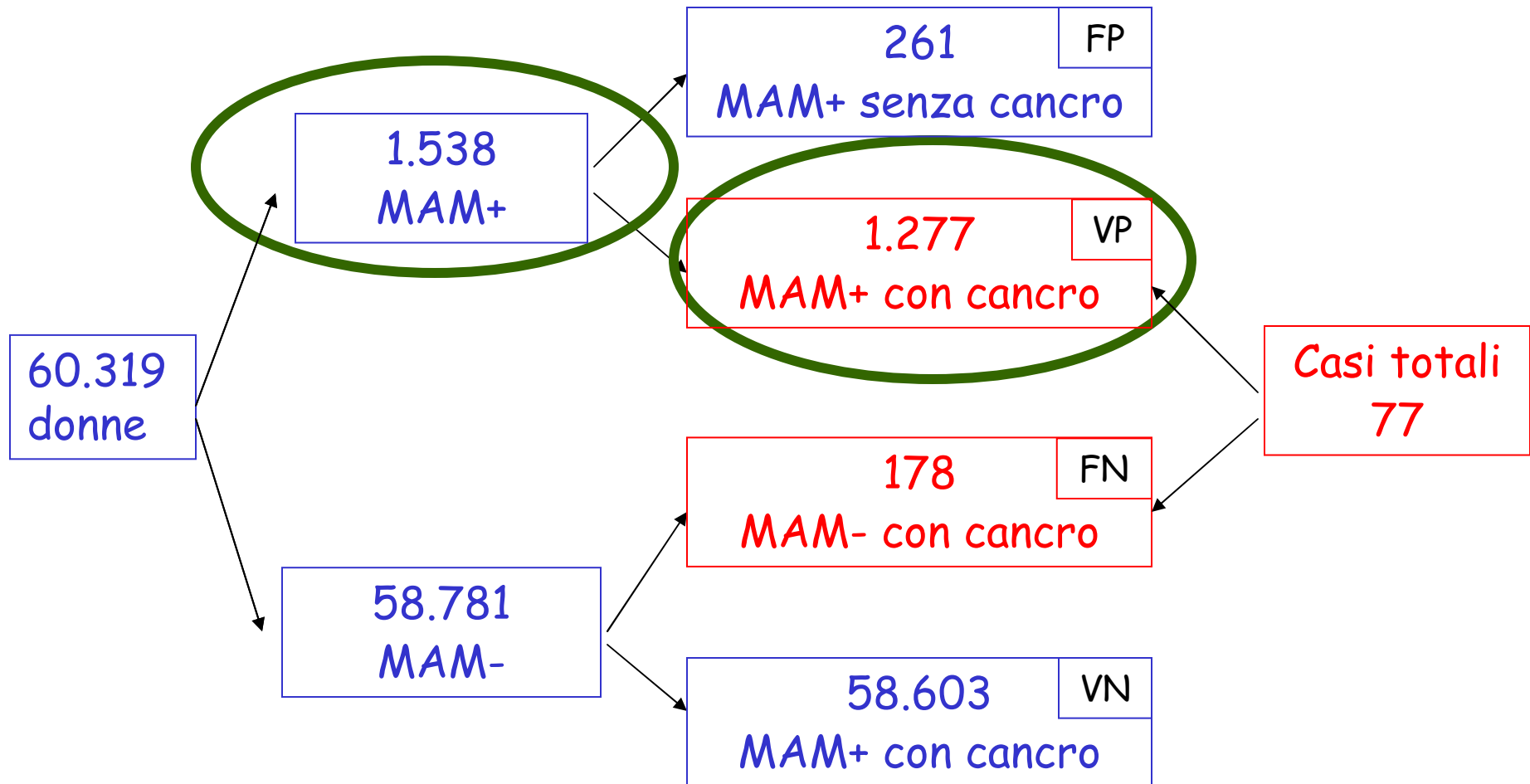
P (M- | T-)



La probabilità che la mammografia sia positiva è 0,0255
 $P(\text{MAM}+)$

La probabilità che una donna con tumore sia positiva è 0,88
 $P(\text{MAM}+ | \text{Ca})$

La probabilità che una donna qualsiasi abbia il Ca della mammella è 0,024
 $P(\text{Ca})$



La probabilità che una donna con la mammografia positiva abbia il Ca della mammella è 0,83

$$VPP = P(\text{Ca} | \text{MAM}+)$$

La predittività dipende dalla prevalenza

Sensibilità = 80%

Specificità = 90%

Prevalenza = 50%

Mammografia		Presente	Assente		Totale
Positiva	VP	4.000	500	FP	4.500
Negativa	FN	1.000	4.500	VN	5.500
		5.000	5.000		10.000

Valore predittivo Positivo (VPP) = $4000/4500 = 89\%$

P (falso positivo) = 11%

La predittività dipende dalla prevalenza

Sensibilità = 80%

Specificità = 90%

Prevalenza = 5%

Mammografia		Presente	Assente		Totale
Positiva	VP	400	950	FP	1.350
Negativa	FN	100	8.550	VN	8.650
		500	9.500		10.000

Valore predittivo Positivo (VPP) = $400/1350 = 30\%$

P (falso positivo) = 70%

Se la prevalenza del Ca mammario fosse..

Sensibilità = 88%

Specificità = 99,5%

Mammografia		Presente	Assente		Totale	
Positiva	VP	642	298	FP	940	
Negativa		88	59.291		59.379	
	FN			VN		
		<u>730</u>	59.589		<u>60.319</u>	1,2%

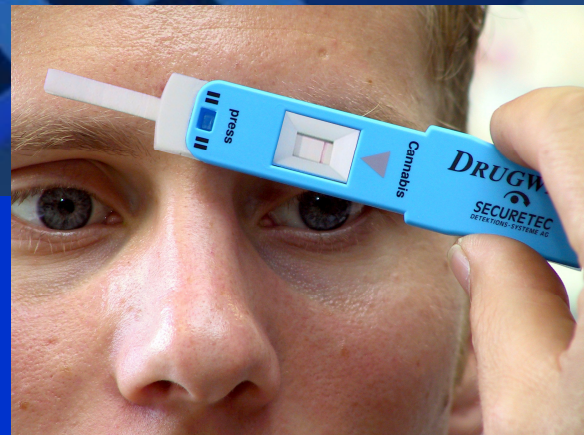
Valore predittivo Positivo (VPP) = $642/940 = 68\%$



i epid



Camera dei deputati



MA ...

“(Il wipe test) è certamente un test serio e scientificamente valido, osserva il tossicologo Piergiorgio Zuccaro, direttore dell'Osservatorio Fumo, alcol e droga dell'Istituto superiore di sanità, ma **non sufficiente, da solo, a confermare la positività all'uso di droghe**”.

APPLICATIONS OF DRUGWIPE IN ALTERNATIVE SPECIMENS

Mura¹, P. ; Kintz², P. ; Samyn³, N. ; Vincent⁴, F. ; Papet¹, Y. ; Mauco¹, G.

¹ Laboratoire de Biochimie et de Toxicologie, Centre Hospitalier Universitaire, BP 577 86021 Poitiers, France

² Institut de Médecine Légale, 11 rue Humann, 67000 Strasbourg, France

³ National Institut of Criminalistic and Criminology, Vilvoordsesteenweg 100, B-1120, Brussels, Belgium

⁴ Fédération de Toxicologie Clinique et Biologique, CHU, 38000 Grenoble, France

	Studies references	Nb of subjects	Considered drug user	Considered not drug user	Nb of false negatives	Nb of false positives
Opiates	19	6	6	0	1	0
	24	42	31	11	10	2
	25	13	13	0	0	0
	21	5	5	0	5	0
	N.P.	100	50	50	12	0
Total						
Cannabis	24	20	9	11	2	4
	21	15	15	0	15	0
	25	45	23	22	22	5
	20	100	50	50	34	0
Total		180	97	83	73	9
Amphetamines	21	15	15	0	15	0
	N.P.	100	50	50	9	4
Total		115	65	50	24	4
Cocaine	24	25	9	16	0	4
	21	6	5	1	5	0
	25	25	25	0	2	0
	N.P.	28	3	25	3	0
Total		84	42	42	10	4

* the intake or not of drugs was confirmed in urine and/or blood and/or sweat
N.P. : study realised in Poitiers and Strasbourg, France, not published before.

Mettendo insieme CANNABIS E COCAINA

	D	ND	
Pos.	56	13	69
Neg.	83	112	195
	139	125	264

	D	ND
Pos.	0.403	0.104
Neg.	0.597	0.896
	1.000	1.000

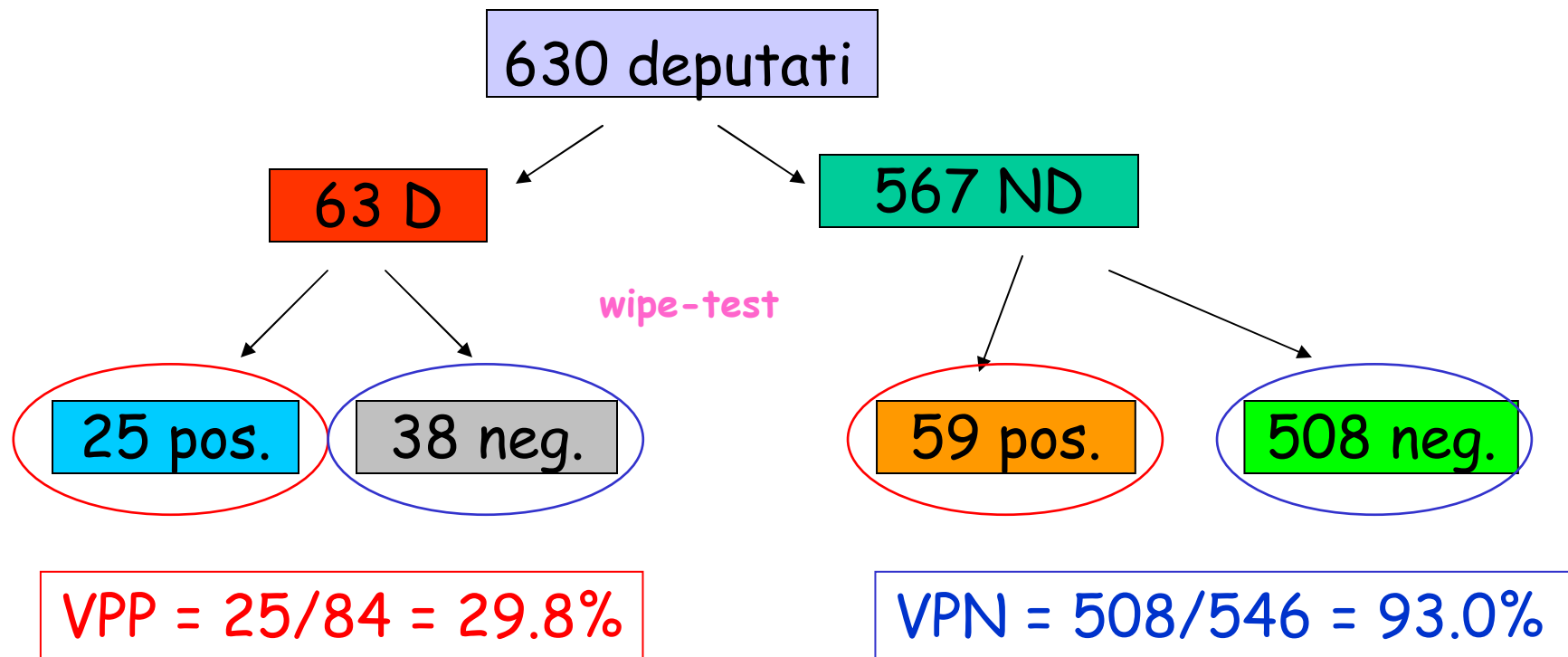
Mettendo insieme CANNABIS E COCAINA

- La sensibilità del test è circa 40% (56/139)
- La specificità del test è circa 90% (112/125)
- Con queste informazioni quale sarà il valore predittivo positivo?
- E il valore predittivo negativo?

Per rispondere alle due domande dobbiamo fare delle ipotesi sulla **prevalenza** del consumo di droga fra i deputati

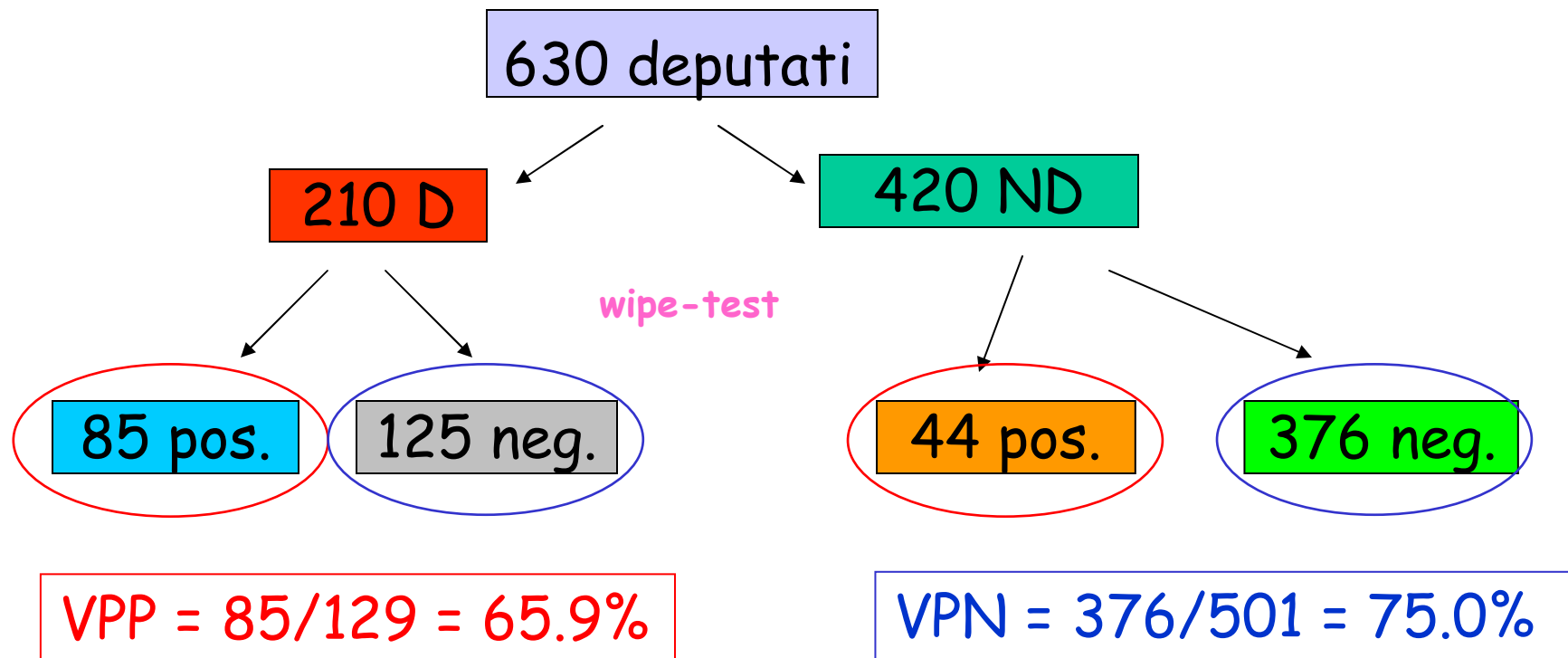
Metodo delle frequenze naturali

- $p(D) : 0.1$ (1 su 10)
- $p(ND) : 0.9$ (90 per cento)
- $p(\text{test positivo}|D) : 0.403$ (40.3%)
- $p(\text{test positivo}|ND) : 0.104$ (10.4%)



Metodo delle frequenze naturali

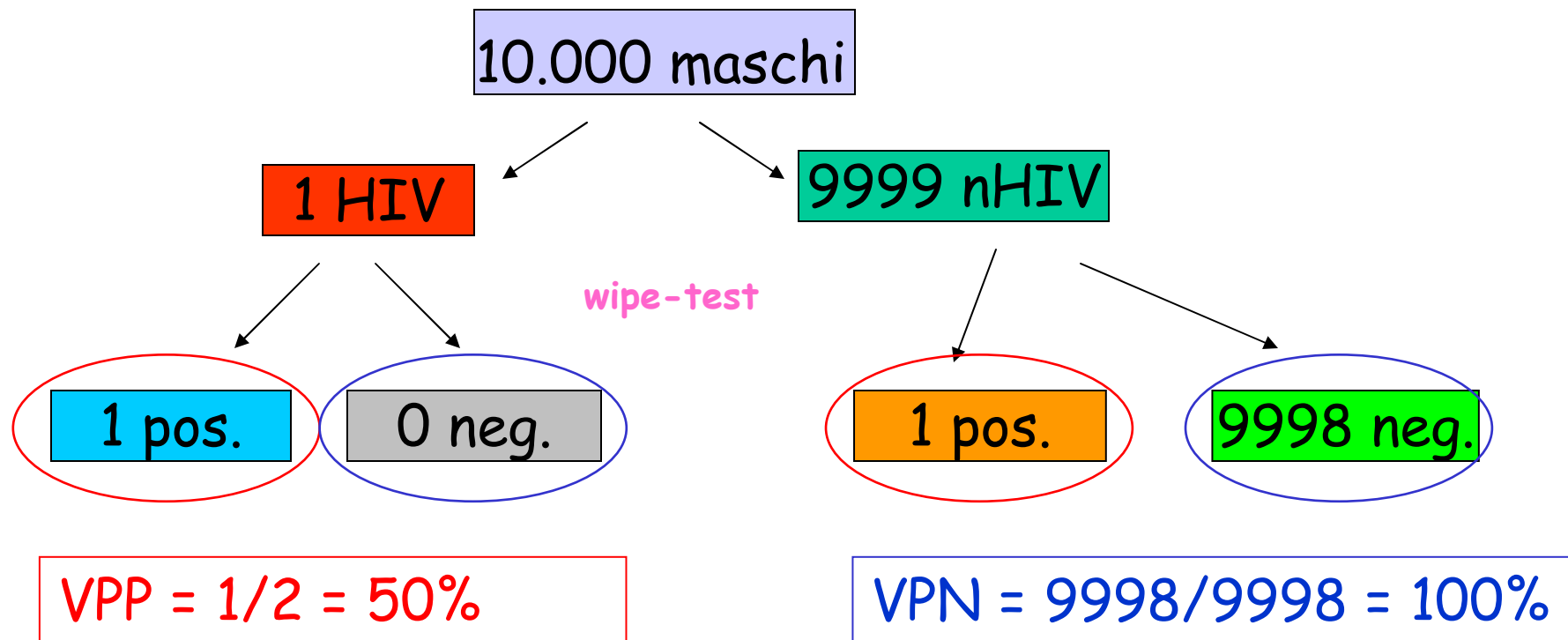
- $p(D) : 0.333$ (1 su 3)
- $p(ND) : 0.667$ (2 su 3)
- $p(\text{test positivo}|D) : 0.403$ (40.3%)
- $p(\text{test positivo}|ND) : 0.104$ (10.4%)



In conclusion, ... the Drugwipe should not be considered as a good tool for on-site detection of drug abuse in saliva and sweat.

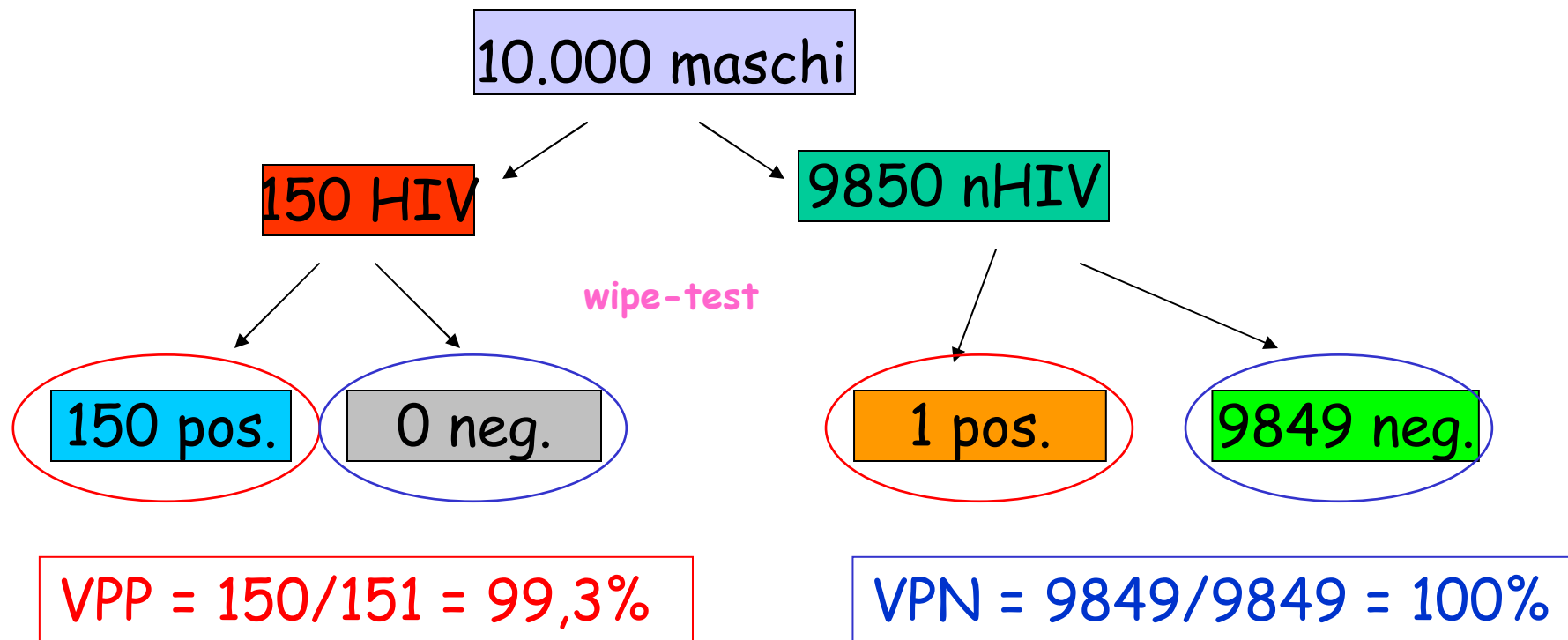
Metodo delle frequenze naturali

- $p(\text{HIV}) : 0.0001$ (1 su 10.000)
- $p(\text{nHIV}) : 0.9999$ (99,99%)
- $p(\text{test positivo}|\text{HIV}) : 0.999$ (99,9%)
- $p(\text{test positivo}|\text{nHIV}) : 0.0001$ (0,01%)



Metodo delle frequenze naturali

- $p(\text{HIV}) : 0.015 (1,5\%)$
- $p(\text{nHIV}) : 0.985 (98,5\%)$
- $p(\text{test positivo}|\text{HIV}) : 0.999 (99,9\%)$
- $p(\text{test positivo}|\text{nHIV}) : 0.0001 (0,01\%)$



Esempio (Morrone D et al., 1991)

Ca mammario (CSPO 1985-87)

Mammografia		Presente	Assente	Totale
Positiva	VP	1.277	261	1.538
			FP	
Negativa		178	58.603	58.781
	FN		VN	
		1.455	58.864	60.319

Rapporto di verosimiglianza (LR+) =

$$P(T+ | M+) / P(T+ | M-) = (1277/1455) / (261/58864) = 198$$

Esempio (Morrone D et al., 1991)

Ca mammario (CSPO 1985-87)

Mammografia	Presente	Assente	Totale
Positiva	1.277	261	1.538
Negativa	178	58.603	58.781
	1.455	58.864	60.319

VP (Veramente Positiva) is above 1.277, FP (Falsamente Positiva) is above 261, FN (Falsamente Negativa) is below 178, and VN (Veramente Negativa) is below 58.603.

Rapporto di verosimiglianza (LR-) =

$$P(T- | M+) / P(T- | M-) = (178/1.455) / (58.603/58.864) = 0.12$$

Odds, probabilità e rapporto di verosimiglianza

Per la formula di Bayes

$$\frac{P(M+|T+)}{P(M-|T+)} = \frac{P(M+)}{P(M-)} \cdot \frac{P(T+|M+)}{P(T+|M-)}$$

Odds post-test = Odds pre-test • Rapporto di verosimiglianza

$$\text{Odds} = \frac{p}{1 - p}$$

$$\text{Probabilità} = \frac{\text{odds}}{1 + \text{odds}}$$

Accuratezza diagnostica: PNB

Eur J Clin Invest 1998

	LVD	Sani
PNB elevata	39	2
PNB normale	1	25

$$P(LVD) = 40/67 = 60\%$$

Sensibilità	98% (87% - 100%)
Specificità	92% (77% - 98%)
VPP	95% (84% - 99%)
VPN	96% (81% - 100%)
LR+	13 (3.5 - 50.0)
LR-	0.03 (0.0003 - 0.19)

Ottimistico: Condizioni ideali
Cut-off 'su misura'

BMJ 2000

	con LVD	senza LVD
PNB >17.9 pg/ml	35	57
PNB <18 pg/ml	5	29

$$P(LVD) = 40/126 = 32\%$$

Sensibilità	88% (74% - 94%)
Specificità	34% (25% - 44%)
VPP	38% (29% - 48%)
VPN	85% (70% - 94%)
LR+	1.3 (1.1 - 1.6)
LR-	0.4 (0.2 - 0.9)

Realistico: Condizioni reali
Cut-off predefinito

BMJ 2000

	con LVD	senza LVD
PNB >17.9 pg/ml	35	57
PNB <18 pg/ml	5	29

$P(LVD) = 40/126 = 32\%$

Sensibilità	88% (74% - 94%)
Specificità	34% (25% - 44%)
VPP	38% (29% - 48%)
VPN	85% (70% - 94%)
LR+	1.3 (1.1 - 1.6)
LR-	0.4 (0.2 - 0.9)

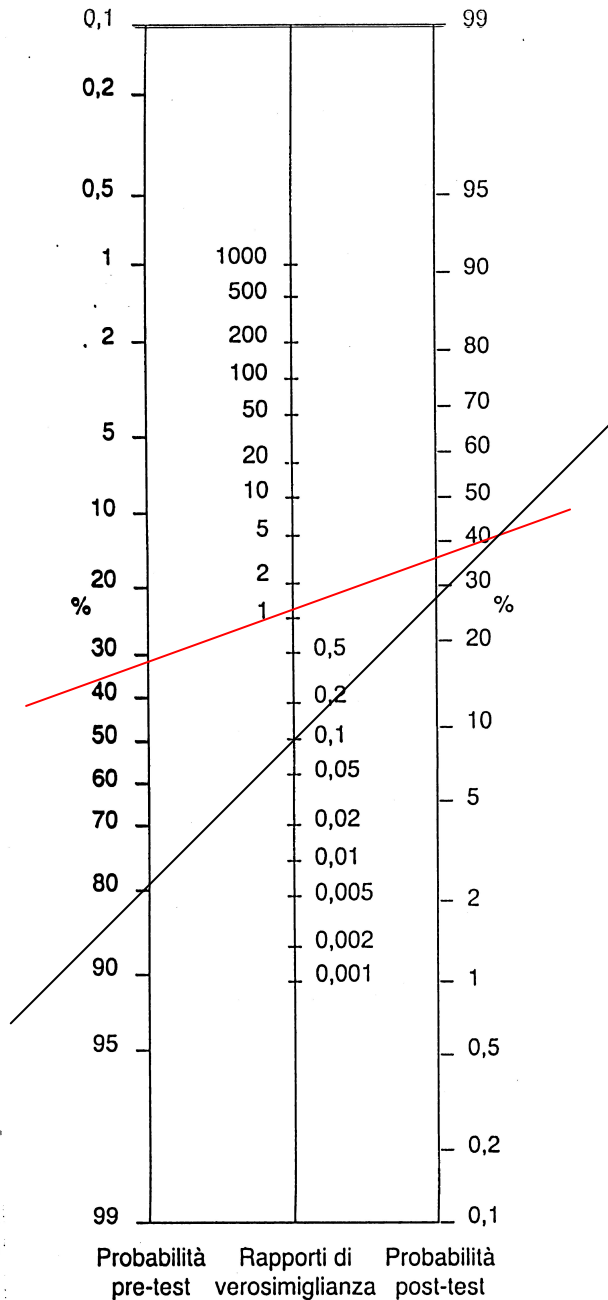


Figura 1.- Nomogramma per interpretare i risultati dei test diagnostici. Adattato da Fagan.⁹

Test con modalità multiple di risposta

In uno studio sei radiologi dovevano distinguere fra lesioni maligne e benigne in un insieme di 118 mammografie (rispettivamente 58 e 60)

Ogni esame prevedeva 5 modalità di risposta

- ❑ Malignità molto probabile
- ❑ Malignità abbastanza probabile
- ❑ Malignità sospetta
- ❑ Benignità abbastanza probabile
- ❑ Benignità molto probabile

Test con modalità multiple di risposta

Mammografia

Esito mammografia	Maligno	Benigno
Malignità molto probabile	132	19
Malignità abbastanza probabile	85	50
Sospetta malignità	63	48
Benignità abbastanza probabile	53	151
Benignità molto probabile	15	92
Totale	348	360

Test con modalità multiple di risposta

Mammografia

% cumulative

	Esito mammografia	Maligno	Benigno	Maligno	Benigno
A	Malignità molto probabile	132	19	0.38	0.05
	Malignità abbastanza probabile	85	50		
	Sospetta malignità	63	48		
	Benignità abbastanza probabile	53	151		
	Benignità molto probabile	15	92		
	Totale	348	360		

Se_i
 $1-Sp_i$

Test con modalità multiple di risposta

Mammografia

Esito mammografia		Maligno	Benigno	Proporzioni cumulative	
	Malignità molto probabile	132	19		
B	Malignità abbastanza probabile	85	50	0.62	0.19
	Sospetta malignità	63	48		
	Benignità abbastanza probabile	53	151		
	Benignità molto probabile	15	92		
	Totale	348	360		

Se_i $1-Sp_i$

Test con modalità multiple di risposta

Mammografia

Esito mammografia	Maligno	Benigno
Malignità molto probabile	132	19
Malignità abbastanza probabile	85	50
Sospetta malignità	63	48
Benignità abbastanza probabile	53	151
Benignità molto probabile	15	92
Totale	348	360

Proporzioni
cumulative

0.80

0.33

Se_i

$1-Sp_i$

Test con modalità multiple di risposta

Mammografia

Esito mammografia	Maligno	Benigno
Malignità molto probabile	132	19
Malignità abbastanza probabile	85	50
Sospetta malignità	63	48
Benignità abbastanza probabile	53	151
Benignità molto probabile	15	92
Totale	348	360

Proporzioni
cumulative

0.96

0.74

Se_i

$1-Sp_i$

D

Test con modalità multiple di risposta

Mammografia

Esito mammografia	Maligno	Benigno
Malignità molto probabile	132	19
Malignità abbastanza probabile	85	50
Sospetta malignità	63	48
Benignità abbastanza probabile	53	151
Benignità molto probabile	15	92
Totale	348	360

Proporzioni
cumulative

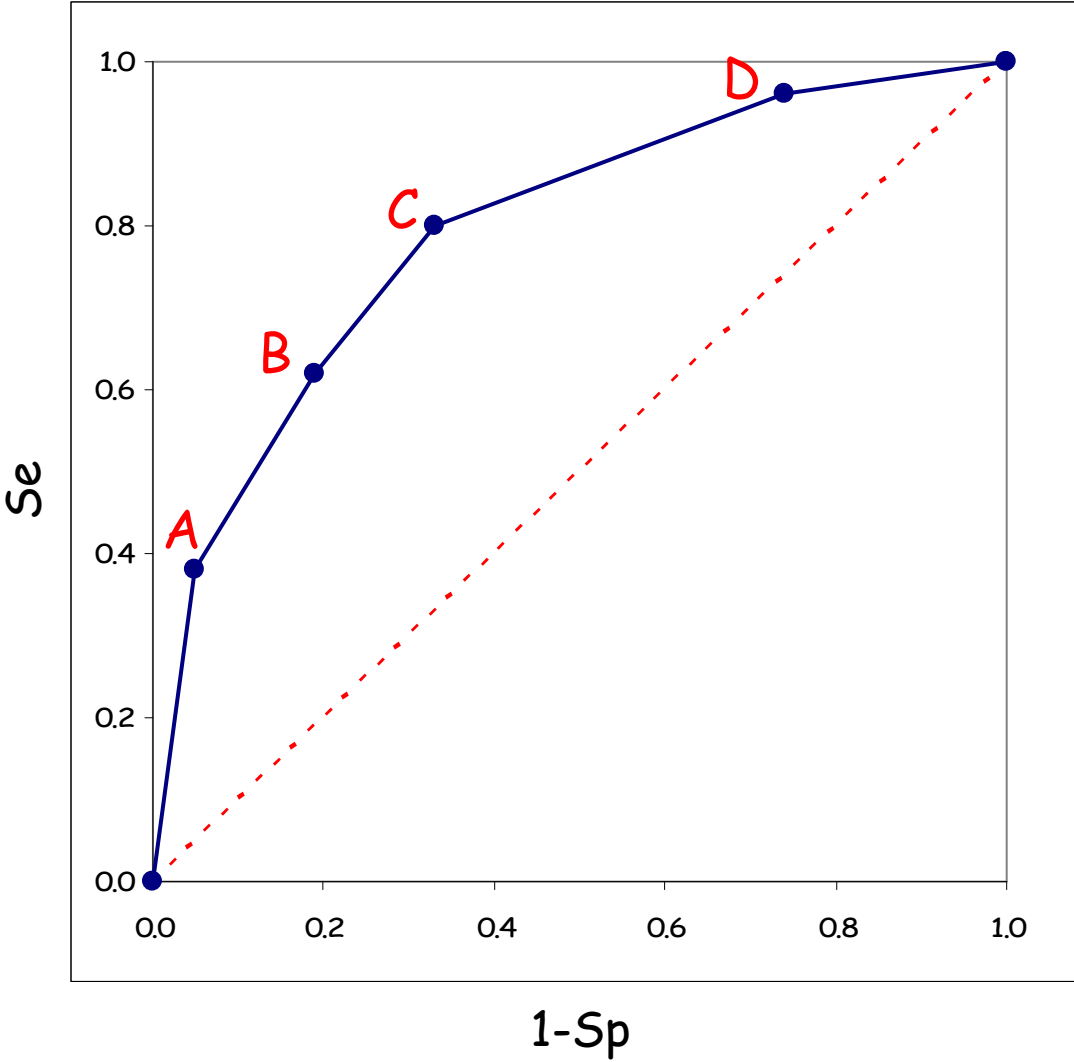
1.0

1.0

Se_i

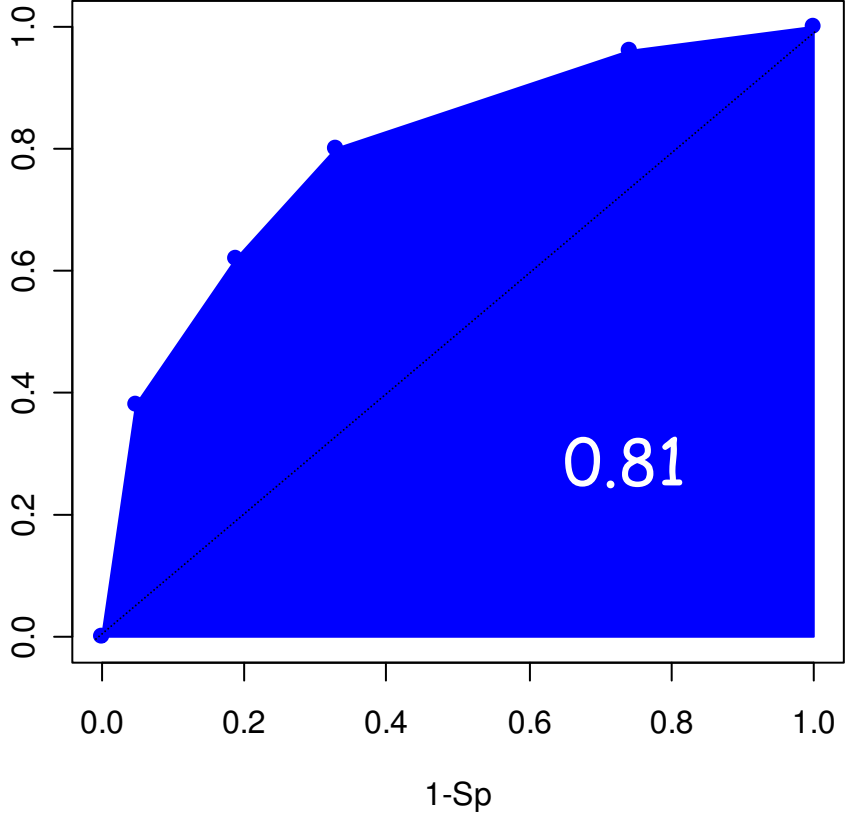
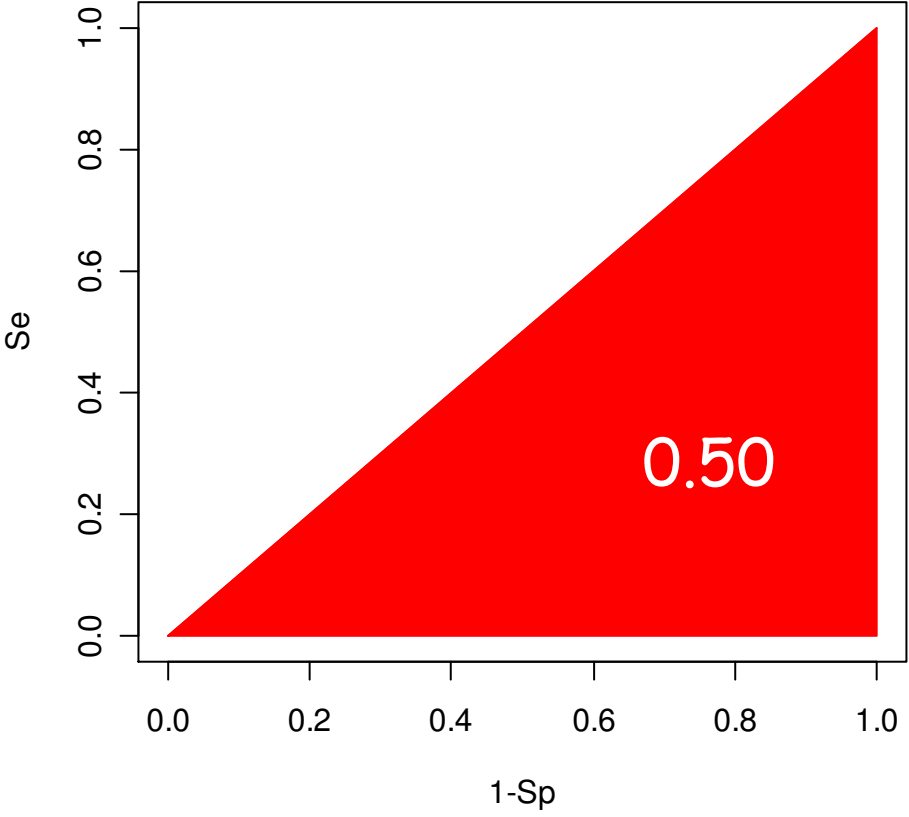
$1-Sp_i$

Curva ROC: Mammografia

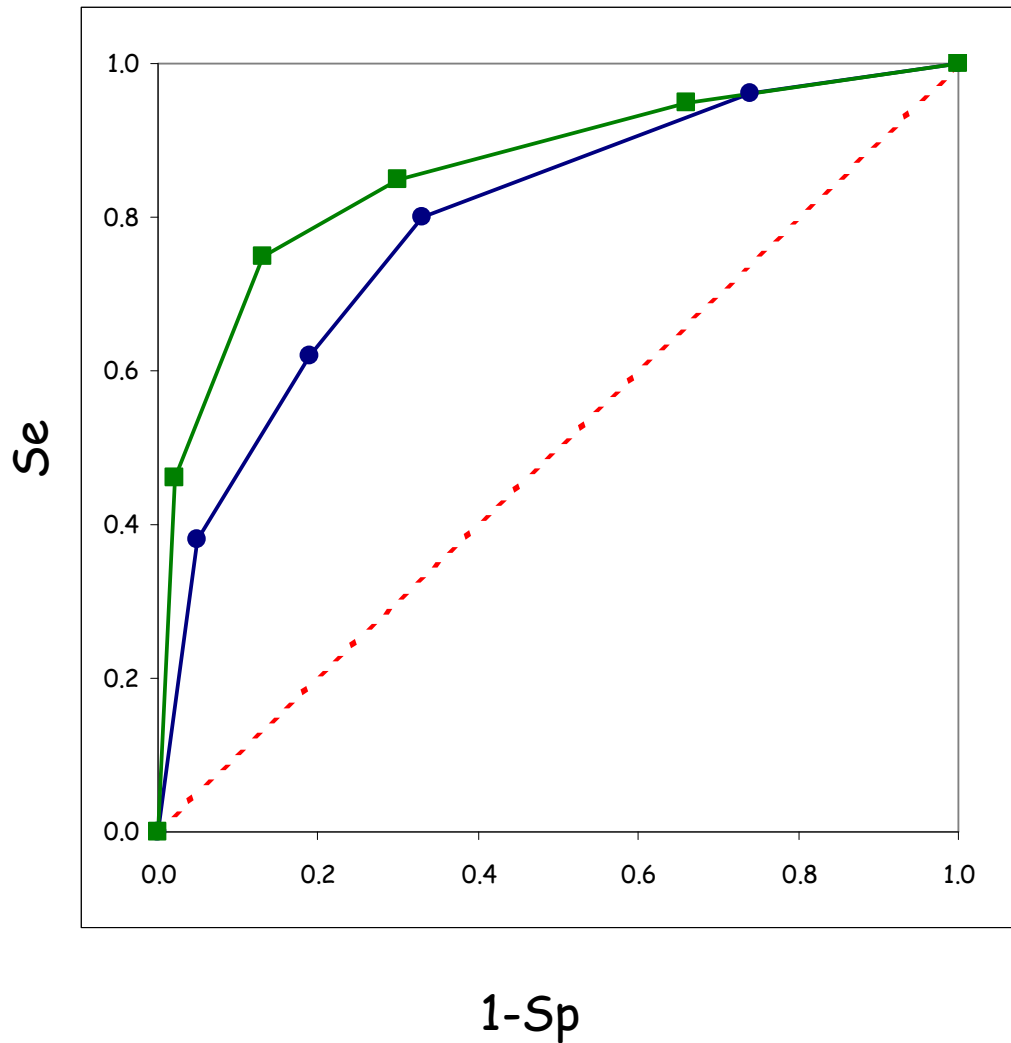


	Se_i	$1-Sp_i$
A	0.38	0.05
B	0.62	0.19
C	0.80	0.33
D	0.96	0.74
	1.0	1.0

Area sotto la curva



Confronto di curve ROC



Area sotto la curva

Lettura standard = 0.81

Lettura con supporto = 0.87

P = 0.02