

C.I. di Metodologia clinica

I metodi per la misura della diagnosi

Obiettivo

Conoscere ed utilizzare i principali strumenti per interpretare l'attendibilità e la rilevanza dei test diagnostici ai fini della decisione clinica



I metodi per la misura della diagnosi

Alla fine di questa lezione dovrete essere in grado di:

- Descrivere i principali indici di accuratezza diagnostica
- Calcolare sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo
- Calcolare il rapporto di verosimiglianza
- Conoscere il significato di una curva ROC



L'accuratezza dei test diagnostici

- Qual è la probabilità che questo particolare paziente con questo particolare risultato di questo particolare test abbia proprio quella malattia?
- Quanto sono affidabili i risultati dell'esame?
 - ✓ **Accuratezza**
 - ✓ Riproducibilità



C.I. di Metodologia clinica

I metodi per la misura della diagnosi

Come misuriamo l'accuratezza di un test diagnostico?



La misura dell'accuratezza diagnostica

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



C.I. di Metodologia clinica

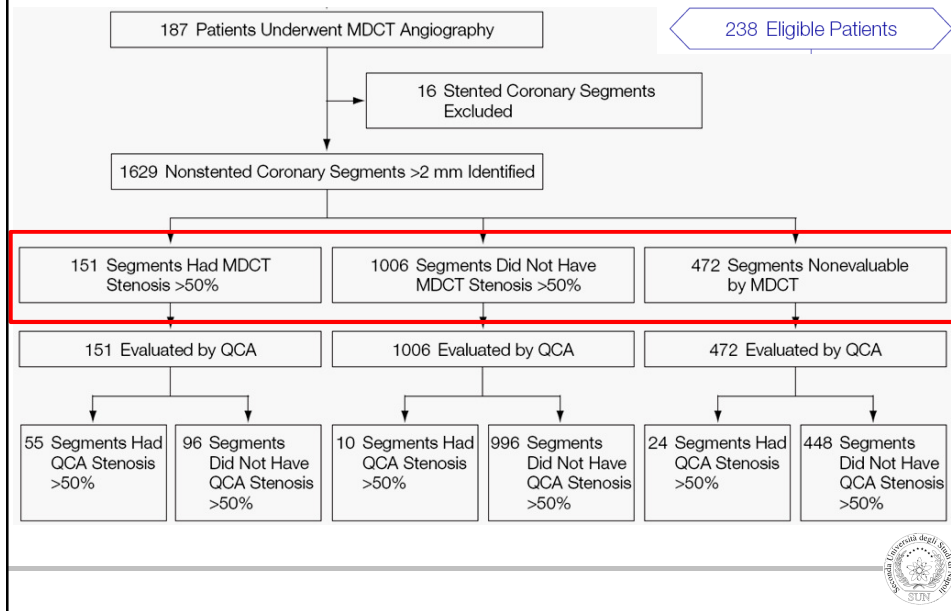
I metodi per la misura della diagnosi

**Come misuriamo l'accuratezza di un
test diagnostico?
Sensibilità e specificità**



Accuracy of 16-Row Multidetector Computed Tomography for the Assessment of Coronary Artery Stenosis

JAMA. 2006;296:403-411



Accuracy of 16-Row Multidetector Computed Tomography for the Assessment of Coronary Artery Stenosis

JAMA. 2006;296:403-411

Segment-based analysis (non valutabili = positivi)

Angiografia

MDTC		> 50%	≤ 50%	Totale
> 50%	VP	79	544	623
≤ 50%	FN	10	996	1.006
		89	1.540	1.629

Sensibilità = $VP / (VP + FN) = 79 / 89 = 89\%$

P (T+ | M+)

Segment-based analysis (non valutabili = positivi)

Angiografia

MDTC		> 50%	≤ 50%		Totale
	VP			FP	
> 50%		79	544		623
≤ 50%	FN	10	996	VN	1.006
		89	1.540		1.629

Specificità = $VN/(VN+FP) = 996/1.540 = 65\%$

P (T-| M-)



Table 2. Accuracy Parameters for Segment-Based and Patient-Based Detection of More Than

	All Segments for Analysis With Nonevaluable Segments "Positive" (n = 1629)	Segments for Analysis Only (n = 1157)*
Stenoses by conventional angiography, No.	89	65
Stenoses by MDCT, No.	623	151
False-positive, No.	544	96
False-negative, No.	10	10



Segment-based analysis (escludendo i non valutabili)

Angiografia

MDTC	> 50%	≤ 50%	Totale
> 50%	VP 55	96	FP 151
≤ 50%	FN 10	996	VN 1.006
	65	1.092	1.157

Sensibilità = VP/(VP+FN) = 55/65 = 85%

Specificità = VN/(VN+FP) = 996/1.092 = 91%



Table 2. Accuracy Parameters for Segment-Based and Patient-Based Detection of More Than

	All Segments for Analysis With Nonevaluable Segments "Positive" (n = 1629)	Segments for Analysis Only (n = 1157)*
Stenoses by conventional angiography, No.	89	65
Stenoses by MDCT, No.	623	151
False-positive, No.	544	96
False-negative, No.	10	10
Sensitivity, % (95% CI)	89 (82-95)	85 (76-96)
Specificity, % (95% CI)	65 (62-67)	91 (90-92)

$$\hat{p} \pm 1.96 \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$$


$$0.89 \pm 1.96 \sqrt{\frac{(0.89)(0.11)}{89}} = 0.89 \pm 0.06$$



Accuracy of 16-Row Multidetector Computed Tomography for the Assessment of Coronary Artery Stenosis

JAMA. 2006;296:403-411

	All Patients for Analysis and Patients With Nonevaluable Segments "Positive" (n = 187)	Patients for Analysis Only (n = 187)†
Stenoses by conventional angiography, No.	59	59
Stenoses by MDCT, No.	117	73
False-positive, No.	58	29
False-negative, No.	1	15



Accuracy of 16-Row Multidetector Computed Tomography for the Assessment of Coronary Artery Stenosis

JAMA. 2006;296:403-411


Patient-based analysis (non valutabili = positivi)

Angiografia

MDTC	> 50%	≤ 50%	Totale
> 50%	VP 58	59	FP 117
≤ 50%	FN 1	69	VN 70
	59	128	187

Sensibilità = $VP/(VP+FN) = 58/59 = 98\%$

Specificità = $VN/(VN+FP) = 69/128 = 54\%$



Patient-based analysis (escludendo i non valutabili)

Angiografia

MDTC		> 50%	≤ 50%	Totale
	VP	44	29	73
> 50%		44	29	73
	FN	15	99	114
≤ 50%		15	99	114
		59	128	187

Sensibilità = $VP/(VP+FN) = 44/59 = 75\%$

Specificità = $VN/(VN+FP) = 99/128 = 77\%$



	All Patients for Analysis and Patients With Nonevaluable Segments "Positive" (n = 187)	Patients for Analysis Only (n = 187)†
Stenoses by conventional angiography, No.	59	59
Stenoses by MDCT, No.	117	73
False-positive, No.	58	29
False-negative, No.	1	15
Sensitivity, % (95% CI)	98 (95-100)	75 (63-86)
Specificity, % (95% CI)	54 (45-63)	77 (70-85)



C.I. di Metodologia clinica

I metodi per la misura della diagnosi

Come misuriamo l'accuratezza di un test diagnostico?
Valore predittivo positivo e negativo



Accuracy of 16-Row Multidetector Computed Tomography for the Assessment of Coronary Artery Stenosis

JAMA. 2006;296:403-411

Segment-based analysis (non valutabili = positivi)

Angiografia

MDTC	> 50%	≤ 50%	Totale
> 50%	VP 79	544	FP 623
≤ 50%	FN 10	996	VN 1.006
	89	1.540	1.629

Valore predittivo Positivo (VPP) =
= $VP / (VP + FP) = 79 / 623 = 13\%$

P (M+ | T+)



Segment-based analysis (non valutabili = positivi)

Angiografia

MDTC		> 50%	≤ 50%	Totale
	VP			FP
> 50%		79	544	623
≤ 50%	FN	10	996	1.006
		89	1.540	1.629

Valore predittivo Negativo (VPN) =
 = $VN / (VN + FN) = 996 / 1006 = 99\%$

P (M- | T-)



Segment-based analysis (escludendo i non valutabili)

Angiografia

MDTC		> 50%	≤ 50%	Totale
	VP			FP
> 50%		55	96	151
≤ 50%	FN	10	996	1.006
		65	1.092	1.157


VPP = $VP / (VP + FP) = 55 / 151 = 36\%$

VPN = $VN / (VN + FN) = 996 / 1006 = 99\%$



Table 2. Accuracy Parameters for Segment-Based and Patient-Based Detection of More Than

	All Segments for Analysis With Nonevaluable Segments "Positive" (n = 1629)	Segments for Analysis Only (n = 1157)*
Stenoses by conventional angiography, No.	89	65
Stenoses by MDCT, No.	623	151
False-positive, No.	544	96
False-negative, No.	10	10
Sensitivity, % (95% CI)	89 (82-95)	85 (76-96)
Specificity, % (95% CI)	65 (62-67)	91 (90-92)
Positive predictive value, % (95% CI)	13 (10-15)	36 (29-44)
Negative predictive value, % (95% CI)	99 (98-100)	99 (98-100)



Patient-based analysis (non valutabili = positivi)

Angiografia

MDTC	> 50%	≤ 50%	Totale
> 50%	VP 58	59	FP 117
≤ 50%	FN 1	69	VN 70
	59	128	187

$VPP = VP / (VP + FP) = 58 / 117 = 50\%$

$VPN = VN / (VN + FN) = 69 / 70 = 99\%$



Patient-based analysis (escludendo i non valutabili)

Angiografia

MDTC		> 50%	≤ 50%		Totale
	VP	44	29	FP	73
> 50%		44	29		73
≤ 50%	FN	15	99	VN	114
		59	128		187

$VPP = VP/(VP+FP) = 44/73 = 60\%$

$VPN = VN/(VN+FN) = 99/114 = 87\%$



	All Patients for Analysis and Patients With Nonevaluable Segments "Positive" (n = 187)	Patients for Analysis Only (n = 187)†
Stenoses by conventional angiography, No.	59	59
Stenoses by MDCT, No.	117	73
False-positive, No.	58	29
False-negative, No.	1	15
Sensitivity, % (95% CI)	98 (95-100)	75 (63-86)
Specificity, % (95% CI)	54 (45-63)	77 (70-85)
Positive predictive value, % (95% CI)	50 (41-59)	60 (49-72)
Negative predictive value, % (95% CI)	99 (96-100)	87 (81-93)

$\hat{p} \pm 1.96 \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$

$0.50 \pm 1.96 \sqrt{\frac{(0.50)(0.50)}{117}} = 0.50 \pm 0.09$



La predittività dipende dalla prevalenza

Sensibilità = 80%

Specificità = 90%

Prevalenza = 5%

Test di riferimento

Test indice		Positivo	Negativo	Totale
Positivo	VP	400	950	1.350
	FN	100	8.550	8.650
Negativo		500	9.500	10.000

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

P (falso positivo) = 70%



La predittività dipende dalla prevalenza

Sensibilità = 80%

Specificità = 90%

Prevalenza = 50%

Test di riferimento

Test indice		Positivo	Negativo	Totale
Positivo	VP	4.000	500	4.500
	FN	1.000	4.500	5.500
Negativo		5.000	5.000	10.000

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

P (falso positivo) = 11%



Segment-based analysis (non valutabili = positivi)

Angiografia

MDTC		> 50%	≤ 50%		Totale
	VP			FP	
> 50%		79	544		623
≤ 50%	FN	10	996	VN	1.006
		89	1.540		1.629

5.4%

$VPP = VP / (VP + FP) = 79 / 623 = 13\%$

$P (FP) = 87\%$

$VPN = VN / (VN + FN) = 996 / 1006 = 99\%$

$P (FN) = 1\%$



Conclusions

The results of this study indicate that MDCT coronary angiography performed with 16-row scanners is limited by a **high number of non evaluable cases** and a **high false-positive rate**. Thus, its routine implementation in clinical practice is not justified. Nevertheless, given its **high sensitivity and negative predictive value**, 16-row MDCT may be useful in excluding coronary disease in selected patients in whom a false-positive or inconclusive stress test result is suspected.



When measurements are misleading: modelling the effects of blood pressure misclassification in the English population

Tom Marshall
BMJ 2004;328:933

True prevalence of eligibility for antihypertensive treatment and positive predictive values based on the mean of three blood pressure measurements

Age in years	True prevalence of eligibility for antihypertensive treatment (%)		Positive predictive value of the mean of three blood pressure measurements (%)	
	Men	Women	Men	Women
16-34	0.9	0.3	31	26
35-44	4.4	1.4	62	60
45-54	17.0	8.3	86	79
55-64	38.6	22.4	93	83
65-74	45.2	35.6	94	83
75+	45.3	36.4	87	94

Routine measurement of blood pressure in persons under 35 is more likely to misdiagnose than to diagnose hypertension correctly. As 10 year coronary risk rarely exceeds 5% in adults under 35 clinicians should diagnose hypertension with caution. Blood pressure measurement is useful mainly in people with specific indications or coronary risk factors.



IL FATTO

Li hanno avvicinati la settimana scorsa con la scusa della finanziaria appena presentata: una troupe leggera, come si dice in gergo, un giornalista e un “aiuto”, per la precisione una truccatrice.

Puntualmente, a metà dell'intervista, la truccatrice si accorgeva che la fronte dell'intervistato era “troppo lucida” e bisognava tamponare.

Un colpo e via, il gioco era fatto. L'ignaro deputato, colto al volo davanti a Montecitorio da una sedicente “tv satellitare”, si era in realtà sottoposto, senza saperlo, al “drug wipe”, un test che rivela, “senza possibilità di errore” secondo le *lene*, se si è fatto uso di stupefacenti nelle ultime 36 ore.



IL FATTO

Risultato: dei cinquanta testati, sedici (il 32 per cento) hanno dato esito positivo. Di più: dodici (il 24% del totale, uno su quattro) avrebbe consumato cannabis, mentre gli altri quattro (8%) cocaina.

Ora, al di là delle facili (e meritate) ironie, lo scoop è di una gravità sensazionale. Se tanto ci dà tanto, dei 630 deputati eletti dal popolo italiano, ben 210 farebbero uso di droghe come le “canne” e la “neve”.

Andrea Accorsi



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
Amphetamines	21	15	15	0	15	0
	N.P.	100	50	50	9	4
	Total		115	65	50	24
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


* 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



Qual è la probabilità che un deputato trovato positivo al test sia realmente un consumatore di droga? → **VPP**

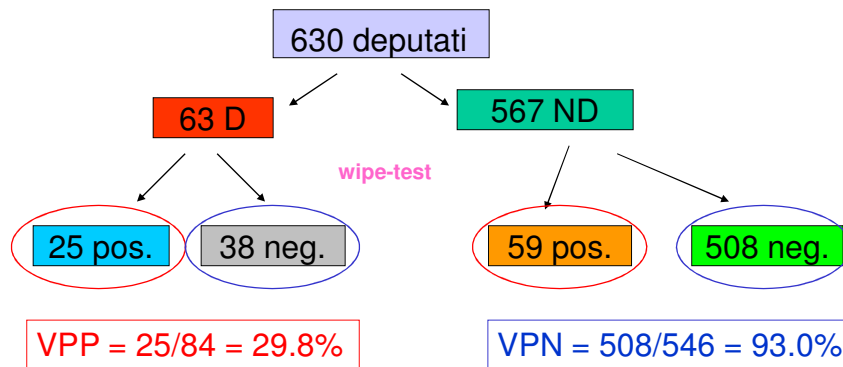
Qual è la probabilità che un deputato trovato negativo al test sia realmente un non consumatore di droga? → **VPN**

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



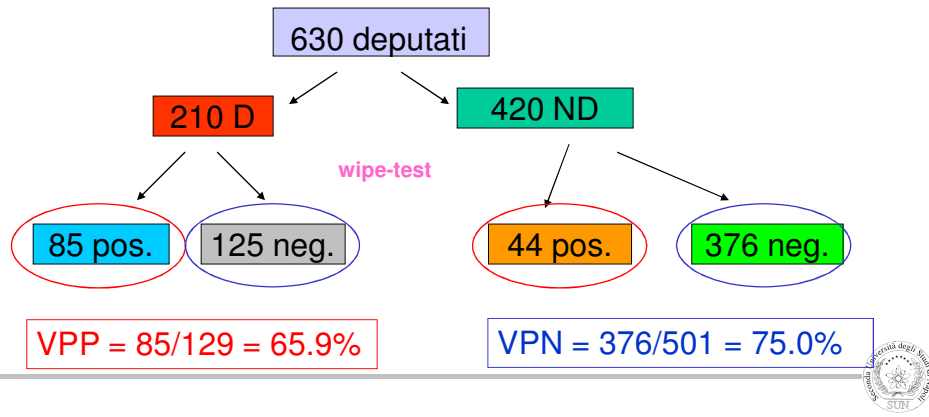
Metodo delle frequenze naturali

- $p(D) : 0.1$ (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.

CRONACA

Bologna, danno esistenziale per l'errore. La richiesta era di 2 milioni
Quella diagnosi errata gli ha cambiato la vita Ora è in terapia da uno psicologo

"Lei è sieropositivo" ma era falso Dopo 3 anni risarcito: 200.000 euro

di PAOLA CASCELLA



BOLOGNA – Ha vissuto tre anni da sieropositivo, sempre sull'orlo del baratro, sempre in attesa del peggio, che però – per sua fortuna – non arrivava. Una condizione di costante incertezza: dopo il verdetto iniziale, gli esami dicevano che la terapia andava rimandata perché la carica virale nel sangue era ancora bassa.

Troppo bassa. Ci rivediamo tra sei mesi, torni a trovarci.

Positività HIV nelle persone a basso rischio

Qual è la probabilità che un maschio, adulto senza comportamenti a rischio conosciuti, trovato positivo al test per l'HIV, sia realmente sieropositivo? → **VPP**

Qual è la probabilità che un maschio, adulto senza comportamenti a rischio conosciuti, trovato negativo al test per l'HIV, sia realmente sieronegativo? → **VPN**

Di quali informazioni disponiamo?

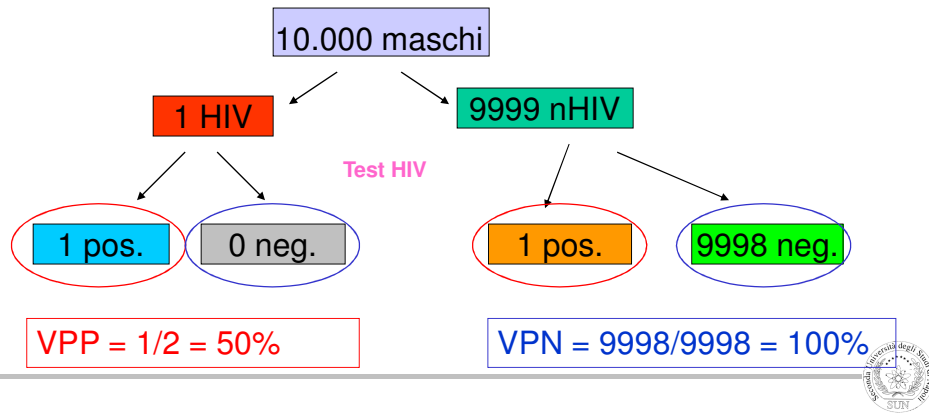
Circa lo 0,01% dei maschi senza comportamenti a rischio conosciuti ha l'infezione da HIV (tasso di base).

Se uno di questi uomini ha il virus c'è una probabilità del 99,9% che il risultato dell'esame sia positivo.

Se invece non è infetto c'è una probabilità del 99,99% che il risultato sia negativo

Metodo delle frequenze naturali

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



Positività HIV nelle persone ad alto rischio

Se invece fossi un soggetto appartenente a una categoria a rischio?

Il tasso di base (prevalenza) di HIV negli omosessuali maschi è circa 1,5%.

Se uno di questi uomini ha il virus c'è una probabilità del 99,9% che il risultato dell'esame sia positivo.

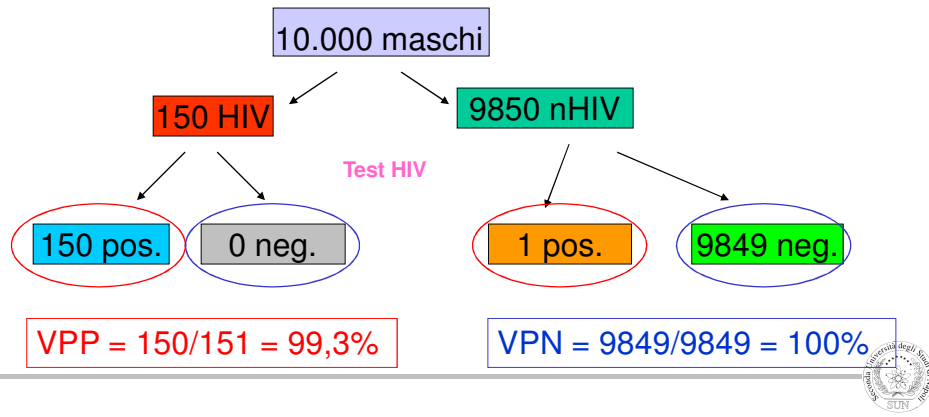
Se invece non è infetto c'è una probabilità del 99,99% che il risultato sia negativo

Gigerenzer *Quando i numeri ingannano* 2002



Metodo delle frequenze naturali

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



C.I. di Metodologia clinica

I metodi per la misura della diagnosi

Come misuriamo l'accuratezza di un test diagnostico?
Rapporto di verosimiglianza



Segment-based analysis (non valutabili = positivi)

Angiografia

MDTC		> 50%	≤ 50%	Totale
> 50%	VP	79	544	623
≤ 50%	FN	10	996	1.006
		89	1.540	1.629

Rapporto di verosimiglianza (LR+) =

$$P(T+| M+)/ P(T+| M-) = (79/89)/(544/1540) = 2.5$$



Segment-based analysis (non valutabili = positivi)

Angiografia

MDTC		> 50%	≤ 50%	Totale
> 50%	VP	79	544	623
≤ 50%	FN	10	996	1.006
		89	1.540	1.629

Rapporto di verosimiglianza (LR-) =

$$P(T-| M+)/ P(T-| M-) = (10/89)/(996/1540) = 0,17$$



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

- Il rapporto di verosimiglianza ci dice di quanto varia la nostra conoscenza sulla diagnosi in base al risultato del test
- E' utilizzabile con modalità multiple di risposta



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	$P(T_i M+)$	$P(T_i M-)$	LR
Malignità molto probabile	132	19	0.38	0.05	7.2
Malignità abbast. probabile	85	50			
Sospetta malignità	63	48			
Benignità abbast. probabile	53	151			
Benignità molto probabile	15	92			
Totale	348	360			

$$\text{Rapporto di verosimiglianza (LR}_i\text{)} = \frac{P(T_i | M+)}{P(T_i | M-)}$$



Test con modalità multiple di risposta

Mammografia

Esito mammografia	Maligno	Benigno	$P(T_i M+)$	$P(T_i M-)$	LR
Malignità molto probabile	132	19	0.38	0.05	7.2
Malignità abbast. probabile	85	50	0.24	0.14	1.8
Sospetta malignità	63	48	0.18	0.13	1.4
Benignità abbast. probabile	53	151	0.15	0.42	0.4
Benignità molto probabile	15	92	0.04	0.26	0.2
Totale	348	360			

$$\text{Rapporto di verosimiglianza (LR}_i\text{)} = \frac{P(T_i | M+)}{P(T_i | M-)}$$



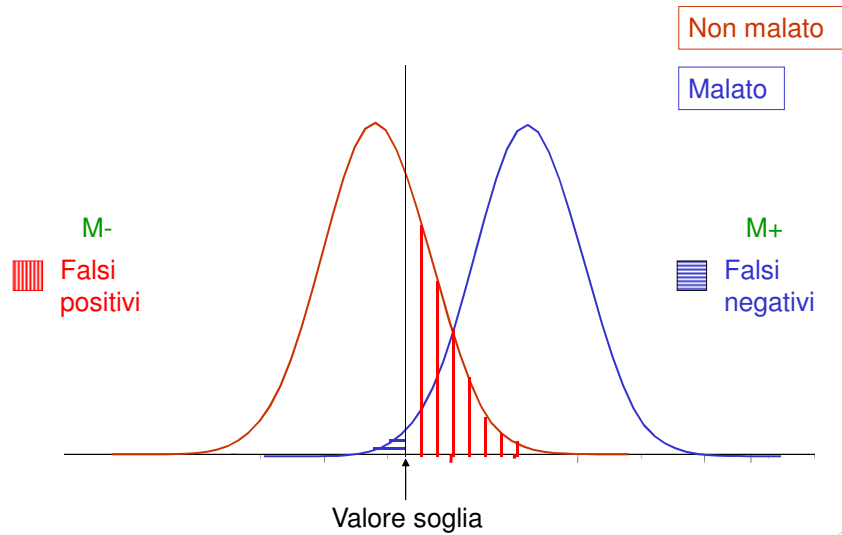
C.I. di Metodologia clinica

I metodi per la misura della diagnosi

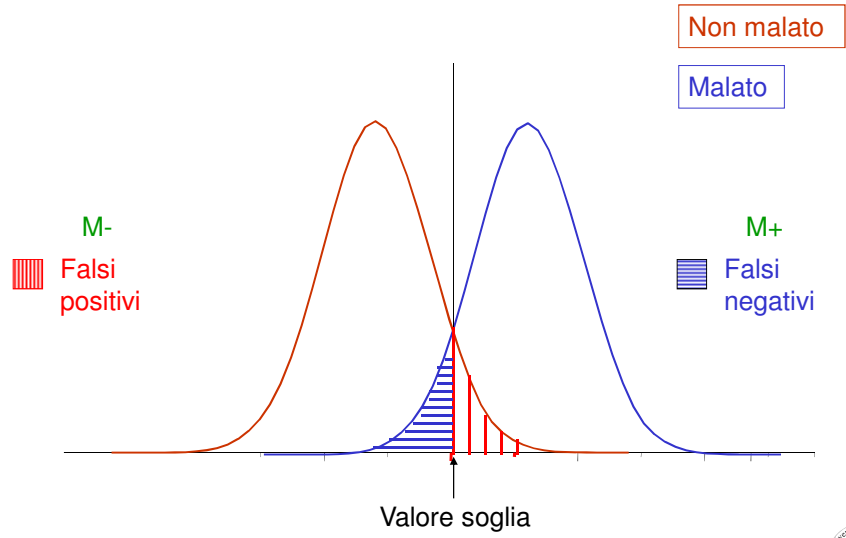
Come misuriamo l'accuratezza di un test diagnostico?
Curva ROC



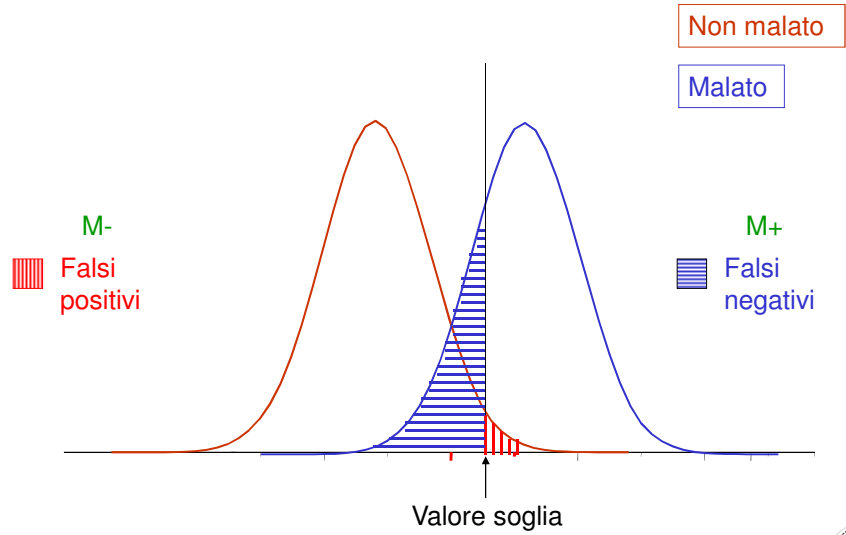
La diagnosi



La diagnosi



La diagnosi



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

Proporzioni cumulative

Esito mammografia	Maligno	Benigno	Maligno	Benigno
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	Proporzioni cumulative	
Malignità molto probabile	132	19		
Malignità abbastanza probabile	85	50		
C Sospetta malignità	63	48	0.80	0.33
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		
Malignità abbastanza probabile	85	50		
Sospetta malignità	63	48		
D Benignità abbastanza probabile	53	151	0.96	0.74
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

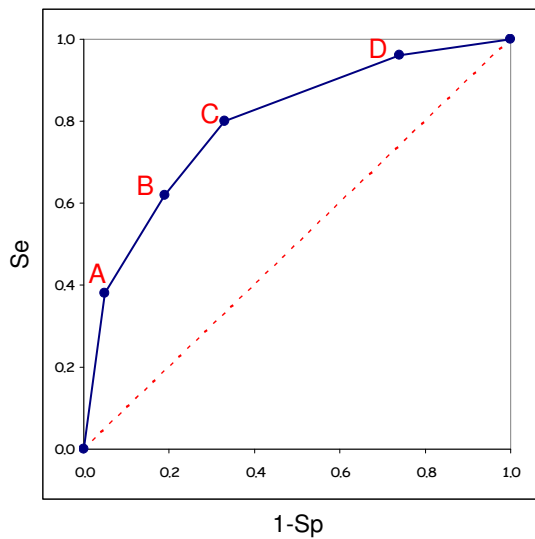
1.0 1.0

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

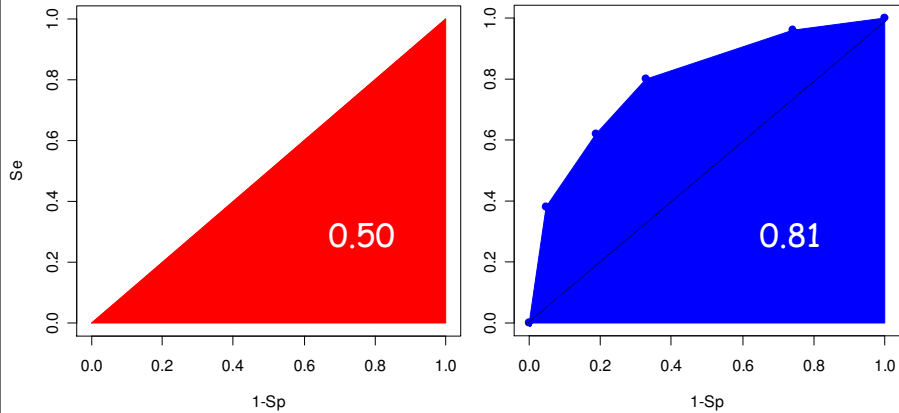
D 0.96 0.74

1.0

1.0



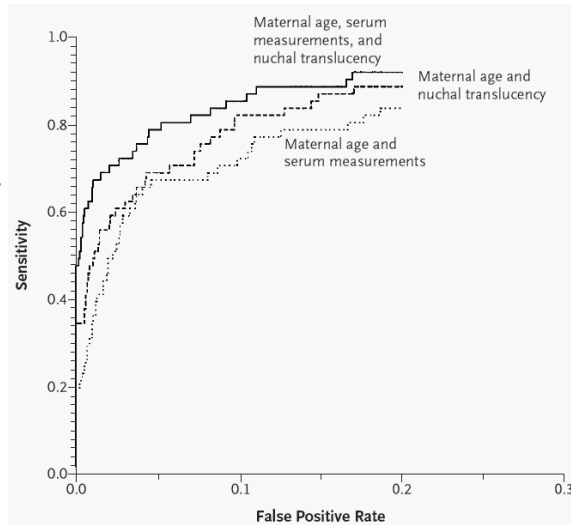
Area sotto la curva



Background

Screening for aneuploid pregnancies is routinely performed after 15 weeks of gestation and has a sensitivity of approximately 65 percent, with a false positive rate of 5 percent.

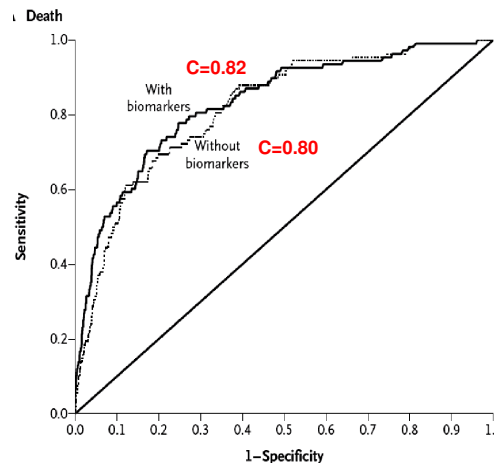
First-trimester markers of aneuploidy have been developed, but their use in combination has not been adequately evaluated in clinical practice.



We measured 10 biomarkers in 3209 participants attending a routine examination cycle of the Framingham Heart Study.

Persons with “multimarker” scores in the highest quintile as compared with those with scores in the lowest two quintiles had elevated risks of death (adjusted hazard ratio, 4.08; $P < 0.001$).

However, the addition of multimarker scores to conventional risk factors resulted in only small increases in the ability to classify risk, as measured by the C statistic.



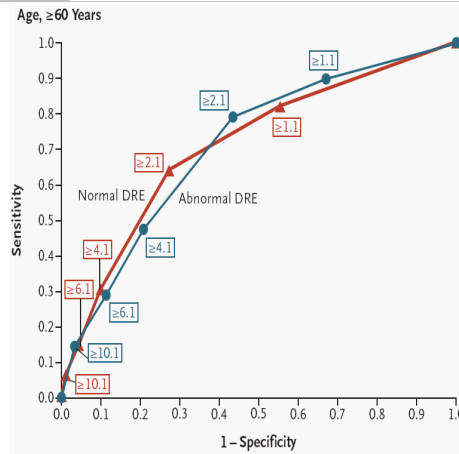
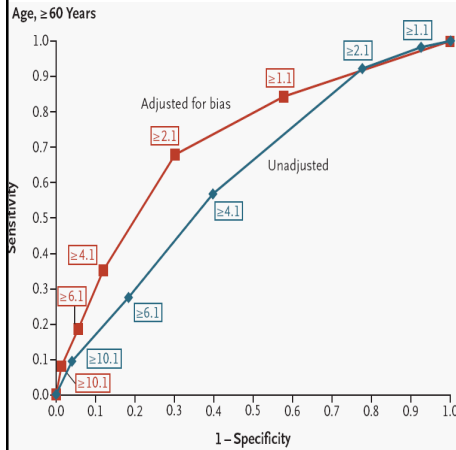
Results

Adjusting for verification bias significantly increased the area under the ROC curve (i.e., the overall diagnostic performance) of the PSA test, as compared with an unadjusted analysis (0.86 vs. 0.69, $P < 0.001$, for men less than 60 years of age; 0.72 vs. 0.62, $P = 0.008$, for men 60 years of age or older). If the threshold PSA value for undergoing biopsy were set at 4.1 ng per milliliter, 82 percent of cancers in younger men and 65 percent of cancers in older men would be missed.

A digital rectal examination that is abnormal but not suspicious for cancer does not affect the overall performance characteristics of the test.



Adjusted and Unadjusted Receiver-Operating-Characteristic (ROC) Curves for Men 60 Years of Age or Older



Adjusted Receiver-Operating-Characteristic (ROC) Curves for Men 60 years of age or older, according to the results of digital rectal examination (DRE)



Objectives. To compare the sensitivity, specificity, and interobserver reliability of conventional cervical smear tests, monolayer cytology, and human papillomavirus testing for screening for cervical cancer.

Design. Cross sectional study in which the three techniques were performed simultaneously with a reference standard (colposcopy and histology).

Setting. Public university and private practices in France

Participants. 828 women referred for colposcopy because of previously detected cytological abnormalities and 1757 women attending for routine smears.

Main outcome measures. Clinical readings and optimised interpretation (two blind readings followed, if necessary, by consensus). Sensitivity, specificity, and weighted κ computed for various thresholds of abnormalities.



Smear abnormalities were classified into five ordered categories (negative, ASCUS/AGUS, low grade (LSIL) or high grade (HSIL) squamous intraepithelial lesions, invasive cancer)

Abnormality threshold	Screening		Likelihood ratio+/ likelihood ratio-
	Sensitivity(95% CI)	Specificity(95% CI)	
≥ASCUS/AGUS*			
Cervical smear (clinical reading)	72 (63 to 80)	94 (93 to 95)	11.49/0.30
Monolayer (clinical reading)	66 (56 to 75)	91 (90 to 93)	7.47/0.38
≥Low grade squamous intraepithelial†			
Cervical smear (clinical reading)	59 (49 to 68)	97 (97 to 98)	22.10/0.42
Monolayer (clinical reading)	53 (43 to 63)	96 (95 to 97)	14.54/0.49

*Clinical reading: conventional smear superior to monolayer for both sensitivity (p<0.05) and specificity (P<0.001).

†Clinical reading: conventional smear superior to monolayer for sensitivity (P<0.001) but not for specificity (P=0.07).

