

## 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

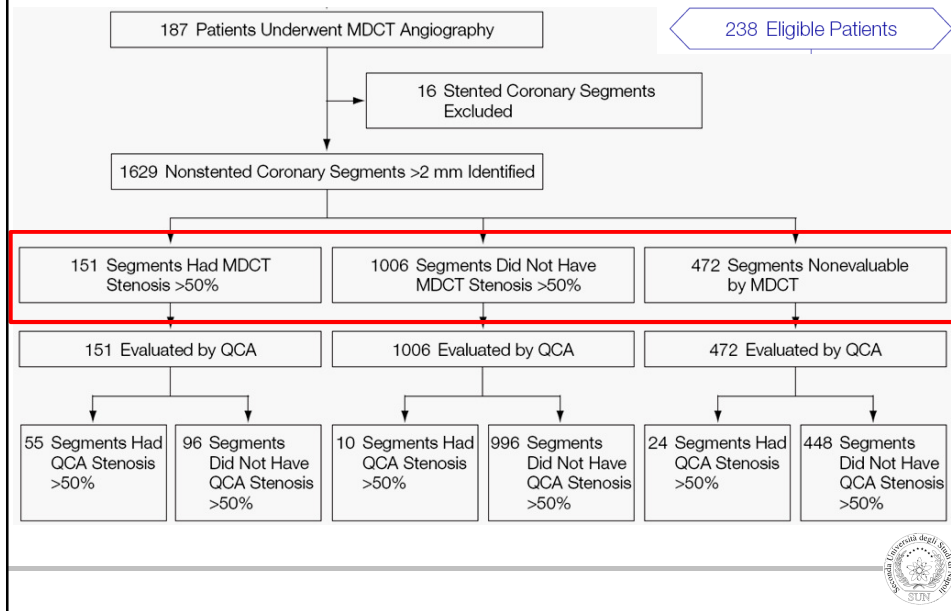
I metodi per la misura della diagnosi

**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		FP
≤ 50%	FN		VN

Completate la tabella di contingenza con i dati della figura precedente



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

Probabilità condizionata →

**P (T+ | M+)**



**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

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


Probabilità condizionata →

**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	151
≤ 50%	FN 10	996	1.006
	65	1.092	1.157

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

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




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

*JAMA. 2006;296:403-411*

**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)




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

*JAMA. 2006;296:403-411*

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

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

Probabilità condizionata →

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

Probabilità condizionata →

**P (M-| T-)**



**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)



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

	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)



## La predittività dipende dalla prevalenza

Sensibilità = 80%

Specificità = 90%

Prevalenza = 5%

### Test di riferimento

Test indice	Positivo	Negativo	Totale
Positivo	400	950	1.350
Negativo	100	8.550	8.650
	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
	FP			
Negativo	FN	1.000	4.500	5.500
	VN			
		5.000	5.000	10.000

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

P (falso positivo) = 11%



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
	FP			
≤ 50%	FN	10	996	1.006
	VN			
		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%



### Conclusioni

I risultati dello studio indicano che l'accuratezza della MDCT nella diagnosi di stenosi coronarica è limitata da un **alto numero di casi non valutabili** e da un'**elevata percentuale di falsi positivi**. Se ne sconsiglia quindi l'uso di routine nella pratica clinica. Tuttavia, grazie alla **elevata sensibilità** e all'**alto valore predittivo negativo**, la MDCT a 16 canali può essere utile nell'escludere la malattia coronarica in pazienti selezionati in cui c'è il sospetto di un risultato falso positivo o non conclusivo.



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.



## C.I. di Metodologia clinica

### I metodi per la misura della diagnosi

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



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

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

**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			

**Rapporto di verosimiglianza (LR<sub>i</sub>) =  $P(T_i | M+)$  /  $P(T_i | M-)$**



## 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			

Rapporto di verosimiglianza ( $LR_i$ ) =  $P(T_i | M+)/ P(T_i | M-)$



## Che cosa misurano le diverse misure?

- Sensibilità e specificità  
Come si modifica il test in relazione allo stato di malattia?
- Valori predittivi  
Quanto è probabile la malattia visto il risultato del test?
- Rapporti di verosimiglianza  
Quanto si modifica la nostra conoscenza sullo stato di malattia in conseguenza dei risultati del test ?



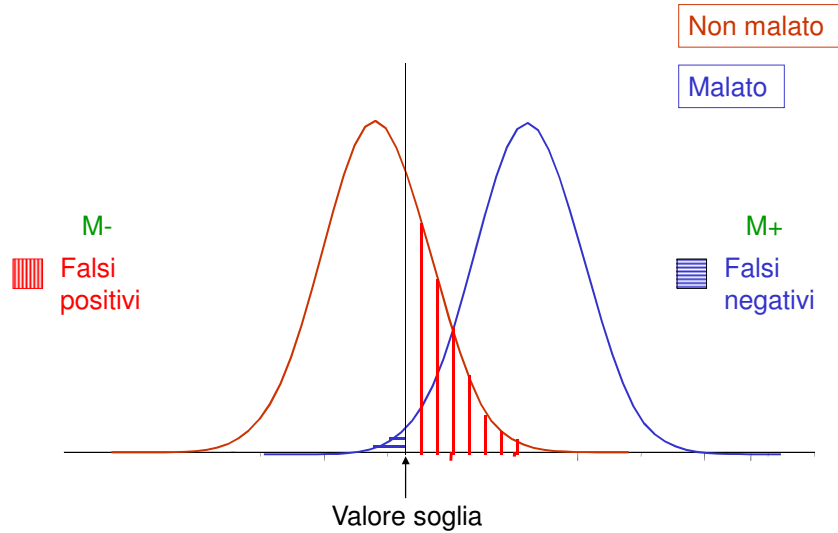


I metodi per la misura della diagnosi

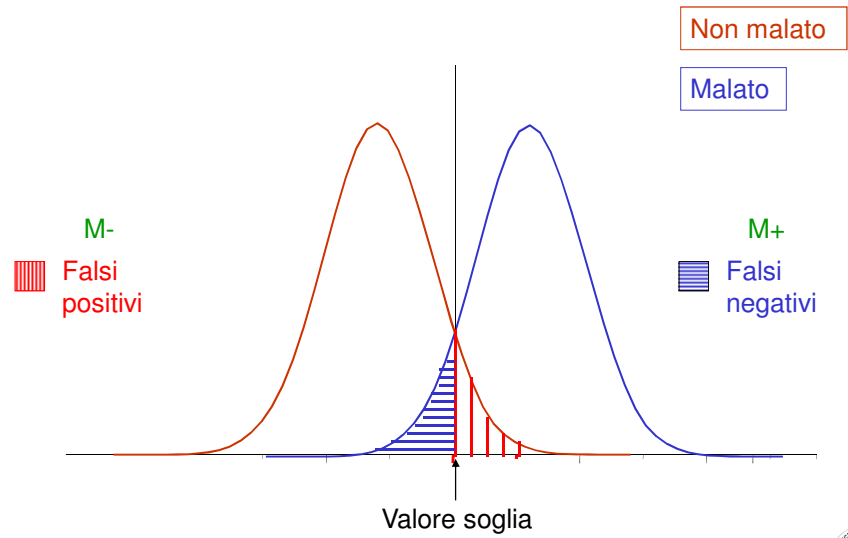
Come misuriamo l'accuratezza di un test diagnostico?  
Curva ROC



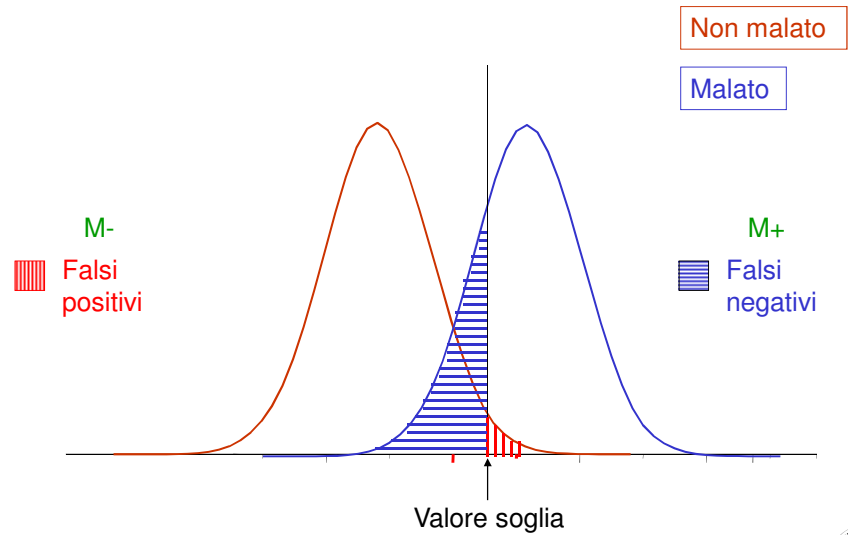
La diagnosi



## La diagnosi



## La diagnosi



## Test con modalità multiple di risposta

### Mammografia

% cumulative

Esito mammografia	Maligno	Benigno	Maligno	Benigno
<b>A</b> 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>B</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		
<b>C</b> 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		
<b>D</b> 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
<b>Totale</b>	<b>348</b>	<b>360</b>

Proporzioni cumulative

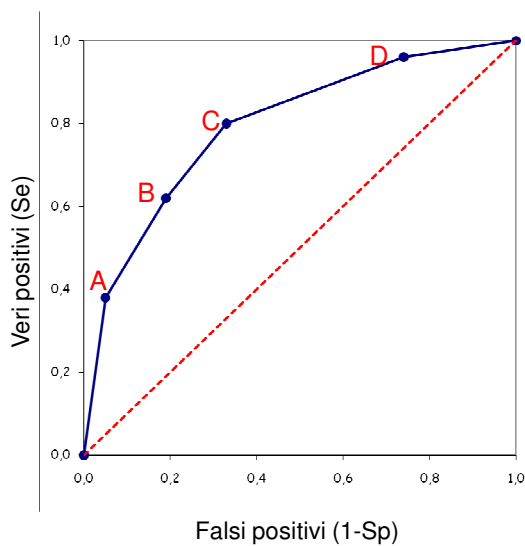
1.0    1.0

$Se_i$

$1-Sp_i$



### Curva ROC: Mammografia



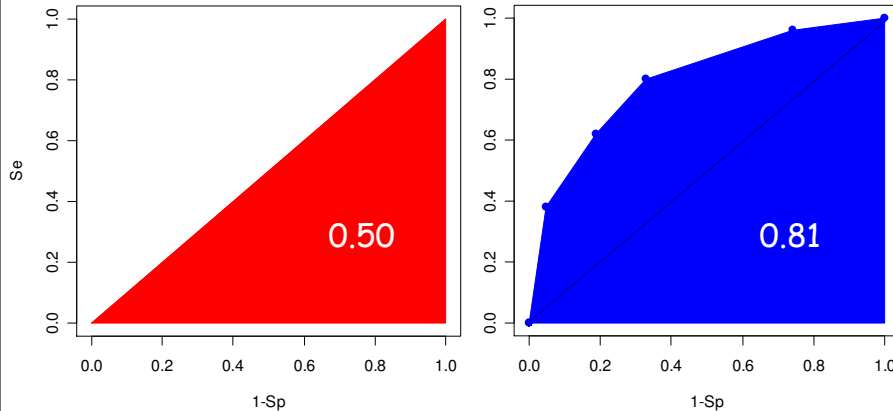
$Se_i$

$1-Sp_i$

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



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

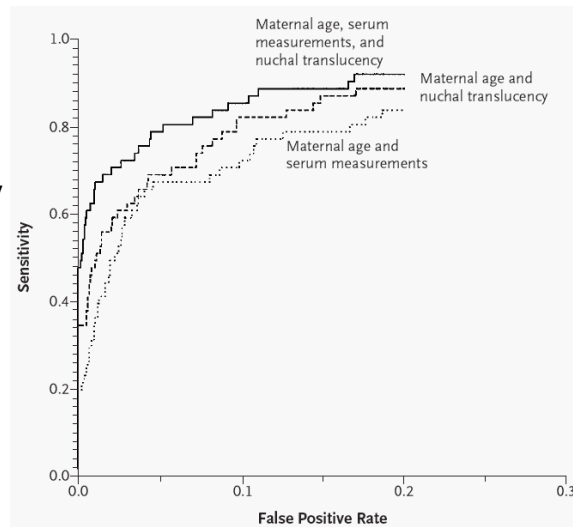
### First-Trimester Screening for Trisomies 21 and 18

N Engl J Med 2003;349:1405-13.

#### 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.

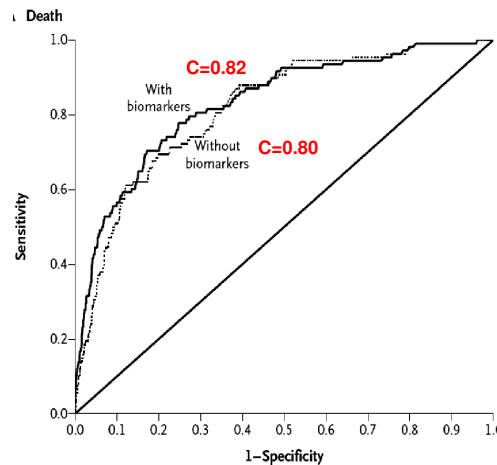
First-trimester markers of aneuploidy have been developed, but their use in combination has not been adequately evaluated in clinical practice.



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.



**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  $\kappa$  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)	
<b>≥ASCUS/AGUS*</b>			
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
<b>≥Low grade squamous intraepithelial†</b>			
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).

