

SCUOLE DI SPECIALIZZAZIONE

Modulo di base

L'uso dei test diagnostici in clinica

LORENA CHARRIER

LORENA.CHARRIER@UNITO.IT

[HTTPS://ELEARNING.UNITO.IT/SCUOLE_SPECIALIZZAZIONE/COURSE/VIEW.PHP?ID=152](https://elearning.unito.it/scuole_specializzazione/course/view.php?id=152)

Dip. Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche

Programma

- Valutare la validità del test
 - Sensibilità, Specificità, Valori predittivi
 - I rapporti di verosimiglianza
- Scelta del cut-off e curva ROC
- Utilizzo dei test in serie e in parallelo

La capacità di DISCRIMINARE tra Sano e Malato

- E' necessario definire criteri di "normalità" e di "patologia"
- E' necessario saper scegliere un 'buon' test
- *E' necessario interpretarlo correttamente e utilizzare razionalmente eventuali altri test*

La capacità di discriminare tra Sano e Malato

La corretta interpretazione e l'uso razionale dei test in clinica

I concetti base dell'interpretazione di un test:

- Sensibilità
- Specificità
- Valore Predittivo Positivo
- Valore Predittivo Negativo

Esempio

In un programma di screening applicato a campioni di sangue donati da una popolazione di 1000 soggetti, viene utilizzato un test diagnostico T che ne identifica come negativi l'86.2%. Il sangue analizzato era stato donato da 120 soggetti malati e da 880 sani. Il test ha identificato tra i malati, 26 casi negativi.

- costruire la tabella relativa ai risultati dello screening
- calcolare prevalenza, sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo
- discutere i risultati

Esempio

In un programma di screening applicato a campioni di sangue donati da una popolazione di 1000 soggetti, viene utilizzato un test diagnostico T che ne identifica come negativi l'86.2%. Il sangue analizzato era stato donato da 120 soggetti malati e da 880 sani. Il test ha identificato tra i malati, 26 casi negativi

	M+	M-	
Test +			
Test -	26		862
	120	880	1000

Soluzione

	M+	M-	
Test +	94	44	138
Test -	26	836	862
	120	880	1000

- Sensibilità=
- Specificità=
- VPP=
- VPN=

Prevalenza=

Soluzione

	M+	M-	
Test +	94	44	138
Test -	26	836	862
	120	880	1000

- Sensibilità: $94/120=0,78=78\%$
- Specificità: $836/880=0,95=95\%$
- VPP= $94/138=0,68=68\%$
- VPN= $836/862=0,97=97\%$

Prevalenza = $120/1000=0,12=12\%$

La capacità di discriminare tra Sano e Malato

In realtà, ciò che più conta è
il valore aggiunto diagnostico
cioè
**quanta certezza in più dà riguardo alla
diagnosi**

	M+	M-	
Test +	94	44	138
Test -	26	836	862
	120	880	1000

$$\text{Prevalenza} = 120/1000 = 0,12 = 12\%$$
$$\text{VPP} = 94/138 = 0,68 = 68\%$$

Valore aggiunto del test:
 $0,68 - 0,12 = 0,56 = 56\%$

la probabilità di
malattia è passata dal
12% al 68%, con un
incremento molto
importante, anche se
non si è raggiunta
l'area di 'certezza
diagnostica'.

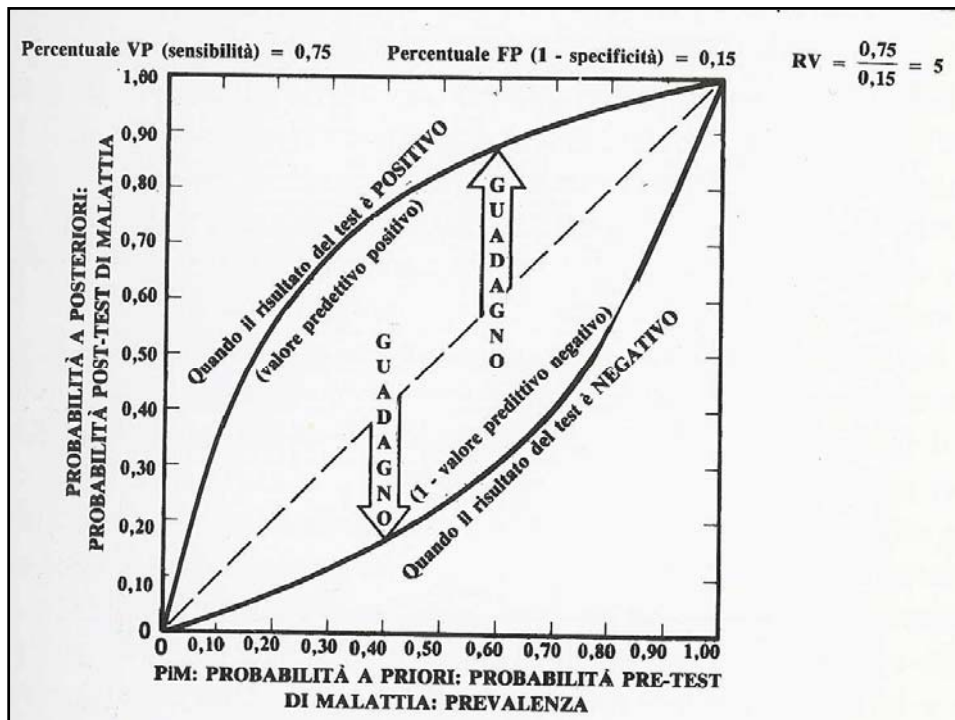
Servirebbe un test di
conferma

La capacità di discriminare tra Sano e Malato

Il valore aggiunto diagnostico dipende pesantemente dalla *probabilità a priori* di malattia.

Esempio

Prevalenza della malattia:			10%	Test: CK	Sensib. 93%	Spec. 88%
	Mal. (+)	Mal. (-)				<i>Incremento</i>
Test (+)	9	11	20	VPP = 9 / 20 = 46%		36%
Test (-)	1	79	80	VPN = 79 / 80 = 99%		9%
	10	90	100			
Prevalenza della malattia:			30%	Test: CK	Sensib. 93%	Spec. 88%
	Mal. (+)	Mal. (-)				<i>Incremento</i>
Test (+)	28	8	36	VPP = 28 / 36 = 77%		47%
Test (-)	2	62	64	VPN = 62 / 64 = 97%		27%
	30	70	100			
Prevalenza della malattia:			64%	Test: CK	Sensib. 93%	Spec. 88%
	Mal. (+)	Mal. (-)				<i>Incremento</i>
Test (+)	60	4	64	VPP = 60 / 64 = 93%		29%
Test (-)	4	32	36	VPN = 32 / 36 = 88%		52%
	64	36	100			



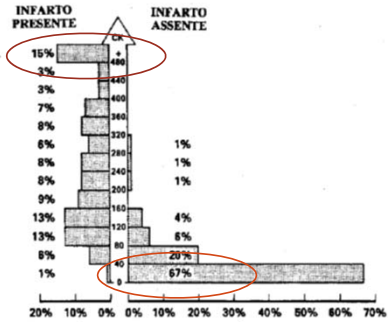
La corretta interpretazione e l'uso razionale dei test in clinica

Sovente il criterio per selezionare positivi e negativi (il valore di cut-off) è determinato empiricamente lungo una scala di valori...

- Come si sceglie il valore migliore?
- Costruzione della curva ROC

INFARTO PRESENTE	CK	INFARTO ASSENTE
35	436	0
8	400	0
7	400	0
15	360	0
19	280	0
<hr/>		
13	280	1
18	240	1
19	200	1
21	160	0
30	120	8
30	80	8
13	40	28
2	0	88
230		130

4.1 - Livelli massimi di CK quando l'infarto miocardico è presente e assente

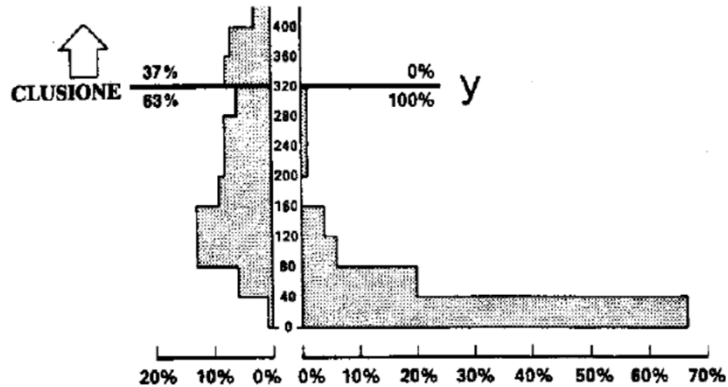


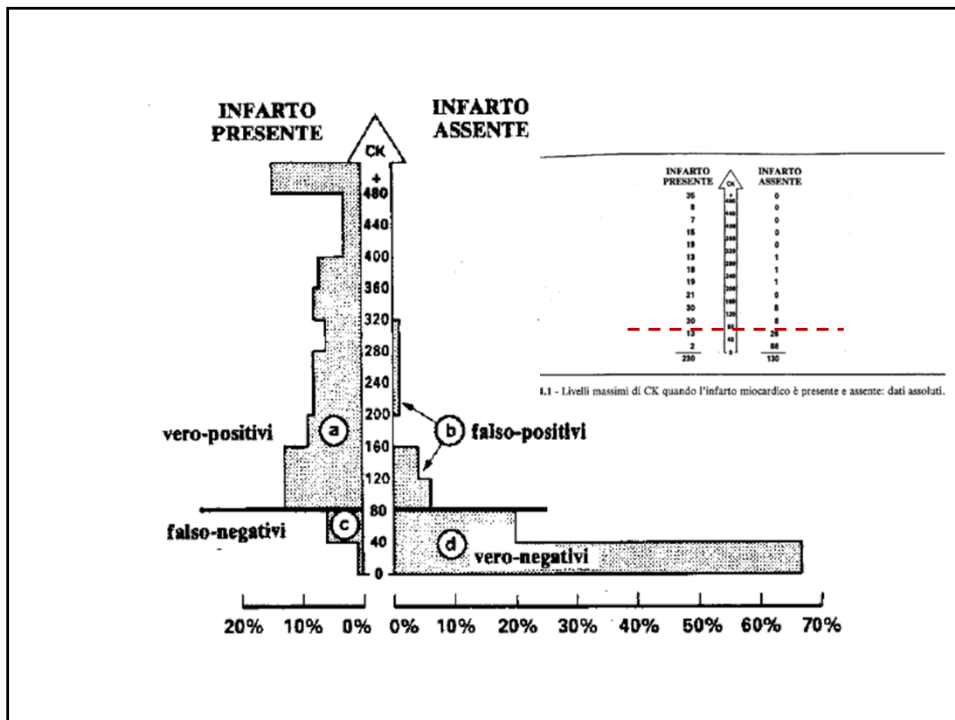
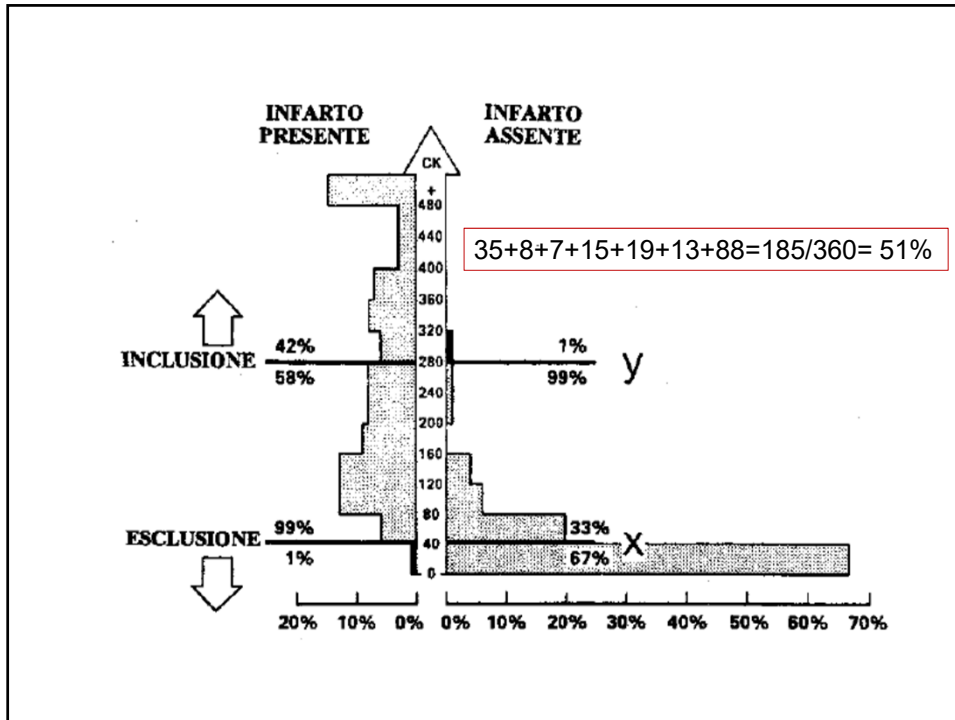
INFARTO PRESENTE	CK	INFARTO ASSENTE
35	436	0
8	400	0
7	400	0
15	360	0
19	280	0
<hr/>		
13	280	1
18	240	1
19	200	1
21	160	0
30	120	8
30	80	8
13	40	28
2	0	88
230		130

$$35+8+7+15+19=84/360=23\%$$

INFARTO ASSENTE

4.1 - Livelli massimi di CK quando l'infarto miocardico è presente e assente: dati assoluti.





Tab. 4.1 - Come farlo con una semplice tabella

		Infarto miocardico	
		Presente	Assente
Risultato del test di CK	Positivo (≥ 80 UI)	Vero-positivo a b	Falso-positivo
	Negativo (< 80 UI)	Falso-negativo c d	Vero-negativo



4.1 - Livelli massimi di CK quando l'infarto miocardico è presente e assente: dati assoluti.

Tab. 4.17 - Effetto di soglie diverse sulla probabilità a post-test di malattia

Soglia a ≥ 280		Infarto		Probabilità post-test di infarto
		Presente	Assente	
Risultato del test di CK	>280	97 a b	1 d	Paziente A*: $\frac{a}{a+b} = \frac{97}{98} = 99\%$
	<280	133 c	129 d	Paziente B*: $\frac{c}{c+d} = \frac{133}{262} = 51\%$
Soglia a 80		Infarto		Probabilità post-test di infarto
		Presente	Assente	
Risultato del test di CK	≥ 80	215 a b	16 d	Paziente A: $\frac{a}{a+b} = \frac{215}{231} = 93\%$
	<80	15 c	114 d	Paziente B: $\frac{c}{c+d} = \frac{15}{129} = 12\%$
Soglia a 40		Infarto		Probabilità post-test di infarto
		Presente	Assente	
Risultato del test di CK	≥ 40	228 a b	42 d	Paziente A: $\frac{a}{a+b} = \frac{228}{270} = 84\%$
	<40	2 c	88 d	Paziente B: $\frac{c}{c+d} = \frac{2}{90} = 2\%$

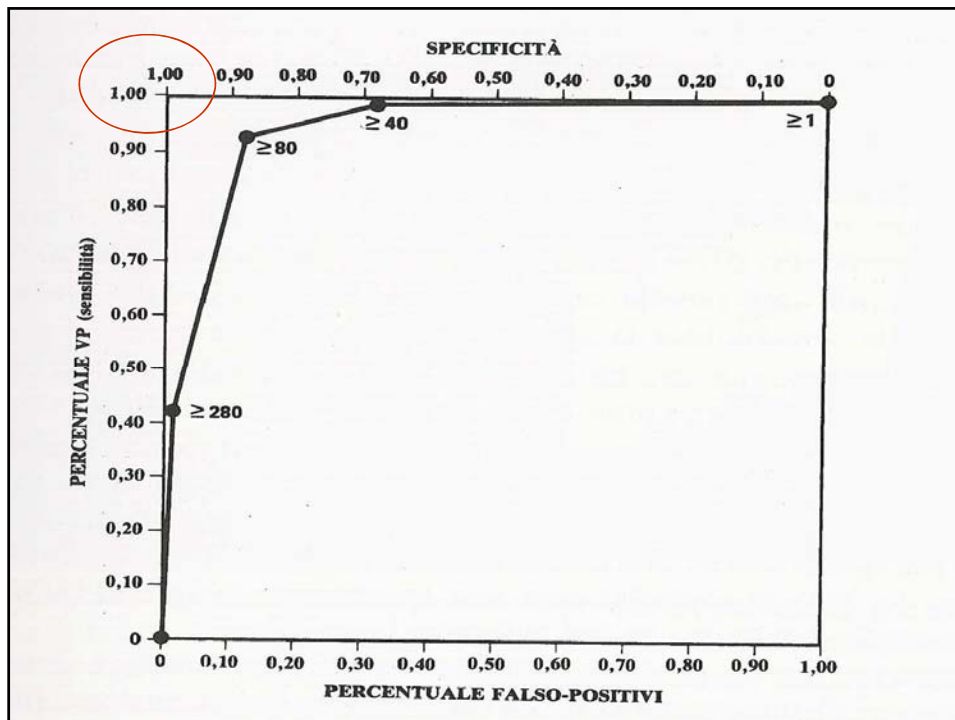
* CK del paziente A = 400 e CK del paziente B = 30; la probabilità pre-test di infarto per entrambi i pazienti era del 64%.

Tab. 4.15 - Come farlo con una tabella più complessa

		Infarto miocardico	
		Presente	Assente
Risultato del test di CK	≥280	97	1
	80-179	118	15
	40-79	13	26
	1-39	2	88
		230	130

Tab. 4.20 - Percentuali VP e percentuali FP per diverse soglie di CK

	Soglia di CK			
	≥280	≥80	≥40	≥1
Percentuale VP (sensibilità, % PiM)	42%	93%	99%	100%
Specificità (% NiS, % VN)	99%	88%	68%	0%
Percentuale FP (100% - specificità)	1%	12%	32%	100%



Esercizio

Un gruppo di ricercatori americani ha condotto uno studio relativo alla valutazione della validità del Test basato sulla Depressione del segmento ST nell'elettrocardiogramma sotto sforzo nella diagnosi delle Coronaropatie.

Il Test è stato somministrato a 150 soggetti affetti da malattia coronarica diagnosticata mediante coronarografia e a 150 soggetti non affetti da tale patologia.

Nello Studio è stata scelta come soglia discriminante per una diagnosi positiva di Coronaropatia il valore di 0,5 mm di slivellamento. Sulla base di questo valore soglia sono risultati Negativi al Test 56 soggetti dei quali 53 realmente liberi da Coronaropatia.

- Costruire una tabella che riassume i dati
- Valutare Sensibilità e Specificità del Test diagnostico
- Calcolare VPP e VPN
- Calcolare LH+ e LH-
- Discutere i risultati

Esercizio

Un gruppo di ricercatori americani ha condotto uno studio relativo alla valutazione della validità del Test basato sulla Depressione del segmento ST nell'elettrocardiogramma sotto sforzo nella diagnosi delle Coronaropatie.

Il Test è stato somministrato a **150 soggetti affetti da malattia** coronarica diagnosticata mediante coronarografia e a **150 soggetti non affetti da tale patologia**.

Nello Studio è stata scelta come soglia discriminante per una diagnosi positiva di Coronaropatia il valore di 0,5 mm di slivellamento. Sulla base di questo valore soglia **sono risultati Negativi al Test 56 soggetti** dei quali **53 realmente liberi da Coronaropatia**.

<0,5	M+	M-	
Test +	147	97	244
Test -	3	53	56
	150	150	300

<0,5	M+	M-	
Test +	147	97	244
Test -	3	53	56
	150	150	300

Se=0,98
Spec=0,35
VPP=0,60 (147/244)
VPN=0,95

Prevalenza = 0,5 (150/300)
Valore aggiunto del test =
0,6-0,5 = 0,10

Test molto sensibile ma
con specificità bassa;
aumenta poco il valore
aggiunto di un risultato
positivo al test per i
troppi FP.

Funziona bene per
escludere la malattia.

<0,5	M+	M-	
Test +	147	97	244
Test -	3	53	56
	150	150	300

$$RV+ = SENS / (1 - SPEC) = 1,52$$

$$RV- = (1 - SE) / SPEC = 0,06$$

PREVALENZA = 0,5 (150/300)

VALORE AGGIUNTO DEL TEST =

$$0,6 - 0,5 = 0,10$$

Test molto sensibile ma
con specificità bassa;
aumenta poco il valore
aggiunto di un risultato
positivo al test per i
troppi FP.

Funziona bene per
escludere la malattia.

Il rapporto di verosimiglianza

Definizione

Esprime la probabilità di 1 risultato (+ / -) del test diagnostico in presenza della malattia rispetto alla probabilità dello stesso risultato in assenza di malattia

$$RV(T+) = \frac{p(T+ | M+)}{p(T+ | M-)} = \frac{\text{Sensibilità}}{1 - \text{Specificità}}$$

Probabilità di un risultato positivo (T+) in un soggetto malato (M+), cioè in un Vero Positivo (VP), rispetto alla probabilità di un risultato positivo in un soggetto non affetto dalla malattia (M-), cioè in un Falso Positivo (FP)

$$RV(T-) = \frac{p(T- | M+)}{p(T- | M-)} = \frac{1 - \text{Sensibilità}}{\text{Specificità}}$$

Probabilità di un risultato negativo (T-) in un soggetto malato (M+), cioè in un Falso Negativo (FN), rispetto alla probabilità di un risultato negativo in un soggetto non affetto dalla malattia (M-), cioè in un Vero Negativo (VN)

Indica quanto meno è verosimile un risultato negativo in una persona affetta rispetto ad una non affetta dalla malattia

Rapporti di Verosimiglianza e performance di un test

	LR > 1	LR < 1	LR = 1
LR +	La probabilità di un test positivo è maggiore in presenza di malattia che in assenza di essa	La probabilità di un test + è minore in presenza di malattia che in assenza di essa	Un risultato positivo del test non è associato alla presenza/assenza della malattia
LR -	La probabilità di un test - è minore in assenza di malattia che in presenza di essa	La probabilità di un test negativo è maggiore in assenza di malattia che in presenza di essa	Un risultato negativo del test non è associato alla presenza/assenza della malattia

Performance **ottimali**, **non ottimali** e non informative

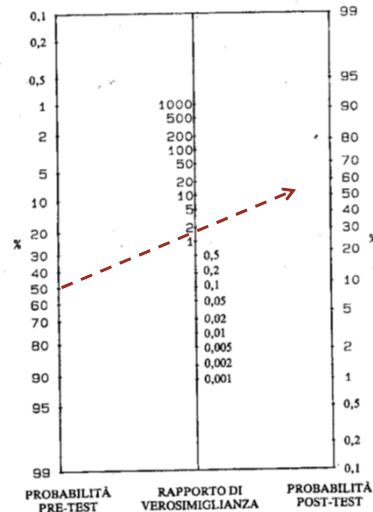
Interpretazione di RV (LR)

LR positivo: probabilità che il test sia positivo in persone malate rispetto alla probabilità che sia positivo in persone sane = sensibilità / (1 - specificità)
(più è elevato maggiore è la probabilità di malattia)

LR negativo: probabilità che il test sia negativo in persone malate rispetto alla probabilità che sia negativo in persone sane = (1 - sensibilità) / specificità
(più è basso minore è la probabilità di malattia)

LR positivo	LR negativo	Cambiamento della probabilità di malattia	Risultato
>10	<0.1	grande	conclusivo
5-10	0.1-0.2	moderato	moderatamente utile
2-5	0.2-0.5	piccolo	a volte utile
<2	>0.5	minimo	raramente utile
1	1	nessuno	non utile

Dal RV alla probabilità post-test



Esempio

	M+	M-	
Test +	147	97	244
Test -	3	53	56
Total	150	150	300

	%
Sensibilità	98.0
Specificità	35.3
VPP	60.2
VPN	94.6

- Sensibilità: per 98 soggetti su 100 individui malati, il test risulta positivo, ovvero un soggetto affetto da coronaropatia ha una probabilità del 98% di risultare positivo al test
- VPP: un soggetto tra i 300 esaminati che risulta positivo al test ha una probabilità del 60.2% di essere malato, ovvero un risultato positivo al test è predittivo dello stato di malattia in 60.2 casi su 100

	M+	M-	
Test +	147	97	244
Test -	3	53	56
Total	150	150	300

	%
Sensibilità	98.0
Specificità	35.3
VPP	60.2
VPN	94.6

$RV+ = 0.98 / (1 - 0.353) = 1.51$, un risultato positivo del test è 1.5 volte più probabile in presenza che in assenza di malattia

$RV- = (1 - 0.98) / 0.353 = 0.06$, un risultato negativo al test è circa 17 volte ($1/0.06$) meno probabile in presenza che in assenza di malattia

La corretta interpretazione e l'uso razionale dei test in clinica

- In realtà avremmo potuto utilizzare diversi cut-off, perché è chiaro che la probabilità di essere sani o malati varia molto a seconda della fascia in cui si colloca il risultato del test
- Possiamo provare diverse soluzioni, con diversi cut-off e decidere quale sia il migliore

Possiamo cioè costruire una curva ROC

Esempio ed esercizio

Valori di depressione del Segmento ST (mm)	Soggetti con Coronaropatia	Soggetti liberi da Coronaropatia
<0,5	3	53
0,50-0,99	12	43
1,00-1,49	32	39
1,50-1,99	30	8
2,00-2,49	27	7
2,50-2,99	15	0
>=3,00	31	0
Totale	150	150

0,5-0,99	M+	M-	
Test +			
Test -			
	150	150	300
1-1,49	M+	M-	
Test +			
Test -			
	150	150	300
1,5-1,99	M+	M-	
Test +			
Test -			
	150	150	300
2-2,49	M+	M-	
Test +			
Test -			
	150	150	300

0,5-0,99	M+	M-	
Test +	135	54	189
Test -	15	96	111
	150	150	300
1-1,49	M+	M-	
Test +	103	15	118
Test -	47	135	182
	150	150	300
1,5-1,99	M+	M-	
Test +	73	7	80
Test -	77	143	220
	150	150	300
2-2,49	M+	M-	
Test +	46	0	46
Test -	104	150	254
	150	150	300

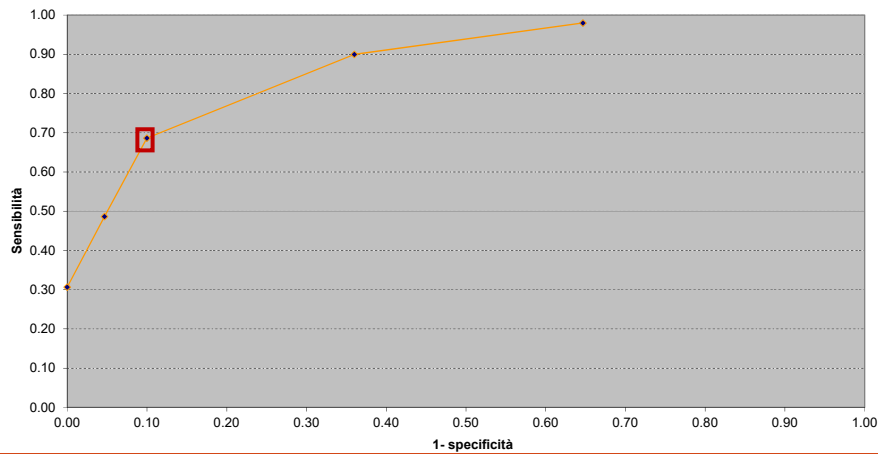
Soluzione

	<0,5	0,5-0,99	1-1,49	1,5-1,99	>2
1-Spec	0,65	0,36	0,10	0,05	0
Sens	0,98	0,90	0,69	0,49	0,31
Spec	0,35	0,64	0,90	0,95	1
VPP	0,60	0,71	0,87	0,91	1
VPN	0,95	0,86	0,74	0,65	0,59

	<0,5	0,5-0,99	1-1,49	1,5-1,99	>2
RV+ SE/(1-SP)	1,52	2,5	6,9	9,8	Err
RV- (1-SE)/SP	0,06	0,16	0,34	0,54	0,69
RV- SP/ (1-SE)	17,5	6,4	2,9	1,9	1,45

	<0,5	0,5-0,99	1-1,49	1,5-1,99	>2
1-Spec	0,65	0,36	0,10	0,05	0
Sens	0,98	0,90	0,69	0,49	0,31
Spec	0,35	0,64	0,90	0,95	1

Curva ROC



Un esempio dalla letteratura



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Clinical Neurology and Neurosurgery

journal homepage: www.elsevier.com/locate/clineuro

Chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis: A sonographer-blinded case-control study

Daniele Imperiale*, Fabio Melis, Claudia Giaccone, Marilena Guido, Eva Milano, Carlo Buffa, Lucia Appendino

Neurology Unit, Maria Vittoria Hospital, Torino, Italy

2.4. Statistical analysis

The open-source software package R was used for all statistical analysis [23].

The Kolmogorov–Smirnov test was preliminarily employed to check the distribution of continuous variables for deviation from normal. Parametric data were expressed as mean and standard deviation (SD) and compared by one-way ANOVA. Nonparametric data were expressed as median and interquartile range (IQR) and compared by the Kruskal–Wallis test. Categorical variables were expressed as proportions and compared by the Fisher's exact test and the chi-square test for trend. Sensitivity, specificity, positive likelihood ratio (LR) and crude odds ratio (OR) values with 99% confidence interval (99% CI) between MS cases and HC were obtained

Table 4
Venous ECD findings in MS versus HC group. Sensitivity, specificity, positive LR and OR with 99%CI.

	Sensitivity, % (99% CI)	Specificity, % (99% CI)	Positive LR (99% CI)
CCSVI diagnosis	82.4 (52.2–100)	36.5 (25.1–49)	1.3 (0.9–1.8)
1st ECD criterion	75.0 (18.4–100)	34.2 (23.6–45.9)	1.1 (0.5–2.4)
2nd ECD criterion	0 (0–96.4)	33.3 (22.9–44.8)	0
3rd ECD criterion	76.1 (61.7–87.6)	48.0 (30.6–65.7)	1.5 (1–2.2)
4th ECD criterion	82.4 (52.2–100)	36.5 (25.1–49)	1.3 (0.9–1.8)
5th ECD criterion	77.8 (36.3–100)	34.8 (23.9–46.8)	1.2 (0.7–2.0)
Any positive criterion	75.3 (61.9–86.4)	52.5 (32.9–71.7)	1.6 (1–2.5)

La corretta interpretazione e l'uso
razionale dei test in clinica:

i problemi da gestire

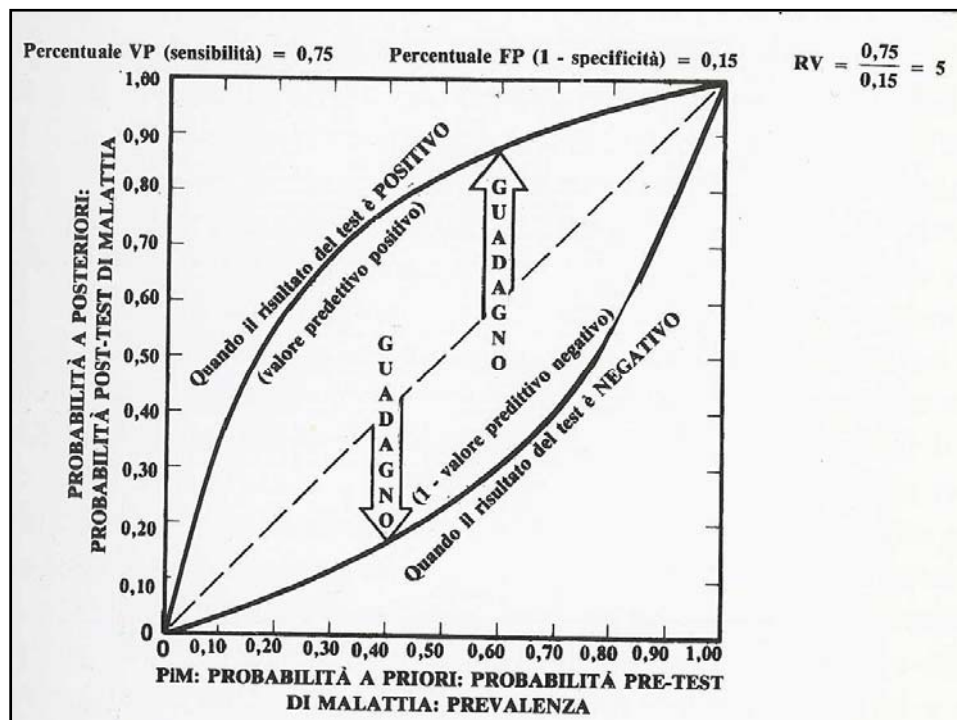
Qual è la vera probabilità a priori?

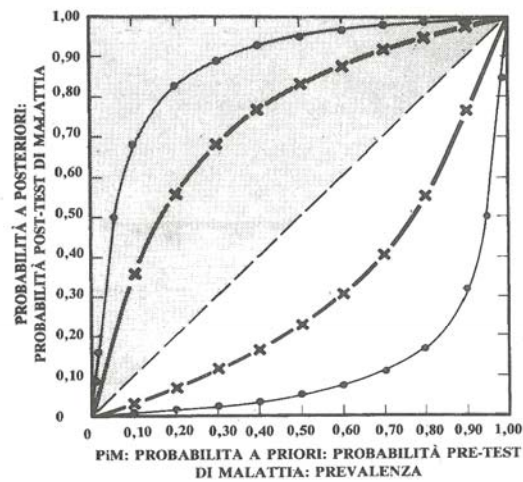
- Bibliografia
- Linee-guida
- Esperienza

L'interpretazione dei test: *i problemi da gestire*

E se la forbice di probabilità a priori è molto ampia?

Non è molto grave, fin tanto che ci si muove nell'ambito del 30-70 %, che garantisce il maggior 'valore aggiunto' del test.





- Probabilità post-test quando il risultato del test è positivo (valore predittivo positivo)
- Probabilità post-test quando il risultato del test è negativo (1 - valore predittivo negativo)
- - - Risultati per un test con sensibilità (percentuale VP) = 95%, specificità (1 - percentuale FP) = 95%
- x- Risultati per un test con sensibilità (percentuale VP) = 75%, specificità (1 - percentuale FP) = 85%

Fig. 4.9 - Effetto della prevalenza sui valori predittivi di un test diagnostico tipico.

L'interpretazione dei test: *i problemi da gestire*

A quale livello di probabilità diagnostica (in positivo o in negativo) bisogna fermarsi?

Dipende dal tipo di malattia che si sta cercando!

Il rischio di 'perdere' casi

vs

il rischio di etichettare come malati delle persone sane

L'interpretazione dei test: *i problemi da gestire*

Alcuni criteri generali:

- malattia grave (es. tumore): ci vuole la quasi certezza, quindi fino al 'gold' standard o alta sensibilità (pochi FN)
- in alcuni casi altrettanto importante escludere una patologia (es. AIDS): alta specificità, pochi FP
- patologie più benigne o a lungo decorso: anche bassi VPP (si controllerà in seguito)

L'interpretazione dei test: *i problemi da gestire*

E se usassimo più di un test?

Due possibilità:

- test in parallelo
- test in sequenza

Test in parallelo

Aumentano sensibilità e VPN
diminuiscono specificità e VPP

Si usano in genere quando si hanno test poco sensibili e bisogna far diagnosi in tempi rapidi

Si individuano quasi tutti i casi ma si aumenta il rischio di FP

Test in serie

Quando si hanno a disposizione solo test costosi o rischiosi per il soggetto

Se i test a disposizione non hanno buona specificità

Se non è necessario fare diagnosi in tempi brevi

In genere è più vantaggioso somministrare prima il test a più alta specificità

Somministrazione di test multipli

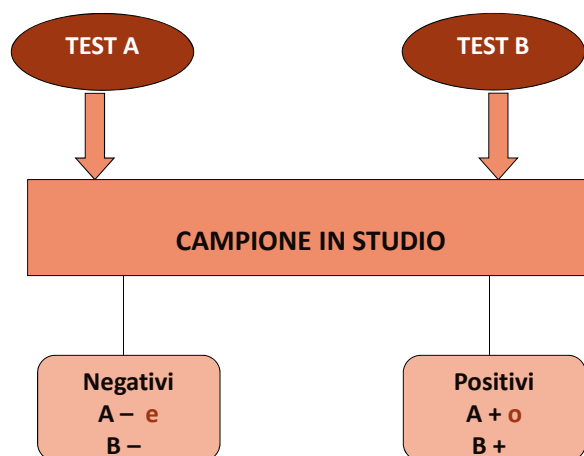
Test in parallelo

tutti i soggetti in studio sono sottoposti ai test considerati. La **positività ad 1** è sufficiente come evidenza di malattia, mentre per escluderla è necessario che il soggetto sia negativo a tutti i test applicati

Test in serie

tutti i soggetti sono sottoposti al primo test, ma **solo i positivi a questo sono sottoposti al secondo**, etc. fino alla fine della serie

Test in parallelo



Esempio

		Malati	Sani	Totale
	A+ B-	a	b	a+b
	A- B+	c	d	c+d
	A+B+	e	f	e+f
	A- B-	g	h	g+h
		Tot +	Tot-	TOT

		Malati	Sani	Totale
	A+ OR B+	a+c+e	b+d+f	a+c+e+b+d+f
	A- AND B-	g	h	g+h

		PATOLOGIA		totale
		presente	assente	
TEST	A + B -	290	1450	1740
	A - B +	190	450	640
	A + B +	510	50	560
	A - B -	10	3050	3060
		1000	5000	6000

$$Se_A = (290+510)/1000 = 0,80$$

$$Se_B = (190+510)/1000 = 0,70$$

$$SP_A = (450+3050)/5000 = 0,70$$

$$SP_B = (1450+3050)/5000 = 0,90$$

$$VPP_A = (290+510)/(1740+560) = 0,35$$

$$VPP_B = (190+510)/(640+560) = 0,58$$

$$VPN_A = 3500/3700 = 0,95$$

$$VPN_B = 4500/4800 = 0,94$$

		PATOLOGIA		totale
		presente	assente	
TEST	A + o B +	990	1950	2940
	A - e B -	10	3050	3060
		1000	5000	6000

$$Se_{A \cup B} = 990/1000 = 0,99$$

$$VPP_{A \cup B} = 990/2940 = 0,34$$

$$SP_{A \cup B} = 3050/5000 = 0,61$$

$$VPN_{A \cup B} = 3050/3060 = 0,99$$

$$LR+ = 0,99/(1-0,61) = 2,54$$

$$LR- = (1-0,99)/0,61 = 0,02$$

Test in parallelo

Quando

Disponibilità di Test con scarsa sensibilità

Necessità di fare diagnosi in tempi brevi

Vantaggi

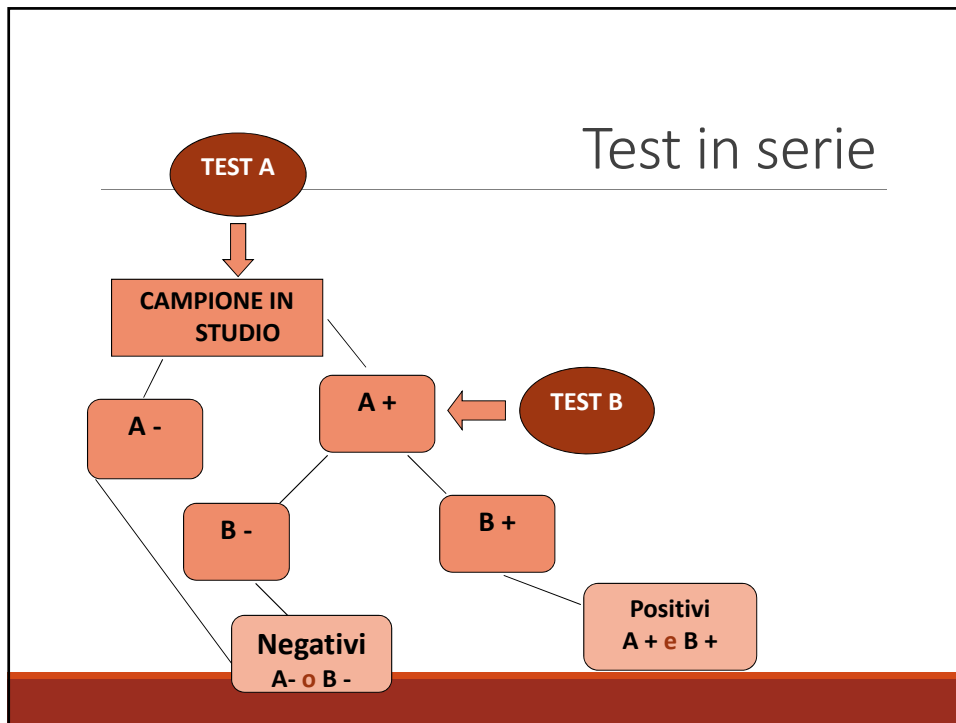
Aumento probabilità di individuare tutti i soggetti malati (\uparrow SE)

Aumento probabilità di escludere la malattia per i negativi (\uparrow VPN)

Svantaggi

Rischio di sottoporre a terapia 1 soggetto sano

Test in serie



	Malati	Sani	Totale
A+ B-	a	b	a+b
A- (non fa B)	c	d	c+d
A+B+	e	f	e+f
	Tot +	Tot-	TOT

	Malati	Sani	Totale
A+ AND B+	e	f	e+f
A- OR B-	a+c	b+d	a+c+b+d
	Tot +	Tot-	TOT

tutti i soggetti sono sottoposti al primo test, ma solo i positivi a questo sono sottoposti al secondo, etc. fino alla fine della serie

		PATOLOGIA			
		presente	assente	tot	
TEST A	+	800	1500	2300	Se=0.80
	-	200	3500	3700	Sp=0.70
		1000	5000	6000	VPP=0.35
					VPN=0.95

**2300 SOGGETTI SOTTOPOSTI
AL TEST B**

		PATOLOGIA			
		presente	assente	tot	
TEST B	+	560	150	710	Se=0.70
	-	240	1350	1590	Sp=0.90
		800	1500	2300	VPP=0.58
					VPN=0.94

		PATOLOGIA		
		presente	assente	tot
A+ e B+	+	560	150	710
A- o B-	-	440	4850	5290
		1000	5000	6000

- $Se_{AeB} = 560/1000 = 0,56$
- $SP_{AeB} = 4850/5000 = 0,97$
- $VPP_{AeB} = 560/710 = 0,79$
- $VPN_{AeB} = 4850/5290 = 0,92$

Test in serie

Quando

Nessun test disponibile caratterizzato da una SP accettabile
Disponibilità di test molto costosi
Somministrazione del test comporta un rischio per il soggetto
Non è necessario fare diagnosi in tempi brevi

Vantaggi

Aumento probabilità di individuare tutti i soggetti sani (\uparrow SP)
Aumento probabilità che un soggetto positivo sia realmente malato (\uparrow VPP)

Svantaggi

Aumento probabilità di non identificare tutti i malati

Esempi

Per la diagnosi d'urgenza di appendicite ai pazienti che si sono presentati in Pronto Soccorso con sintomatologia acuta sono state eseguite delle manovre semiotiche (MS) e, contemporaneamente, sono stati valutati i valori di performance della formula leucocitaria (FL). Di 10000 soggetti valutati, il 7% è risultato realmente affetto da appendicite al Gold Standard di riferimento. I risultati vengono riportati nella tabella seguente:

	Gold Standard		
	M	S	
MS + FL+	281	475	756
MS - FL+	187	1441	1628
MS + FL-	139	1831	1970
MS - FL-	93	5553	5646
	700	9300	10000

- Valutare la validità della formula leucocitaria (FL) attraverso il calcolo di Sensibilità, Specificità, Valori predittivi e Rapporti di Verosimiglianza (completare la tabella e riportare i calcoli).
- Valutare la validità dei **due test applicati in parallelo** (Sensibilità, Specificità, Valori predittivi e Rapporti di Verosimiglianza) (completare la tabella riassuntiva e riportare i calcoli).

	Gold Standard		
	M	S	
MS + FL+	281	475	756
MS - FL+	187	1441	1628
MS + FL-	139	1831	1970
MS - FL-	93	5553	5646
	700	9300	10000

- Valutare la validità della formula leucocitaria (FL) attraverso il calcolo di Sensibilità, Specificità, Valori predittivi e Rapporti di Verosimiglianza (completare la tabella e riportare i calcoli).

	Gold standard	
	M	S
FL +		
FL -		

	Gold Standard		
	M	S	
MS + FL+	281	475	756
MS - FL+	187	1441	1628
MS + FL-	139	1831	1970
MS - FL-	93	5553	5646
	700	9300	10000

- Valutare la validità della formula leucocitaria (FL) attraverso il calcolo di Sensibilità, Specificità, Valori predittivi e Rapporti di Verosimiglianza (*completare la tabella e riportare i calcoli*).

	Gold standard			
	M	S		
FL +	468	1916	2384	SE=468/700=66.9%
FL -	232	7384	7616	SP=7384/9300=79.4%
	700	9300	10000	VPP=468/2384=19.6%
				VPN=7384/7616=97%
				LR+= 0.669/(1-0.794)=3.25
				LR-=(1-0.669)/0.794=0.42

	Gold Standard		
	M	S	
MS + FL+	281	475	756
MS - FL+	187	1441	1628
MS + FL-	139	1831	1970
MS - FL-	93	5553	5646
	700	9300	10000

- Valutare la validità dei due test applicati in parallelo (Sensibilità, Specificità, Valori predittivi e Rapporti di Verosimiglianza) (*completare la tabella riassuntiva e riportare i calcoli*).

	Gold standard	
	M	S
+		
-		

	Gold Standard		
	M	S	
MS + FL+	281	475	756
MS - FL+	187	1441	1628
MS + FL-	139	1831	1970
MS - FL-	93	5553	5646
	700	9300	10000

- Valutare la validità dei due test applicati in parallelo (Sensibilità, Specificità, Valori predittivi e Rapporti di Verosimiglianza) (*completare la tabella riassuntiva e riportare i calcoli*).

	Gold standard			
	M	S		
MS+ o FL+	607	3747	4354	SE=607/700=86.7%
MS- e FL-	93	5553	5646	SP=5553/9300=59.7%
	700	9300	10000	VPP=607/4354=13.9%
				VPN=5553/5646=98.4%
				LR+= 0.867/(1-0.597)=2.15
				LR-=(1-0.867)/0.597=0.22

Validità del test D-dimeri e dell'Esame Ultrasonografico nella diagnosi di embolia polmonare

Ad un campione di 200 pazienti, 100 dei quali con diagnosi accertata di embolia polmonare, è stato somministrato il test D- dimeri ed in serie l'esame Ultrasonografico.

	Malati/non malati			Totale		Malati/non malati			Totale
	+	-				+	-		
D-dimeri	+	96	50	146	Ultrason.	+	48	1	49
	-	4	50	54		-	48	49	97
	totale	100	100	200		totale	96	50	146

Test D-dimeri

Sensibilità = 0.96

Specificità = 0.5

VPP = 0.66

VPN = 0.93

Esame Ultrasonografico

Sensibilità = 0.50

Specificità = 0.98

VPP = 0.98

VPN = 0.51

Validità del test D-dimeri e dell'Esame Ultrasonografico nella diagnosi di embolia polmonare

Ad un campione di 200 pazienti, 100 dei quali con diagnosi accertata di embolia polmonare, è stato somministrato il test D- dimeri ed in serie l'esame Ultrasonografico.

		Malati/non malati		Totale			Malati/non malati		Totale
		+	-				+	-	
D-dimeri	+	96	50	146	Ultrason.	+	48	1	49
	-	4	50	54		-	48	49	97
	totale	100	100	200		totale	96	50	146

Verificare la validità dei due **test applicati in serie** rispetto all'utilizzo dei due test applicati singolarmente.

Validità del test D-dimeri e dell'Esame Ultrasonografico nella diagnosi di embolia polmonare: *tabella finale*

	Malati/Non malati		Totale
	+	-	
D+AND U+	48	1	49
D- OR U-	52	99	151
totale	100	100	200

Test D-dimeri

Sensibilità = 0.96

Specificità = 0.5

VPP = 0.66

VPN = 0.93

Esame Ultrasonografico

Sensibilità = 0.50

Specificità = 0.98

VPP = 0.98

VPN = 0.51

Test D-dimeri e Esame Ultrasonografico in serie

Sensibilità = 48%

Specificità = 99%

VPP = 0.98

VPN = 0.66

Valutiamo nuovamente i due test, immaginando questa volta di averli **applicati in parallelo**.

Sulla base della Tabella riportata di seguito, valutare l'esito dei due test applicati in parallelo e confrontare i risultati con l'utilizzo dei due test in serie discusso in precedenza

	Malati/Non malati		Totale
	+	-	
D+U+	48	1	49
D+U-	48	49	97
D-U+	2	1	3
D-U-	2	49	51
totale	100	100	200

Tabella riassuntiva e finale

	Malati/Non malati		Totale
	+	-	
D+U+	48	1	49
D+U-	48	49	97
D-U+	2	1	3
D-U-	2	49	51
totale	100	100	200

	Malati/Non malati		Totale
	+	-	
D+OR U+	98	51	149
D- AND U-	2	49	51
totale	100	100	200

Test D-dimeri Esame Ultrasonografico
Sensibilità = 0.96 Sensibilità = 0.50
Specificità = 0.5 Specificità = 0.98
VPP = 0.66 VPP = 0.98
VPN = 0.93 VPN = 0.51

	Malati/Non malati		Totale
	+	-	
D+OR U+	98	51	149
D- AND U-	2	49	51
totale	100	100	200

Test D-dimeri e Esame Ultrasonografico in parallelo

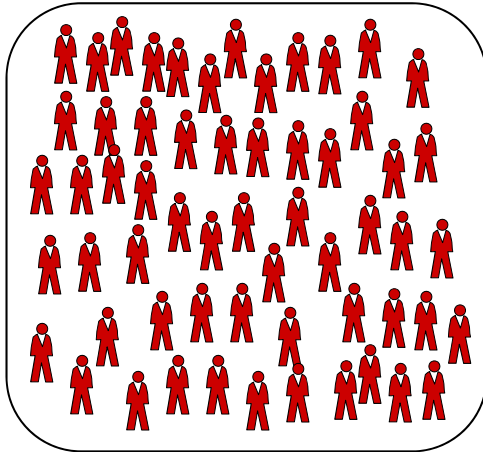
Sensibilità = 98%
Specificità = 49%
VPP = 0.66
VPN = 0.96

Riassumendo

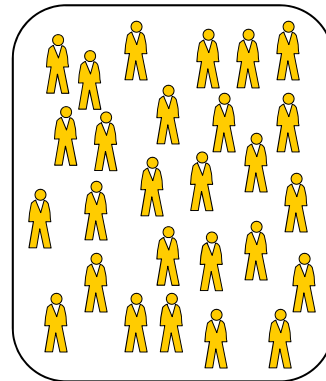
Test ideale



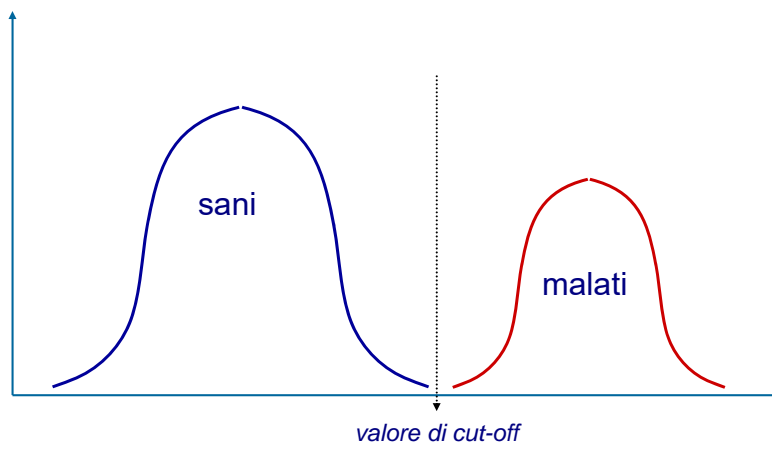
negativi al test



positivi al test



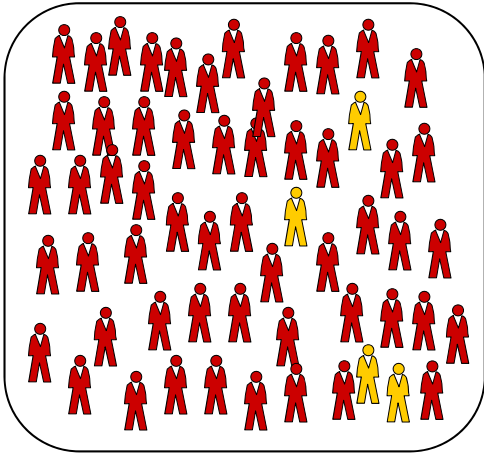
Il test ideale...



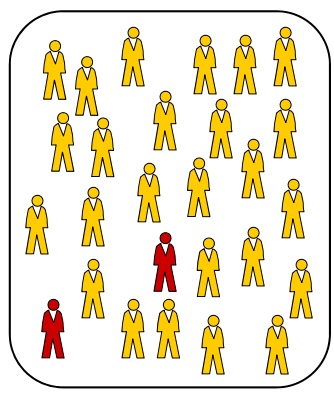
Test reale...

 sani
 malati

negativi al test



positivi al test



Il test reale...

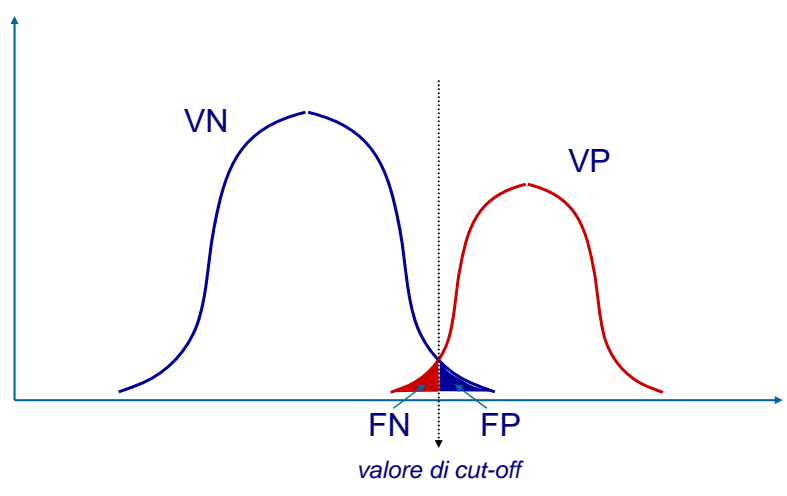


TABELLA 2 X 2

Diagnosi reali

Test di screening

	Malati	Non malati	Totale
Positivi	a	b	a+b
Negativi	c	d	c+d
Totale	a + c	b + d	a+b+c+d

Distribuzione della popolazione in
relazione al test

	M+	M-	
T+	VP	FP	TP
T-	FN	VN	TN
	TM+	TM-	N

Sensibilità

	M+	M-	
T+	VP	FP	TP
T-	FN	VN	TN
	TM+	TM-	N

capacità del test di individuare in una popolazione i soggetti malati

$$\frac{VP}{TM+} = \frac{VP}{VP + FN}$$

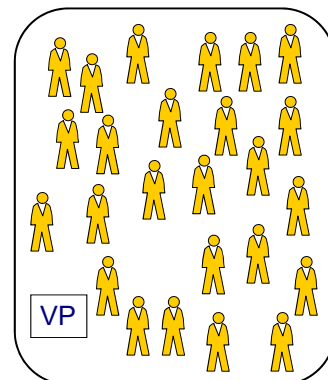
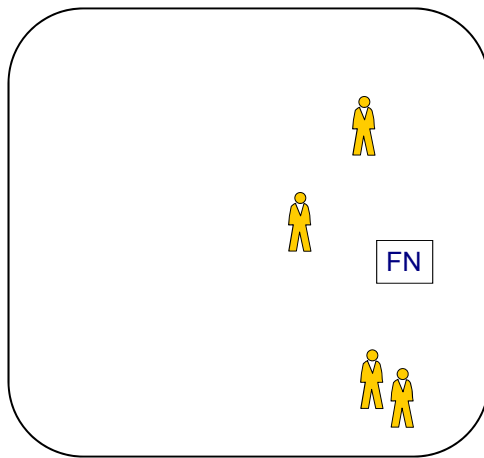
Sensibilità

 malati

negativi al test

25/29= 86,2%

positivi al test



Specificità

	M+	M-	
T+	VP	FP	TP
T-	FN	VN	TN
	TM+	TM-	N

capacità del test di individuare
come negativi i soggetti sani

$$\frac{VN}{TM-} = \frac{VN}{VN + FP}$$

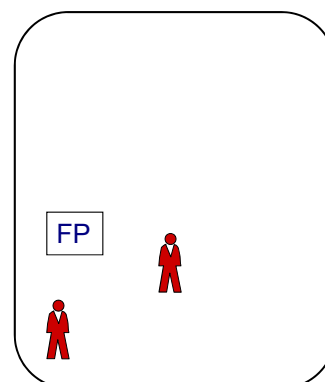
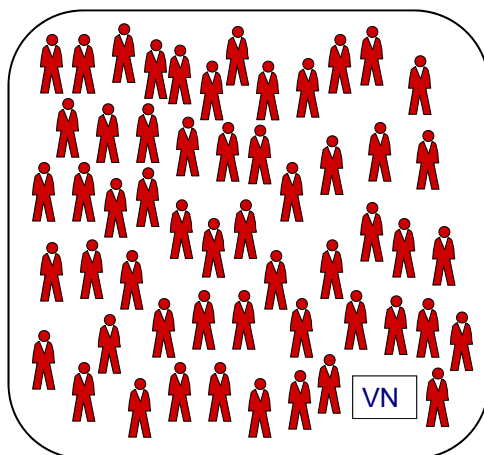
Specificità



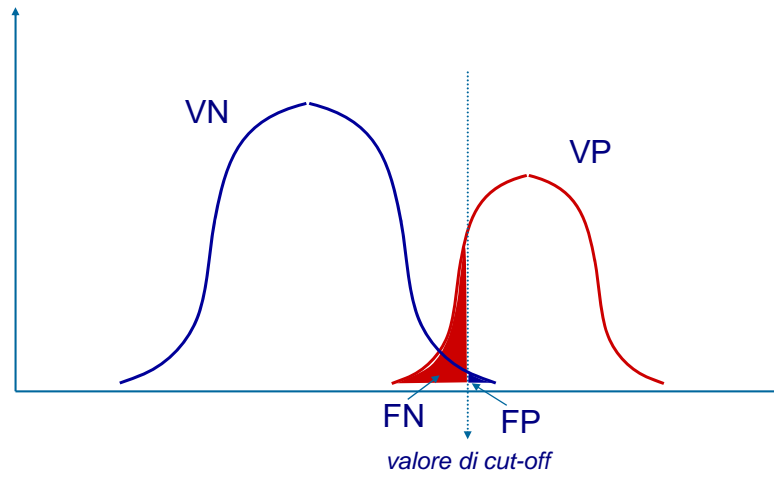
negativi al test

$$55/57 = 96,5\%$$

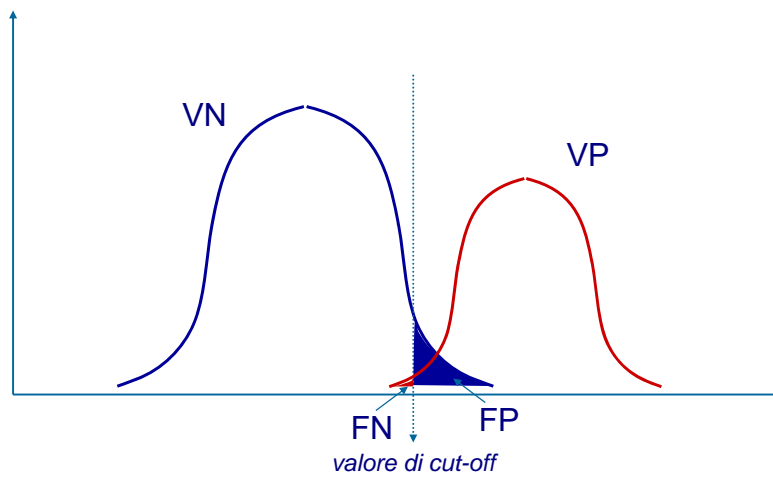
positivi al test



Aumentando la specificità...



Aumentando la sensibilità...



Valore predittivo positivo

	M+	M-	
T+	VP	FP	TP
T-	FN	VN	TN
	TM+	TM-	N

la probabilità che un soggetto
positivo al test sia effettivamente
malato

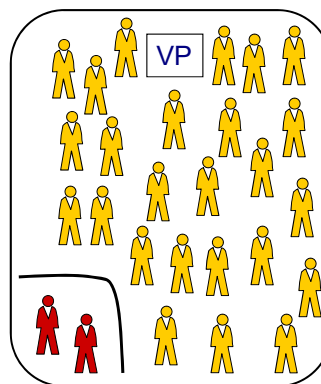
$$\frac{VP}{TP} = \frac{VP}{VP + FP}$$

Valore predittivo positivo



$$25/27 = 92,6\%$$

positivi al test



Valore predittivo negativo

	M+	M-	
T+	VP	FP	TP
T-	FN	VN	TN
	TM+	TM-	N

la probabilità che un soggetto negativo al test sia effettivamente sano

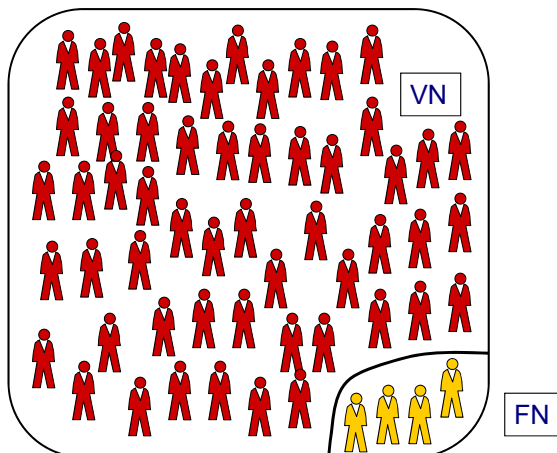
$$\frac{VN}{TN} = \frac{VN}{VN + FN}$$

Valore predittivo negativo



negativi al test

$$55/59 = 93,2\%$$



Formule: riassunto

- **Sensibilità = $a/a+c$**
- **Specificità = $d/b+d$**
- **Valore predittivo positivo = $a/a+b$**
- **Valore predittivo negativo = $d/c+d$**
- **Validità = $\frac{a+d}{a+b+c+d}$**

Un test ideale...

- Alta sensibilità = identifica una proporzione elevata di soggetti realmente malati
- Alta specificità = dà pochi risultati positivi fra i soggetti NON malati