

Test diagnostico

Definizione -1

Un **test diagnostico** è una qualunque procedura utile all'identificazione di uno stato di malattia.

Viene utilizzato:

- ① all'inizio del decorso clinico per la diagnosi;
- ② in qualsiasi momento del decorso clinico per conoscere lo stato di malattia.

Esempi : misura e valutazione di ...

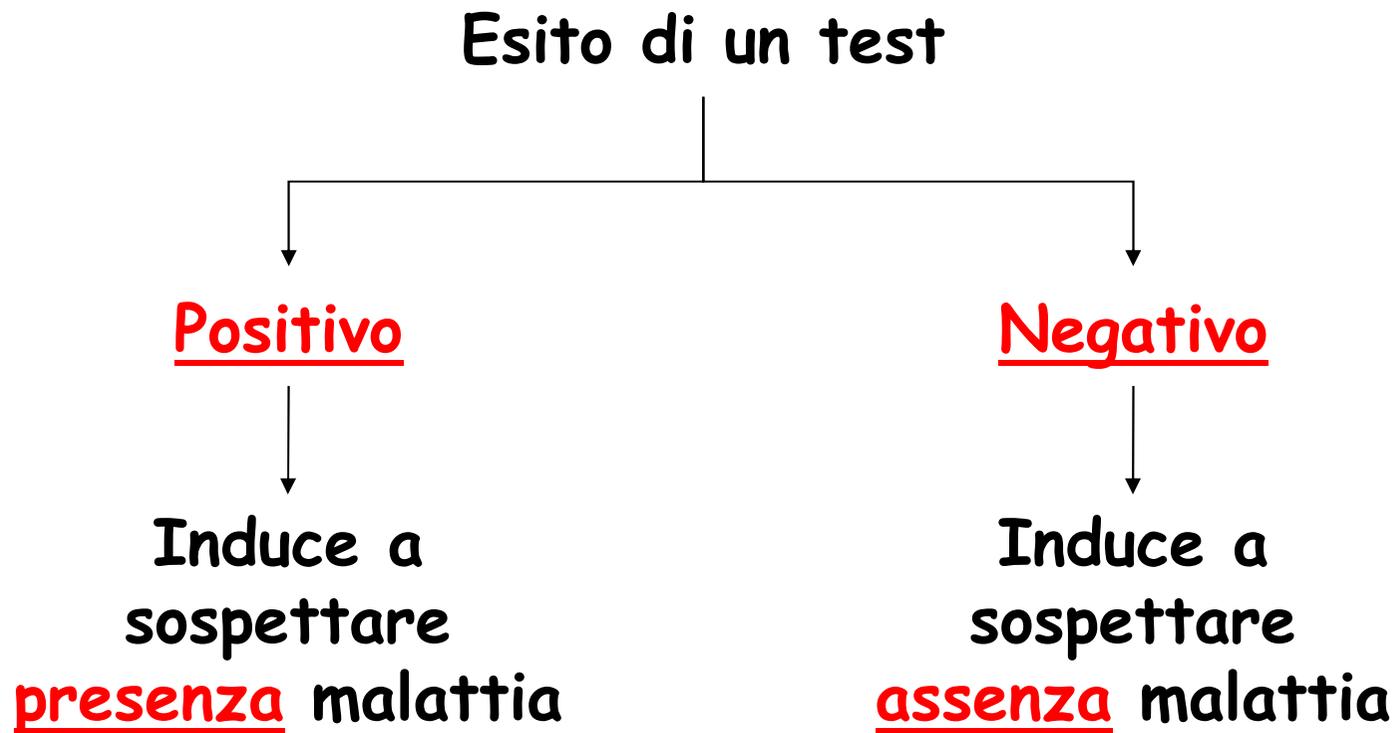
Glicemia	⇒ diabete
SGOT e SGPT	⇒ malattie epatiche
Proteinuria	⇒ malattie renali

Esempi:



Definizione -2

Un test diagnostico è uno strumento utile per l'identificazione di uno stato di malattia.



Un buon test diagnostico ...

- Tende a fornire esiti **POSITIVI** nei soggetti che presentano la malattia.
- Tende a fornire esiti **NEGATIVI** nei soggetti che non presentano la malattia.

Validità della procedura diagnostica

Per analizzare la validità di una procedura diagnostica è necessario un confronto indipendente.

Gold standard

Una procedura diagnostica di riferimento che classifica gli individui rispetto al loro **vero stato di malattia**: malato (M^+) o sano (M^-).

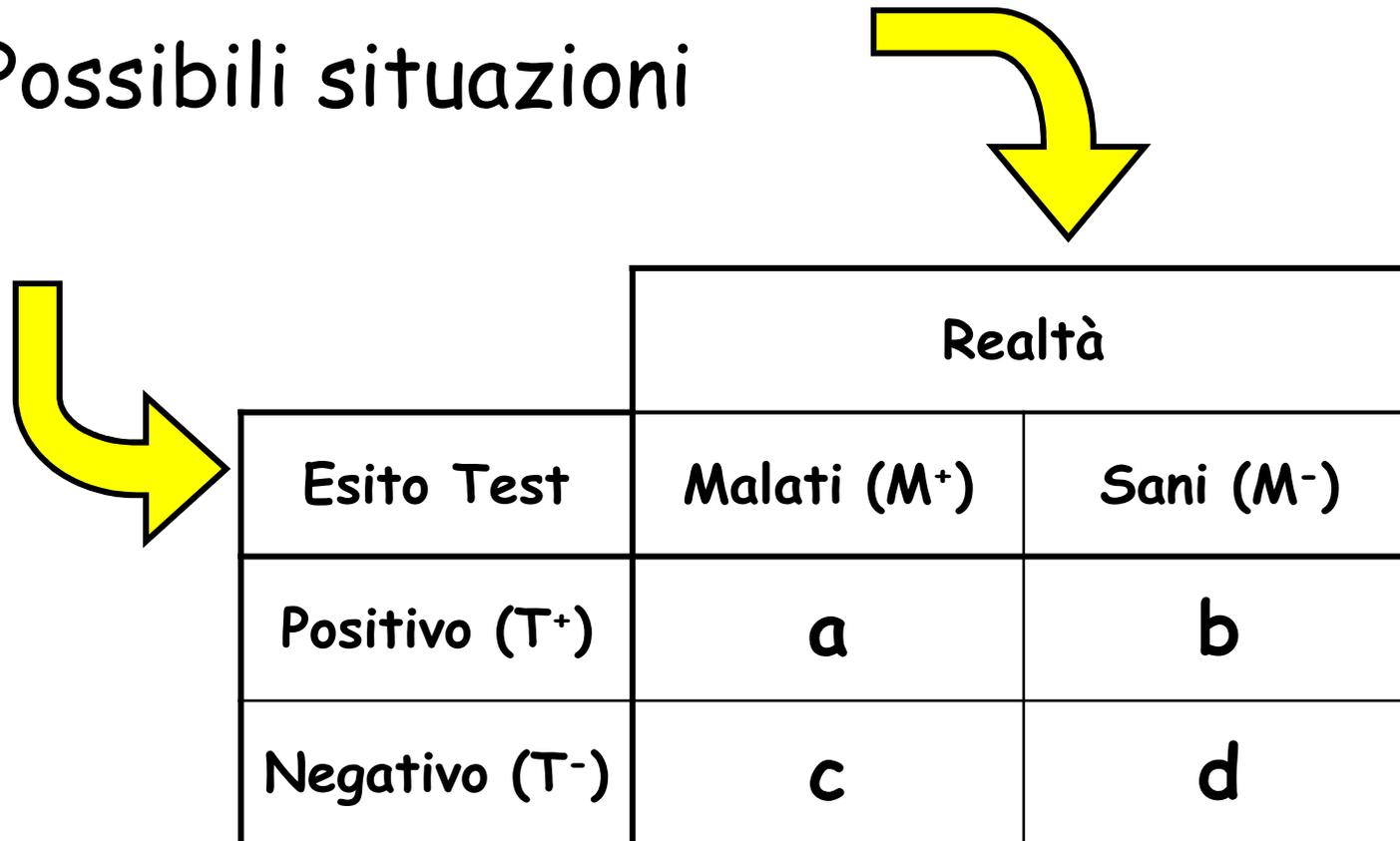
Esempi:

Tumori: esame istologico

Diabete: analisi del glucosio nel sangue

Valutazione della performance di un test: Sensibilità e Specificità

Possibili situazioni



	Realtà	
Esito Test	Malati (M^+)	Sani (M^-)
Positivo (T^+)	a	b
Negativo (T^-)	c	d

Considerando solo i soggetti malati (M^+)

Se il test fornisce		Si tratta di
Esito positivo (T^+)	➔	Veri Positivi (VP)
Esito negativo (T^-)	➔	Falsi Negativi (FN)

SENSIBILITÀ (S_n): probabilità che un test diagnostico dia esiti positivi (T^+) nei malati (M^+)

SENSIBILITÀ

Considerando solo i soggetti malati (M^+)

	Realtà	
Test	M^+	M^-
T^+	a	b
T^-	c	d



SENSIBILITÀ (S_n): la capacità di identificare correttamente i malati. In termini di probabilità, S_n è la probabilità che un malato risulti positivo al test (proporzione di malati che risultano positivi al test).

$$S_n: P(T^+ | M^+) = \frac{P(T^+ \cap M^+)}{P(M^+)} = \frac{a}{a + c}$$

Considerando solo i soggetti sani (M^-)

Se il test fornisce		Si tratta di
Esito positivo (T^+)	➔	Falsi Positivi (FP)
Esito negativo (T^-)	➔	Veri Negativi (VN)

SPECIFICITÀ (Sp): probabilità che un test diagnostico dia esiti negativi (T^-) nei sani (M^-)

SPECIFICITÀ

Considerando solo i soggetti malati (M^-)

	Realtà	
Test	M^+	M^-
T^+	a	b
T^-	c	d



SPECIFICITÀ (Sp): la capacità di identificare correttamente i sani. In termini di probabilità, la Sp è la probabilità che un sano risulti negativo al test (proporzione di sani che risultano negativi al test).

$$Sp: P(T^- | M^-) = \frac{P(T^- \cap M^-)}{P(M^-)} = \frac{d}{b + d}$$

Sensibilità e specificità (1)

Sensibilità e specificità sono caratteristiche **interne e proprie** di un test diagnostico, poiché ciascuna è riferita ad un insieme omogeneo (**malati o sani**) predefinito:

- sono caratteristiche misurabili sperimentalmente (come frequenza relativa di esiti positivi o negativi) su campioni di pazienti affetti dalla malattia o di soggetti sani;
- sono comprese tra 0 e 1: esse infatti esprimono valori di probabilità;
- generalmente, per un singolo test diagnostico non sono contemporaneamente uguali a 1: il che equivale a dire che i test diagnostici non forniscono certezze.

Sensibilità e specificità (2)

Un test diagnostico è migliore di un altro se ha sia la sensibilità sia la specificità maggiori dell'altro.

... ad un test molto **SENSIBILE**

Raramente sfuggono i
malati

... ad un test molto **SPECIFICO**

Raramente classifica
come malato un sano

SENSIBILITÀ e SPECIFICITÀ sono caratteristiche del TEST

È desiderabile avere un test con entrambe SENSIBILITÀ e SPECIFICITÀ alte, ma non sempre è praticabile ...

Es: prendiamo un test dove il risultato (T⁺ o T⁻) dipende da una definita soglia

Livello di glucosio nel sangue 2 ore dopo pasto
mg/100 ml

Sn
%

Sp
%

Il test mira ad identificare i soggetti diabetici

80

97.1

25.5

90

94.3

47.6

100

88.6

69.8

110

85.7

84.1

120

71.4

92.5

130

64.3

96.9

140

57.1

99.4

150

50.0

99.6

160

47.1

99.8

170

42.9

100.0

180

38.6

100.0

Calcolo di Sensibilità e Specificità ... un esempio

Si considerino i risultati ottenuti con tre test per la diagnosi della malattia M , uno già in uso (1), e gli altri due (2a e 2b) proposti come alternativa al primo:

Test 1	255 positivi su 300 malati
	320 negativi su 400 sani
Test 2a	180 positivi su 200 malati
	270 negativi su 300 sani
Test 2b	190 positivi su 200 malati
	210 negativi su 300 sani

Per confrontare i 3 test, calcoliamo sensibilità e specificità

(continua) ... un esempio

Test 1	255 positivi	su 300 malati
	320 negativi	su 400 sani
Test 2a	180 positivi	su 200 malati
	270 negativi	su 300 sani
Test 2b	190 positivi	su 200 malati
	210 negativi	su 300 sani

	Sensibilità	Specificità
Test 1	$255/300 = \mathbf{0.85}$	$320/400 = \mathbf{0.80}$
Test 2a	$180/200 = \mathbf{0.90}$	$270/300 = \mathbf{0.90}$
Test 2b	$190/200 = \mathbf{0.95}$	$210/300 = \mathbf{0.70}$

I risultati sperimentali suggeriscono:

- ✓ Il test **2a** ha sensibilità e specificità maggiori del test **1**: esso è migliore del test **1**.
- ✓ Il test **2b** ha sensibilità maggiore del test **1** (+10%), ma specificità minore (-10%): il test **2b** è migliore o peggiore di quello già in uso?

Esiti del test

Gli individui sottoposti ad un test diagnostico, possono essere classificati come veri negativi, falsi positivi, falsi negativi e veri positivi in funzione dell'esito del test e della presenza della malattia.

	M ⁺	M ⁻	Totale
T ⁺	VP (a)	FP (b)	Positivi (a+b)
T ⁻	FN (c)	VN (d)	Negativi (c+d)
Totale	Malati (a+c)	Sani (b+d)	Sani + Malati

- il rapporto **VN/sani** è tanto più prossimo a 1 quanto più elevata è la **specificità**;
- il rapporto **VP/malati** è tanto più prossimo a 1 quanto più elevata è la **sensibilità**;
- il rapporto **malati/(sani+malati)** è detto **prevalenza** della malattia.

Valore predittivo di un test

A fronte di un esito positivo al test, il soggetto è un vero positivo o un falso positivo?

	M⁺	M⁻	Totale
T⁺	VP (a)	FP (b)	Positivi (a+b)
T⁻	FN (c)	VN (d)	Negativi (c+d)
Totale	Malati (a+c)	Sani (b+d)	Sani + Malati

- il rapporto **VP/positivi** è detto **valore predittivo dell'esito positivo**, ed aumenta all'aumentare della prevalenza della malattia;
- il rapporto **VN/negativi** è detto **valore predittivo dell'esito negativo**, ed aumenta al diminuire della prevalenza della malattia.

Valore predittivo dell'esito positivo

	<u>M⁺</u>	<u>M⁻</u>	<u>Totale</u>
T ⁺	VP (a)	FP (b)	Positivi (a+b)
T ⁻	FN (c)	VN (d)	Negativi (c+d)
<u>Totale</u>	Malati (a+c)	Sani (b+d)	Sani + Malati

Valore predittivo dell'esito positivo (VPP): la probabilità che un soggetto positivo al test sia malato.

Il valore predittivo positivo dipende dalla sensibilità e dalla specificità del test.

$$\text{VPP} : P(M^+ | T^+) = \frac{P(M^+ \cap T^+)}{P(T^+)} = \frac{a}{a+b}$$

Valore predittivo dell'esito negativo

	<u>M⁺</u>	<u>M⁻</u>	<u>Totale</u>
T ⁺	VP (a)	FP (b)	Positivi (a+b)
T ⁻	FN (c)	VN (d)	Negativi (c+d)
<u>Totale</u>	Malati (a+c)	Sani (b+d)	Sani + Malati

Valore predittivo dell'esito negativo (VPN): la probabilità che un soggetto negativo al test sia sano.

Il valore predittivo negativo dipende anch'esso dalla sensibilità e dalla specificità del test.

$$\text{VPN} : P(M^- | T^-) = \frac{P(M^- \cap T^-)}{P(T^-)} = \frac{d}{c+d}$$

Calcolo del valore predittivo di un test ... un esempio

<u>TEST 1</u>	<u>M⁺</u>	<u>M⁻</u>	<u>Totale</u>
T ⁺	255	80	
T ⁻	45	320	
Totale	300	400	700

Sn =
Sp =
VPP =
VPN =

<u>TEST 2a</u>	<u>M⁺</u>	<u>M⁻</u>	<u>Totale</u>
T ⁺	180		
T ⁻		270	
Totale	200	300	

Sn =
Sp =
VPP =
VPN =

<u>TEST 2b</u>	<u>M⁺</u>	<u>M⁻</u>	<u>Totale</u>
T ⁺	190		
T ⁻		210	
Totale	200	300	

Sn =
Sp =
VPP =
VPN =

Calcolo del valore predittivo di un test ... un esempio

<u>TEST 1</u>	<u>M⁺</u>	<u>M⁻</u>	<u>Totale</u>
T ⁺	255	80	
T ⁻	45	320	
Totale	300	400	700

$$Sn = 0.85$$

$$Sp = 0.80$$

$$VPP = 0.76$$

$$VPN = 0.88$$

<u>TEST 2a</u>	<u>M⁺</u>	<u>M⁻</u>	<u>Totale</u>
T ⁺	180		
T ⁻		270	
Totale	200	300	

$$Sn = 0.90$$

$$Sp = 0.90$$

$$VPP = 0.85$$

$$VPN = 0.93$$

<u>TEST 2b</u>	<u>M⁺</u>	<u>M⁻</u>	<u>Totale</u>
T ⁺	190		
T ⁻		210	
Totale	200	300	

$$Sn = 0.95$$

$$Sp = 0.70$$

$$VPP = 0.68$$

$$VPN = 0.95$$

Il punto di vista del medico

Quando il medico esamina l'esito di un test diagnostico ignora se il paziente sia **sano** o **malato**, ma vorrebbe che:

- un esito **positivo** significasse **malato**;
- un esito **negativo** significasse **sano**.

NON SEMPRE CIÒ È VERO

Si considerino due differenti situazioni:

1) prevalenza di malattia bassa

Medico generico ➡ primo tentativo di diagnosi

2) prevalenza di malattia alta:

Medico specialista ➡ ultima conferma di un forte sospetto

Prevalenza = 0.10

<u>Test 2b</u>	<u>M⁺</u>	<u>M⁻</u>	<u>Totale</u>
T ⁺	95	270	365
T ⁻	5	630	635
Totale	100	900	1000

$$Sn=0.95; Sp=0.70$$

$$VPP = p(M^+ | T^+) = 95/365 = 0.260$$

$$VPN = p(M^- | T^-) = 630/635 = \underline{\underline{0.992}}$$

<u>Test 1</u>	<u>M⁺</u>	<u>M⁻</u>	<u>Totale</u>
T ⁺	85	180	265
T ⁻	15	720	735
Totale	100	900	1000

$$Sn=0.85; Sp=0.80$$

$$VPP = p(M^+ | T^+) = 85/265 = 0.321$$

$$VPN = p(M^- | T^-) = 720/735 = \underline{\underline{0.979}}$$

- Se il fine è individuare il maggior numero di malati: il test migliore ha la **sensibilità maggiore**. Scegliendo il test 2b rispetto al test 1, comporta:
- un **miglior valore predittivo dell'esito negativo** (un esito negativo indica quasi certamente un soggetto sano)
 - un **basso valore predittivo dell'esito positivo** (in molti casi, ad un esito positivo può corrispondere un soggetto sano).

1° tentativo di diagnosi

Prevalenza Bassa - Medico Generico

Adotto un test

Più
sensibile

Per non mancare di individuare chi ha la
malattia ... a costo di avere dei falsi
positivi

Miglior valore
predittivo di
esito negativo

PIÙ VEROSIMILMENTE chi ha esito
negativo al test NON HA LA MALATTIA

Esempio: test della tubercolina

è usualmente positivo in chi ha la tubercolosi

non voglio correre il rischio di mancare di individuare chi ha la
malattia.

Chi ha esito negativo al test non ha la tubercolosi!

Prevalenza = 0.80

<u>Test 2b</u>	<u>M⁺</u>	<u>M⁻</u>	<u>Totale</u>
T ⁺	760	60	820
T ⁻	40	140	180
Totale	800	200	1000

$$Sn=0.95; Sp=0.70$$

$$VPP = p(M^+ | T^+) = 760/820 = \underline{0.927}$$

$$VPN = p(M^- | T^-) = 140/180 = 0.778$$

<u>Test 1</u>	<u>M⁺</u>	<u>M⁻</u>	<u>Totale</u>
T ⁺	680	40	720
T ⁻	120	160	280
Totale	800	200	1000

$$Sn=0.85; Sp=0.80$$

$$VPP = p(M^+ | T^+) = 680/720 = \underline{0.944}$$

$$VPN = p(M^- | T^-) = 160/280 = 0.571$$

- Se il fine è individuare i sicuramente malati: il test migliore ha la specificità maggiore. Scegliendo il test 1 rispetto al test 2b, comporta:
- un miglior valore predittivo dell'esito positivo (un esito positivo indica quasi certamente un soggetto malato)
 - un minor valore predittivo dell'esito negativo (in molti casi, ad un esito negativo può corrispondere un soggetto malato).

Conferma di un forte sospetto

Prevalenza Alta - Medico Specialistico

Adotto un test

Più
specifico

Per confermare una diagnosi già suggerita
da altri dati

Miglior valore
predittivo di
esito positivo

Voglio individuare IL PIÙ SICURAMENTE
POSSIBILE I SOGGETTI MALATI
limitando il più possibile i falsi positivi

Un miglior valore predittivo ad esito positivo:

- esito positivo corrisponde quasi sicuramente ad un soggetto malato
- ma un esito negativo può corrispondere facilmente ad un soggetto malato

Un test altamente specifico è raramente positivo in assenza di malattia

Effetto della prevalenza sul valore predittivo...un esempio

Il **valore predittivo positivo** diminuisce al diminuire della prevalenza di malattia.

Il **valore predittivo negativo** aumenta al diminuire della prevalenza di malattia.

Nel valutare tali indici è dunque necessario conoscere a quale popolazione ci si riferisce e sapere quale è la prevalenza della malattia in tale popolazione.

n=100; Prevalenza=40%

Sn = 90%; Sp = 80%

malati				sani					
TP	TP	TP	TP	FP	FP	FP	FP	FP	FP
TP	TP	TP	TP	FP	FP	FP	FP	FP	FP
TP	TP	TP	TP	TN	TN	TN	TN	TN	TN
TP	TP	TP	TP	TN	TN	TN	TN	TN	TN
TP	TP	TP	TP	TN	TN	TN	TN	TN	TN
TP	TP	TP	TP	TN	TN	TN	TN	TN	TN
TP	TP	TP	TP	TN	TN	TN	TN	TN	TN
TP	TP	TP	TP	TN	TN	TN	TN	TN	TN
TP	TP	TP	TP	TN	TN	TN	TN	TN	TN
FN	FN	FN	FN	TN	TN	TN	TN	TN	TN

VPP=36/48=75%

VPN=48/52=92.3%

n=100; Prevalenza=10%

Sn = 90%; Sp = 80%

malati

sani

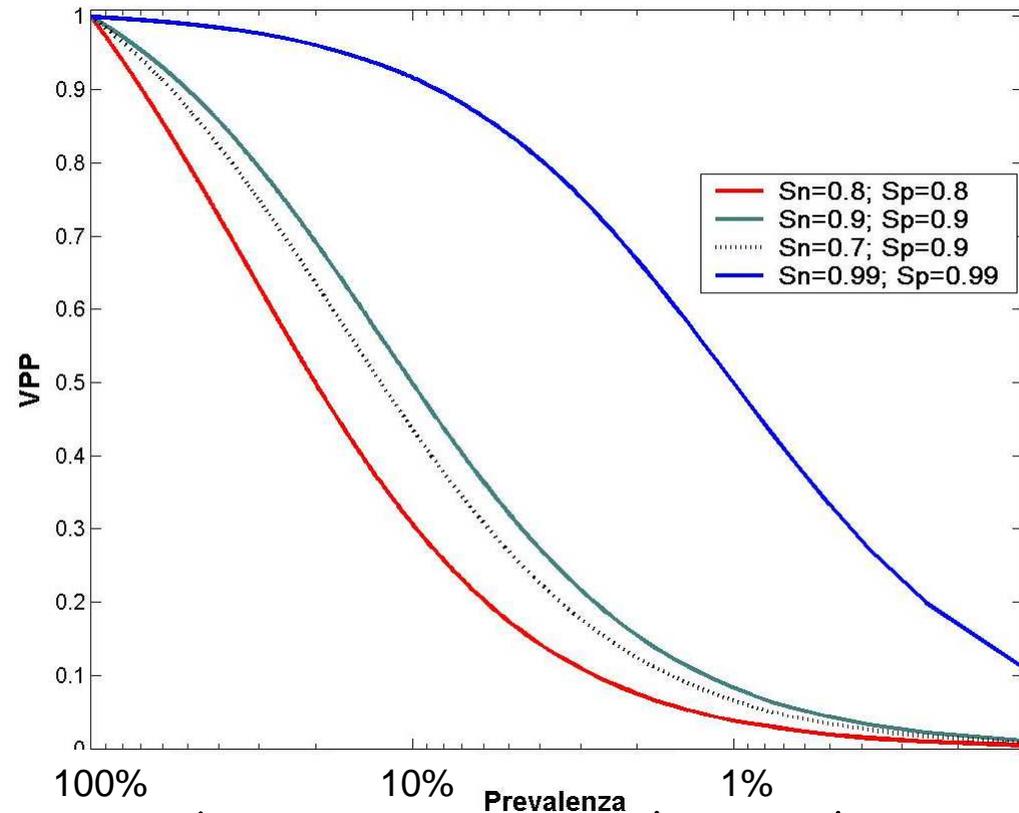
TP	FP								
TP	FP								
TP	TN								
TP	TN								
TP	TN								
TP	TN								
TP	TN								
TP	TN								
TP	TN								
FN	TN								

VPP=9/27=33%

VPN=72/73=98.6%

Effetto della prevalenza sul valore predittivo

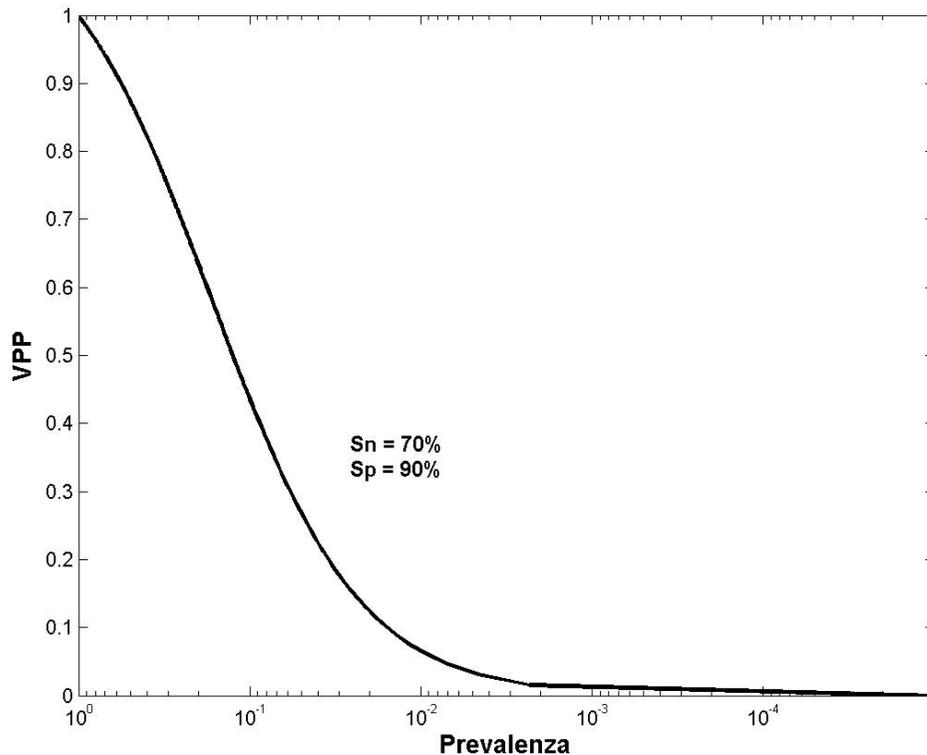
Quando la prevalenza della malattia nella popolazione è elevata, la performance di tutti i test è buona.



Tuttavia, per valori di prevalenza molto bassi il valore predittivo di tutti i test si avvicina a zero; in queste condizioni, qualsiasi test diventa virtualmente inutile a scopo diagnostico. L'influenza della prevalenza sul valore predittivo è proporzionale al decrescere della sensibilità e specificità del test.

Effetto della prevalenza sul valore predittivo ... un esempio

Acido fosfatase prostatico ($S_n = 70\%$; $S_p = 90\%$)



	Prevalenza	VPP
Pop. Generale	35/100000	0.4%
Uomini, età ≥ 75	500/100000	5.6%
Nodulo prostatico sospetto	50000/100000	93.0%

Valore predittivo in funzione di Sensibilità, Specificità e Prevalenza (Teorema di Bayes)

Valore predittivo di un esito positivo al test:

$$P(M^+ | T^+) = \frac{P(M^+ \cap T^+)}{P(T^+)} = \frac{P(M^+ \cap T^+)}{P(M^+ \cap T^+) \cup P(M^- \cap T^+)} = \frac{P(T^+ | M^+)P(M^+)}{P(T^+ | M^+)P(M^+) + P(T^+ | M^-)P(M^-)}$$

$$VPP = P(M^+ | T^+) = \frac{Sn \cdot Prev}{Sn \cdot Prev + (1 - Sp) \cdot (1 - Prev)}$$

Valore predittivo di un esito negativo al test:

$$P(M^- | T^-) = \frac{P(M^- \cap T^-)}{P(T^-)} = \frac{P(M^- \cap T^-)}{P(M^- \cap T^-) \cup P(M^+ \cap T^-)} = \frac{P(T^- | M^-)P(M^-)}{P(T^- | M^-)P(M^-) + P(T^- | M^+)P(M^+)}$$

$$VPN = P(M^- | T^-) = \frac{Sp \cdot (1 - Prev)}{Sp \cdot (1 - Prev) + (1 - Sn) \cdot Prev}$$

Esercizio 1

Dati relativi all'uso della ventricolografia radionucleica nell'identificazione della patologia coronarica:

	M^+	M^-	
T^+	302	80	382
T^-	179	372	551
	481	452	933

- a) qual è la sensibilità del test?
- b) in una popolazione con prevalenza 10% di patologie coronariche,
1. qual è la probabilità che un individuo sia malato in presenza di un test positivo?
 2. qual è il valore predittivo di un esito negativo

Risposte

a) $Se = 302 / 481 = 62.8\%$

b) $VPP = \frac{\frac{302}{481} \times 0.1}{\frac{302}{481} \times 0.1 + \left(1 - \frac{372}{452}\right) \times (1 - 0.1)} = 28.3\%$

c) $VPN = \frac{\frac{372}{452} \times (1 - 0.1)}{\frac{372}{452} \times (1 - 0.1) + \left(1 - \frac{302}{481}\right) \times 0.1} = 95.2\%$

Risposte - in alternativa per il punto b) ricostruisco la tabella

	M+	M-	
T+	58	151	209
T-	35	689	724
	93	840	933

a) $VPP = 58/209 = 28\%$

b) $VPN = 689/724 = 95.2\%$

Un altro esempio..

Anemia da deficienza di ferro			
Ferritina	Presente	Assente	Total
Positivo (< 65 mmol/L)	731	270	1001
Negativo (≥ 65 mmol/L)	78	1500	1578
Totale	809	1770	2579

- Veri positivi = 731
- Falsi positivi = 270
- Prevalenza = $809/2579 = 0.31$ (31%)
- Sensibilità = $731/809 = 90.4\%$
- Specificità = $1500/1770 = 84.7\%$
- VPP = $731/1001 = 73.0\%$
- VPN = $1500/1578 = 95.1\%$

Test diagnostico su scala continua

Ferritina	Anemia da deficienza di ferro		Total
	Presente	Assente	
Positivo (< 65 mmol/L)	731	270	1001
Negativo (≥ 65 mmol/L)	78	1500	1578
Totale	809	1770	2579

Finora abbiamo parlato di test il cui esito è in forma dicotomica: positivo o negativo.

In questo esempio il test per la diagnosi di anemia è misurato su scala continua ed è stato reso dicotomico sulla base del valore soglia di 65 mmol/L.

Perché è stato scelto proprio questo cut-off?

Test diagnostico su scala continua

Come cambiano le proprietà del test diagnostico se si scelgono cut-off diversi?

Cominciamo con il considerare un cut-off di 50 mmol/L:

Ferritina	Anemia da deficienza di ferro		Total
	Presente	Assente	
Positivo (<50 mmol/L)	631	170	801
Negativo (≥ 50 mmol/L)	178	1600	1778
Totale	809	1770	2579

- Prevalenza = $809/2579 = 0.31$ (31%)
- Sensibilità = $631/809 = 78.0\%$
- Specificità = $1600/1770 = 90.4\%$

Test diagnostico su scala continua

Passiamo ora a 70 mmol/L:

Ferritina	Anemia da deficienza di ferro		Total
	Presente	Assente	
Positivo (<70 mmol/L)	781	320	1101
Negativo (≥ 70 mmol/L)	28	1450	1478
Totale	809	1770	2579

- Prevalenza = $809/2579 = 0.31$ (31%)
- Sensibilità = $781/809 = 96.5\%$
- Specificità = $1450/1770 = 81.9\%$

Test diagnostico su scala continua

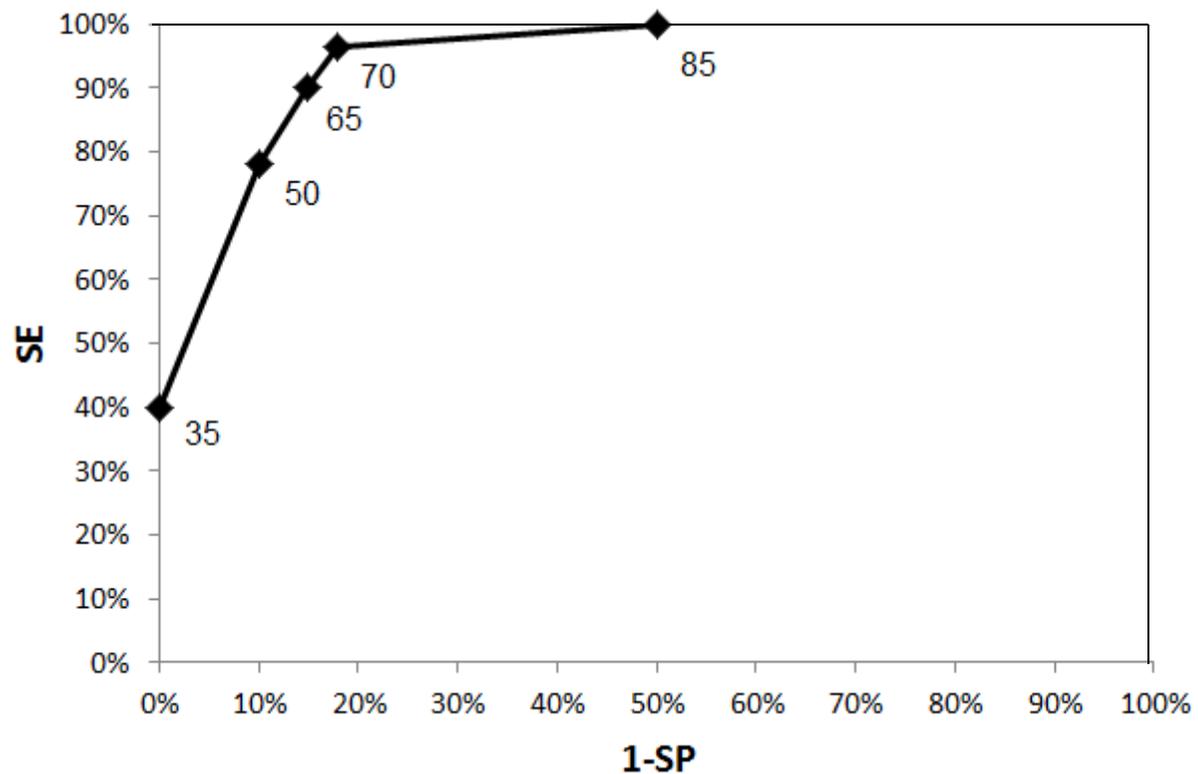
Sulla base dei risultati ottenuti, quale valore soglia utilizzerò per dicotomizzare?

Cut-off (mmol/L)	Sensibilità (%)	Specificità (%)
50	78.0	90.4
65	90.4	84.7
70	96.5	81.9

Sensibilità e Specificità sono caratteristiche intrinseche al test, con la proprietà che, al variare del cut-off, l'aumento dell'una comporta la diminuzione dell'altra.

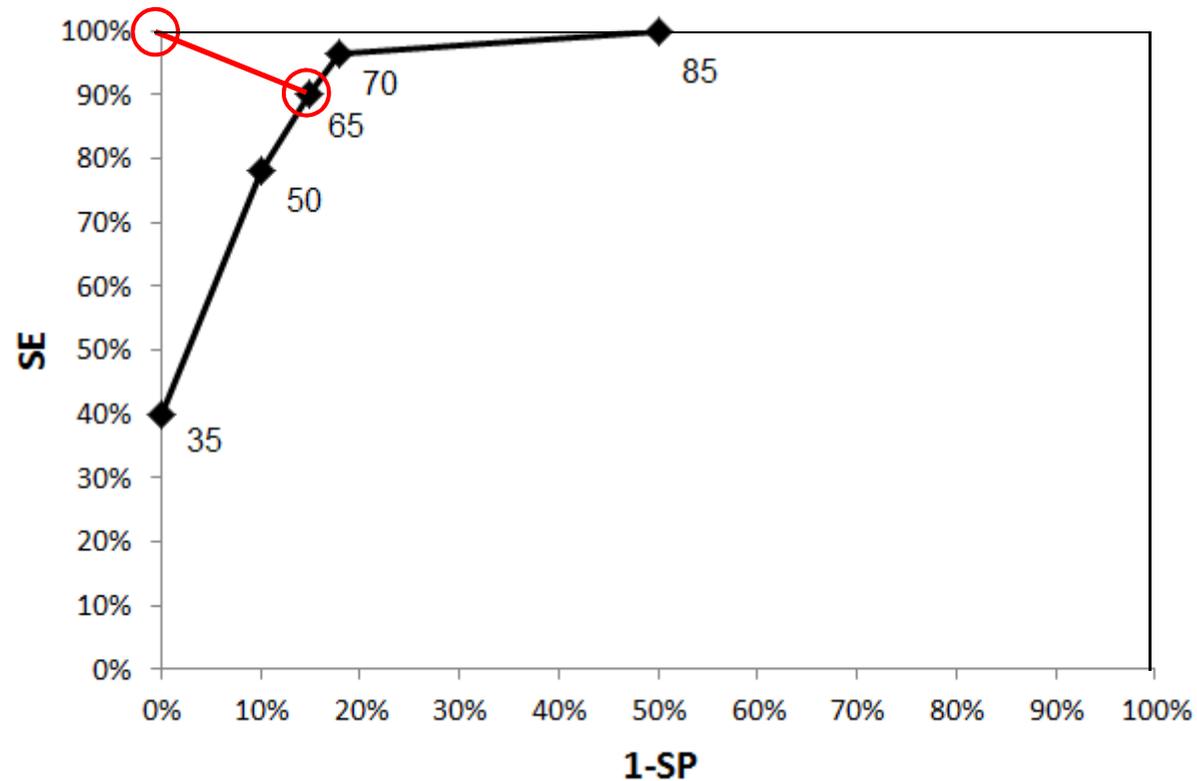
Curva ROC - (Receiver Operating Characteristic)

La curva ROC rappresenta graficamente i valori di sensibilità (SE) ed il complemento a 1 della specificità (1-SP) calcolati in corrispondenza di diversi valori soglia.



Scelta valore soglia ottimale

Il «migliore» valore soglia è quello corrispondente al punto che più si avvicina all'angolo in alto a sinistra del grafico che identifica il test perfetto, ovvero quello che ha $SE=100$ e $SP=100$ ($1-SP=0$).

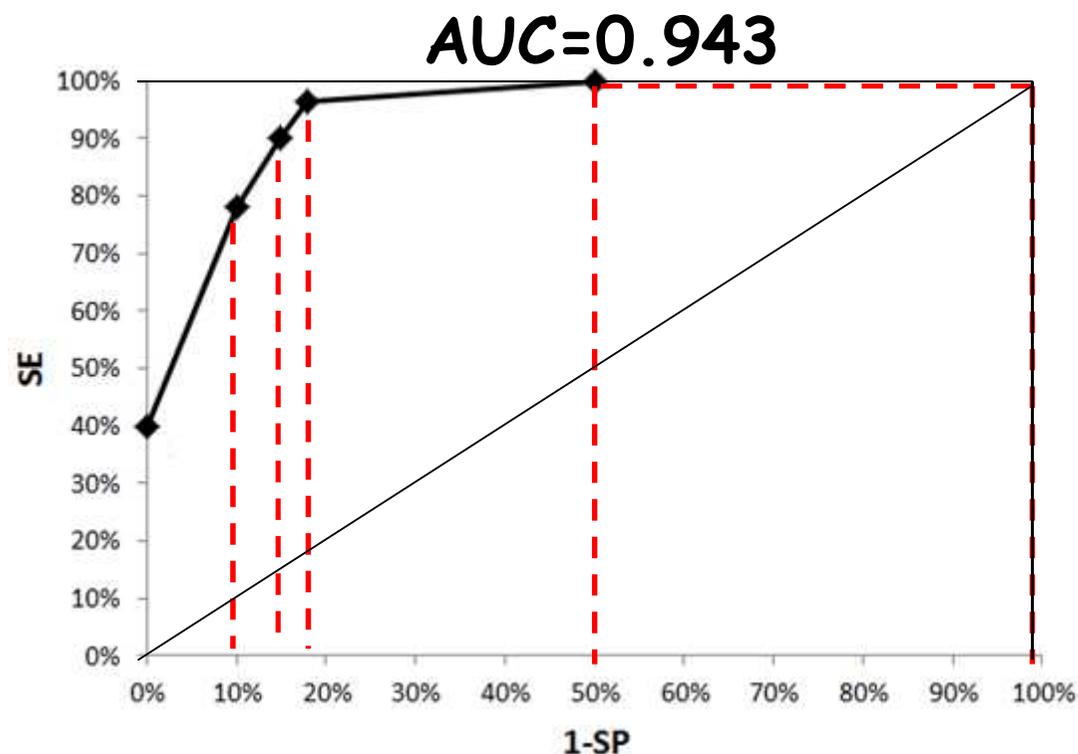


N.B. esistono altri criteri per la scelta del valore soglia ottimale.

Curva ROC: AUC

Per valutare l'abilità diagnostica del test nel complesso è possibile utilizzare l'indice AUC (Area Under the Curve). Il suo valore è pari all'area sottesa alla curva ROC.

Quanto più l'AUC si avvicina a 1 (area massima), tanto più il test classifica correttamente sani e malati. Il valore minimo è invece pari a 0.5.

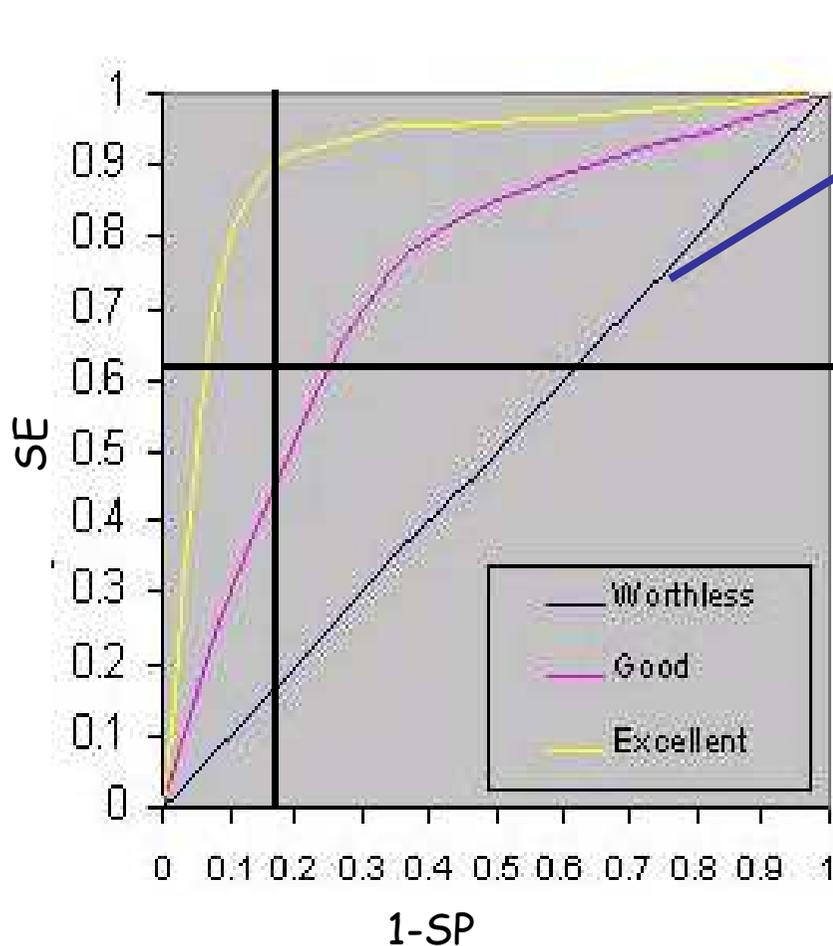


Classifica di un test in base alla AUC

Valore AUC	Categoria
0.9 – 1.0	Eccellente
0.8 – 0.9	Molto buono
0.7 – 0.8	Buono
0.6 – 0.7	Mediocre
0.6 – 0.5	Scarso

Non è una regola precisa ma giusto un'indicazione generale!

Curva ROC: confronto fra test diagnostici



Test inutile
 $SE=1-SP$

Perchè il test in **giallo** (eccellente) è superiore a quello in **viola** (buono)?

- A parità di $1-SP=P(T+|M-)$:

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

(ci sono più veri positivi)

- A parità di $SE=P(T+|M+)$: less false positives

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

(ci sono meno falsi positivi)

Esercizio 2

Si considerino 100000 individui asintomatici, di cui 10000 affetti da malattia (M+).

Per diagnosticare la malattia utilizziamo un test che ha $Se=Sp=90\%$

1. Calcolare il numero di **veri positivi** e **falsi positivi** e il **valore predittivo** che ci si aspetta.
2. Qual è la **prevalenza** della malattia?
3. Qual è la **prevalenza** di malattia **misurata** dal test.

Risposte

	M+	M-	
T+	a	b	a+b
T-	c	d	c+d
	a+c	b+d	n

- 1) I veri positivi sono 9000, i falsi positivi sono 9000 e il VPP=0.5
- 2) La prevalenza di malattia è 0.10
- 3) La prevalenza di malattia misurata dal test è 0.18

	M+	M-	
T+	9000	9000	18000
T-	1000	81000	82000
	10000	90000	100000