

LEZIONI DI STATISTICA MEDICA

Prof. SIMONE ACCORDINI

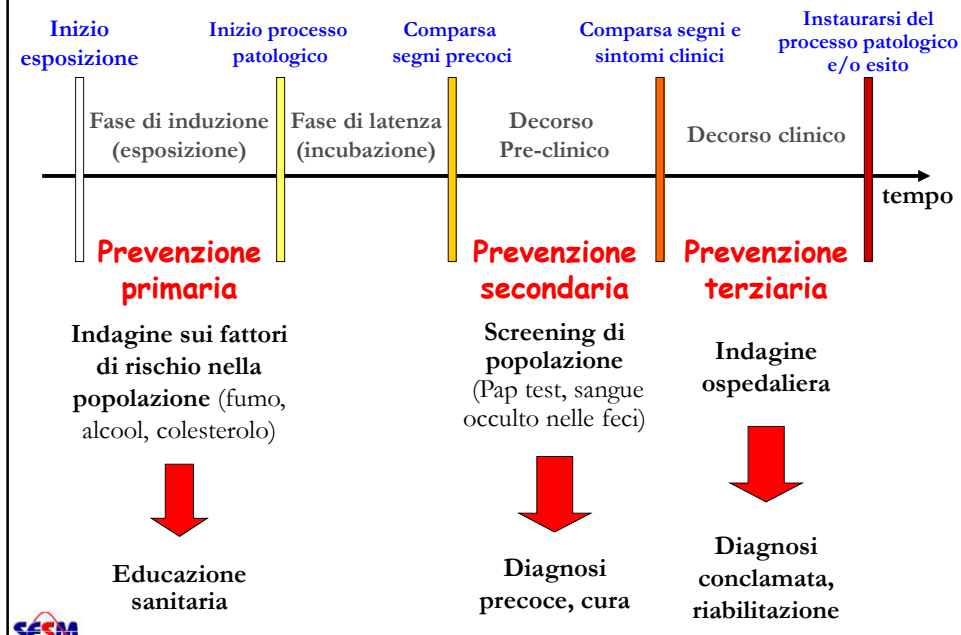
Lezione n.10

- Test di screening



Sezione di Epidemiologia & Statistica Medica
Università degli Studi di Verona

Storia naturale della malattia (Rothman, 1981)



PREVENZIONE SECONDARIA

La malattia si è instaurata, ma non è ancora evidente dal punto di vista clinico:

Individuazione precoce dei casi tramite uno **screening**

- *Pap test* per il tumore dell'utero
- *Mammografia* per il tumore del seno
- *Sangue occulto nelle feci* per il tumore del colon



Screening

Test diagnostico poco costoso e poco invasivo somministrato:

- ✚ per identificare gli individui ammalati prima che la malattia si riveli dal punto di vista clinico
- ✚ a larghi settori della popolazione a rischio per una determinata patologia

➡ **Lo scopo dello screening è diagnosticare precocemente la malattia, quando è ancora curabile.**



Obiettivo del test:

Classificazione dei soggetti in



POSITIVI

(alta probabilità di essere malati)

NEGATIVI

(alta probabilità di essere sani)



QUANDO EFFETTUARE UNO SCREENING

- × **Periodo di latenza** della malattia sufficientemente **lungo** (devono essere possibili diagnosi e trattamento precoci)
- × Intervento tempestivo ⇒ **prognosi migliore** in termini di morbidità, mortalità e/o qualità della vita (**il trattamento deve avere un'efficacia superiore se effettuato prima della fase clinica**)
- × La malattia è un **serio problema di salute** in termini di morbidità e/o mortalità o è **diffusa** nella popolazione (alta prevalenza)



- Biopsie
- Esami endoscopici
- Esami radiologici con mezzi di contrasto
- ...

test di **grande validità**, ma **pericolosi, costosi, invasivi** (utili come gold standard)

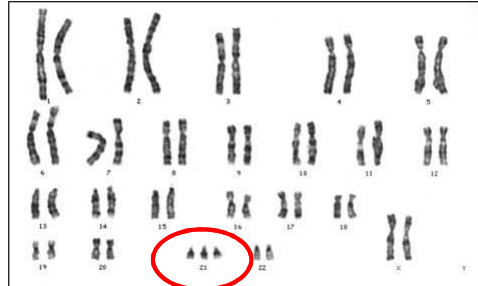
DIAGNOSI

- Segni e sintomi clinici
- Test di laboratorio (sangue, urine)
- Esame clinico
- ...

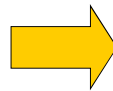
test **economici, semplici, innocui** per il paziente ma **imprecisi** (per interpretarli è necessario conoscerne la validità)



diagnosi della SINDROME di DOWN



1) *amniocentesi*
ed *esame dei cromosomi fetali*



Rischio di aborto elevato

2) misura della concentrazione della **Gonadotropina Corionica Umana (HCG)** nel sangue materno



NB: Non esiste una concentrazione di HCG al di sopra della quale tutti i nuovi nati sono affetti da mongolismo!

cut-off \Rightarrow 20 UI/ml

bambino affetto da sindrome di Down

HCG $>$ 20 UI/ml

nel
64,7%
dei casi

bambino non affetto da sindrome di Down

HCG \leq 20 UI/ml

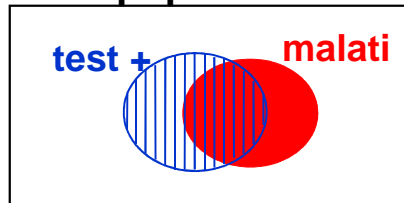
nel
98,6%
dei casi



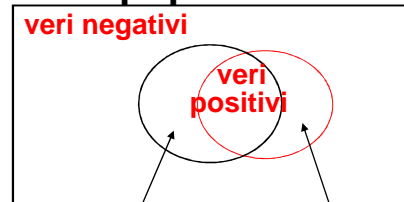
Validità di un test di screening



popolazione



popolazione



falsi positivi

falsi negativi



Validità di un test di screening

		Gold Standard	
		malati	sani
Test +		a	b
Test -		c	d



Situazione ideale in un test di screening

		malati	sani
Test+		a	-----
Test -		-----	d

Nella cruda realtà

		malati	sani
Test+		Veri positivi	Falsi positivi
Test -		Falsi negativi	Veri negativi




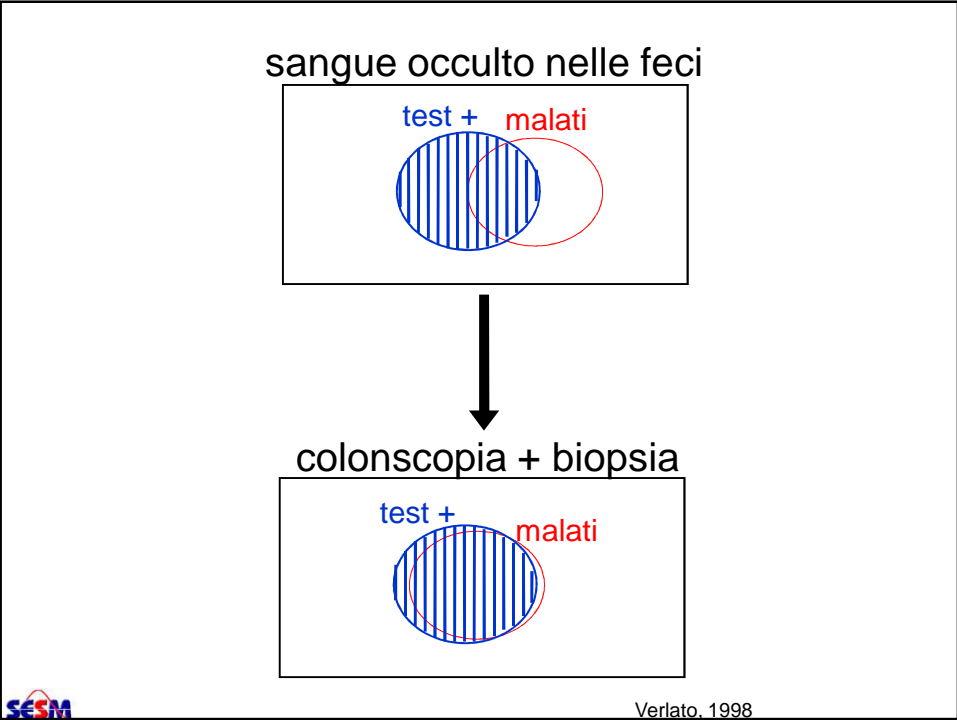
	malati	sani
Test+	Veri positivi	Falsi positivi
Test -	Falsi negativi	Veri negativi

VERI POSITIVI **soggetti malati, correttamente classificati come malati**

VERI NEGATIVI **soggetti NON malati, correttamente classificati come NON malati**

FALSI POSITIVI **soggetti NON malati, erroneamente classificati come malati**

FALSI NEGATIVI **soggetti malati, erroneamente classificati come NON malati**

Sensibilità: probabilità che un test sia positivo nei malati

$$Se = P(T+ | M+) = P(T+ \cap M+) / P(M+) = (a / n) / [(a+c) / n]$$

	malati		Se = a/(a+c)
Test +	a		
Test -	c		
	a+c		

capacità del test di screening di **identificare correttamente** (= classificare positivamente) **i soggetti malati**



Specificità: probabilità che un test sia negativo nei sani

$$Sp = P(T- | M-) = P(T- \cap M-) / P(M-) = (d / n) / [(b+d) / n]$$

		sani	Sp = d/(b+d)
Test +		b	
Test -		d	
		b+d	

capacità del test di screening di **identificare correttamente** (= classificare negativamente) **i soggetti sani**



Esercizio:

Si consideri una popolazione costituita da **100000** individui asintomatici, di cui **10000** affetti da una certa malattia (M+): 9000 soggetti malati sono risultati positivi al test, mentre 81000 sani sono risultati negativi.



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



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

A. Calcolare la sensibilità e specificità del test di screening.

$$Se = 9000/10000 = 0.90$$

$$Sp = 81000/90000 = 0.90$$



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

B. Qual è la prevalenza della malattia?

$$P(M+) = 10000/100000 = 0.10$$



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

C. Qual è la prevalenza della malattia misurata da questo test di screening?

$$\begin{aligned} \text{Prevalenza di malattia misurata} &= P(T+) = \text{positivi al test} / n \\ &= 18000 / 100000 = 0.18 \end{aligned}$$



La scelta del livello ottimale di sensibilità e specificità dipende da considerazioni sulla malattia in studio:

- **malattie poco frequenti** ⇒ sensibilità elevata
(per individuare i pochi casi)
- **malattie ad alta letalità**, che possono essere adeguatamente trattate in fasi precoci per aumentare la sopravvivenza/migliorare la prognosi ⇒ sensibilità elevata
- **intervento poco efficace** ⇒ specificità elevata
- **trattamento invasivo** (ad esempio, intervento chirurgico) ⇒ specificità elevata

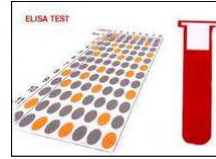


NB: Sensibilità e specificità sono caratteristiche intrinseche dello strumento di screening e, fissato uno strumento, **l'aumento dell'una comporta una diminuzione dell'altra!**



ESEMPIO

Risultati del test ELISA (*Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay*) per l'antigene HTLV-III in pazienti con AIDS e donatori sani di sangue...



Valore	Pazienti con AIDS	Donatori sani di sangue	Totale
≥ 12.0	21	0	21
[6.0-12.0)	36	2	38
[5.0-6.0)	15	2	17
[4.0-5.0)	7	3	10
[3.0-4.0)	7	15	22
[2.0-3.0)	2	73	75
<2.0	0	202	202
Totale	88	297	385



... determinare sensibilità e specificità del test per diversi valori di cut-off

	Valore	Pazienti con AIDS	Donatori sani di sangue	Totale
Test +	≥ 12.0	21	0	21
Test -	[6.0-12.0)	36	2	38
	[5.0-6.0)	15	2	17
	[4.0-5.0)	7	3	10
	[3.0-4.0)	7	15	22
	[2.0-3.0)	2	73	75
	<2.0	0	202	202
Totale	88	297	385	

Labels in the table: **a** (21), **b** (0), **c** (36, 15, 7, 7, 2, 0), **d = 297** (2, 2, 3, 15, 73, 202). A red horizontal line is drawn under the ≥ 12.0 row, labeled **cut-off**.

Cut- off	Sensibilità	Specificità
12.0	$21 / 88 = 0.24$	$297 / 297 = 1.00$



SOLUZIONE

Valore	Pazienti con AIDS	Donatori sani di sangue	Totale
≥ 12.0	21	0	21
[6.0-12.0)	36	2	38
[5.0-6.0)	15	2	17
[4.0-5.0)	7	3	10
[3.0-4.0)	7	15	22
[2.0-3.0)	2	73	75
< 2.0	0	202	202
Totale	88	297	385

Cut-off	Sensibilità	Specificità
12.0	$21 / 88 = \mathbf{0.24}$	$297 / 297 = \mathbf{1.00}$
6.0	$57 / 88 = \mathbf{0.65}$	$295 / 297 = \mathbf{0.99}$
5.0	$72 / 88 = \mathbf{0.82}$	$293 / 297 = \mathbf{0.99}$
4.0	$79 / 88 = \mathbf{0.90}$	$290 / 297 = \mathbf{0.98}$
3.0	$86 / 88 = \mathbf{0.98}$	$275 / 297 = \mathbf{0.93}$
2.0	$88 / 88 = \mathbf{1.00}$	$202 / 297 = \mathbf{0.68}$

