

# LEZIONI DI STATISTICA MEDICA

Dott. SIMONE ACCORDINI

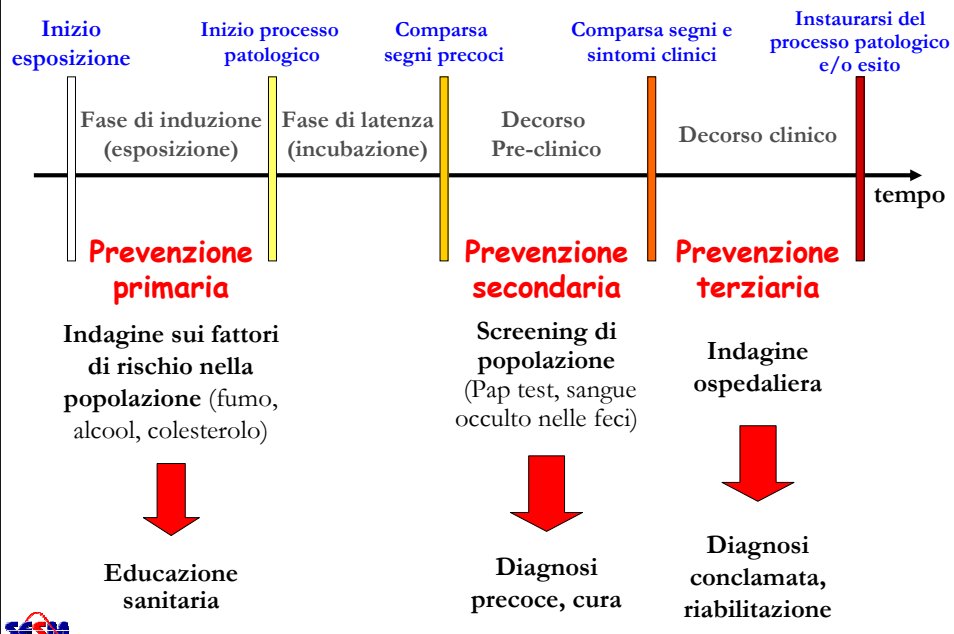
## Lezione n.10

- 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 morbilità, 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 morbilità 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)

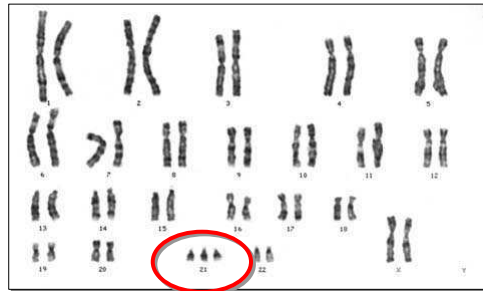
## DIAGNOSI

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

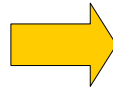
test **economici, semplici, innocui** per il paziente ma **imprecisi** (per interpretarli è necessario conoscerne la validità)



## 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

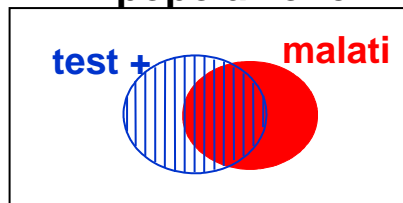
nel  
**98,6%**  
dei casi



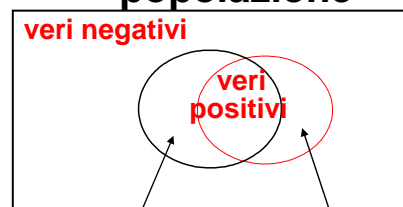
Validità di un test di screening



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

	<b>malati</b>	<b>sani</b>	
<b>Test+</b>	<b>Veri positivi</b>	<b>Falsi positivi</b>	
<b>Test -</b>	<b>Falsi negativi</b>	<b>Veri negativi</b>	

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

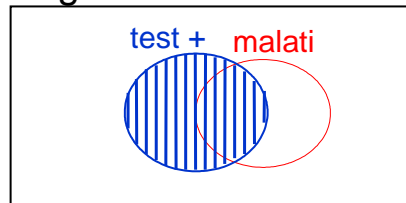
**VERI NEGATIVI**      **soggetti NON malati, correttamente classificati come NON malati**

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

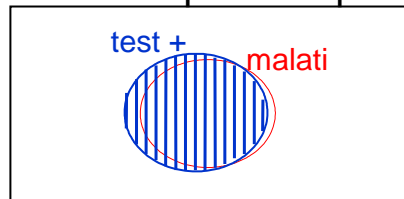
**FALSI NEGATIVI**      **soggetti malati, erroneamente classificati come NON malati**



sangue occulto nelle feci



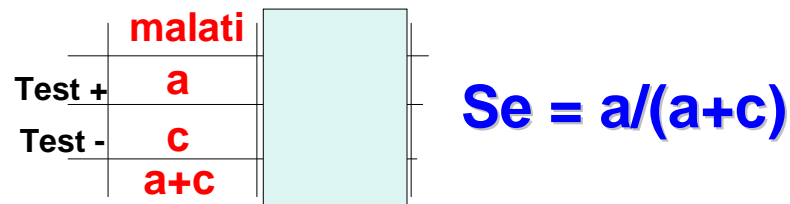
colonscopia + biopsia



Verlato, 1998

**Sensibilità:** probabilità che un test sia positivo nei malati

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

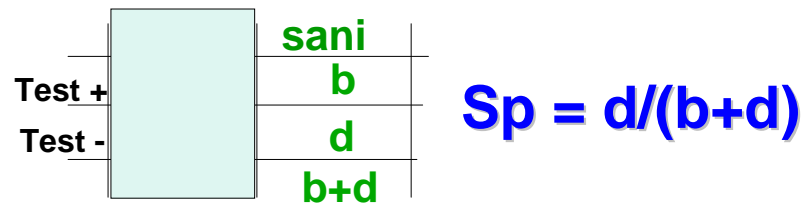


capacità del test di screening di **identificare correttamente** (= classificare positivamente) **i soggetti malati**



**Specificità:** probabilità che un test sia negativo nei sani

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



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+			
T-			



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

- **malattie molto rare**  $\Rightarrow$  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  $\Rightarrow$  sensibilità elevata
- **intervento poco efficace**  $\Rightarrow$  specificità elevata
- **trattamento invasivo** (ad esempio, intervento chirurgico)  $\Rightarrow$  specificità elevata



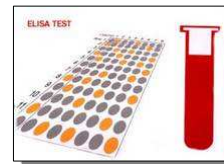


NB: **Sensibilità e specificità** sono caratteristiche intrinseche dello strumento di screening e, fissato uno strumento, **l'aumento dell'una comporta una diminuzione dell'altra!**



## 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
$\geq 12.0$	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
<b>Totale</b>	<b>88</b>	<b>297</b>	<b>385</b>



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

Valore	Pazienti con AIDS	Donatori sani di sangue	Totale
<b>Test +</b> >= 12.0	21	<b>a</b> 0	<b>b</b> 21
<b>Test -</b>	[6.0-12.0)	<b>c</b> 2	38 <b>cut-off</b>
	[5.0-6.0)		2
	[4.0-5.0)		3
	[3.0-4.0)		15
	[2.0-3.0)		73
<2.0	202	<b>d = 297</b>	
<b>Totale</b>	88	297	385

Cut- off	Sensibilità	Specificità
<b>12.0</b>	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
<b>Totale</b>	88	297	385

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