

Evaluarea semnelor și testelor diagnostice prin curba ROC

Curba ROC (Receiver Operating Characteristics) este o curbă bidimensională care prezintă grafic valorile perechi ale sensibilității (axa OY, rata adevărat pozitivilor) și specificității (axa OX, $(1 - Sp) =$ rata falși pozitivilor) și permitând astfel evaluarea unui semn/test diagnostic.

A fost utilizată pentru prima dată în evaluarea unui test diagnostic în 1960 de către Lusted în diagnosticul radiografic al tuberculozei pulmonare.

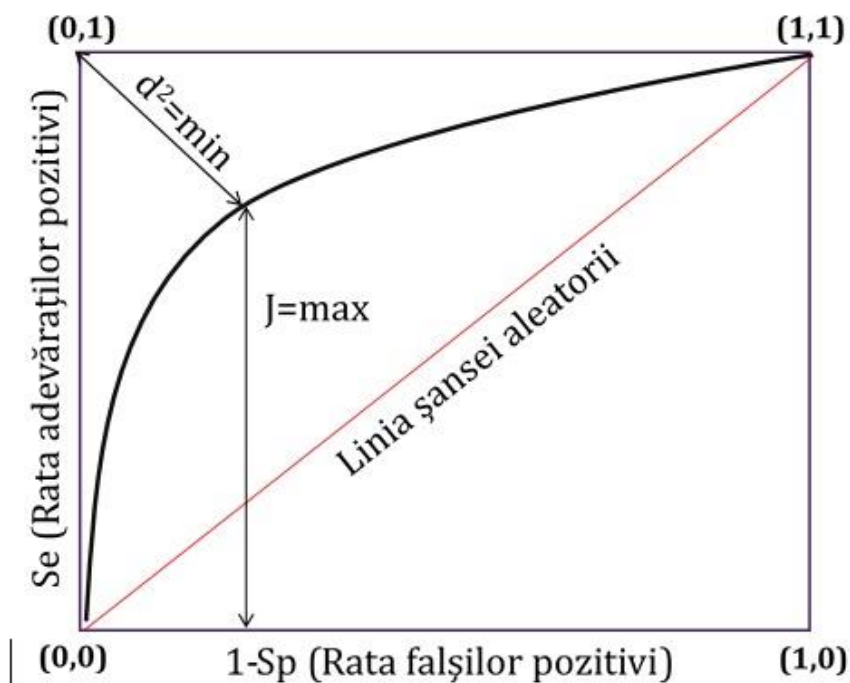
Analiza ROC este corect aplicată dacă evaluarea se face în comparație cu un test de referință ('golden test') și rezultatul testului diagnostic este continuu (variabilă măsurată) sau ordinal cu minim cinci clase (cu siguranță normal | probabil normal | incert | probabil anormal | cu siguranță anormal).

Scopul analizei ROC este de a identifica valoarea prag optimă pentru diferențierea unui rezultat pozitiv de un rezultat negativ. Metode statistice parametrice (valorile testului diagnostic urmează distribuția normală) sau neparametrice (nu se face nici o asumptie asupra distribuției valorilor testului diagnostic) se utilizează pentru analiza ROC și obținerea valorilor ariei de sub curbă (AUC = Area Under the Curve).

Metoda este utilizată la evaluarea unui test diagnostic sau la compararea a două metode diferite de diagnostic ambele aplicate fiecărui pacient.

Curba ROC este:

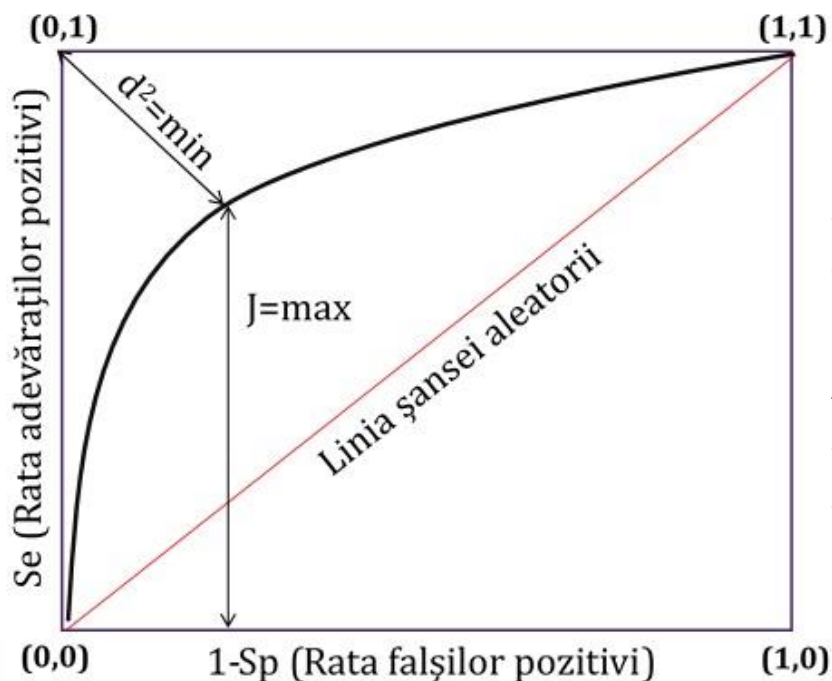
- O metodă de evaluare a unui test diagnostic.
- O metoda grafică de reprezentare a valorilor prag.
- O metodă independentă de prevalența bolii de interes.



Curba ROC: aspecte generice. Un test diagnostic mai puțin performant are graficul apropiat de diagonală

Aria de sub curbă (AUC):

- Indicator unidimensional care rezumă localizarea "generală" a întregii curbe ROC.
- Interpretare corectă se face cu ajutorul intervalului de încredere/confidență de 95% asociat: dacă $AUC \geq 0,9$ acuratețea diagnostică este excelentă, $0,8 \leq AUC < 0,9$ indică o acuratețe diagnostică foarte bună, iar o valoare AUC sub 0,8 indică un test cu acuratețe diagnostică fără valoare.



- Valoarea maximă este egală cu 1 și indică un test diagnostic perfect, capabil să identifice corect atât subiecții bolnavi cât și cei indemni de boală.
- $AUC = 0,5$ discriminare întâmplătoare; $AUC = 0$ testul clasifică incorect toți subiecții bolnavi ca negativi și toți subiecții indemni de boală ca pozitivi.

Se poate verifica statistic dacă AUC este sau nu semnificativă statistic.

Ipoteze statistice posibile:

•**Un singur test diagnostic:**

$H_0: AUC=0.5$, vs. $H_1: AUC \neq 0.5$

unde AUC = aria de sub curbă a noului test diagnostic.

Dacă $p < 0,05$ → testul diagnostic are abilitatea de a identifica bolnavii și indemnii de boală.

•**Compararea a două teste diagnostice:**

$H_0: AUC_1 = AUC_2$, vs. $H_1: AUC_1 \neq AUC_2$

unde AUC_1 = aria de sub curbă a primului test diagnostic, AUC_2 = aria de sub curbă a celui de al doilea test diagnostic.

Dacă $p < 0,05$ → există diferență semnificativă statistic în ceea ce privește acuratețea testelor; cu cât valoarea AUC este mai mare cu atât testul e mai bun.

Un test A este mai bun ca
un test B dacă:

$Se(A) > Se(B)$ și

$Sp(A) \geq Sp(B)$

Sau: $Sp(A) > Sp(B)$ și

$Se(A) \geq Se(B)$

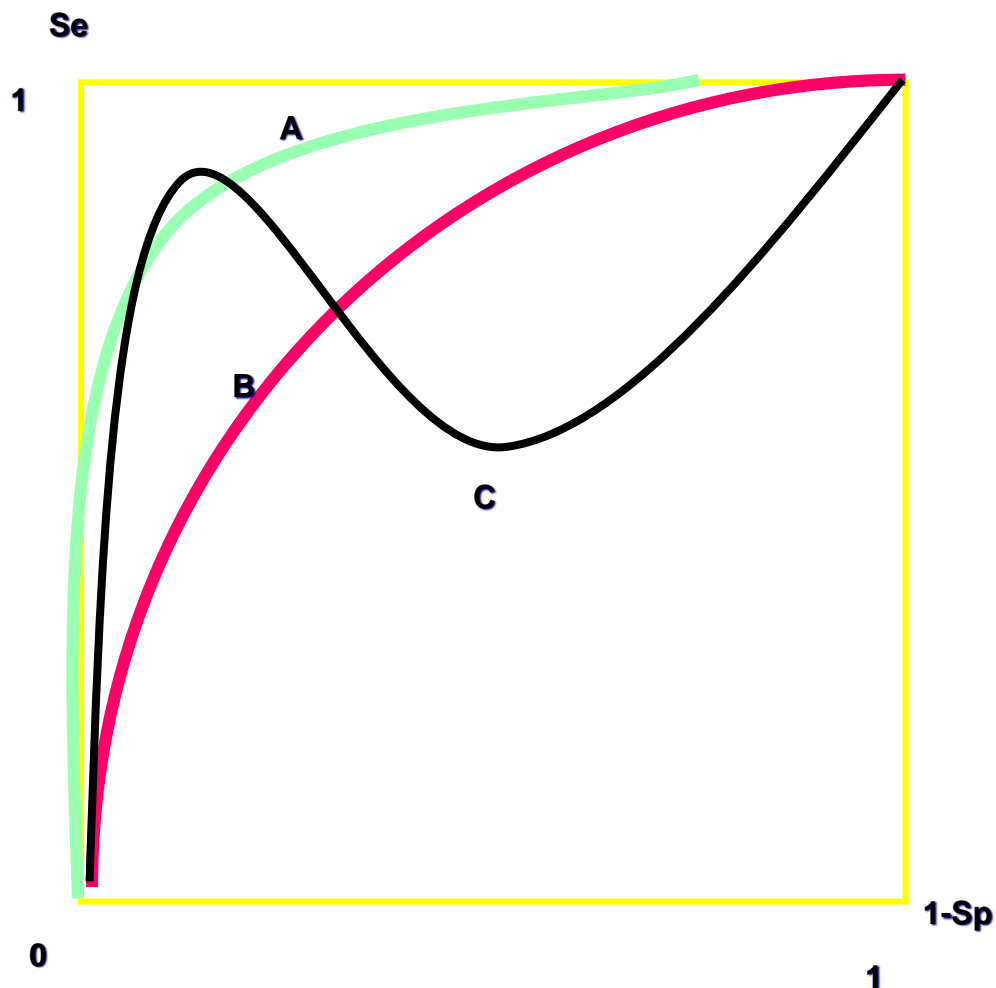
Nu se pot clasifica cele
doua teste dacă

$Se(C) > Se(B)$ și

$Sp(C) < Sp(B)$

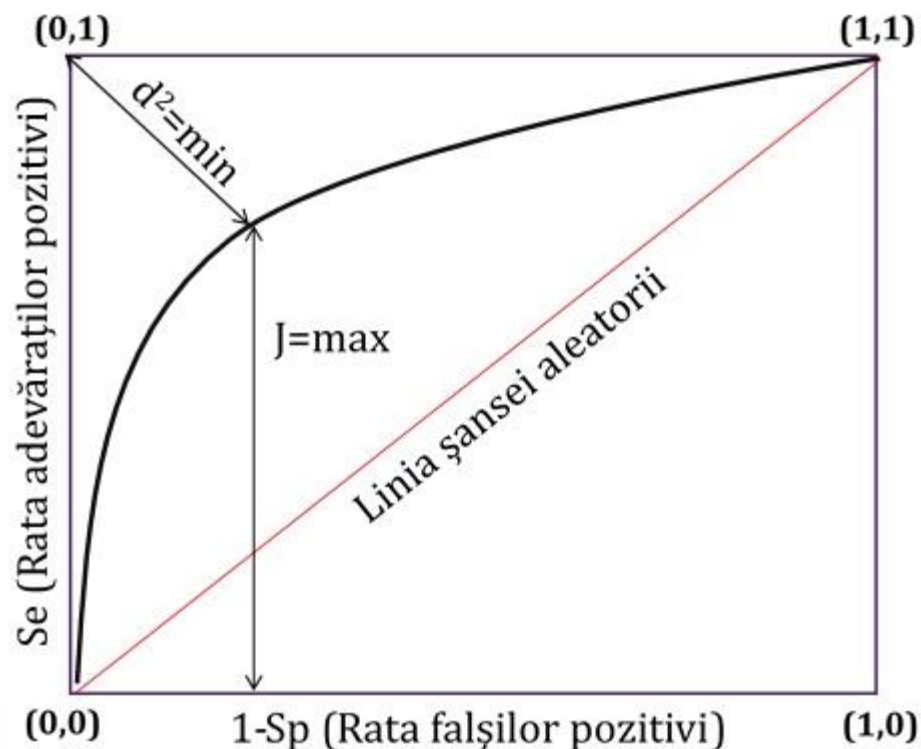
$Se(C) < Se(B)$ și

$Sp(C) > Sp(B)$



Identificarea valorilor prag se face frecvent utilizând una din următoarele metode (Figura 1):

- $d^2 = \text{minim}$, unde $d^2 = (1 - \text{Se})^2 + (1 - \text{Sp})^2$
- $J = \text{max}(\text{Se} + \text{Sp} - 1)$, unde J = indicele Youden



Scenariul exemplu

Apendicita acută constă în inflamația apendicelui care netratat chirurgical se poate rupe și infecția se extinde în cavitatea abdominală determinând peritonită. Există 3 tipuri de apendicită: ① catarală (congestivă) în care apendicele este turgescent, congestionat, de culoare roșie-violacee, ② flegmonoasă (supurată/purulentă) cu apendice mărit de volum, în tensiune și friabil și ③ gangrenoasă (necrotico-hemoragică) în care perete apendicular prezintă zone devitalizate cu aspect flasc și culoare brună.

Cikot și colaboratorii au investigat utilitatea calprotectinei (o proteină antimicrobiană acumulată în neutrofile dar existentă în cantitate mai mică și la nivelul monocitelor și macrofagelor). Scenariul acestui exercițiu se bazează pe articolul publicat de Cikot și colaboratorii iar răspunsul la întrebări se face pe baza acestui articol. Acest exercițiu te va ajuta să evaluezi utilitatea clinică a evaluării nivelelor sangvine de calprotectină în diferențierea apendicitei acute, și respectiv a apendicitei complicată (perforație, empiem sau abces) de cea necomplicată.

1. Scop și obiective

Scop: Evaluarea calprotectinei ca biomarker în diagnosticul apendicitei acute și respectiv în discriminarea dintre apendicita acută complicată și cea necomplicată.

Obiectivele studiului:

- Compararea markerilor inflamatori utilizați de rutină în practica medicală (proteina C reactivă - CRP, nivelul globulelor albe - WBC) cu valorile plasmatice de calprotectinei la pacienții cu apendicită acută.
- Rolul calprotectinei plasmatice în diagnosticul apendicitei acute complicată și necomplicată.
- Acuratețea calprotectinei și proteinei C reactive ca markeri ai apendicitei acute.

2. Domeniul de cercetare: Evaluarea unui procedeu diagnostic

3. Tipul studiului:

- în funcție de obiectivele studiului: analitic
- în funcție de rezultatele vizate: intervențional
- în funcție de tehnica utilizată în alegerea grupurilor: fără potrivire
- S-a utilizat tehnica mascării pentru evaluarea testelor aplicate? Nu există informații în textul articolului care să permită evaluarea mascării.

4. Populația accesibilă și eșantionul de studiu (*Methods*)

- Populația accesibilă: pacienți cu apendicită acută tratați la Istanbul Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital
- Eșantionul de studiu:
 - Caz: Pacienți cu apendicită acută scor ASA (American Society of Anesthesiologists) I-III, cu tratament laparoscopic în perioada Ianuarie 2013-Mai 2013. Subiecții cu apendicita perforată, gangrenoasă sau prezența abcesului intra-abdominal au fost incluși în grupul celor cu apendicită complicată.
 - Control: Pacienți care s-au prezentat în aceeași perioadă la același spital pentru durere abdominală în flancul drept, sau drept și stâng la cadranului inferior cu diagnostic laparoscopic de altă patologie apencidită acută. Au fost excluși din grupul de control pacienții cu patologii inflamatorii la nivelul pelvisului (18 cazuri), chist ovarian hemoragic sau rupt (16 cazuri), sau diverticulită (3 cazuri).

5. Modalitatea de culegere a datelor

- în funcție de populația cuprinsă în studiu: Nu e specificat în articol dacă s-a utilizat sau nu o metodă de eșantionare.
- în funcție de durata culegerii datelor: Nu se specifică clar în articol.
- în funcție de modul de alcătuire a grupului sau grupelor de subiecți: caz-martor (cele două grupuri au fost definite în funcție de prezența/absența apendicitei acute).

6. Teste diagnostice

Teste diagnostice aplicate

- Calprotectina: limita de identificare = 46,8 ng/ml. Sângele recoltat de la pacienți a fost centrifugat 15 min la 2000×g. Plasma a fost păstrată la -80°C până la determinare. Determinarea s-a făcut cu kit-ul Cal ELISA kit (East Biopharm, China)
- CRP valori normale: 0,01–0,5 mg/dL
- WBC valori normale: 4–11×10³/mm

Markerii au fost determinați după diagnostic și înainte de aplicarea tratamentului (intervenția chirurgicală).

Testul de referință utilizat: Examenul histopatologic

7. Analiza statistică și interpretarea rezultatelor

Există diferență semnificativă statistic între markerii investigați în diagnosticarea pacienților cu apendicită acută?

Table 4
The area under the ROC curve (AUC) for Cal, WBC and CRP in the AA

	AUC	SE	%95 CI
Cal	0,912	0,044	0,846–0,956
WBC	0,909	0,027	0,842–0,954
CRP	0,914	0,026	0,849–0,958
Cal- WBC	p= 0,942		
Cal-CRP	p = 0,952		
WBC -CRP	p = 0,824		

7. Analiza statistică și interpretarea rezultatelor

Există diferență semnificativă statistic între markerii investigați în discriminarea apendicitei complicate față de cea necomplicată?

Table 5 The area under the ROC curve (AUC) for Cal, WBC and CRP in the uncomplicated and complicated AA groups

	AUC	SE	%95 CI
Calprotectin	0,935	0,042	0,862–0,976
WBC	0,640	0,064	0,532–0,723
CRP	0,597	0,062	0,488–0,700
Calprotectin- WBC	p = 0,001		
Calprotectin-CRP	p = 0,001		
WBC -CRP	p = 0,603		

AUC pentru calprotectină este semnificativ mai mare comparativ cu AUC pentru WBC.

Abilitatea WBC în discriminarea apendicitei complicate nu e semnificativ statistic diferită de abilitatea CRP.

8. Discuții

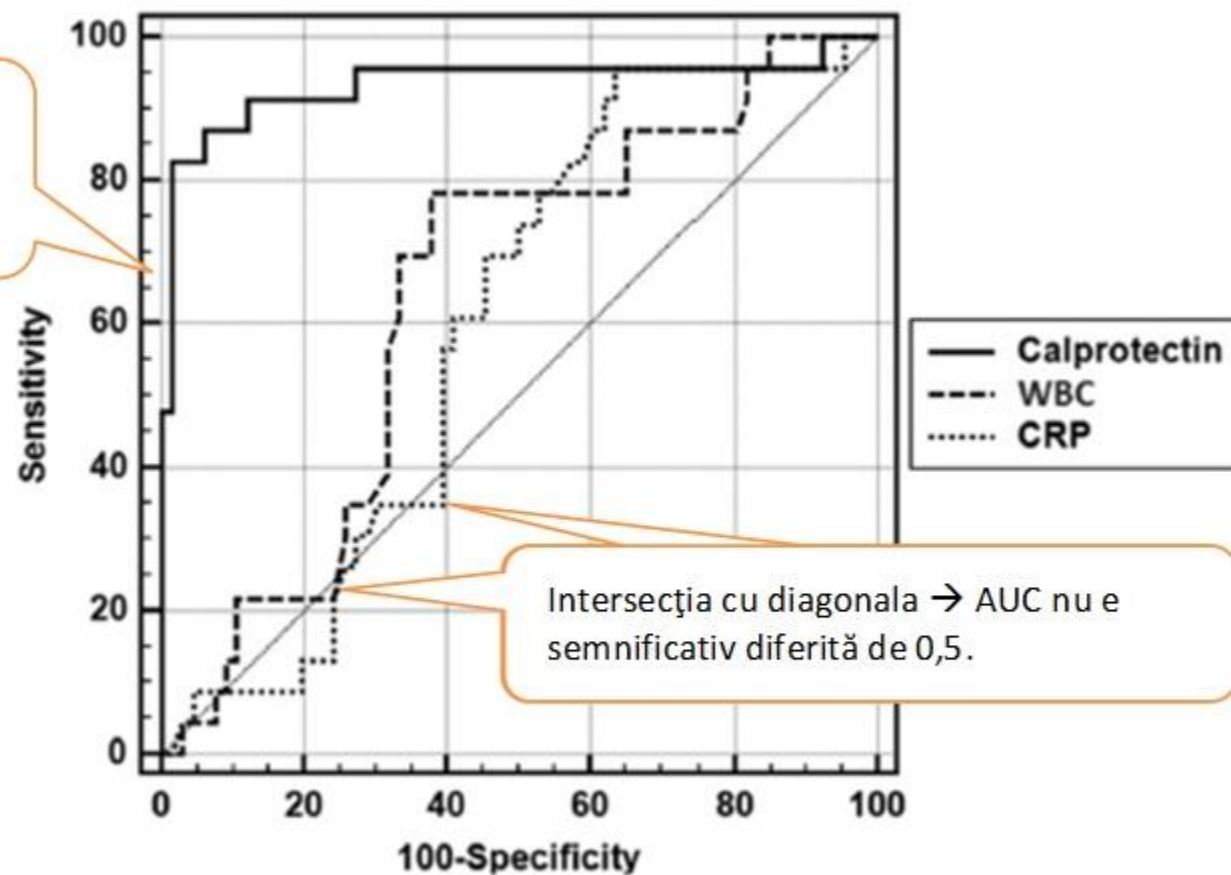
- Care e cel mai eficient marker în identificarea pacienților cu apendicită acută?

Toți cei trei markeri investigați au avut valori ale ariei de sub curbă (AUC) peste 0,9 cu limita inferioară a intervalului de încredere de 95% mai mare decât 0,8. ă toți cei trei markeri sunt teste bune în diagnosticarea apendicitei acute. (Table 4)

- Care e cel mai eficient marker în discriminarea apendicitei complicate?
(*Results*, Table 5 & Fig. 2)

Singurul biomarker cu abilități în discriminarea apendicitei complicate comparativ cu cea necomplicată este calprotectina deoarece $AUC = 0,935$ și limita inferioară a intervalului de încredere $>0,8$ indicând un test diagnostic excelent. Limita inferioară a intervalului de încredere pentru globulele albe (WBC) este în regiunea unui test diagnostic fără acuratețe. Limita inferioară a intervalului de încredere pentru proteina C reactivă (CRP) este mai mică de 0,5.

Singurul grafic care nu intersectează diagonal
→ singurul semnificativ statistic = Calprotectina



Intersecția cu diagonală → AUC nu e semnificativ diferită de 0,5.

Fig. 2 ROC curve for Cal, WBC and CRP