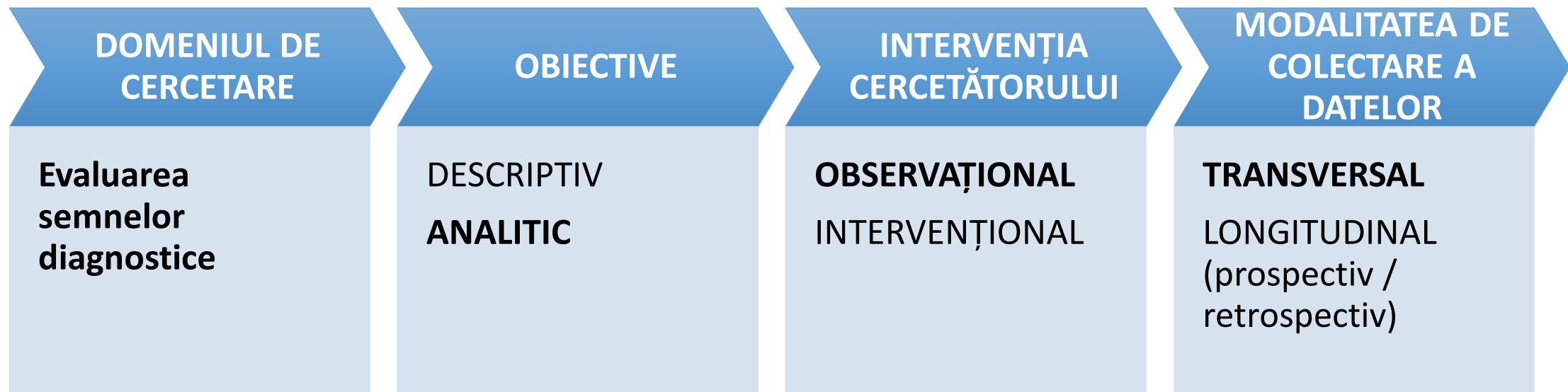


# DESIGN-UL STUDIULUI: Evaluarea testelor diagnostice

Sorana D. Bolboacă



# Ce știm ... clasificarea studiilor



# Ce știm ... tehnica de grupare a pacienților

## EȘANTION REPREZENTATIV

- La includerea în studiu nu știm nimic nici despre expunere, nici despre prezența/absența patologiei de interes

	Bolnav	Indemn	Total
Factor de risc prezent	AP a	FP b	a+b
Factor de risc absent	FN c	AN d	c+d
Total	a+c	b+d	n

## EXPUS – NON-EXPUS

- La includerea în studiu știm cine a fost expus și cine nu a fost expus la un factor de risc/prognostic specific

	Bolnav	Indemn	Total
Factor de risc prezent	AP a	FP b	a+b
Factor de risc absent	FN c	AN d	c+d
Total	a+c	b+d	n

## CAZ MARTOR

- La includerea în studiu știm cine are (bolnav) și cine nu are (indemn de boală) patologia de interes

	Bolnav	Indemn	Total
Factor de risc prezent	AP a	FP b	a+b
Factor de risc absent	FN c	AN d	c+d
Total	a+c	b+d	n

# Rolul testului diagnostic

Rol	Ce?	Exemplu ...
<b>Confirmare /Excludere</b>	Confirmă (C) sau exclude (E) prezența patologiei de interes	Presiunea arterială → valorile normale exclud prezența hipertensiunii arteriale
<b>Triaj</b>	Test inițial care se poate aplica rapid și are puțini FN (falși negativi)	Presiunea arterială și pulsul → prezența șocului la pacientul politraumatizat
<b>Monitorizare</b>	Repetat – eficacitatea tratamentului sau evoluția bolii	Hb A1c ←controlul glicemiei la pacientul diabetic
<b>Prognostic</b>	Rezultatul de interes / progresia bolii	Examinarea CT în stadializarea cancerului de ovar / Examinarea CT în monitorizarea apariției metastazelor din patologii tumorale
<b>Screening</b>	Identificarea patologiei de interes în populația aparent asimptomatică	Mamografia în screening-ul cancerului de sân

# Etapele testului diagnostic

Etapa	Scop	Descriere ....
I	Descoperire	Stabilirea parametrilor tehnici, a algoritmilor și a criteriilor de diagnostic Determinarea valorilor normale pentru noul test diagnostic prin studii observaționale realizate pe subiecți sănătoși
II	Acuratețe	Cuantificarea performanțelor în condiții clinice Se determină acuratețea testului prin studii caz-martor care includ subiecți sănătoși, subiecți diagnosticați cu boala de interes (test standard) și subiecți la care se suspectează existența bolii de interes
III	Testare	Compararea cu alte teste prin studii prospective, multicentrice Determinarea consecințelor clinice ale introducerii testului diagnostic (design-ul experimental este reprezentat de trialul clinic)
IV	Diseminare	Determinarea efectelor introducerii testului în practica clinică prin studii de cohortă

# Etapele testului diagnostic

## Etapa I:

- trebuie realizată pe volume de eșantion mari care să permită evaluarea influenței potențiale ale caracteristicilor de tipul gen, vârstă, momentul aplicării, activitatea fizică, consumul de medicamente, etc. asupra performanțelor testului diagnostic
- cercetările acestei etape sunt rapide, relativ ieftine și ușor de realizat
- impedimente etice (ex. rezultate anormale identificate pe subiecți sănătoși)

# Etapele testului diagnostic

**Etapa II:** investighează acuratețea diagnostică pe subiecți cu [diagnostic pozitiv](#) (obținut prin aplicarea testului standard) sau [suspecți](#) de boala de interes.

- **Fază IIa:** se evaluează dacă există diferențe semnificative între cei care au patologia de interes și [subiecții indemni de boală](#)
- **Fază IIb:** se examinează dacă rezultatele sunt influențate de severitatea bolii
- **Faza IIc:** evaluează [valorile predictive](#) ale testului prin aplicarea acestuia asupra subiecților suspecți a avea boala de interes
- Este foarte important ca medicul care efectuează testul standard să nu aibă acces la informații care ar putea influența decizia (ex. inclusiv date anamnestice) iar cercetătorul care aplică noul test să nu aibă informații nici cu privire la rezultatul testului standard și nici cu privire la datele anamnestice

# Etapele testului diagnostic

**Etapa III:** este necesară pentru a evalua efectele benefice și nocive ale introducerii în practica medicală a unui nou test diagnostic.

- Estimarea volumului eșantionului este dificilă și trebuie acordată atenție maximă secvenței aleatorii de aplicare a testului (design-ul experimental trebuie să fie de tip trial nu cohortă), alocări ascunse și mascării investigatorilor.

**Etapa IV:** este utilizată în a determina dacă acuratețea diagnostică a testului în practică corespunde așteptărilor prin evaluarea unei cohorte consecutive de pacienți (design experimental de tip cohortă nu trial).

- Această etapă este importantă în asigurarea calității testului și are rol în identificarea efectelor adverse rare.



# Evaluarea utilității unui test diagnostic

- Studiile în ceea ce privește abilitatea unui test diagnostic se pot realiza atât la nivel de **cercetare primară** (ex. acuratețea unui nou test diagnostic) cât și la nivel de **cercetare secundară** (ex. sinteze sistematice sau meta-analize de investigare a acurateței testului diagnostic).
- Utilitatea unui test diagnostic este direct relaționată cu:
  - **Reproductibilitatea**: *Rezultatul testului este același dacă testul e aplicat de persoane diferite?*
  - **Acuratețea**: *Rezultatul este identic dacă testul e aplicat de două ori?*
  - **Fezabilitatea**: *Metoda diagnostică este disponibilă? Îmi permit din punct de vedere financiar să aplica testul?*
  - **Efectul rezultatului în decizia clinică**: *Există acces la tratamentul patologiei diagnosticate?*

# Evaluarea **UTILITĂȚII** unui test diagnostic

Întrebarea	Design-ul	Parametrii statistici*
<b>Testul este reproductibil?</b>	Evaluarea variabilității: <ul style="list-style-type: none"><li>• Intra- și inter-observatori</li><li>• Intra- și inter-laboratoare</li></ul>	% agrementului, statistica kappa, coeficientul de variație, media și distribuția diferențelor
<b>Cât de exact este testul?</b>	Design de tip transversal, caz-martor sau cohortă în care rezultatul testului este comparat cu test standard	Sensibilitatea (Se), specificitatea (Sp), valoarea predictivă pozitivă (VPP) și negativă (NPP), rații de probabilitate (LR – Likelihood ratio), rata șansei diagnosticului, analiza ROC
<b>Cât de des rezultatul testului influențează decizia medicală?</b>	Evaluarea procesului decizional înainte și după aplicarea testului diagnostic	proporția rezultatelor discrepante, proporția rezultatelor care duc la modificarea deciziei, costul schimbării deciziei
<b>* raportarea și interpretarea corectă a acestor parametrii se face cu ajutorul intervalelor de confidență/încredere</b>		

# Evaluarea **UTILITĂȚII** unui test diagnostic

Întrebarea	Design-ul	Parametrii statistici*
<b>Care este costul și care sunt riscurile testului diagnostic? Este testul accesibil?</b>	Studii prospective sau retrospective	Media costului, % efectelor adverse, proporția acceptării testului diagnostic
<b>Testul are efecte adverse?</b>	Trialuri clinice, studii de cohortă sau caz-martor în care variabila predictor este aplicarea testului iar variabila de interes este mortalitatea, morbiditatea sau costul (patologiei sau al tratamentului acesteia)	Rata șansei, riscul relativ, rata hazardului, numărul necesar a fi tratat, rata evenimentelor dorite sau nedorite
<b>* raportarea și interpretarea corectă a acestor parametrii se face cu ajutorul intervalelor de confidență</b>		

# Testul standard

---

Raportarea noului test diagnostic se face prin compararea cu un **test de referință** (numit *gold standard*) considerat ca cea mai bună metodă existentă pentru stabilirea prezenței sau absenței unei patologii dacă dorim să validăm noul test diagnostic.

---

Testul de referință poate să fie o singură metodă sau o combinație de metode (care poate să includă și urmărirea pacientului).

---

Compararea noului test diagnostic se poate face și cu un alt test.

# Testul standard

---

Alegerea raportării la un test de referință sau alt test diagnostic determină care măsuri de performanță a noului test diagnostic sunt corect a fi raportate (sensibilitatea și specificitatea se raportează dacă raportarea se face relativ la testul de referință).

---

Unele boli au un test standard general acceptat capabil să indice prezența/absența bolii de interes (examenul histo-patologic sau biopsia tisulară) iar altele au un test de referință definit după criterii precise (ex. boala arterială coronariană definită ca obstrucția a 50% a cel puțin unei artere coronariene majore; un anumit număr de semne, simptome și anumite modificări a determinărilor de laborator caz întâlnit în reumatologie).

# Rezultatul testului

---

Calitativ nominal - genotipul (genotipul ApoE: E2/E2, E2/E3, E2/E4, E3/E3, E3/E4, E4/E4)

---

Calitativ nominal - dicotomial (binar): prezența sau absența patologiei de interes (ex. bolnav vs. indemn de boală)

---

Calitativ ordinal - a) durerea evaluată numeric (de la 0 la 10, unde 0 = absența durerii și 10 = durere insuportabilă); b) simptomatologia clinică (ex. moderată / severă / foarte severă)

---

Cantitativ continuu - biomarkeri: PSA (Prostate-Specific Antigen), ng/mL. Clasificarea pacienților în grupuri se face cu ajutorul unor valori prag (ex. >10ng/ml).

---

Cantitativ discret - valori numere întregi

# Acuratețea unui test diagnostic

---

## ACURATEȚEA

depind de modalitatea în care e raportat rezultatul testului

---

este afectată de incidența/prevalența bolii de interes

---

depinde de valorile prag

---

# Parametrii statistici

- Caracteristicile unui test diagnostic vor fi diferite pentru diferite definiții ale rezultatului pozitiv, fiind influențate și de caracteristicile pacientului și respectiv design-ul studiului.
- Cei mai utilizați parametri în cazul unui rezultat dicotomial sunt exemplificați pe baza tabelului de contingență.

	Bolnav	Indemn	Total	
Test+	AP (a)	FP (b)	AP+FP (a+b)	→ VPP = $AP / (AP+FP)$
Test-	FN (c)	AN (d)	FN+AN (c+d)	→ VPN = $AN / (AN+FN)$
Total	AP+FN (a+c)	FP+AN (b+d)	n (a+b+c+d)	
	↓ Se = $AP / (AP+FN)$	↓ Sp = $AN / (AN+FN)$	↓ Ac = $(AP+AN) / n$	



## Parametrii statistici: performanța unui test diagnostic

- **Sensibilitatea** (Se) = abilitatea testului de a identifica boala atunci când este prezentă (rata adevăraților pozitivi).  $Se = AP/(AP+FN)$ .

- Rata falșilor negativi (RFN) =  $1 - Se$

Un test cu Se mare are puține rezultate **fals negative** și se utilizează în SCREENING.

- **Specificitatea** (Sp) = abilitatea testului de a identifica absența bolii de interes atunci când ea nu există (rata adevăraților pozitivi).  $Sp = AN/(FP+AN)$

- Rata falșilor pozitivi (RFP) =  $1 - Sp$

Un test cu Sp mare are puține rezultate **fals pozitive** și se utilizează în identificarea subiecților care nu au boala.

## Parametrii statistici: performanța unui test diagnostic

- **Acuratețea** ( $Ac$ , cunoscută și sub denumirea de *predictivitate relativă*)  
= abilitatea testului de a identifica corect bolnavii și indemni de boală.  $Ac = (AP+AN)/n$

Parametrii care indică acuratețea unui test diagnostic răspund la întrebarea: *Care este gradul în care rezultatul testului reflectă starea adevărată de boală?*

Din această categorie face parte  $Se$ ,  $Sp$ ,  $RFN$ ,  $RFP$ , și  $Ac$ .

## Parametrii statistici: performanța unui test diagnostic

- **Valoarea predictivă pozitivă** (VPP) = proporția de subiecți cu test pozitiv care au boala.  $VPP = AP/(AP+FP)$
- **Valoarea predictivă negativă** (VPN) = proporția de subiecți cu test negativ care nu au boala.  $VPN = AN/(AN+FN)$

VPP și VPN evaluează **capacitatea testului în condiții clinice** și **au sens a se calcula doar dacă eșantionul este reprezentativ** pentru populația asupra căruia se dorește a se aplica testul.

## Parametrii statistici: performanța unui test diagnostic

- În practica clinică este important să știm care este șansa unui pacient cu diagnostic pozitiv de a avea patologia de interes, demers care are în spate teorema Bayes.
- Există sisteme suport care implementează teorema Bayes pentru a asista cadrul medical în obținerea rapidă a acestor informații (vezi resursa disponibilă la adresa: <http://araw.mede.uic.edu/cgi-bin/testcalc.pl>; „Probability of ” se citește „Șansa ca”).
- Pentru a obține valorile șanselor este necesară cunoașterea prevalenței patologiei de interes (*Prior Probability*, Se și Sp) iar aplicația returnează valorile pentru șansa de a avea boala dacă testul e pozitiv, șansa de a avea boala dacă testul e negativ, rația de probabilitate pentru un test pozitiv (LR+) și rația de probabilitate pentru un test negativ (LR-).

# Parametrii statistici: performanța unui test diagnostic

	HIV+	HIV-
Elisa+	99	7
Elisa-	1	93

## Care este șansa ca pacientul să fie HIV+ în cazul unui rezultate Elisa+?

- 0,1% HIV+:  $0,001 \cdot 0,99 / ((0,001 \cdot 0,99) + (1 - 0,93) \cdot (1 - 0,001)) = 0,014 \rightarrow$  șansa = 1,4% (dacă testul este + subiectul are 1,4% șansă să prezinte boala)
- 5% HIV+:  $0,05 \cdot 0,99 / ((0,05 \cdot 0,99) + (1 - 0,93) \cdot (1 - 0,05)) = 0,4267 \rightarrow$  șansa = 42,67% (dacă testul este + subiectul are șansa de 43% să aibă boala)

## Care este șansa ca rezultatul să fie fals pozitiv?

- 0,1% HIV+:  $(1 - 0,014) \cdot 0,066 / (1 - 0,001) = 0,065 \rightarrow$  șansa = 6,5% (un subiect cu HIV- are o șansă de 6,5% de a avea un Elisa+)
- 5% HIV+:  $(1 - 0,43) \cdot 0,066 / (1 - 0,05) = 0,0396 \rightarrow$  șansa = 3,96% (un subiect cu HIV- are o șansă de 3,96 % de a avea un Elisa+)

# Parametrii statistici: performanța unui test diagnostic

***Rațiile de probabilitate*** (LR – likelihood ratio; LR+: pozitivă și LR-: negativă) sunt parametrii *neafecțați de valorile prevalenței* (probabilitatea pre-test) care se pot calcula atât în cazul rezultatului testului de tip dicotomial cât și în cazul unui rezultat al testului cantitativ.

Un test diagnostic bun are

- $LR+ > 10 \rightarrow$  testul fiind cu atât mai bun cu cât valoarea LR+ e mai mare.
- $LR- < 0,1 \rightarrow$  testul fiind cu atât mai bun cu cât valoarea LR- e mai mică.

Un test cu  $LR=1$  **NU** are nici o valoare diagnostică

# Parametrii statistici: performanța unui test diagnostic

Formule de calcul:

## LR+

- Aplicat dacă rezultatul e pozitiv
- $LR+ = Se / (1 - Sp)$
- ne spune *cât de probabil este ca testul să fie pozitiv la un subiect care are patologia* de interes comparativ cu un subiect care este indemn
- $LR+ > 1$  deoarece este mai probabil ca un rezultat pozitiv să apară la o persoană cu patologia de interes

## LR-

- Aplicat dacă rezultatul e negativ
- $LR- = (1 - Se) / Sp$
- LR- indică *cât este de puțin probabil ca un **rezultat pozitiv** să apară la un subiect bolnav* comparativ cu un subiect indemn de boală.
- $LR- < 1$  deoarece este puțin probabil ca un rezultat negativ să apară la o persoană bolnavă.

# Parametrii statistici: performanța unui test diagnostic

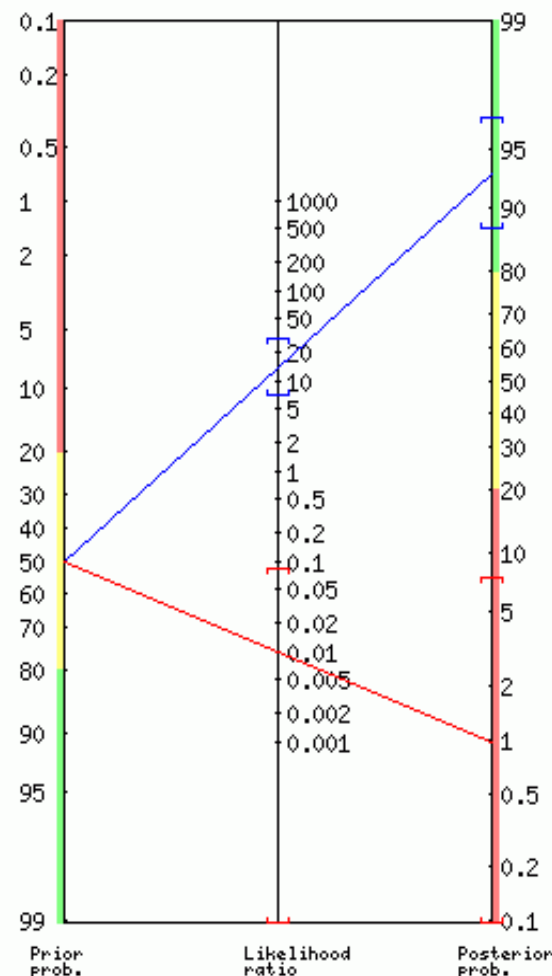
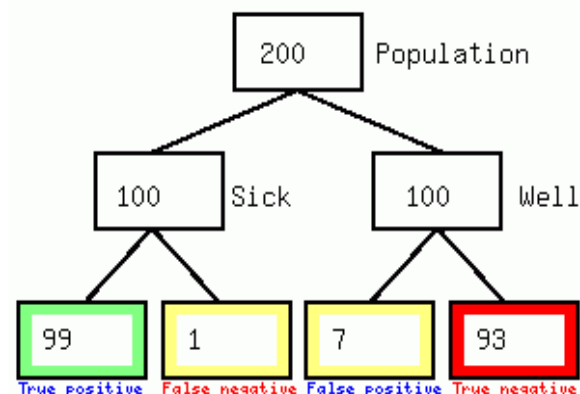
- Dacă valoarea  $LR=1$  atunci rezultatul testului nu aduce nici o informație cu privire la probabilitatea bolii iar un test cu  $0,8 \leq LR \leq 1,25$  pune la dispoziție puține informații utile. O valoare mai mare de 1 indică creșterea probabilității bolii .
- Rația de probabilitate (LR) și utilitatea clinică:
  - Un test cu  $LR=1$  nu are nici o valoare diagnostică
  - Testele diagnostice bune au  $LR+ > 10$  și rezultatul pozitiv al unui astfel de test are o contribuție semnificativă la diagnostic
  - $LR- < 0,1$  indică un rezultat cert negativ



Prevalence (e.g. 0.10):	0.500000
Sensitivity (e.g. 0.80):	0.990
Specificity (e.g. 0.80):	0.930
Total sample size:	200

	Disease present	Disease absent	Total
Test positive	99	7	106
Test negative	1	93	94
Total	100	100	200

Prevalence (e.g. 0.10):	0.500000
+LR (e.g. 4):	14
-LR (e.g. 0.01):	0.01
Total sample size:	200



Your local prevalence (e.g. 0.10):	0.500000
Probability of disease at or above which you would be <b>comfortable</b> treating with no further testing (e.g. 0.8)	0.8
Probability of disease at or below which you would be <b>comfortable</b> managing with no further treatment or testing (e.g. 0.25)	0.2
Probability of disease at or above which you would treat (comfortable or not) and below which you would not treat, if there were no further options (e.g. 0.4)	0.4

#### POSITIVE TEST:

Positive Likelihood ratio: 14  
 95% confidence interval: [6.92,29]  
 Posterior probability (odds): 93% (14.0)  
 95% confidence interval: [87%,97%]  
 (~ 1 in 1.1 with positive test are sick)

#### NEGATIVE TEST:

Negative Likelihood ratio: 0.01  
 95% confidence interval: [0.00,0.08]  
 Posterior probability (odds): 1% (0.0)  
 95% confidence interval: [0%,7%]  
 (~ 1 in 1.0 with negative test are well)

Odds = Probability / (1-Probability)  
 +LR = Sensitivity / (1 - Specificity)  
 -LR = (1 - Sensitivity) / Specificity  
 Posterior Odds = Prior Odds x LR

# Parametrii statistici: performanța unui test diagnostic

## ***Rata șansei diagnosticului*** (DOR = *diagnostic odds ratio*)

- este un parametru utilizat în evaluarea globală a performanțelor unui test diagnostic utilizat ca estimator al puterii de clasificare a testului diagnostic sau ca parametru de comparare a două teste diagnostice.
- Este definită ca raportul dintre rata rezultatelor pozitive obținute pe subiecții cu boala de interes și rata de rezultate pozitive obținute la subiecții indemni.
- Formula de calcul:  $DOR = (AP/FN)/(FP/AN)$
- DOR **NU** depinde de **prevalența** patologiei dar **DEPINDE** de **Se** și **Sp** testului și respectiv de criteriile utilizate în definirea pozitivității și spectrul condițiilor patologice în eșantionul studiat (ex. severitatea bolii de interes, stadiile bolii, co-morbidități, etc.).

# Performanța diagnostică a ultrasonografiei în diagnosticul apendicitei acute la copii

Studiul a fost unicentric și a inclus cazurile de apendicită din Ianuarie 2009 până în Decembrie 2014. Rezultatul examinării US (US: pozitiv/negativ) a fost coroborat cu rezultatul histopatologie (HP: pozitiv/negativ). 1040 copii au suferit o apendicectomie, 1016 având rezultate US+ și 1010 dintre rezultat HP+. 12 din copii cu US- au fost și cu HP-. Care este semnificația rezultatelor acestui studiu?

[Cundy TP, Gent R, Frauenfelder C, Lukic L, Linke RJ, Goh DW. Benchmarking the value of ultrasound for acute appendicitis in children. Journal of Pediatric Surgery 2016;51(12):1939-1943.]

	Apendicită+	Apendicită-	Total
US+	=1010-12 =998	=30-12 =18	<b>1016</b>
US-	=24-12 =12	<b>12</b>	=1040-1016 =24
Total	<b>1010</b>	=1040-1010 =30	<b>1040</b>

	Disease present	Disease absent	Total
Test positive	998	18	1016
Test negative	12	12	24
Total	1010	30	1040

Prevalence (e.g. 0.10):	0.971154
Sensitivity (e.g. 0.80):	0.988
Specificity (e.g. 0.80):	0.400
Total sample size:	1040

Prevalence (e.g. 0.10):	0.971154
+LR (e.g. 4):	1.65
-LR (e.g. 0.01):	0.03
Total sample size:	1040

Prior probability (odds): 97% (33.7)

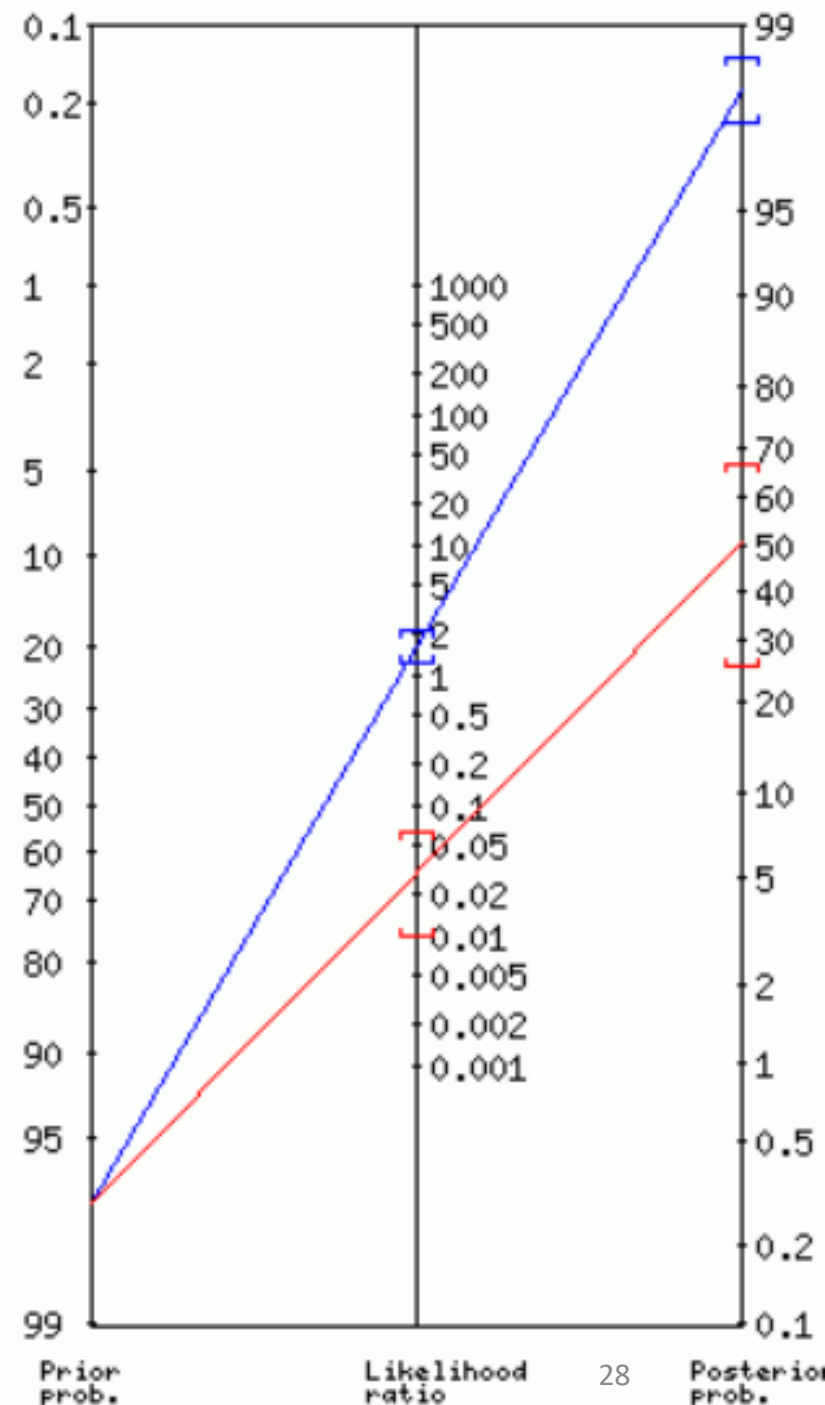
#### POSITIVE TEST:

Positive Likelihood ratio: 1.65  
 95% confidence interval: [1.23,2.21]  
 Posterior probability (odds): 98% (55.6)  
 95% confidence interval: [98%,99%]  
 (~ 1 in 1.0 with positive test are sick)

#### NEGATIVE TEST:

Negative Likelihood ratio: 0.03  
 95% confidence interval: [0.01,0.06]  
 Posterior probability (odds): 50% (1.0)  
 95% confidence interval: [25%,67%]  
 (~ 1 in 2.0 with negative test are well)

Odds = Probability / (1-Probability)  
 +LR = Sensitivity / (1 - Specificity)  
 -LR = (1 - Sensitivity) / Specificity  
 Posterior Odds = Prior Odds x LR



# Performanța diagnostică a ultrasonografiei în diagnosticul apendicitei acute la copii

Parametrul	Valoarea (%) [IC95%]	Semnificația
<b>Se</b>	98,8 [97,3-99,3]	Performanțele testului în identificarea copiilor cu apendicită este mare (99%). Testul are o sensibilitate mare ceea ce înseamnă că are rezultate fals negative puține (rata falșilor negativi = $12/1010 = 1,18\%$ ).
<b>Sp</b>	40,0 [22,6-59,4]	Performanțele US în identificarea copiilor fără apendicită sunt slabe (40%). 12/30 (40% - rata falșilor negativi) din copii fără apendicită au fost diagnosticați pozitiv de US.
<b>VPP</b>	98,2 [97,6-98,7]	Din 1016 copii cu US+, 98% au avut de fapt apendicită.
<b>VPN</b>	50,0 [32,9-67,1]	Din 24 copii cu US-, 50% nu au avut apendicită.
<b>Prevalența*</b>	97,1 [95,9-98,0]	97% din copii incluși în studiu au avut apendicită.
<b>LR+</b>	1,65 [1,23-2,21]	LR+~2 → șansa ca un copil cu US+ să aibă apendicită este de ~98%
<b>LR-</b>	0,03 [0,01-0,06]	LR-=0,03 → șansa ca un copil cu US- să aibă apendicită este de ~50%
<b>* Probabilitatea pre-test</b>		

# De reținut!



În practica medicală este foarte important ca diagnosticul să fie corect (identificăm ca pozitivi subiecții care au patologia de interes și ca negativi subiecții care nu au patologia de interes) și acordat la momentul potrivit.



Metodele de diagnostic aparțin unui proces evolutiv deoarece patologiile evoluează în timp (unele dispar altele noi apar) ceea ce atrage după sine evoluția metodelor de diagnostic.



Nu există test diagnostic perfect. Orice test diagnostic va identifica boala acolo unde nu este prezentă (rezultate fals pozitive - FP) sau nu va identifica boala acolo unde este prezentă (rezultate fals negative - FN).



Frecvența și severitatea patologiilor se modifică în timp și aceste modificări au repercusiuni asupra parametrilor statistici ai testului diagnostic.

# De reținut!



În studiile de diagnostic, subiecții incluși trebuie să fie reprezentativi pentru populația asupra căruia se dorește aplicarea testului diagnostic (spectrul întreg al patologiei de interes).



Design-ul trebuie să fie pe cât posibil mascat (nici unul din cercetătorii care aplică testul diagnostic nu cunosc rezultatele anamnestice sau ale celui de-al doilea test).



Studiile de evaluare a preciziei unui test diagnostic trebuie să includă evaluarea cu ajutorul testului standard.



Se și  $Sp$  se raportează împreună în evaluarea preciziei unui test diagnostic.  $VPP$  și  $VPN$  nu se pot interpreta corect dacă NU se cunoaște prevalența patologiei în eșantionul studiat.



# Mulțumesc pentru atenție!

