



# **Evaluarea unui procedeu diagnostic sau de depistare**

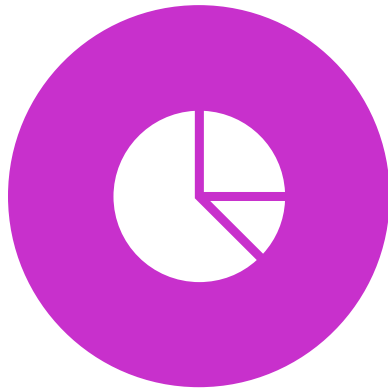
---

**TUDOR DRUGAN**

**2023**

---

# Objective



CUM DESCRIEM?  
LR, Se, Sp, VPP, VPN  
NOMOGRAMA FAGAN



CUM STUDIEM UN NOU  
TEST DIAGNOSTIC?



EXEMPLE, CURBA ROC,  
INDICELE Y

# Evaluarea unui nou test diagnostic

---

## Etapa I: Determinarea:

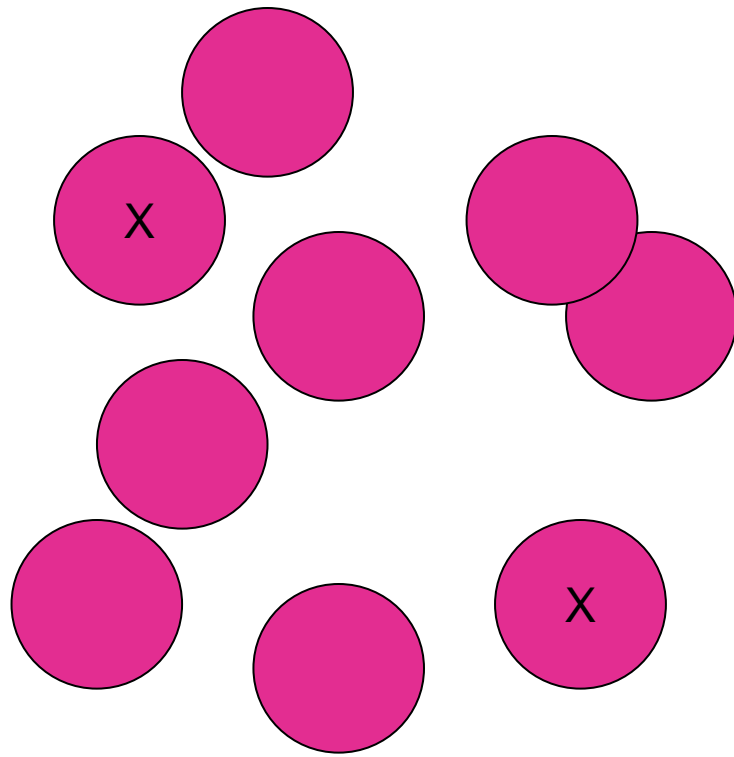
- Validității metodei (calităților tehnice)
- Fiabilității influențată de:
  - reproductibilitatea intraobservațională = similitudinea interpretării testului de către același observator la un anumit interval de timp).
  - reproductibilitatea interobservațională = similitudinea interpretării testului de doi observatori diferiți

## Etapa II: Evaluarea calităților intrinseci ale testului, invariabile la orice populație s-ar aplica:

- În această fază testul se aplică la pacienți a căror statut de bolnavi sau indemni de boală este bine cunoscut prin aplicarea unui examen / test de referință (un “golden standard test”).

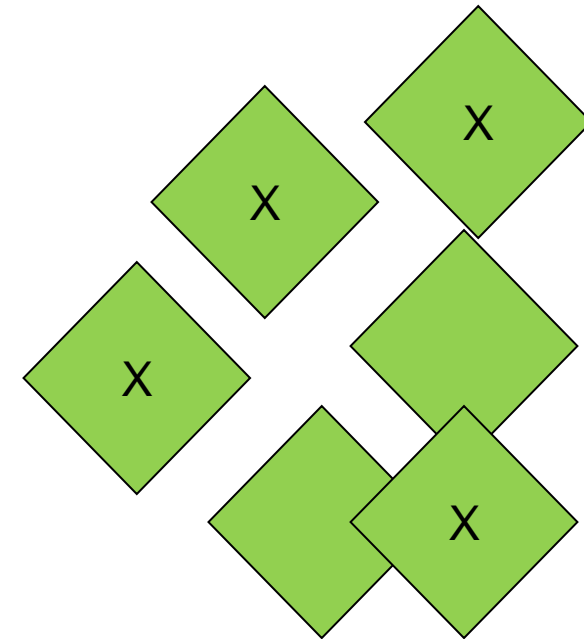
# Randament

---



Negativi

Test



Pozitivi

# Reproductibilitatea

---

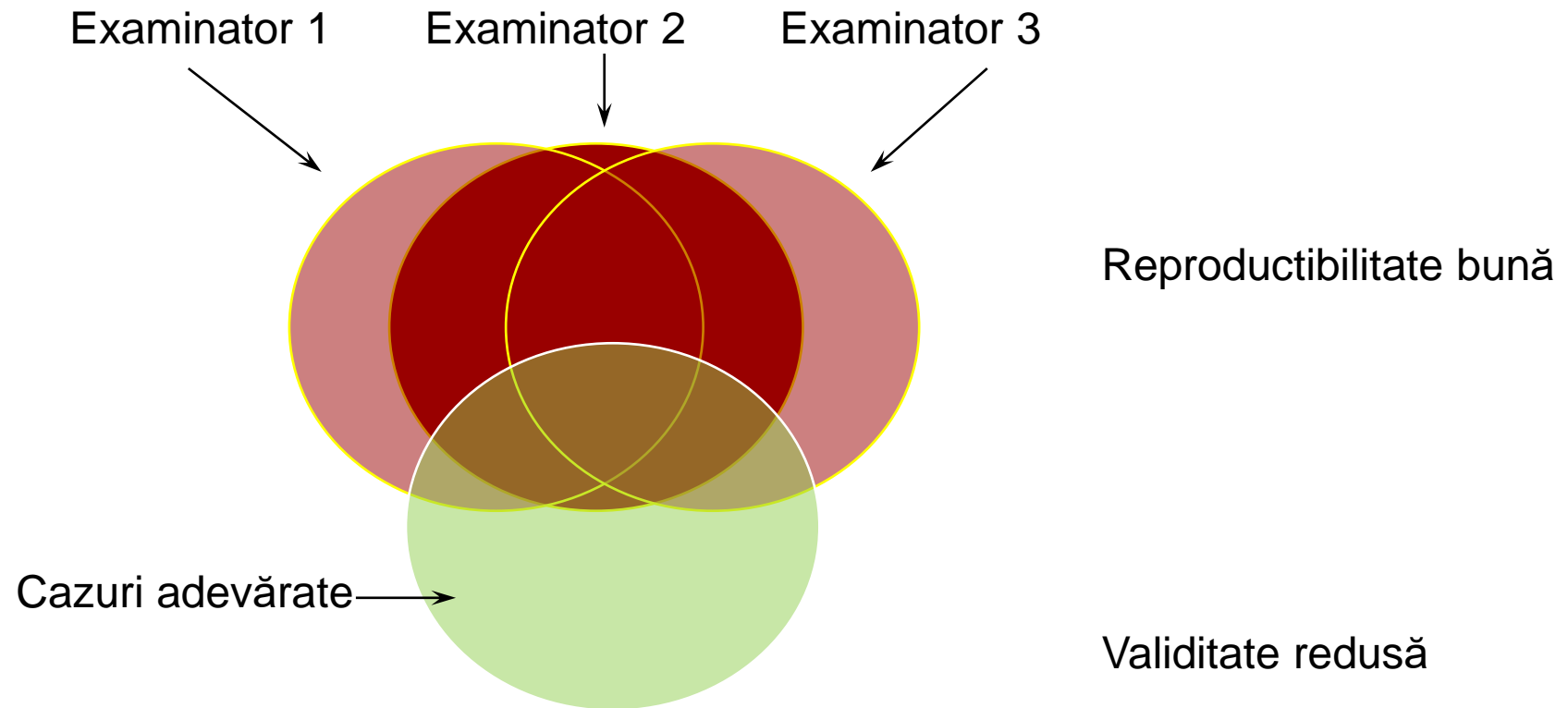
## Acordul între observatori

---

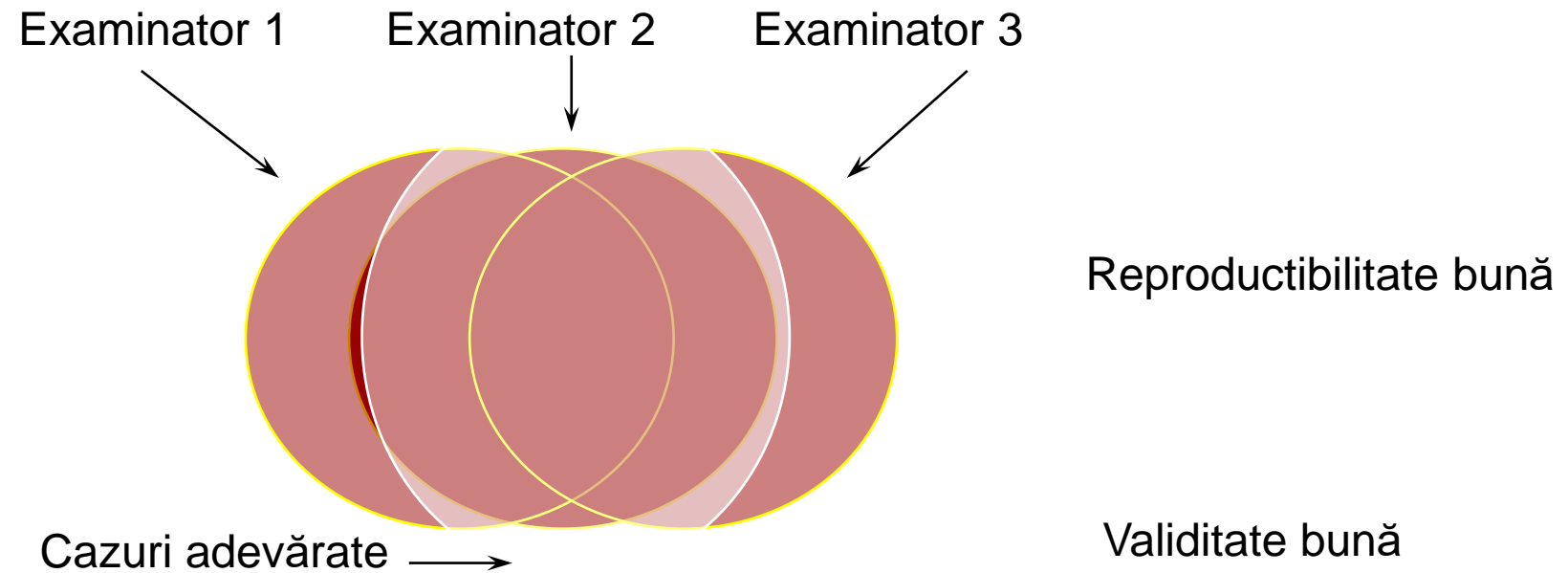
Stadiul cataractei conform Examinatorului 2	Stadiul cataractei conform Examinatorului 1				
	<1	1-<2	2-<3	3-<4	4
<1	10	2	1	0	0
1-<2	1	20	2	0	0
2-<3	0	1	20	1	0
3-<4	0	0	1	10	2
4	0	0	0	2	5

% Acord = 81.3%

# Validitate si reproductibilitate



# Validitate si reproductibilitate





# Evaluarea unui nou test diagnostic

---

## Compararea cu un “standard de aur”

- **Limite:**

- test riscant
- dificil de realizat din punct de vedere tehnic
- uneori impracticabil din punct de vedere tehnic

Boala Alzheimer ← biopsie postmortem țesut cerebral

- Pentru unele patologii nu există standard de aur: angina pectorală



## ***Probabilitate condiționată – aplicații***

---

**Să considerăm următoarele evenimente în legătură cu aplicarea unui test diagnostic:**

- **B** - evenimentul ca o persoană luată la întâmplare dintr-o populație să aibă o anumită afecțiune B (de exemplu, TBC , HIV etc.),
- **T** - evenimentul de obținere a unui test pozitiv în cazul aplicării unui test diagnostic T pentru detectarea afecțiunii B la o persoană.
- Prin **non(B)** (persoană fără afecțiunea B) și **non(T)** (test negativ) notăm evenimentele complementare evenimentelor B și respectiv T.

# Probabilitate condiționată –aplicații

---

Să presupunem că populația căreia i s-a aplicat testul are  $n$  persoane și s-au obținut următoarele rezultate:

Afecțiunea / Testul	B bolnavi	non(B) sanatosi	Total
T Test pozitiv	<b>a (AP)</b>	<b>b (FP)</b>	$a+b$
non (T) Test negativ	<b>c (FN)</b>	<b>d (AN)</b>	$c+d$
Total	$a+c$	$b+d$	$n$

# Acuratețea testului diagnostic

---

$$Ac = \frac{AP + AN}{n}$$

Afecțiunea / Testul	B bolnavi	non(B) sanatosi	Total
T Test pozitiv	a (AP)	b (FP)	a+b
non (T) Test negativ	c (FN)	d (AN)	c+d
Total	a+c	b+d	n

## Probabilitatea condiționată – aplicații

---

- In general, din cauza imperfecțiunii testului, nu orice persoană având afecțiunea B este detectată la aplicarea testului T ca pozitivă (**fals negativ**) și nu toate persoanele cu răspuns pozitiv la testul T au neapărat afecțiunea (**fals pozitiv**).
- Astfel, de regulă, prin aplicarea unui test diagnostic rezultă falși pozitivi și falși negativi.
- Ambele rezultate eronate ce rezultă prin aplicarea testului sunt periculoase și de nedorit.

# Valoarea predictivă pozitivă VPP

---

este probabilitatea ca un test pozitiv să indice o persoană cu afecțiunea B:

$$VPP = \Pr(B|T) = \frac{\Pr(T|B)}{\Pr(T)} = \frac{AP}{AP + FP} = \frac{a}{a + b}$$

Afecțiunea / Testul	B bolnavi	non(B) sanatosi	Total
T Test pozitiv	a (AP)	b (FP)	a+b
non (T) Test negativ	c (FN)	d (AN)	c+d
Total	a+c	b+d	n

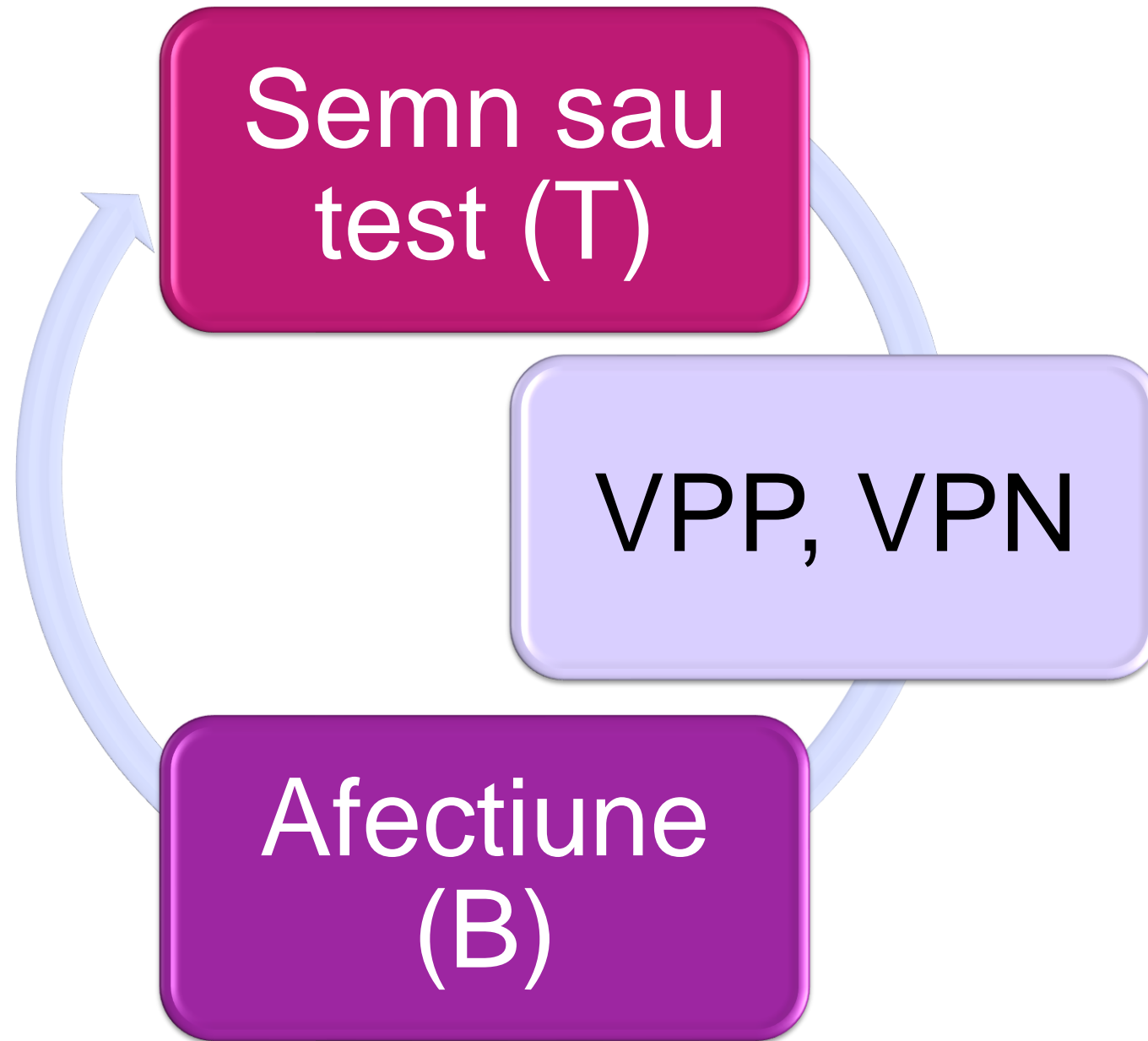
# Valoarea predictivă negativă VPN

---

este probabilitatea ca un test negativ să indice o persoană fără afecțiune:

$$VPN = \Pr(\textit{non}B|\textit{non}T) = \frac{\Pr(\textit{non}B|\textit{non}T)}{\Pr(\textit{non}T)} = \frac{AN}{FN + AN} = \frac{d}{c + d}$$

Afecțiunea / Testul	B bolnavi	non(B) sanatosi	Total
T Test pozitiv	a (AP)	b (FP)	a+b
non (T) Test negativ	c (FN)	d (AN)	c+d
Total	a+c	b+d	n





# Sensibilitatea testului

Probabilitatea, notată cu  $Se$ , de a obține un test pozitiv, știind că testul este aplicat unui bolnav, se numește **sensibilitatea testului** (rata adevăraților pozitivi = RAP) se exprimă cu ajutorul unei probabilități condiționate:

$$Se = RAP = \Pr(T/B) = \frac{AP}{AP + FN} = \frac{a}{a + c} = \frac{\frac{a}{n}}{\frac{a + c}{n}} = \frac{\Pr(T \cap B)}{\Pr(B)}$$

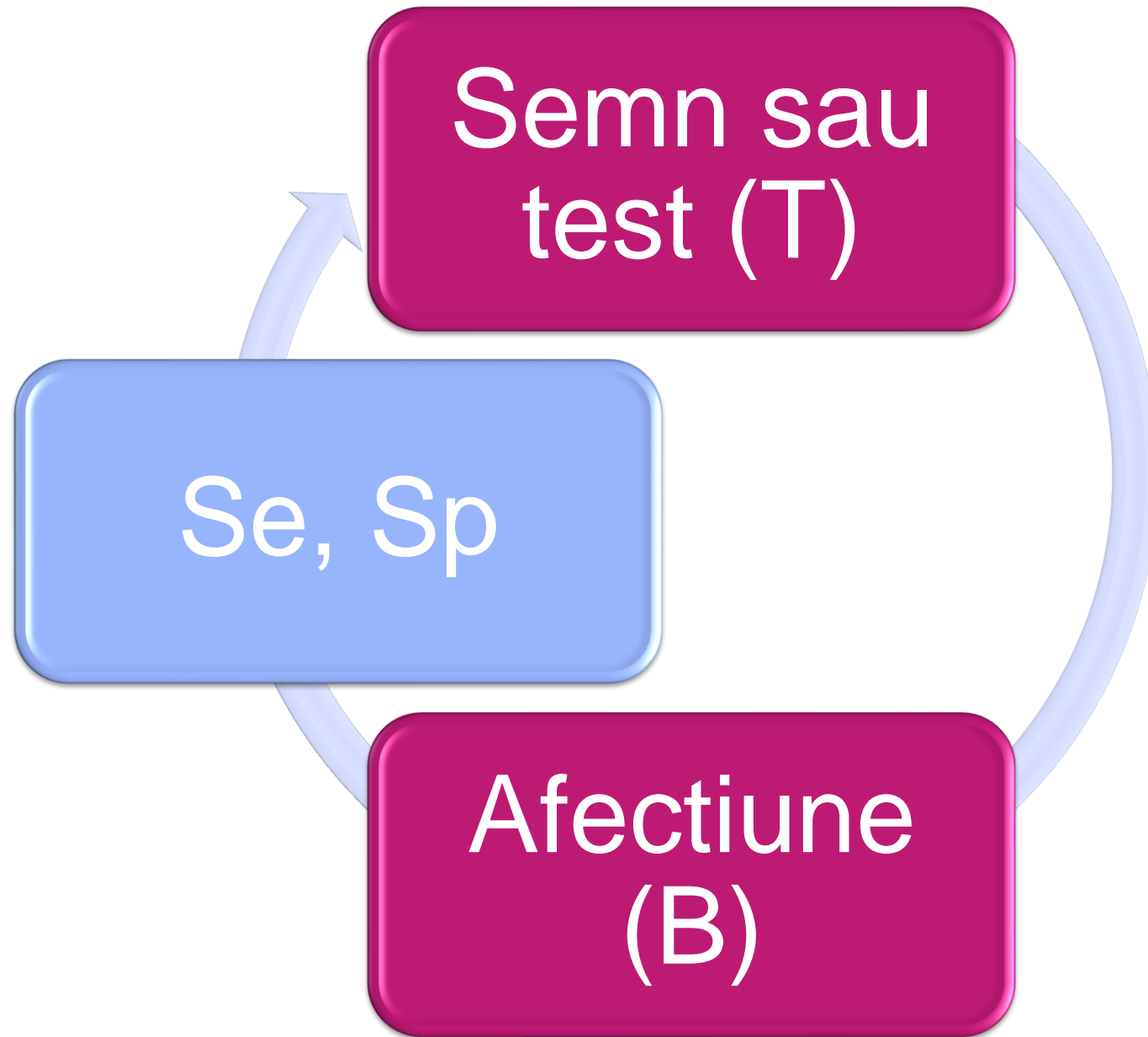
Afecțiunea / Testul	B bolnavi	non(B) sanatosi	Total
T Test pozitiv	a (AP)	b (FP)	a+b
non (T) Test negativ	c (FN)	d (AN)	c+d
Total	a+c	b+d	n

# Specificitatea testului

Pentru caracterizarea unui test diagnostic se utilizează și **specificitatea testului** (rata adevăraților negative = RAN) care se definește prin probabilitatea de a obține un test negativ la o persoană sănătoasă (probabilitate condiționată):

$$Sp = RAN = \Pr(\text{non}(T)/\text{non}(B)) = \frac{AN}{FP + AN} = \frac{d}{b + d} = \frac{\frac{d}{n}}{\frac{b + d}{n}} = \frac{\Pr(\text{non}T \cap \text{non}B)}{\Pr(\text{non}B)}$$

Afecțiunea / Testul	B bolnavi	non(B) sanatosi	Total
T Test pozitiv	a (AP)	b (FP)	a+b
non (T) Test negativ	c (FN)	d (AN)	c+d
Total	a+c	b+d	n



# Interpretare clinică

---

Un semn (test) diagnostic este cu atât mai bun cu cât are o Se și Sp mai apropiată de 1

Un test cu sensibilitate foarte ridicată este util ca test de depistare (screening) în masă a bolii vizate.

- Un rezultat negativ la un test foarte sensibil elimină aproape total suspiciunea de boală
- Sensitivity rules out = SNOUT

Un test cu specificitate foarte ridicată este util pentru diagnosticul de precizie a bolii vizate

- Specificity rules in = SPIN

# Problema 1

---

90% din bolnavii de cancer pulmonar fumează sau au fumat

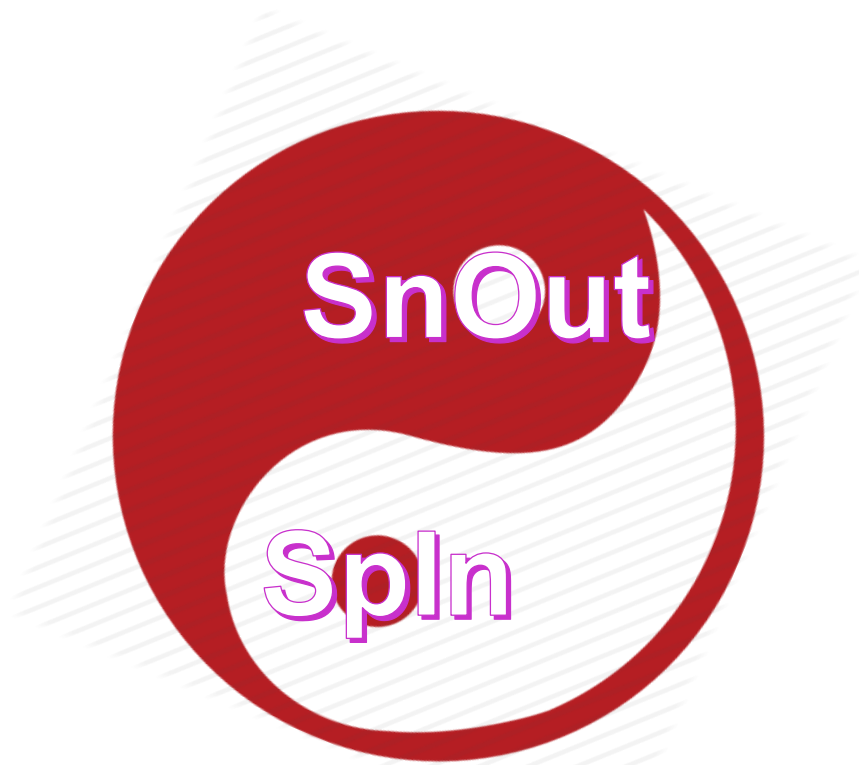
În țara noastră 30% din populație fumează

Este fumatul un semn diagnostic?

Se = 0,90

Sp = 0,70

SnOut



# Problema 2

---

5% din femeile cu cancer de sân au în antecedente mama sau sora cu aceeași afecțiune

0,1% din femeile sănătoase au în antecedente mama sau sora cu această afecțiune

Este prezența în antecedentele heredo-colaterale a cancerului de sân un semn diagnostic?

- $Se = 0,05$
- $Sp = 0,999$

**SPIN**



# Rata falșilor negativi

---

$$RFN = \frac{FN}{FN+AP} = 1-Se$$

Afecțiunea / Testul	B bolnavi	non(B) sanatosi	Total
T Test pozitiv	a (AP)	b (FP)	a+b
non (T) Test negativ	c (FN)	d (AN)	c+d
Total	a+c	b+d	n



# Rata falșilor pozitivi

---

$$RFP = \frac{FP}{FP+AN} = 1-Sp$$

Afecțiunea / Testul	B bolnavi	non(B) sanatosi	Total
T Test pozitiv	a (AP)	b (FP)	a+b
non (T) Test negativ	c (FN)	d (AN)	c+d
Total	a+c	b+d	n

# Prevalența 1%

---

	Boala +	Boala -	Total
Test +	9	99	108
Test -	1	891	892
Total	10	990	1000

- Prevalența = 1% înseamnă 10 cazuri de boală dintr-o populație de 1000
- Sensibilitatea = 90% înseamnă 9 cazuri sunt detectate la screening din 10
- Specificitatea = 90% înseamnă că 891 din 990 pacienți sănătoși sunt corect identificați ca adevărați negativi
- VPP=  $9/108 = 0.08 = 8\%$  = din fiecare 100 persoane identificate drept pozitive numai 8 au cu adevărat boala

# Prevalența 10%

---

	Boala +	Boala -	Total
Test +	90	90	180
Test -	10	810	820
Total	100	900	1000

- Prevalența = 10% înseamnă 100 cazuri de boală dintr-o populație de 1000
- Sensibilitatea = 90% înseamnă 90 cazuri sunt detectate la screening
- Specificitatea = 90% înseamnă că 810 din 900 pacienți sănătoși sunt corect identificați ca adevărați negativi
- VPP=  $90/180 = 0.5 = 50\%$  = din 100 din fiecare 100 persoane identificate drept pozitive numai 50 au cu adevărat boala

# Raportul de asemanare

---

Rata de probabilitate, Likelihood ratio (LR)

$$LR(+) = Se / (1-Sp) = RAP/RFP$$

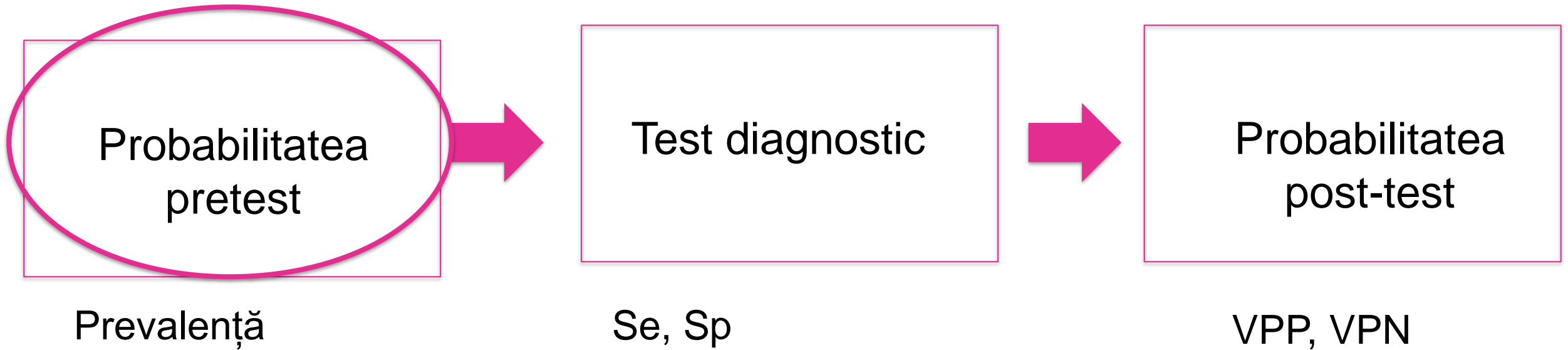
- indică de câte ori este mai probabil rezultatul pozitiv pentru un test la un bolnav față de obținerea unui fals pozitiv
- Șansa de a avea un rezultat pozitiv la un bolnav față de un fals pozitiv

$$LR(-)=(1-Se)/Sp = RFN/RAN$$

- indică de câte ori este mai probabil un rezultat fals negativ la un bolnav față de un adevărat negativ la sănătos
- Șansa de a avea un rezultat negativ la un bolnav față de un adevărat negativ

# Probabilitatea pretest

---



# Raportul de asemanare

---

$$LR(+) = Se / (1-Sp) = RAP/RFP$$

Afecțiunea / Testul	B bolnavi	non(B) sanatosi	Total
T Test pozitiv	a (AP)	b (FP)	a+b
non (T) Test negativ	c (FN)	d (AN)	c+d
Total	a+c	b+d	n

$$LR(-) = (1-Se) / Sp = RFN/RAN$$

# Raportul de asemanare

---

**Ce vrem:**

- $LR+ \gg 1$  (să fie cât mai mare)
- $LR- \ll 1$  (să fie cât mai mic)

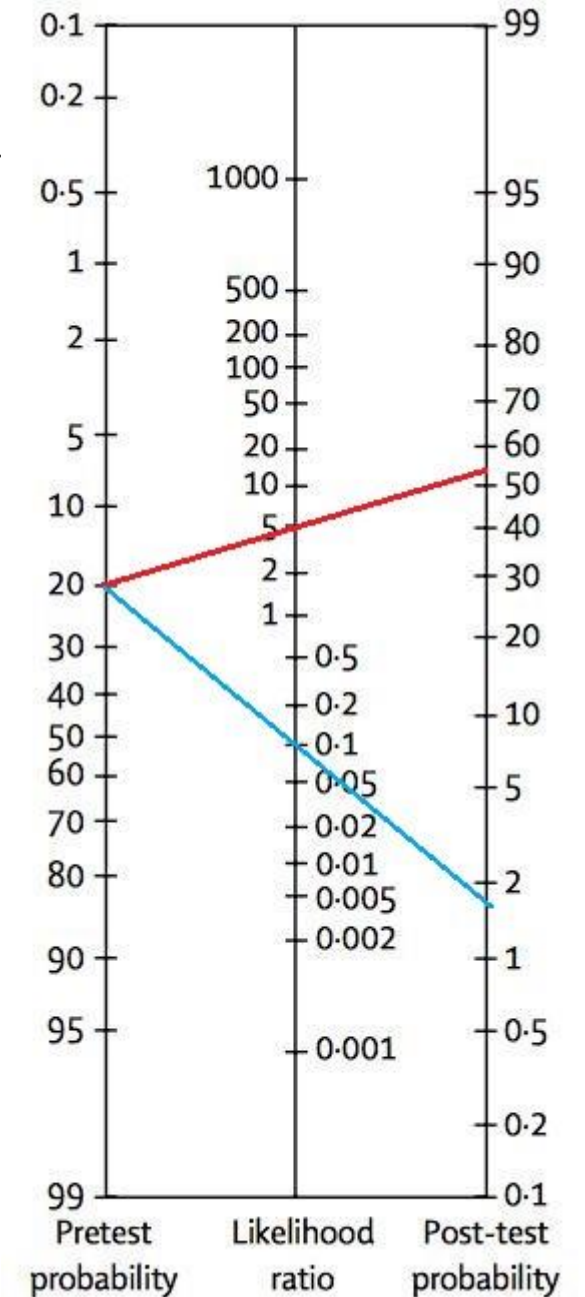
**Practic LR indică medicului în ce măsură crește sau scade șansa unui diagnostic după aplicarea testului față de probabilitatea anterioară utilizării acestuia**



# Nomograma Fagan

Nomograma Fagan pentru o patologie cu prevalență de 20%,  $LR+ = 5$  și  $LR- = 0,1$ . Dacă un subiect are un rezultat pozitiv la noul test, probabilitatea ca el să aibă patologia diagnosticată este de 55% (linia roșie de pe grafic).

Dacă un subiect are un rezultat negativ la noul test, probabilitatea ca el să prezinte patologia de interes este egală cu 1,8% (linia albastră de pe grafic).



# Nomograma Fagan – aplicație

---

## New brain scan to diagnose autism

By Jane Hughes

Health correspondent, BBC News

---

**A brain scan that detects autism in adults could mean much more straightforward diagnosis of the condition, scientists say.**

Experts at King's College London said the scan - tested on 40 people - identified tiny but crucial signs of autism, only detectable by computer.

Current methods of diagnosis can be lengthy and expensive.

But some experts say further research will be needed before the new technique can be widely used.



The computer scan shows up a distinctive pattern associated with autism

The researchers detected autism with over 90% accuracy, the Journal of Neuroscience reports.

# Nomograma Fagan – aplicație

---

Întrebare din partea unei familii: dacă ne ducem copilul la RMN putem fi siguri de un diagnostic de autism?



# Nomograma Fagan – aplicație

## Describing the Brain in Autism in Five Dimensions—Magnetic Resonance Imaging-Assisted Diagnosis of Autism Spectrum Disorder Using a Multiparameter Classification Approach

Christine Ecker,<sup>1</sup> Andre Marquand,<sup>2</sup> Janaina Mourão-Miranda,<sup>3,4</sup> Patrick Johnston,<sup>1</sup> Eileen M. Daly,<sup>1</sup> Michael J. Brammer,<sup>2</sup> Stefanos Maltezos,<sup>1</sup> Clodagh M. Murphy,<sup>1</sup> Dene Robertson,<sup>1</sup> Steven C. Williams,<sup>3</sup> and Declan G. M. Murphy<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Section of Brain Maturation, Department of Psychological Medicine, Institute of Psychiatry, <sup>2</sup>Brain Image Analysis Unit, Department of Biostatistics, Institute of Psychiatry, and <sup>3</sup>Centre for Neuroimaging Sciences, Institute of Psychiatry, King's College, London SE5 8AF, United Kingdom, and <sup>4</sup>Centre for Computational Statistics and Machine Learning, Department of Computer Science, University College London, London WC1E 6BT, United Kingdom



Estimated prevalence rate in the UK

The indication from recent studies is that the figures cannot be precisely fixed, but it appears that a prevalence rate of around 1 in 100 is a best estimate of the prevalence in children. No prevalence studies have ever been carried out on adults.

Table 3. Results of SVM classification between ASD and control group using different brain morphometric features in the left and right hemispheres

Morphometric feature	Correctly classified (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	<i>p</i>
Left hemisphere				
All parameters	85	90	80	0*
Cortical thickness	90	90	90	0*
Radial curvature	72.5	65	80	<0.001
Average convexity	70	75	65	<0.004
Metric distortion	80	80	80	0*
Pial area	77.5	70	85	0*
Right hemisphere				
All parameters	65	60	70	<0.03
Cortical thickness	60	65	55	<0.01
Radial curvature	52.5	50	55	<0.30
Average convexity	50	40	60	<0.40
Metric distortion	57.5	45	70	<0.06
Pial area	45	45	45	<0.60

Correctly identified ASD cases were considered true positive. \**p* values of zero indicate that not a single one of the 1000 permutations provided a better classification.

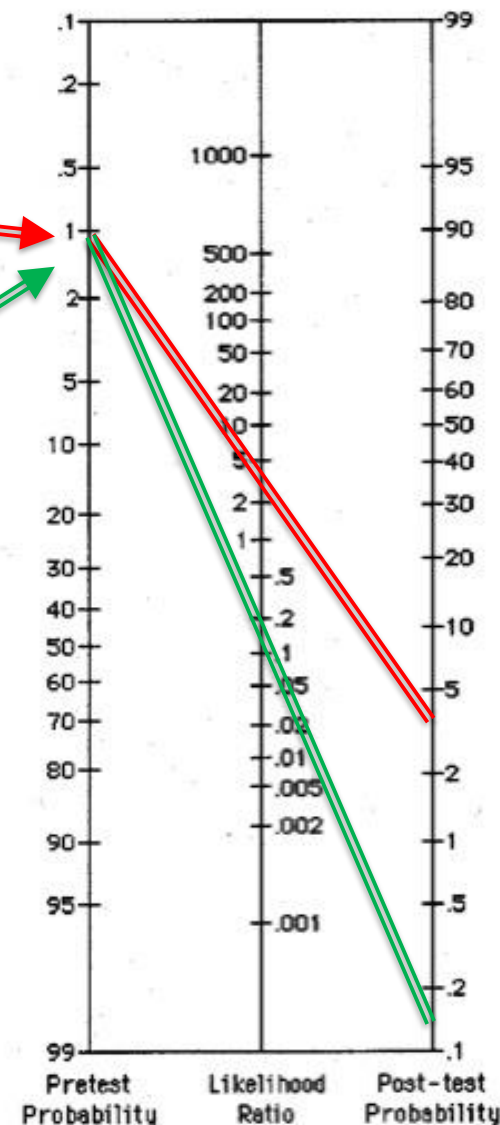


# Nomograma Fagan – aplicație

$$\begin{aligned} \text{LR}(+) &= \text{Se} / (1 - \text{Sp}) \\ &= 0,9 / (1 - 0,8) \\ &= 4,5 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{LR}(-) &= (1 - \text{Se}) / \text{Sp} \\ &= (1 - 0,9) / 0,8 = \\ &= 0,125 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Prevalența} &= \\ 1\% &= 0,01 \end{aligned}$$



Totdeauna

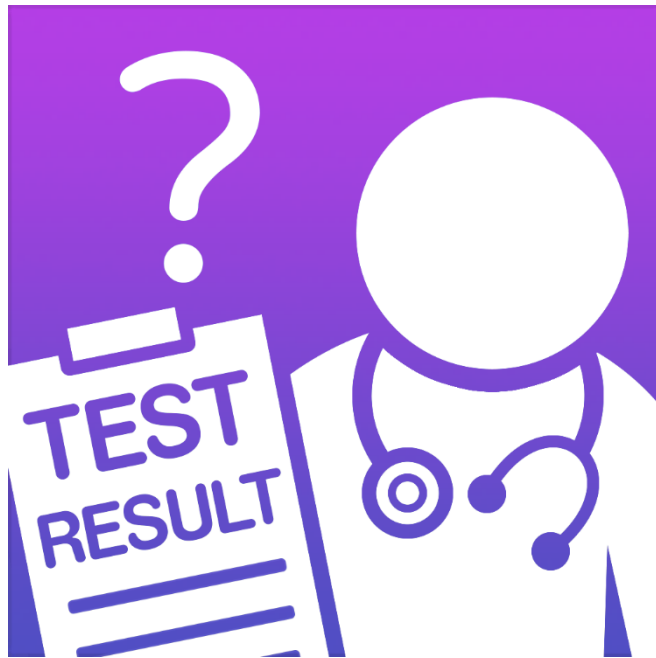
Adeseori

Rar

F.rar

Deloc

# Nomograma Fagan – aplicație



**Probabilitatea post-  
test = 4.5%**

[guardian.co.uk](http://guardian.co.uk)

[News](#) | [Sport](#) | [Comment](#) | [Culture](#) | [Business](#) | [Money](#) | [Life & style](#) | [?](#)

[News](#) > [Science](#) > [Science blog](#)

**NOTES&THEORIES**  
DISPATCHES FROM THE SCIENCE DESK



[Previous](#)

[Blog home](#)

## Why autism can't be diagnosed with brain scans

Using brain scans to detect autism would be a huge expensive waste of money, says Carl Heneghan

The BBC, the [Guardian](#) and Reuters this week widely reported British researchers published in the Journal of [Neuroscience](#) have developed a brain scan which can detect autism in adults with 90% accuracy.

Dr Christine Ecker, the lead author, showed her imaging technique was able to detect which people in her group had [autism](#). "If we get a new case, we will also hopefully be 90% accurate," she said.

Pretty simple then, you turn up, have the test, and you have a 90% chance of finding out whether you have autism.

Well, you couldn't be any further from the truth.

# Nomograma Fagan – aplicație

---

**Întrebare din partea tatălui din aceleiași familie:  
dar dacă îmi luați tensiunea cu un aparat de  
100.000 de ori mai ieftin cum puteți fi sigur de un  
diagnostic de hipertensiune? Cifrele-s tot alea...**





# Nomograma Fagan – aplicație

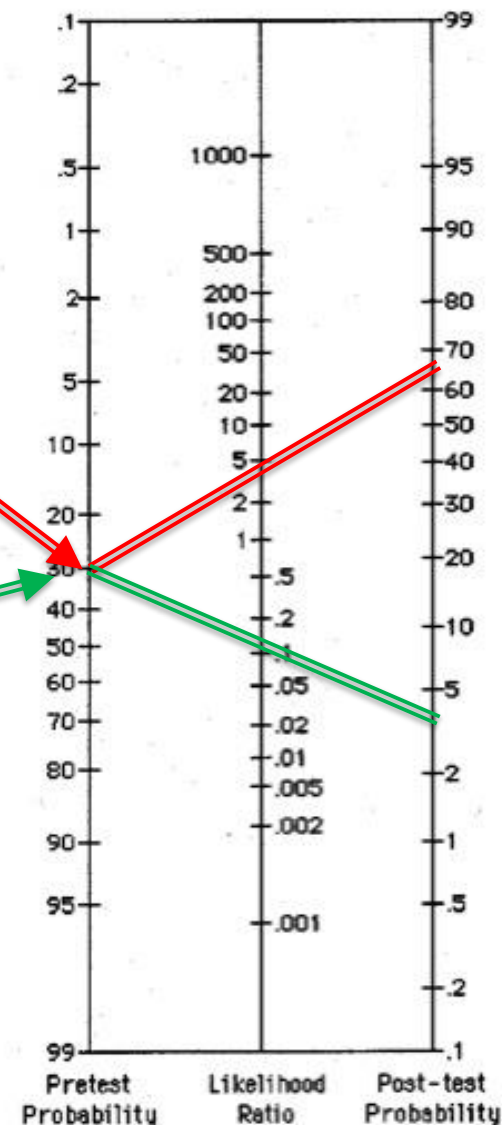
$$Se = 0,9$$

$$Sp = 0,8$$

$$LR(+) = Se / (1 - Sp) = 0,9 / (1 - 0,8) = 4,5$$

$$LR(-) = (1 - Se) / Sp = (1 - 0,9) / 0,8 = 0,125$$

$$\text{Prevalența} = 30\%$$



Totdeauna

Adeseori

Rar

F.rar

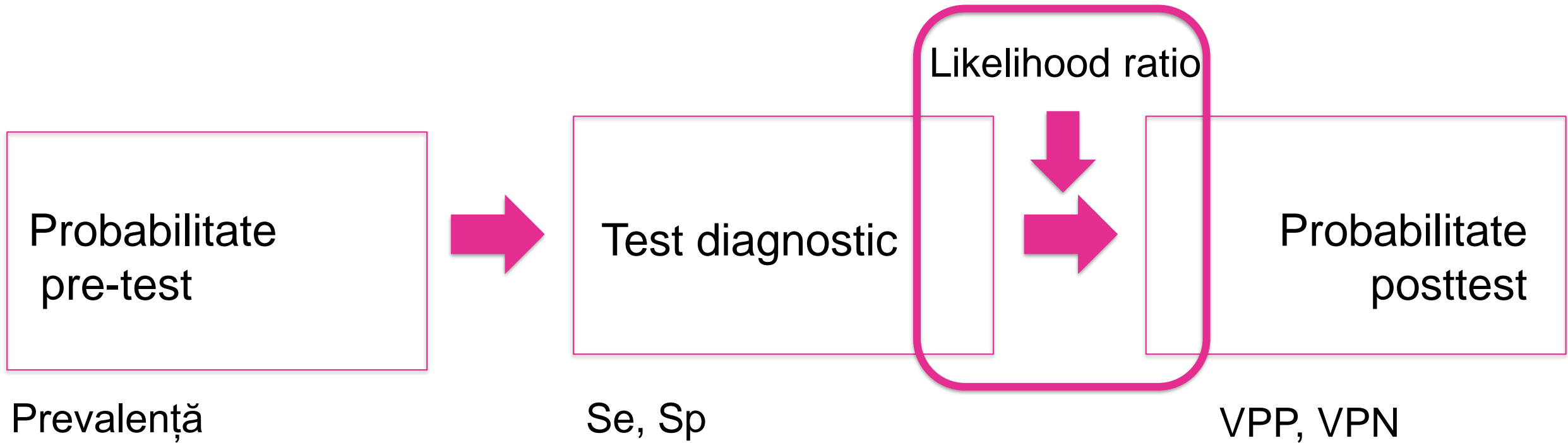
Deloc

# Relația afecțiune, test și Likelihood Ratio

Afecțiunea	Test	Likelihood Ratio
<b>Colecistită acută</b>	Ecografie abdominală	LR(+) = 23.8 LR(-) = 0.05
<b>Embolism pulmonar acut</b>	Angiografie CT pulmonară	LR(+) = 29.1 LR(-) = 0.05
<b>Apendicită</b>	CT abdominală	LR(+) = 18.8 LR(-) = 0.06
<b><i>Colită cu Clostridium difficile</i></b>	<i>Evidențiere toxinei C. difficile</i>	LR(+) = 19.6 LR(-) = 0.02

# Test diagnostic

---



# Combinarea semnelor diagnostice

---

**Diagnosticul cancerului de prostată se face prin tușeu sau PSA**

**Se**

**Sp**

**PPV**

Kramer BS, Brown ML, Prorok PC, Potosky AL, Gohagan JK.  
Prostate cancer screening: what we know and what we need to  
know. *Ann Int Med* 1993;119:914-923

# Principii metodologice de evaluare a semnelor diagnostice

---

## Evaluarea unui nou test diagnostic

- Esantion reprezentativ
- Expus-nonexpus
- Caz martor

# Evaluarea unui nou test diagnostic

---

## Comparațiile se realizează “orb”:

- clinicianul care aplică noul test diagnostic nu cunoaște statusul pacientului obținut prin aplicarea standardului de aur



# Eșantion reprezentativ

---

Singurul parametru fixat de cercetător este numărul total al subiecților incluși în eșantion.

Atât semnul (rezultatul testului) cât și boala sunt factori aleatori.

În această situație se pot estima:

- Se și Sp
- VPP și VPN
- LR

Frecvența semnului/testului pozitiv

Prevalența bolii în populația din care s-a extras eșantionul.



# Eșantion expus-nonexpus

---

**Teste scumpe, invazive**

**Se pot constitui două grupuri de dimensiuni date (nu obligatoriu identice), unul cu subiecți având testul (+) altul cu testul (-).**



**Subiecții sunt clasați în bolnavi și indemni de boală în funcție de rezultatul celui mai bun test de referință.**

**Boala reprezintă în această situație factorul aleator.**

# Eșantion expus-nonexpus

Se vor putea estima factorii predictivi :

- VPP și VPN (există posibilitatea de a calcula de aceeași parte a liniei de demarcație în tabelul de contingență 2x2),
- **nu și Se și Sp** sau alți indici derivați din acestea.

Afecțiunea / Testul	B bolnavi	non(B) sanatosi	Total
T Test pozitiv	a (AP)	b (FP)	$AP/(AP+FP)=VPP$
non (T) Test negativ	c (FN)	d (AN)	$AN/(AN+FN)=VPN$
Total			n

# Eșantion caz-martor

---

## Afecțiuni rare

Grupele luate în studiu în acest mod de culegere a datelor se constituie după criteriul prezenței sau absenței bolii pentru care se va utiliza testul.

Semnul (testul) este factorul aleator.

Cele două grupe pot fi identice sau diferite ca talie.

Experimentatorul fixează de la începutul studiului talia fiecărui grup, astfel că proporția de subiecți bolnavi din totalul subiecților luați în studiu nu reflectă prevalența bolii la nivelul populației generale.

# Eșantion caz martor

Se vor putea estima Se și Sp, dar nu și VPP și VPN (pentru că de la început s-au fixat efectivele de bolnavi și indemni de boală).

Interesul major al unei examinări cu scop diagnostic este acela de a putea estima pentru un subiect dat, cu diagnostic necunoscut, probabilitatea de a avea sau nu boala în funcție de prezența sau absența testului pozitiv.

Afecțiunea / Testul	B bolnavi	non(B) sanatosi	Total
T Test pozitiv	a (AP)	b (FP)	AP + FP VPP
non (T) Test negativ	c (FN)	d (AN)	FN + AN VPN
Total	a+c	b+d	n

# Formula lui BAYES – Studiile caz-martor

---

Să considerăm două evenimente T și B care nu sunt independente (B = afecțiunea, T = semnul). Atunci din formulele:

$$\Pr(T|B) = \frac{\Pr(B \cup T)}{\Pr(B)}$$

$$\Pr(B|T) = \frac{\Pr(B \cup T)}{\Pr(T)}$$

și se deduce formula lui BAYES:

$$\Pr(B|T) = \frac{\Pr(T|B)\Pr(B)}{\Pr(T)}$$

Dar fiindcă

- $\Pr(B) = \Pr((B \cap \text{non}T) \cup (B \cap T)) = \Pr(B \cap \text{non}T) + \Pr(B \cap T),$

aplicând formula probabilităților condiționate se obține:

- $\Pr(B) = \Pr(B|T) \Pr(T) + \Pr(B|\text{non}T) \Pr(\text{non}T).$

De aici rezultă următoarea formă a formulei lui Bayes:

$$\Pr(B|T) = \frac{\Pr(T|B)\Pr(B)}{\Pr(T|B)\Pr(T) + \Pr(T|\text{non}B)\Pr(\text{non}T)}$$

# Formula lui BAYES – Studiile caz-martor

---

Fie B o maladie și T un semn:

$$VPP = \Pr(B|T)$$

$$VPN = \Pr(\bar{B}|\bar{T})$$

$$\text{Sensibilitate} = \Pr(T|B)$$

$$\text{Specificitate} = \Pr(\bar{T}|\bar{B})$$

$$\Pr(B|T) = \frac{\Pr(T|B)\Pr(B)}{\Pr(T|B)\Pr(B) + \Pr(T|\text{non}B)\Pr(\text{non}B)}$$

$$VPP = \frac{\text{sensibilitate} \times \text{prevalenta}}{\text{sensibilitate} \times \text{prevalenta} + (1 - \text{specificitate}) \times (1 - \text{prevalenta})}$$
$$VPN = \frac{\text{specificitate} \times (1 - \text{prevalenta})}{\text{specificitate} \times (1 - \text{prevalenta}) + (1 - \text{sensibilitate}) \times \text{prevalenta}}$$

În cazul culegerii caz-martor

# Eșantion caz martor

Calculul se bazează pe cunoașterea prevalenței bolii cu ajutorul căreia și a indicilor apriori (Se și Sp) se pot calcula și valorile predictive (VPP și VPN) prin teorema lui Bayes.

	B <sup>+</sup>	B <sup>-</sup>
FR <sup>+</sup>	VP	FP
FR <sup>-</sup>	FN	VN
	Se=VP/(VP+FN)	Sp=VN/(VN+FP)

$$VPP = \frac{\text{sensibilitate} \times \text{prevalenta}}{\text{sensibilitate} \times \text{prevalenta} + (1 - \text{specificitate}) \times (1 - \text{prevalenta})}$$
$$VPN = \frac{\text{specificitate} \times (1 - \text{prevalenta})}{\text{specificitate} \times (1 - \text{prevalenta}) + (1 - \text{sensibilitate}) \times \text{prevalenta}}$$

# Criterii de evaluare

---

- **Validitate:** prezența/absența bolii
  - Se
  - Sp
- **Reliabilitate (reproductibilitate, precizie):**  
permite obținerea de rezultate identice dacă este aplicat aceleiași persoane în condiții identice
- **Randament:** % din populație detectată raportată la populația testată:
  - VPP, VPN



# Faze/indici

---

**Faza I** - evaluare a calităților intrinseci ale testului:  
reproductibilitate, fiabilitate

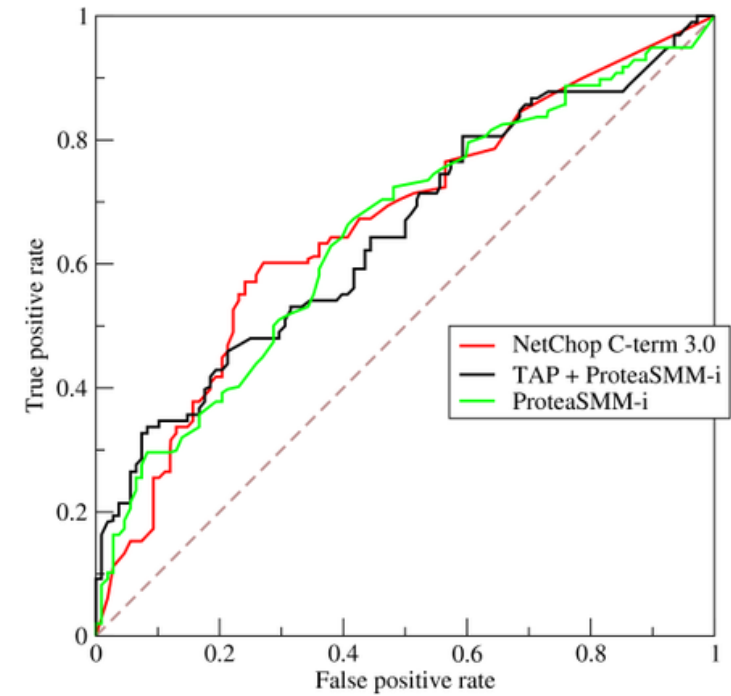
Studiile care evaluează cât de bun este un test diagnostic față de un test de referință (Se, Sp) se numesc studii de **fază II** (de evaluare a calităților extrinseci ale testului).

Studiile care evaluează cum se comportă testul în (VPP, VPN) se numesc **studii de fază III**.

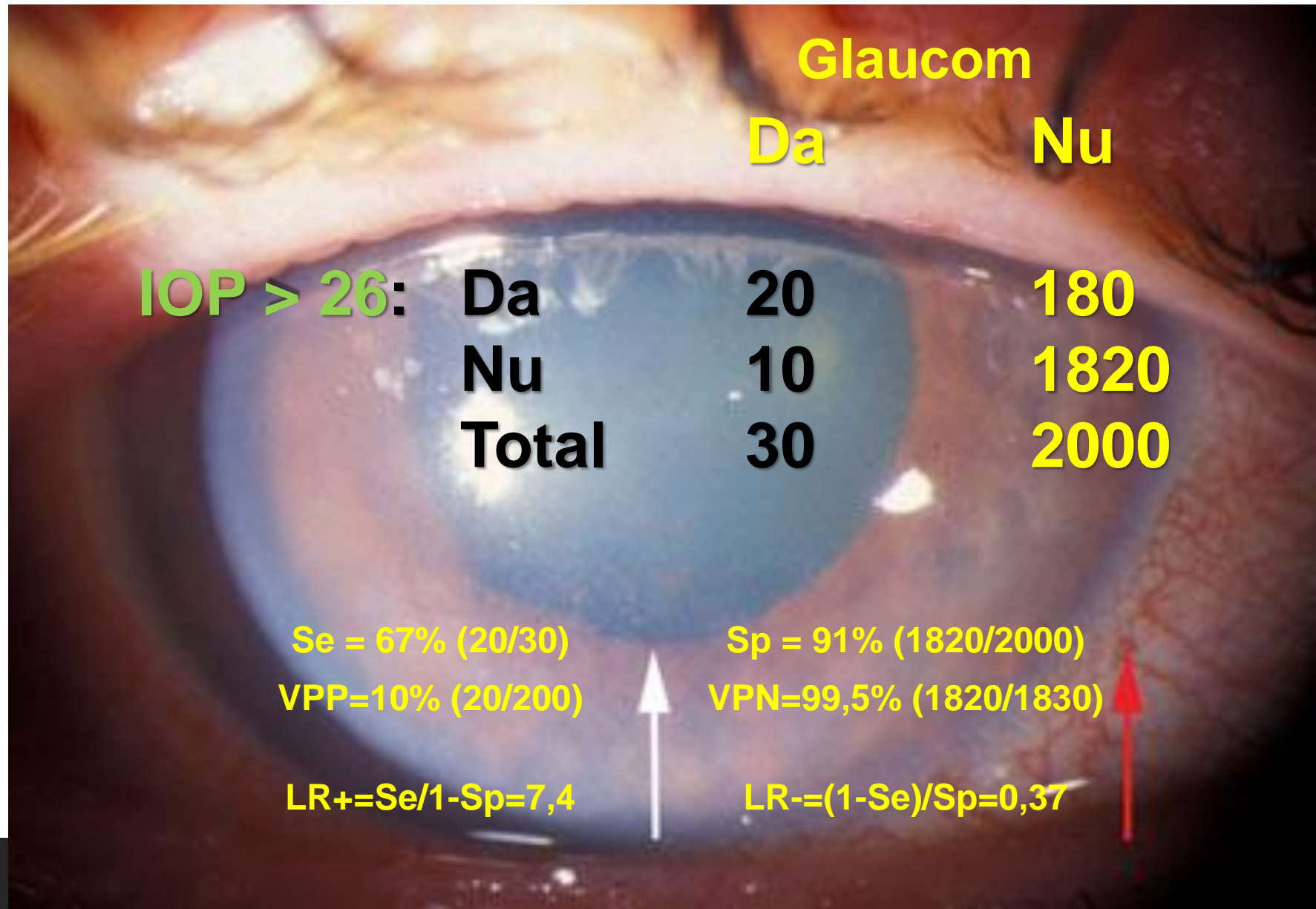


# Curba ROC

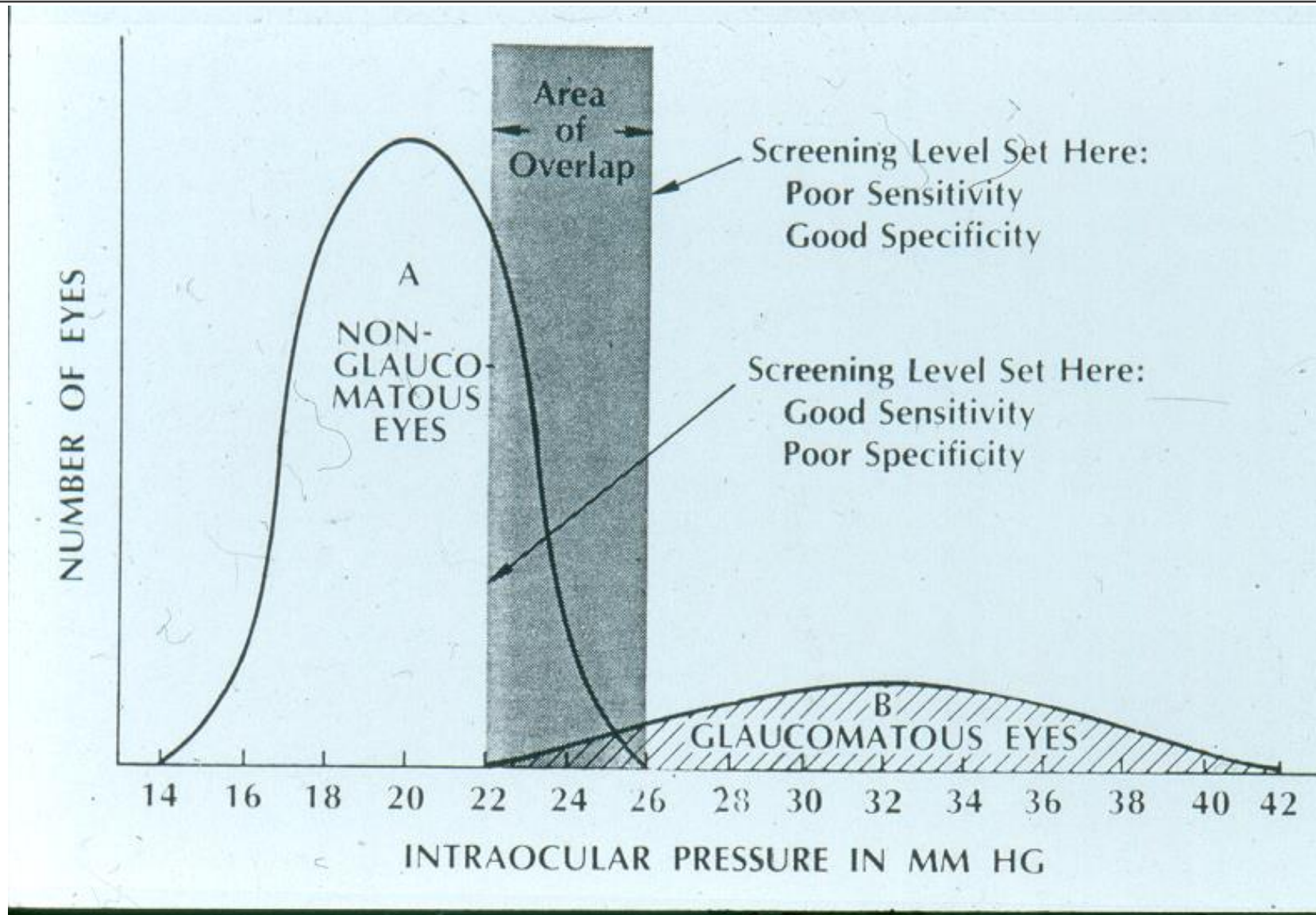
---



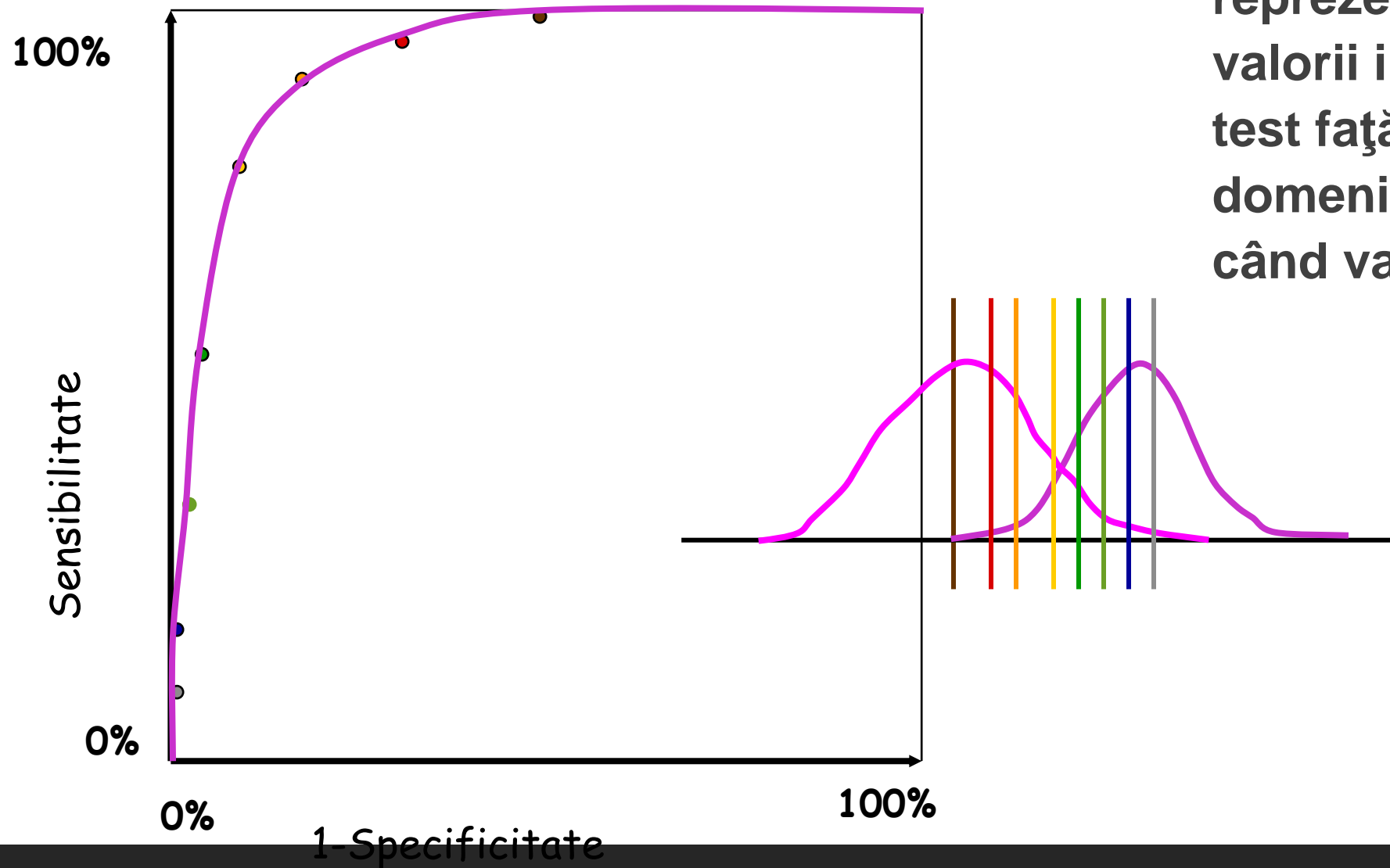
# Variația Se, Sp cu nivelul de prag



# Se sau Sp?



# Curba ROC

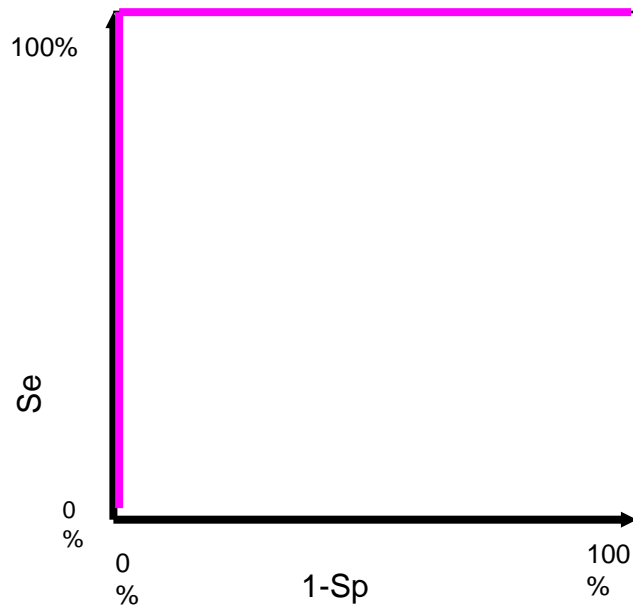


Receiver Operating  
Characteristic =

reprezentarea grafică a  
valorii informaționale a unui  
test față de un diagnostic în  
domeniul  $[Se, 1-Sp]$  atunci  
când variază pragul ales

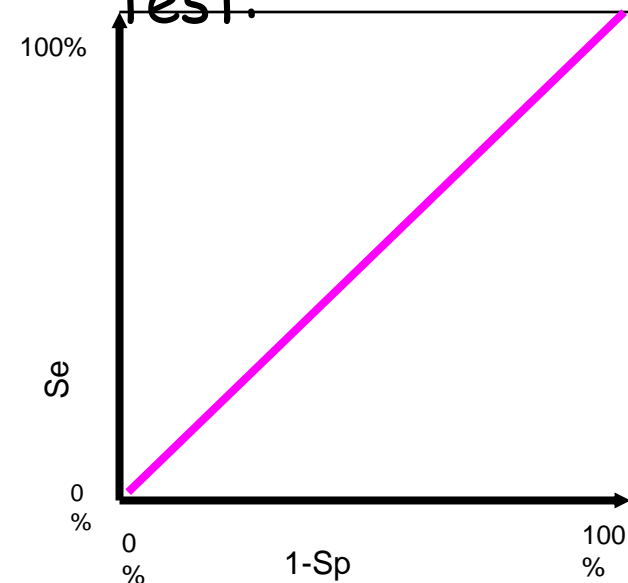
# Valorile extreme

Testul perfect



Distribuțiile nu se  
suprapun deloc  
 $Se, Sp$  maxime

Cel mai prost  
test:



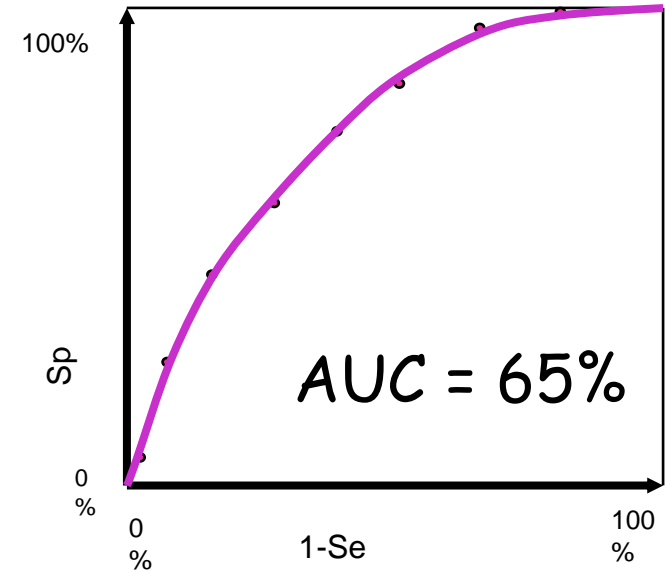
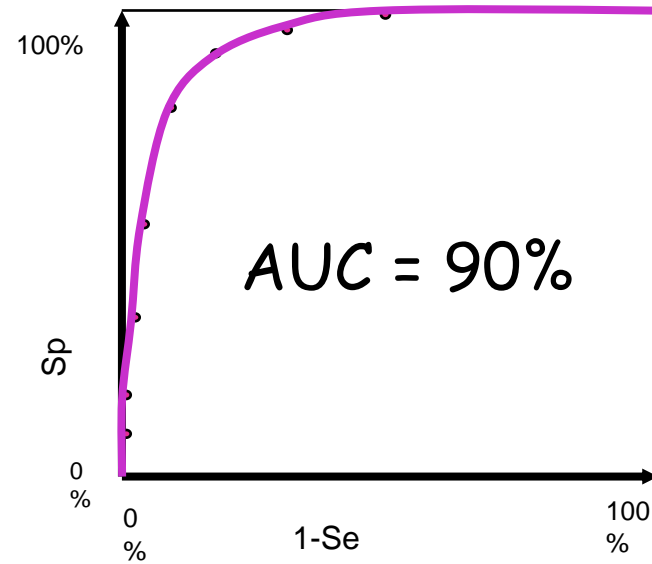
Distribuțiile se  
suprapun complet  
 $Se = Sp$

# Curbe ROC

---

Bine - 80%

Ideal - 90%



# Interpretarea AUC

---

**AUC = Aria de sUb Curbă**

**AUC este o măsură a performanței diagnostice a testului**

**AUC poate fi interpretată ca probabilitatea cu care rezultatul obținut de la un individ bolnav este mai informativ decât cel obținut de la un individ sănătos**

**Poate fi considerată o distanță non-parametrică (Mann-Whitney U) rezultatele celor afectați și ale celor sănătoși**

**Două teste pot fi comparate pe baza diferențelor AUC**



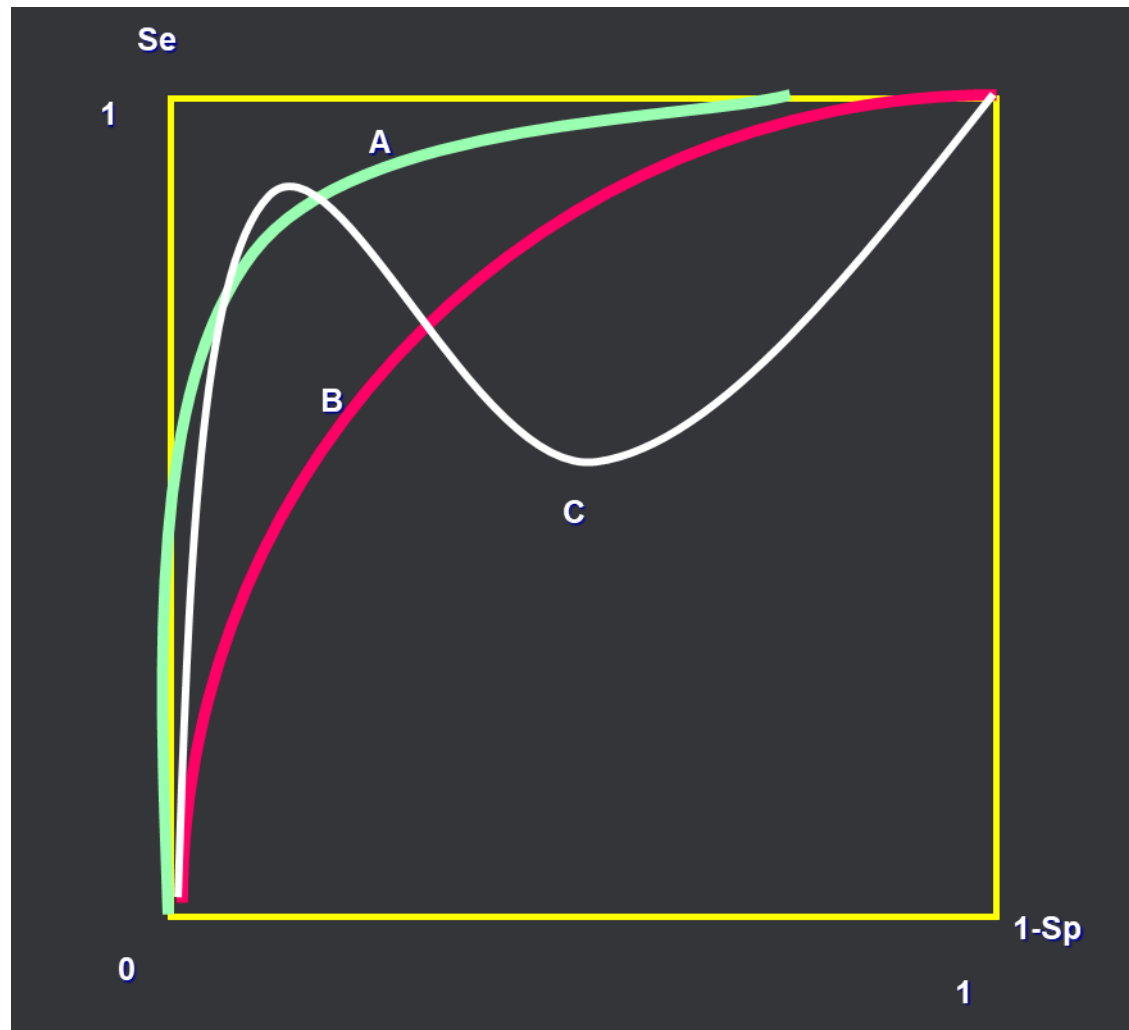
# Curba ROC generalizată

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

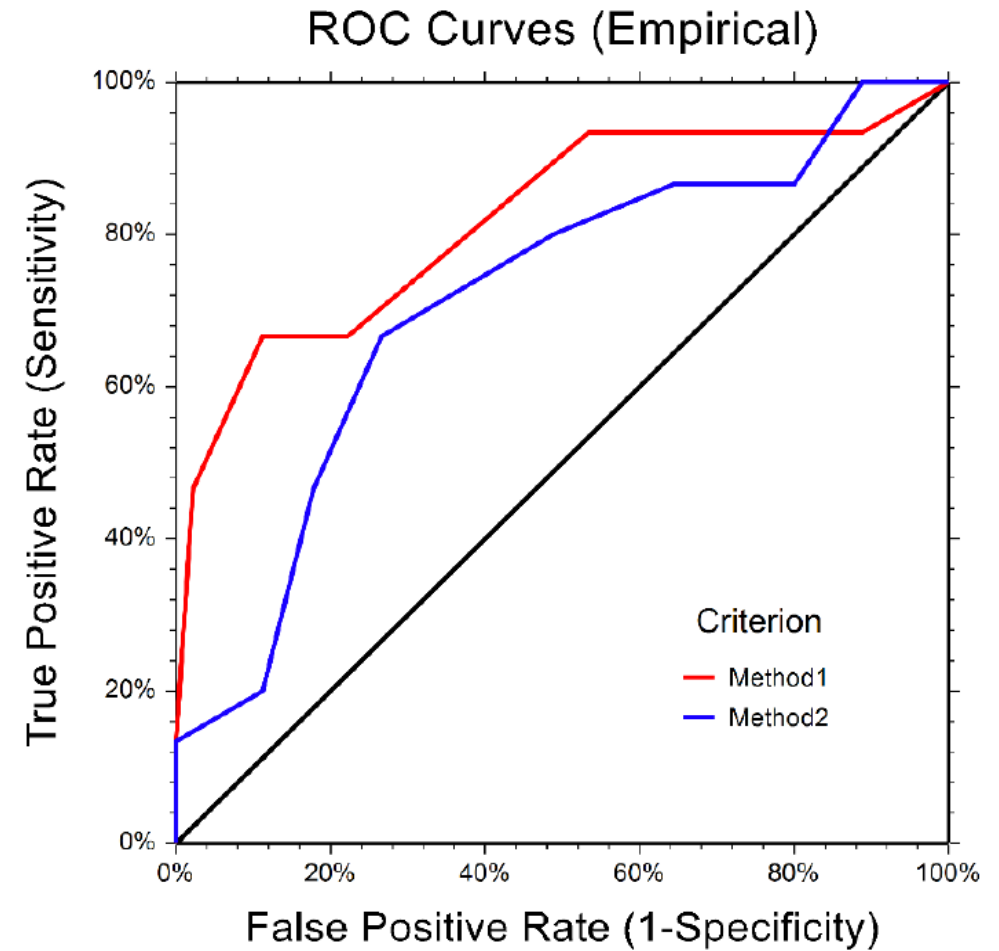
Nu se pot clasifica cele două teste dacă

- $Se(C) > Se(B)$  și  $Sp(C) < Sp(B)$
- $Se(C) < Se(B)$  și  $Sp(C) > Sp(B)$



# Două tipuri de curbe ROC

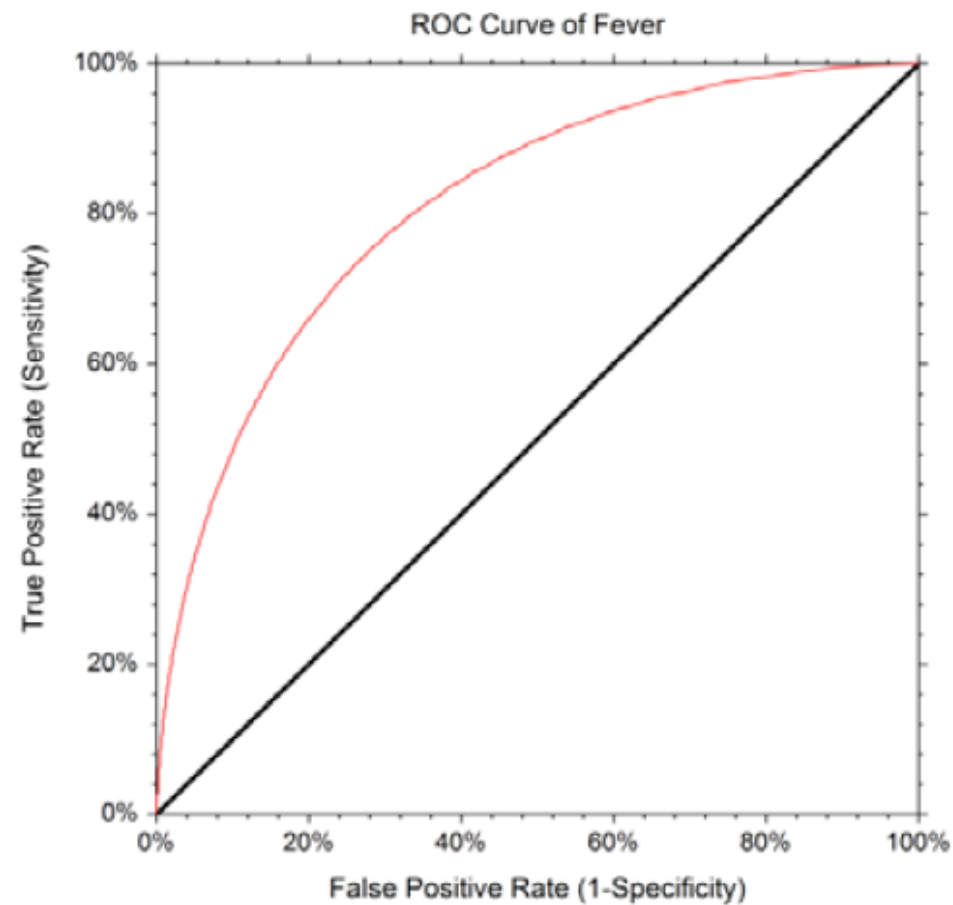
## Empirice (experimentale)



# Două tipuri de curbe ROC

## Binormale

Datele sunt interpolate pornind de la ideea că atât grupul celor cu rezultat pozitiv, cât și al celor cu rezultat negativ au distribuție normală



# Comparația AUC

---

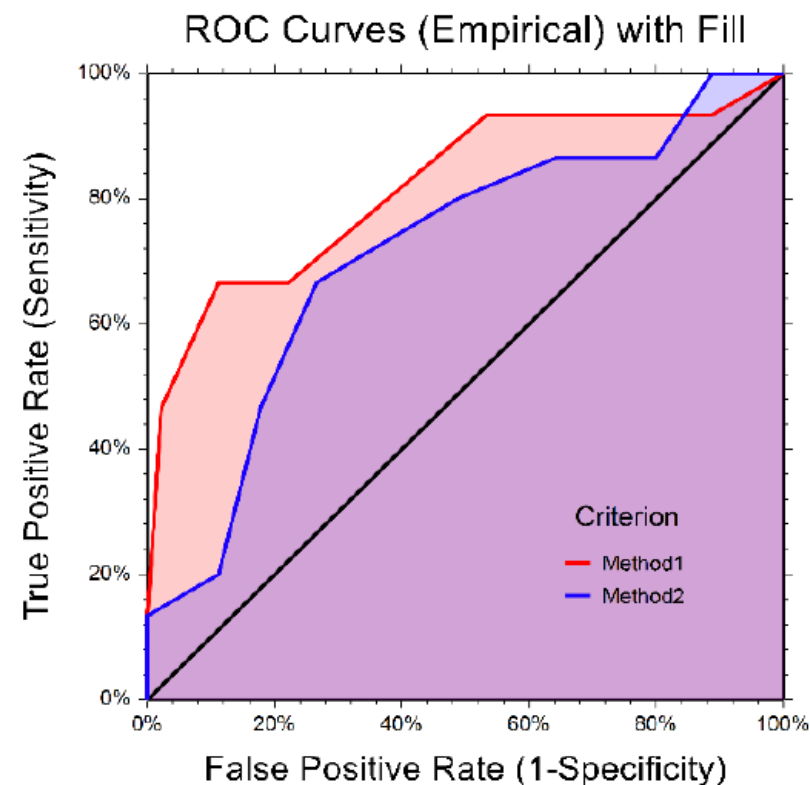
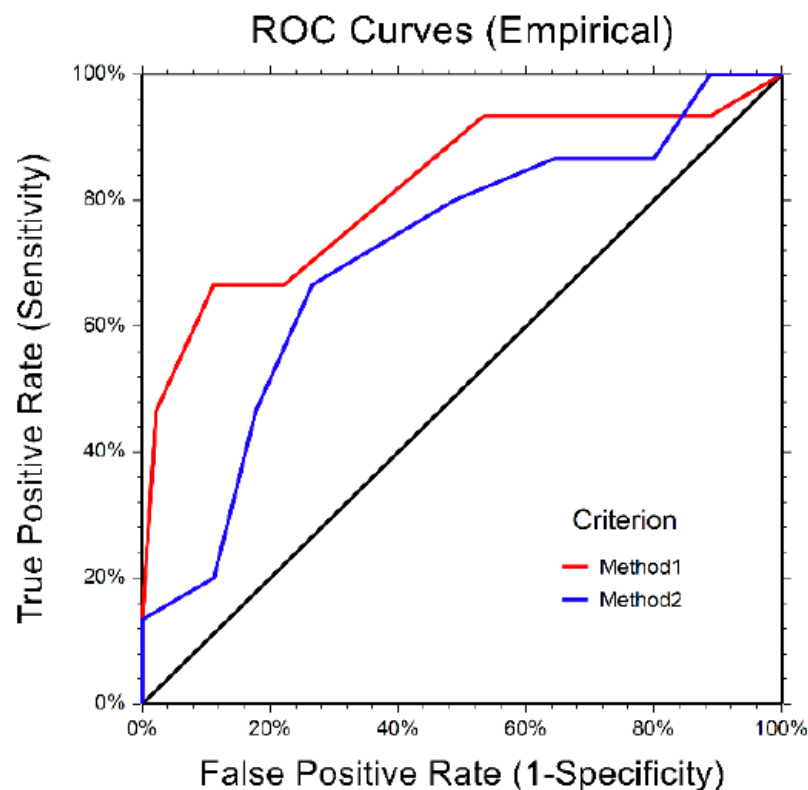
**Aritmetică**

**Statistică pentru:**

- **curbele empirice**
  - Nonparametric prin metoda descrisă de DeLong (1988)
  - Sau parametric cu test Z, Zhou (2002)
- **Curbe binormale prin metoda descrisă de McClish (1989)**

**Comparațiile și metodele sunt implementate în programe specializate**

# Comparația curbelor empirice

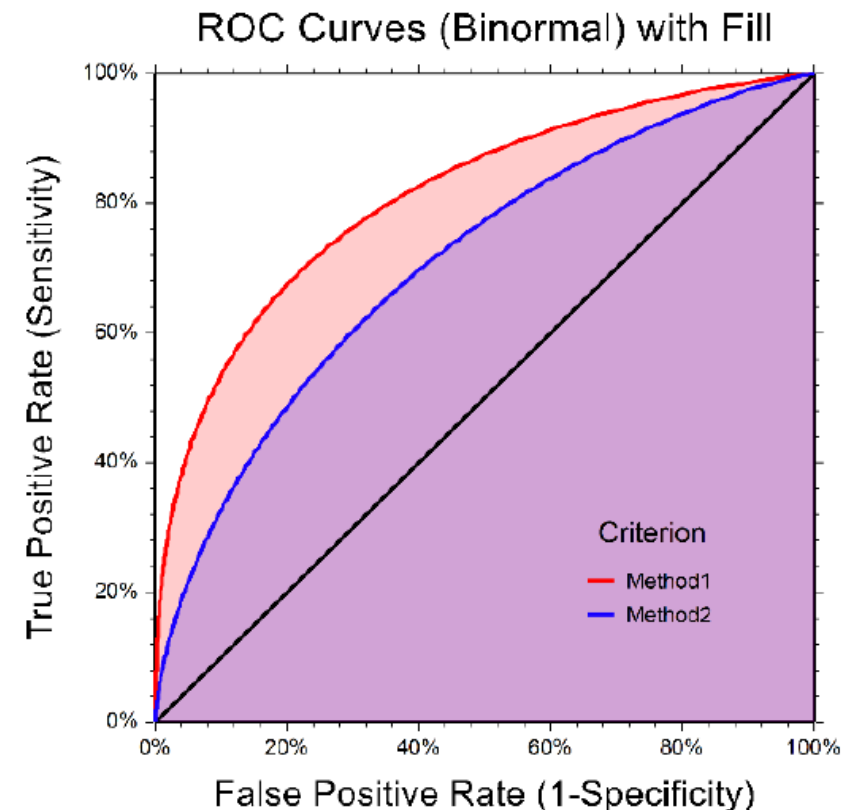
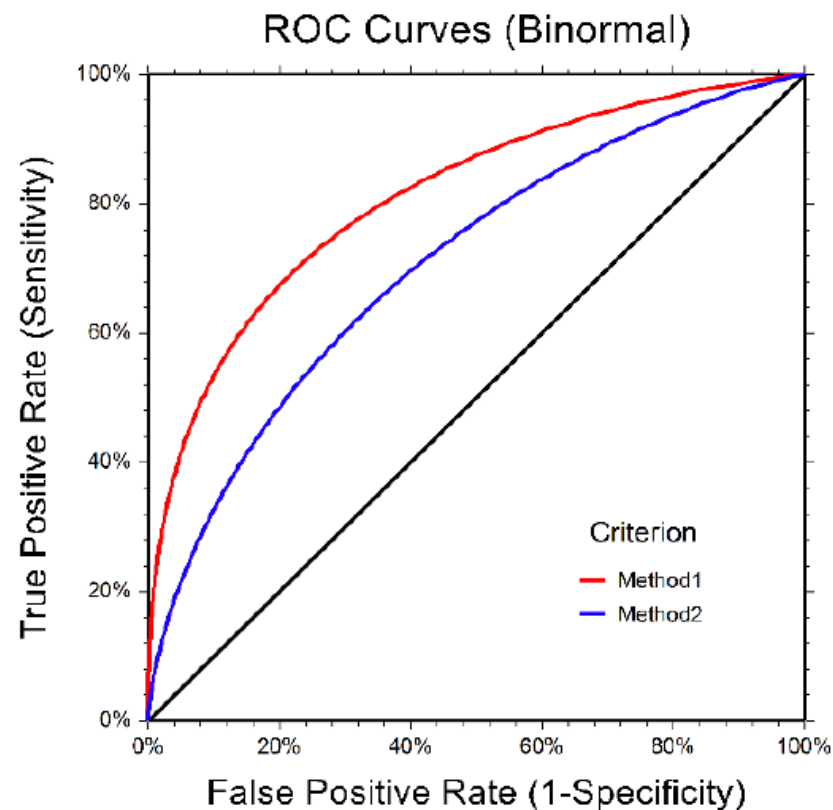


Criterion	Count	AUC	Standard Error	Z-Value to Test AUC > 0.5	Upper 1-Sided P-Value	95% Confidence Limits	
Method1	60	0.8193	0.0730	4.372	0.0000	Lower	Upper
Method2	60	0.7126	0.0797	2.667	0.0038	0.6165	0.9201
						0.5190	0.8366

Paired Criterion Variables		Difference		Difference		Difference		Z-Value	
Criterion 1	Criterion 2	AUC1	AUC2	AUC1 - AUC2	Std Error	Percent			P-Value
Method1	Method2	0.8193	0.7126	0.1067	0.0742	-13.020		1.438	0.1504

# Comparația curbelor binormale



## Area Under Curve Analysis (Binormal Estimation)

Estimated Prevalence =  $15 / 60 = 0.2500$

Criterion	Count	AUC	Standard Error	Z-Value to Test AUC > 0.5	Upper 1-Sided P-Value	95% Confidence Limits	
						Lower	Upper
Method1	60	0.8118	0.0660	4.723	0.0000	0.6368	0.9072
Method2	60	0.7082	0.0766	2.720	0.0033	0.5245	0.8290

## Paired Criterion Variables

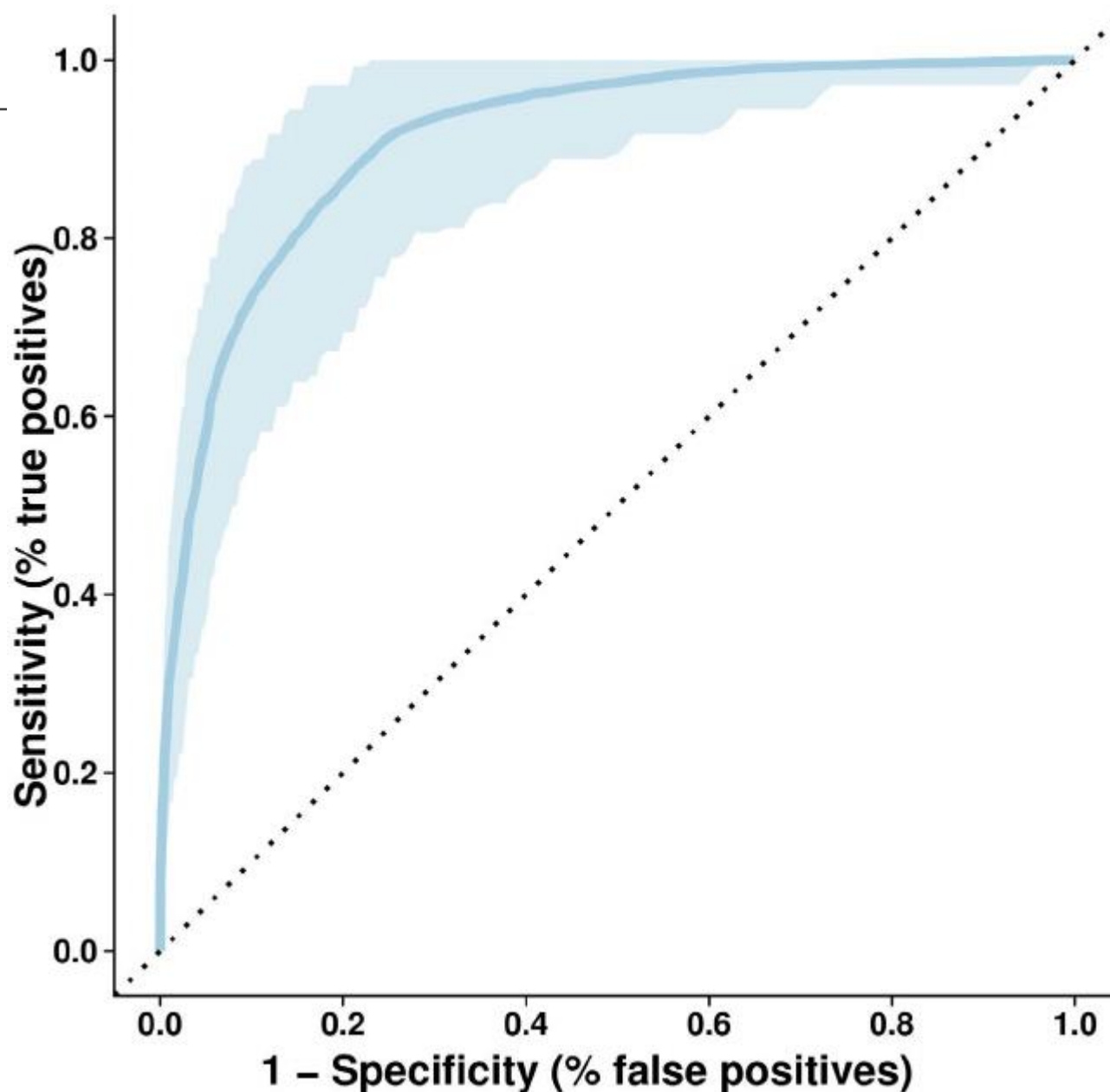
Criterion 1	Criterion 2	AUC1	AUC2	Difference AUC1 - AUC2	Difference Std Error	Difference Percent	Z-Value	P-Value
Method1	Method2	0.8118	0.7082	0.1035	0.0786	-12.753	1.287	0.1981

# Cu interval

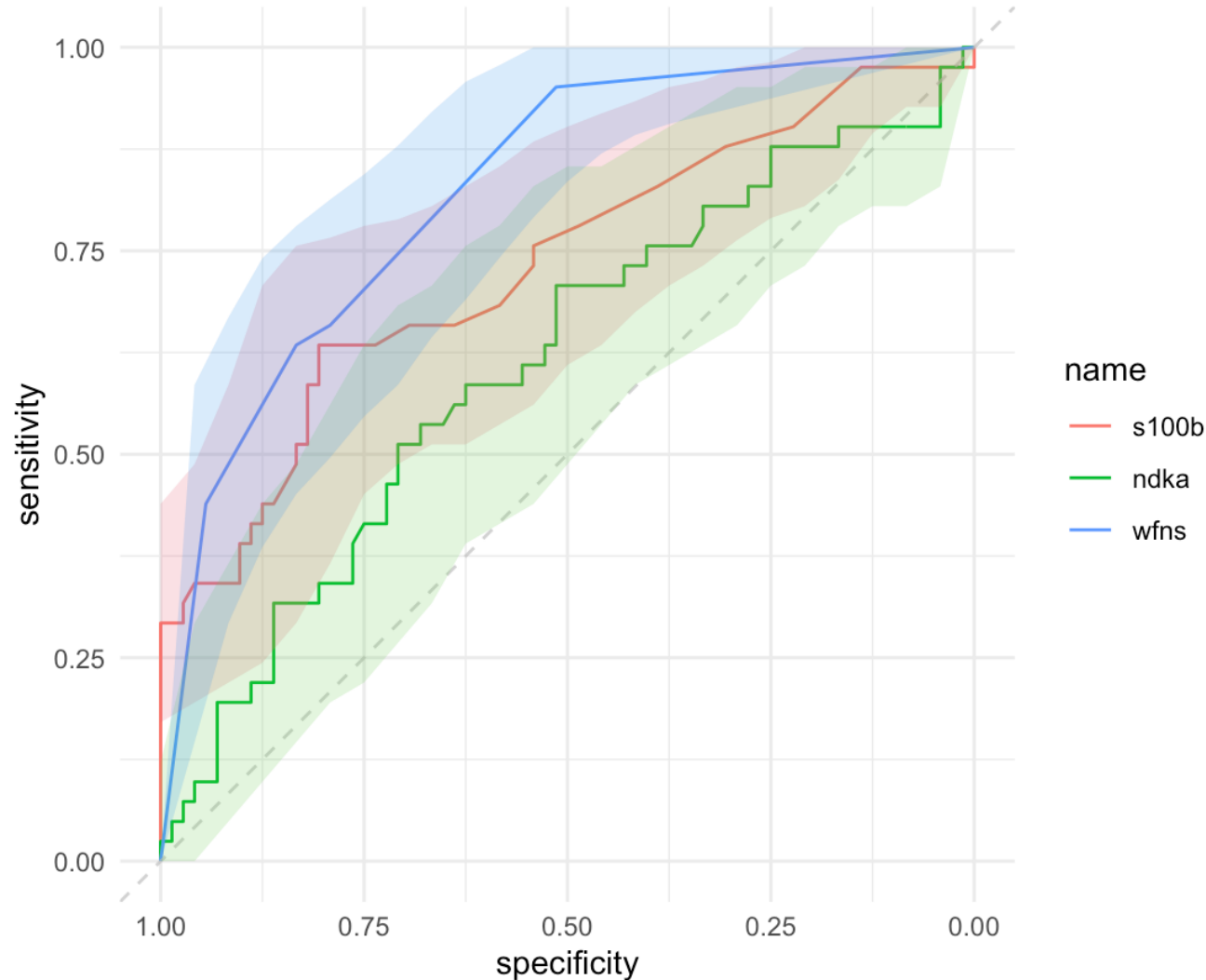
---

Toate valorile din intervalul de încredere sunt la fel de probabile

=> Ce spunem despre testul nostru dacă intervalul depășește diagonala?



# Cu interval



**Toate valorile din intervalul de încredere sunt la fel de probabile**

**=> Ce spunem despre testele noastre dacă intervalul se suprapune “un pic”?**



# Indicele J sau indicele Youden

$$J = Se + Sp - 1$$

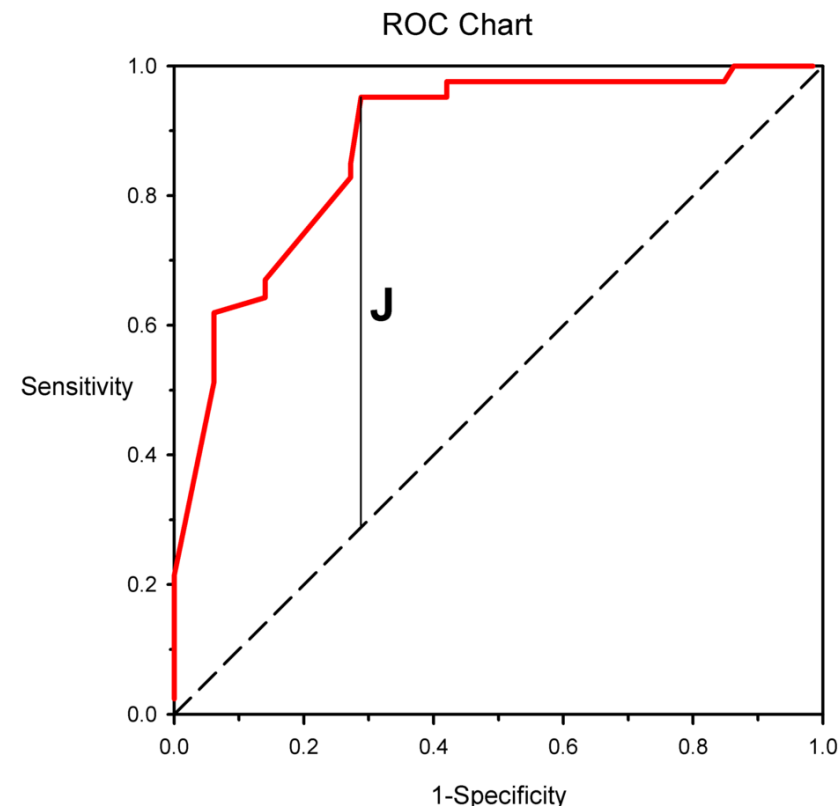
Variază între 0 și 1

Utilizat împreună cu curba ROC

Distanța dintre linia de egalitate Se/Sp și curba ROC

Valoarea sa maximă este recomandată ca și valoare de tăiere pentru determinarea pragului testului (cut-off)

*Indicele a fost sugerat de W.J. Youden în 1950[1] ca o modalitate de a rezuma performanța unui test de diagnostic, cu toate acestea, formula a fost publicată anterior în Science de C.S.Pierce în 1884.*





# Defining the optimal cut-off values for liver enzymes in diagnosing blunt liver injury

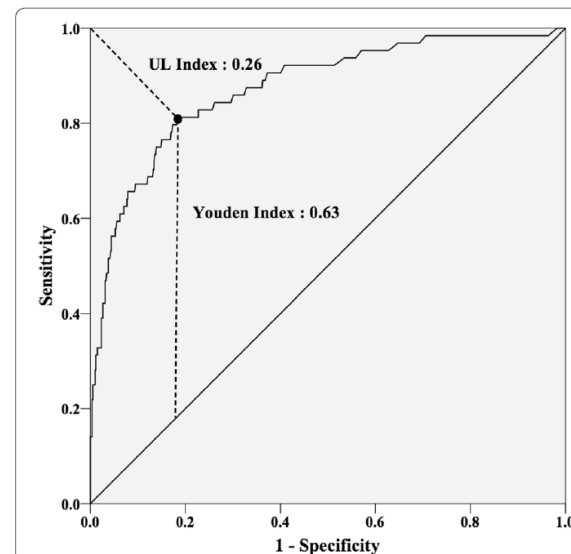
Tomohide Koyama<sup>1,3\*</sup>, Hirohisa Hamada<sup>2</sup>, Masamichi Nishida<sup>2</sup>, Paal A. Naess<sup>3</sup>, Christine Gaarder<sup>3</sup> and Tetsuya Sakamoto<sup>1</sup>

ROC curve analysis for AST and ALT was performed where the area under ROC curve (AUC) of AST was 0.88 (95 % confidence interval (CI) 0.83–0.92) and of ALT was 0.88 (95 % CI 0.83–0.94) (Fig. 2). With these analyses, the optimal cut-off values for AST was set at 109 U/l (UL index 0.26, Youden index 0.63) (Fig. 3) and ALT were set at 97 U/l (UL index 0.25, Youden index 0.67) (Fig. 4), and the calculated sensitivity and specificity based on these cut-off values are shown in Table 2.

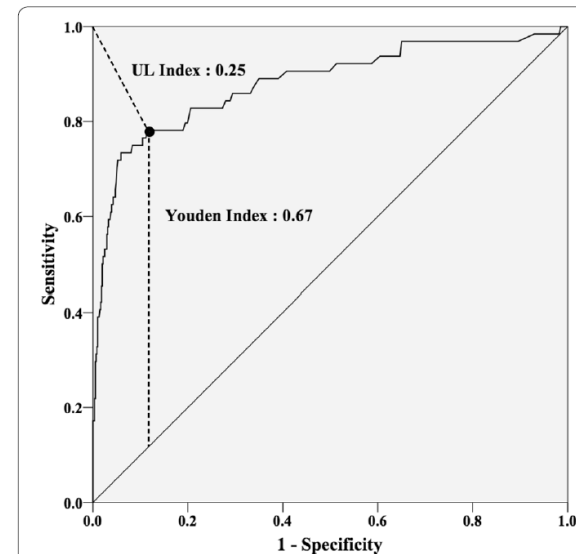
**Table 2 Results of the optimal cut-off values of AST and ALT**

Cut-off values	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
AST $\geq$ 109	81	82	32	98
ALT $\geq$ 97	78	88	41	98
AST $\geq$ 109 and/or ALT $\geq$ 97	84	81	32	98

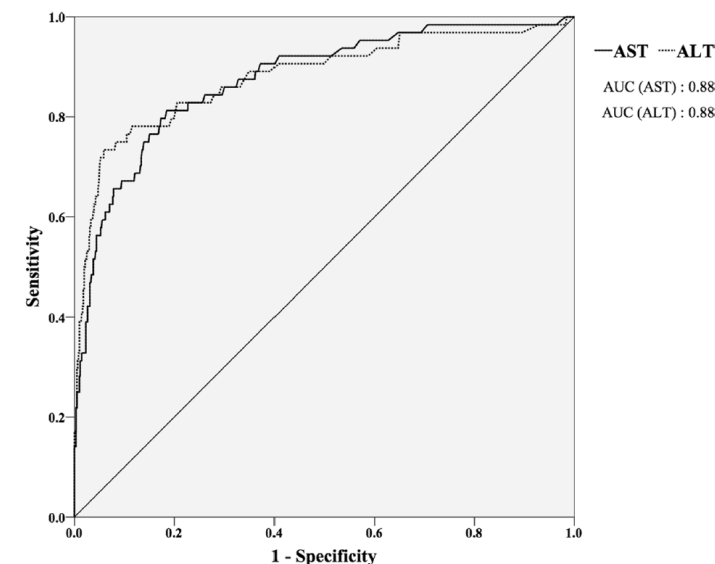
LI+ with liver injury, LI– without liver injury, AST aspartate aminotransferase, ALT alanine aminotransferase, PPV positive predictive value, NPV negative predictive value



**Fig. 3** ROC curve of AST with UL index and Youden index. ROC receiver operating characteristic, AST aspartate aminotransferase, UL upper-left



**Fig. 4** ROC curve of ALT with UL index and Youden index. ROC receiver operating characteristic, ALT alanine aminotransferase, UL upper-left





# Exemplu ROC

---

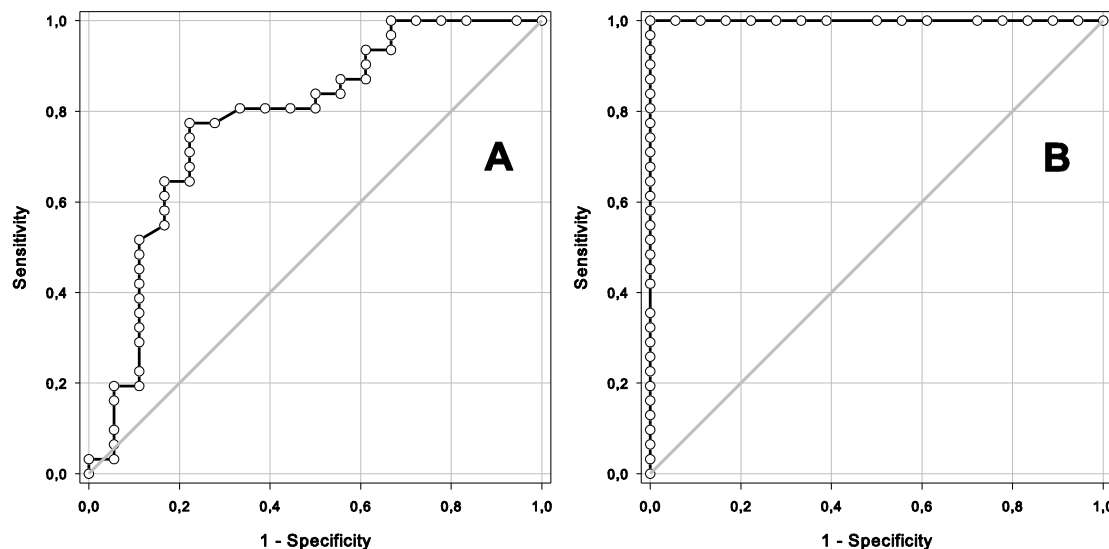
Studiul pentru evaluarea capacității neopterinei de a  
înlocui chitotriozidaza în evaluarea pacienților Gaucher

## Evaluation of neopterin as a biomarker for the monitoring of Gaucher disease patients

Cristina Drugan<sup>1</sup> , Tudor C. Drugan<sup>2</sup> , Nicolae Miron<sup>3</sup>,  
Paula Grigorescu-Sido<sup>4</sup>, Ioana Nașcu<sup>4</sup>, Cristina Cătană<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Biochemistry, “Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania, <sup>2</sup>Department of Medical Informatics and Biostatistics, “Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania, <sup>3</sup>Department of Clinical Immunology, “Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania, <sup>4</sup>Department of Paediatrics, Paediatric Clinic I, “Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

# Exemplu ROC



	Neopterin	Chitotriosidase
Area under the curve	0.780	1.000
Standard error	0.074	0.000
95% Confidence interval (CI)	0.635 to 0.924	1.000 to 1.000
p value	0.0012	< 0.0001
Cut-off	7.613 nM	6,000 nmol/mL/h
Sensitivity (95% CI)	0.774 (0.589 to 0.904)	0.968 (0.833 to 0.999)
Specificity (95% CI)	0.778 (0.524 to 0.936)	1.000 (0.818 to 1.000)

# Semne diagnostice

Eșantion  
reprezentativ

**Se și Sp, VPP și VPN, LR  
Prevalenta**

Caz-martor

**Se și Sp, LR**

$$VPP = \frac{\text{sensibilitate} \times \text{prevalenta}}{\text{sensibilitate} \times \text{prevalenta} + (1 - \text{specificitate}) \times (1 - \text{prevalenta})}$$
$$VPN = \frac{\text{specificitate} \times (1 - \text{prevalenta})}{\text{specificitate} \times (1 - \text{prevalenta}) + (1 - \text{sensibilitate}) \times \text{prevalenta}}$$

Expus -  
nonexpus

**VPP și VPN**

p

# Testul McNEMAR

---

**STUDIUL SEMNELOR DIAGNOSTICE**

# Testul McNemar

---

Testul McNemar este asemănător testului Chi-pătrat, folosește aceeași distribuție cu acesta (de aici și parametrul statistic identic), utilizându-se în situația în care avem eșantioane perechi.

	Test 2 +	Test 2 -	
Test 1 +	a	b	a + b
Test 1 -	c	d	c + d
	a + c	b + d	n

$$Chi^2 = \frac{(b - c)^2}{b + c}$$

Condiție obligatorie:  $b+c>25$

# EXEMPLU - Testul McNemar

---

Unui grup de 90 de pacienți li s-au aplicat două teste diagnostice: unul a fost cel standard iar al doilea a fost noul test diagnostic. Prin studiul nostru dorim să verificăm capacitatea diagnostică a noului nostru test:

Tabel observat	Standard pozitiv	Standard Negativ	Total
Test pozitiv	35	25	60
Test negativ	10	20	30
Total	45	45	90

$$\chi^2 = \frac{(b-c)^2}{b+c}$$

$$\chi^2 = \frac{(25-10)^2}{25+10} = \frac{225}{35} = 6,4$$



