

# LEZIONI DI STATISTICA MEDICA

Prof. SIMONE ACCORDINI

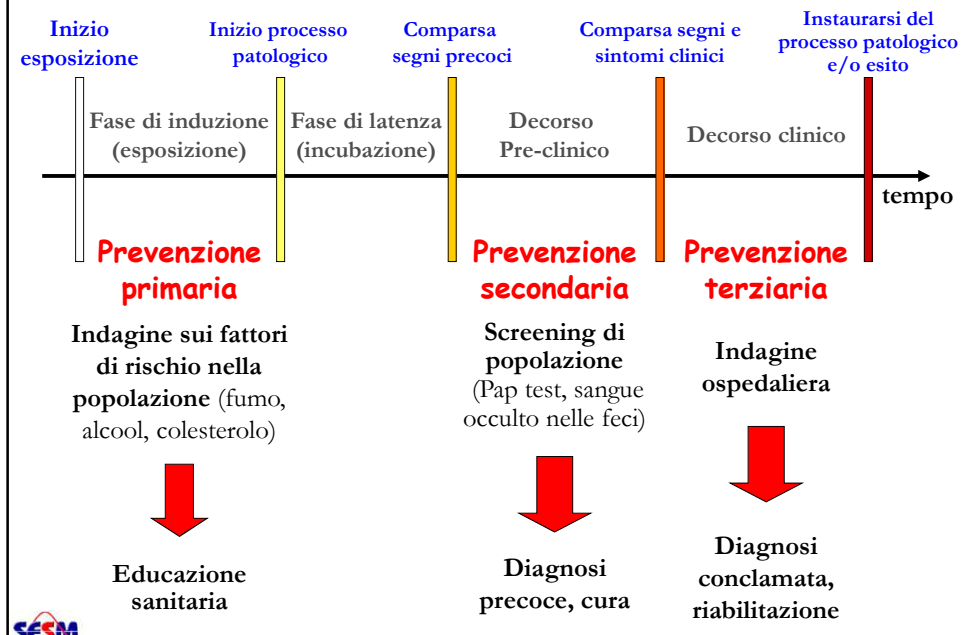
## Lezione n.10

- 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
- ...

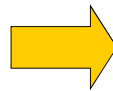
test **economici, semplici, innocui** per il paziente ma **imprecisi** (per interpretarli è necessario conoscerne la validità)



## 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

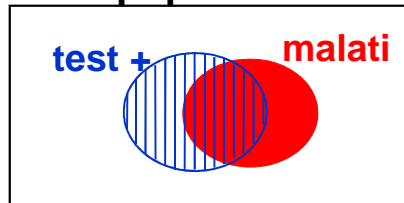
nel  
**98,6%**  
dei casi



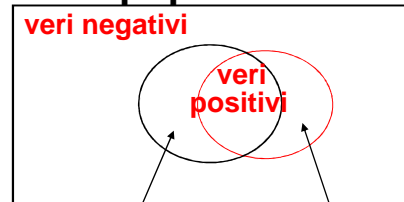
Validità di un test di screening



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


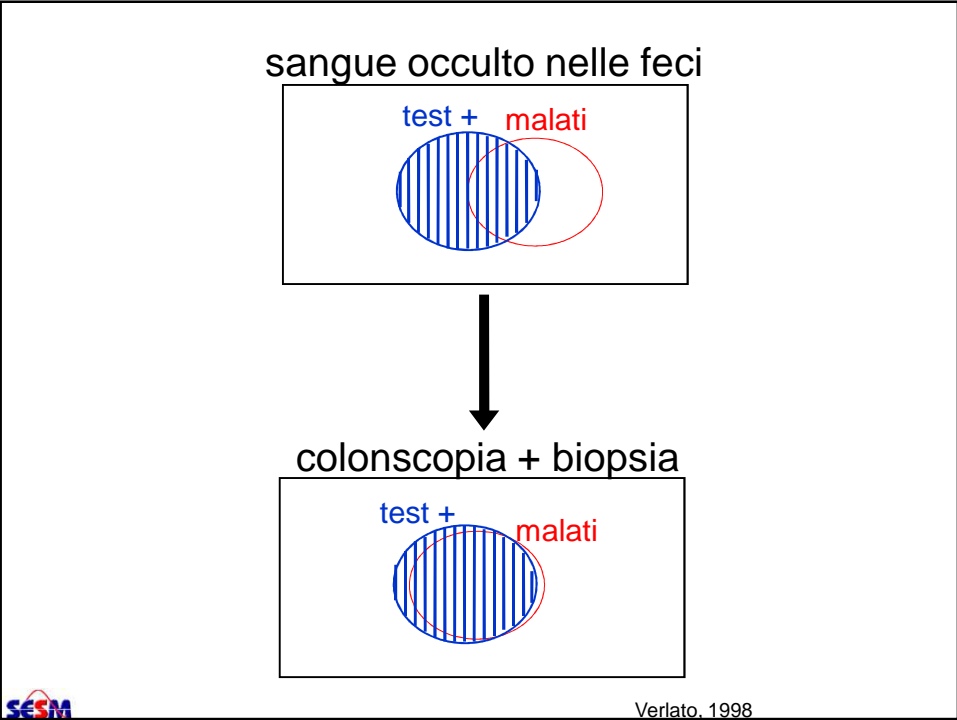
  

**VERI POSITIVI**    **soggetti malati, correttamente classificati come malati**

**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**

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

	<b>malati</b>		
Test +	<b>a</b>		<b>Se = a/(a+c)</b>
Test -	<b>c</b>		
	<b>a+c</b>		

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



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

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

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

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.**

$$Se = 9000/10000 = 0.90$$

$$Sp = 81000/90000 = 0.90$$



	<b>M+</b>	<b>M-</b>	
<b>T+</b>	9000	9000	18000
<b>T-</b>	1000	81000	82000
	10000	90000	100000

**B. Qual è la prevalenza della malattia?**

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



	<b>M+</b>	<b>M-</b>	
<b>T+</b>	9000	9000	18000
<b>T-</b>	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 molto rare** ⇒ 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

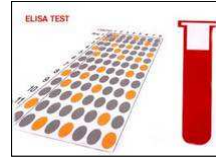


**NB: Sensibilità e specificità** sono caratteristiche intrinseche dello strumento di screening e, fissato uno strumento, **l'aumento dell'una comporta una diminuzione dell'altra!**



## 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
$\geq 12.0$	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>	$\geq 12.0$	21	0	21
<b>Test -</b>	[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>

a (21)      b (0)      cut-off (38, 17, 10, 22, 75)  
c (36, 15, 7, 7, 2)      d = 297 (2, 2, 3, 15, 73)

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
$\geq 12.0$	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>

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

