Criteri di valutazione dei test diagnostici

Perché misurare validità e precisione?

La validazione è un processo di valutazione per stabilire quanto

il procedimento sia adatto per lo scopo per il quale è stato

realizzato.

Un test diagnostico si dice validato quando si ha evidenza che

fornisca un esito che risulti quanto più attendibile sul vero stato

campione oggetto di accertamento.

Applicazione dei test di laboratorio

- Esami di laboratorio

Test condotti su prove di laboratorio per valutare la presenza/assenza di determinate sostanze, antigeni…ecc ed eventualmente quantificarne la presenza

- Test qualitativi
- Test quantitativi

Fattori che influenzano la scelta di un test diagnostico

- ✓ validità
- ✓ facilità di esecuzione
- ✓ facilità di prelievo dei campioni
- ✓ costo
- ✓ possibilità di standardizzazione dei metodi e risultati
- ✓ prevalenza della condizione da diagnosticare

Parametri per la valutazione della validità di un test

- ✓ Accuratezza
- ✓ Sensibilità
- ✓ Specificità
- ✓ Precisione(ripetibilità e riproducibilità)
- ✓ Robustezza
- ✓ Concordanza tra due operatori

Accuratezza

Si intende l'accuratezza media, definita come grado di concordanza tra un valore di riferimento, vero o assegnato, ed il risultato medio derivante dall'applicazione del metodo di prova per un elevato numero di repliche.

Nella misura dell'accuratezza occorre valutare errori casuali e sistematici (bias - distorsione). L'inaccuratezza è misurata dalla grandezza della distorsione dal valore di riferimento

Precisione

Concordanza dei valori ottenuti da una serie di misurazioni effettuate nelle medesime condizioni e comprende:

- Ripetibilità
- Riproducibilità

Per le prove quantitative, esprime quanto i risultati di una stessa misura ripetuta sono vicini tra loro

Ripetibilità

- Esprime la concordanza fra valori ottenuti da prove indipendenti effettuate in condizioni di ripetibilità, ovvero prove condotte da un singolo analista, in un breve intervallo di tempo sugli stessi materiali , metodi ,apparecchiature.

Condizioni di ripetibilità

- Stesso procedimento di misurazione
- Stesso operatore
- Stesso strumento di misura usato nelle stesse condizioni
- Ripetizione entro un breve periodo di tempo

Riproducibiltà

Esprime la concordanza fra valori ottenuti da prove indipendenti ottenute in condizioni di riproducibilità ovvero utilizzando lo stesso metodo, lo stesso materiale, ma in laboratori diversi, e con apparecchiature ed operatori diversi.

Per le prove quantitative, quantificata mediante una funzione dello scarto dalla media dei risultati

esprime l' incertezza associata ad una misura nel caso 2 o più laboratori utilizzino un metodo normalizzato per la diagnosi di una malattia/condizione

Definizioni

- Sensibilità analitica

La minor quantità di analita rilevabile dal test

- Sensibilità diagnostica

La proporzione di animali infetti conosciuti che risultano positivi al test

- Sensibilità diagnostica di popolazione (Herd level Sensitivity)

La proporzione di animali infetti che risultano positivi al test applicato a livello di popolazione a stato di infezione ignoto

Definizioni

- Specificità analitica

Il grado di cross-reazione tra l'analita ricercato e altri analiti. Il test risulta positivo anche in assenza dell'analita ricercato

- Specificità diagnostica

La proporzione di animali non-infetti conosciuti che risultano negativi al test

- Specificità diagnostica di popolazione (Herd level Specificity)

La proporzione di animali non-infetti che risultano negativi al test applicato a livello di popolazione a stato d'infezione ignoto

La validazione

Si può riassumere in una sequenza di processi che ,mirano al controllo ed al monitoraggio della variabilità diagnostica.

Validità (grado di affidabilità) di un test

Capacità di un test di classificare correttamente i positivi ed i negativi di riferimento

Un test ideale permette di individuare tutti i veri positivi come positivi, e contemporaneamente, di identificare come negativi tutti i negativi

Come misurare la validità di un test

- Prove qualitative
- Prove quantitative

Prove qualitative

Validità

Capacità “long term” di un test di classificare correttamente i positive e i negativi di riferimento

Definizione = capacità di un test di individuare correttamente i soggetti “malati” e i soggetti“sani”

Un test ideale permette di individuare tutte le persone affette da una malattia e, contemporaneamente, di identificare come persone normali i soggetti non affetti da questa malattia

Il test nella realtà: validità

- La distribuzione degli individui in ogni categoria viene spesso rappresentata in una tabella 2 x 2

		verità		
		pos	neg	
	pos	a(VP)	b(FP)	a+b
test				
	neg	c(FN)	d(VN)	c+d
		a+c	b+d	a+b+c+d

Sensibilità

È la capacità di un test di classificare correttamente i positivi di riferimento
La proporzione A/(A+C) è una misura della probabilità di
classificare correttamente come positivi i positivi di riferimento

Sensibilità

- È la capacità di un test di classificare correttamente i positivi di riferimento.
- La proporzione A/(A+C) è una misura della probabilità di classificare correttamente come positivi i positivi di riferimento
- La proporzione A/(A+C) veri positivi/malati è una misura della

probabilità di identificare correttamente come positivi i soggetti malati

Sensibilità: la capacità del test di identificare gli individui malati

	malati	sani	
test +	A	B	A+B
test -	C	D	C+D
	A+C	B+D	N
	Se = A / A+C		

veri positivi/totale di chi ha la malattia
= a/(a+c)

Sensibilità: la capacità del test di identificare gli individui malati

		RIFERIMENTO		
		malattia+	malattia-	
test	pos	180	5	185
	neg	42	70	112
		222	75	279

veri positivi/totale di chi ha la malattia
= a/(a+c) =180/222=81%

Specificità

- È la capacità di un test di classificare correttamente i negativi di riferimento

	malati	sani	
test +	A	B	A+B
test -	C	**D**	C+D
	A+C	**B+D**	N

Sp = D / B+D

La proporzione D/(B+D) è una misura della probabilità di
classificare correttamente come negativi coloro che sono sani

Specificità : capacità di un test di identificare come negativi coloro che sono sani

		RIFERIMENTO		
		malattia +	malattia -	
test	pos	202	0	202
	neg	0	75	75
		202	75	279

veri negativi/totale di chi non ha la malattia
= d/(b+d) =75/75=100%

		RIFERIMENTO		
		malattia +	malattia -	
test	pos	180	5	185
	neg	42	70	112
		222	75	279

veri negativi/totale di chi non ha la malattia
= d/(b+d) =70/75=93%

Accuratezza

È la proporzione degli animali correttamente identificati dal test diagnostico sul totale dei soggetti sottoposti al test

	malati	sani	
test +	**A**	B	A+B
test -	C	**D**	C+D
	A+C	B+D	**N**
accuratezza = (A+D)/N			

Prove qualitative-precisione-concordanza

- **Precisione:**

  misura della concordanza (**consistenza**) di risultati provenienti da:

1) prove ripetute in 1 lab **ripetibilità**
2) prove ripetute in ≥ 2 lab **riproducibilità**

concordanza complessiva rispetto ai campioni di riferimento negativi e positivi

indice K (Fleiss 1981;Altman 1991)

rapporto tra i risultati concordanti non dovuti al caso ed numero massimo di risultati non dovuti al caso

Prove qualitative ripetibilità

- Calcolo intra-laboratorio

$$K = Po - Pe / 1 - Pe$$

Po: % di accordi osservati

Pe:% di accordi casuali 1: massimo accordo possibile

1: massimo accordo possibile

Calcolo di K

		Risultato di riferimento		Totale
		+	-	
Risultato del LAB	+	A	B	E
	-	C	D	F
Totale		G	H	I

Calcolo di K

		Risultato di riferimento		Totale
		+	-	
Risultato del LAB	+	A	B	E
	-	C	D	F
Totale		G	H	I

Po:% Accordi Osservati= A+D/I
Pe:% accordi casuali += (E*G)/I
Pe:% accordi casuali -= (F*H)/I
K=Po-Pe/1-Pe

Esempio di calcolo

		risultato di riferimento			
		pos	neg		
	pos	6	6		12
risultato lab	neg	0	3		3
	totale	6	9		15

Accordi positivi =6

Accordi negativi =3

Totale accordi =9

Accordi casuali positivi =(12*6)/15 =4,8

Accordi casuali negativi =(3*9)/15 =1,8

Accordi casuali totali =1,8+4,8 = 6,6

% Accordi osservati (Po)=(9/15)=0,6

% Accordi casuali (Pe)=(6,6/15)=0,44

K=Po-Pe/1-Pe =(0,6-0,44)/(1-0,44) = 0,16/0,56= 0,28

Interpretazione di Kappa

Valore di K	Grado di accordo
< 0,20	scarso
0,21 – 0,40	mediocre
0,41 – 0,60	medio
0,61 – 0,80	buono
0,81 - 1	molto buono

Altmann

Fornisce la misura della precisione del laboratorio ossia la RIPETIBILITA' dei risultati

Precisione-Ripetibilità-Riproducibilità

Precisione

Capacità di fornire risultati omogenei sullo stesso campione

Ripetibilità

Grado di concordanza di una serie di misurazioni della stessa grandezza, ottenute eseguendo lo stesso test due o più volte, sugli stessi animali, dallo stesso operatore, con gli stessi reattivi e le stesse apparecchiature

Riproducibilità

Grado di concordanza di una serie di misurazioni della stessa grandezza, ottenute eseguendo lo stesso test, sugli stessi animali, da diversi operatori, in laboratori diversi

Prove qualitative riproducibilità

- Intra-laboratorio K=Po-Pe/1-Pe

- Inter-laboratorio Km= Somma(Po-Pe)/somma(1-Pe)

  (K multiplo- sommatoria dei parametri di calcolo die K singoli di ogni laboratorio)

Calcolo K multiplo

Lab	Po	Pe	Po-Pe	1-Pe
1	1,00	0,52	0,48	0,48
2	1,00	0,52	0,48	0,48
3	0,60	0,44	0,16	0,56
4	1,00	0,52	0,48	0,48
5	0,93	0,53	0,40	0,47
6	0,87	0,52	0,35	0,48
7	0,87	0,52	0,35	0,48
8	0,93	0,53	0,40	0,47
9	0,80	0,53	0,27	0,47
10	1,00	0,52	0,48	0,48
		Sum	3,84	4,84
			K_m1	0,79

Fornisce la **misura della precisione** complessiva del sistema di prova

ossia la RIPRODUCIBILITA' dei risultati

0,694 - 0,892 $IC_{95\%}$ Se(K=1)

Carte di controllo

- Sono uno strumento statistico per lo studio ed il controllo di processi ripetitivi
- Ogni processo è un metodo di analisi che per quanto possa essere verificato è sottoposto ad una certa variabilità dei fattori che lo compongono.
- Nell ‘applicazione del controllo statistico dei processi (SPC) esistono due tipi di carte di carte di controllo: per variabili e per attributi
- In laboratorio sono più facilmente utilizzabili le carte di controllo per variabili

Carta di controllo

- Una carta di controllo è un grafico in cui vengono rappresentati dei valori raccolti nel tempo. Attraverso le carte di controllo è possibile monitorare la variazione nelle caratteristiche di un bene o di un servizio e studiare nel tempo la natura della variabilità del processo produttivo

- Tipicamente una carta di controllo stabilisce dei limiti, uno inferiore e uno superiore, che si collocano a ± 3 scarti quadratici medi dalla misura statistica di interesse (media, proporzione, range, ecc.).

Limiti di controllo=Media del processo ± 3 scarti quadratici medi

Se i dati seguono una distribuzione normale l'intervallo $\mu \pm 3\sigma$ include il 99.73% delle osservazioni

- Una volta definiti i limiti di controllo, la carta ci consente:

(1) di individuare eventuali andamenti sistematici (pattern) dei valori che rappresentano il processo nel tempo;

(2) di stabilire se ciascun punto cade all'interno o all'esterno dei limiti imposti

Carte di controllo

- Un processo fuori controllo è un processo che ha sia delle cause comuni sia delle cause straordinarie di variazione.
- Per la presenza di queste ultime, che come si è visto sono da considerare estrinseche al processo medesimo, il processo "fuori controllo" non è prevedibile
- Un processo sotto controllo è un processo che contiene solo cause ordinarie di variazione.
- Poiché queste fonti di variazione sono intrinseche al processo stesso, un processo "sotto controllo" è prevedibile. Si parla di processi in stato di controllo statistico.

Carte di controllo per attributi

- Il controllo per variabili non sempre `e effettuabile
- misurazioni troppo difficili o costose
- troppe variabili che definiscono qualità di un prodotto
- le caratteristiche dei prodotti non sono misurabili
- In questi casi si utilizza il controllo per attributi che si basa sulla formula-

zione di un giudizio qualitativo sulle unità prodotte che vengono classificate

- In conformi oppure non conformi

Carte di controllo per frazione di non conformità per unità - Carta u

- Si basa sul calcolo del numero medio di non conformità per unità di riferimento.

  Se vengono rilevate c difformità in n unità di riferimento avremo

  che il numero medio di tali difformità per unità di riferimento `e:

$$u=c/n$$

- I limiti della carta sono i seguenti $UCL = \bar{u} + 3\sqrt{\bar{u}/n}$

  $CL = \bar{u}$

- $LCL = \bar{u} - 3\sqrt{\bar{u}/n}$
- dove $\bar{u} = \sum u_i/m$ e $u_i = c_i/n$
- `e il numero medio di non conformità per unità.