**Activități pentru laborator. Evaluarea semnelor și testelor diagnostice prin curba ROC**

## **Scopul laboratorului**

Dobândirea abilităţilor necesare înţelegerii unui studiu de evaluare a semnelor şi testelor diagnostice prin analiza ROC

## **Scenariu**

Boala Crohn este o boală inflamatorie cronică a intestinului a cărei activitate inflamatorie variază în timp. Tratamentele actuale vizează trecerea bolii în remisie (diminuarea activității). Standardul de aur pentru evaluarea activității este un examen endoscopic, cu biopsie, urmat de examen histopatologic. Această metodă este invazivă si presupune un disconfort important pentru pacient. Prin urmare se caută alte tehnici diagnostice mai puțin invazive pentru diagnosticul activității. În această direcție, un studiu a fost realizat pe un o serie consecutivă de 105 participanți cu diagnostic confirmat de boala pentru a evalua acuratețea a 3 biomarkeri ai inflamației în diagnosticul activității bolii, precum și a unui scor clinic al activității prin comparație cu examenul histopatologic. Obiectivele au fost: determinarea ariei de sub curba ROC  (Receiver operating characteristic - caracteristica de funcționare a receptorului) a testelor, verificarea semnificației statistice a acestora, compararea curbelor ROC, identificarea valorii limită pentru cel mai bun test, cu sensibilitatea și specificitatea asociată. Un medic histopatolog cu 10 ani experiență a evaluat prezența bolii active la toți subiecții. Acesta nu a avut acces la datele clinice ale pacienților. În aceeași zi cu colonoscopia, tuturor participanților li s-a luat o probă de sânge din care s-au dozat 3 biomarkeri ai inflamației: proteina C reactivă (PCR), calprotectina și chitotriozidaza 1 (CHIT1). De asemenea, în aceeași zi, un medic gastroenterolog cu experiență de 20 de ani și un scor clinic al activității CDAI, al tuturor participanților la studiu, fără a cunoaște rezultatul analizelor de sânge sau al examenului histopatologic. Datele colectate se află în fișierul [**BD\_ROC\_Ro**](https://www.info.umfcluj.ro/images/Laboratoare/MasteratDoctorat/BD_ROC_Ro.xlsx) (CTRL + click pentru a downloada fișierul).

## **Cerințe**

**1. Scop și obiective**

|  |
| --- |
| **Scop:**  **Obiective:** |

**2. Teste diagnostice aplicate**

|  |
| --- |
| 1. Descrieți testul diagnostic de interes: 2. Descrieți testul de referință: |

**3. Scrieți metoda de culegere a datelor:**

1. **Modalitatea de culegere a datelor în funcţie de populaţia cuprinsă în studiu:**
2. **Modalitatea de culegere a datelor în funcţie de durata culegerii datelor:**
3. **Modalitatea de culegere a datelor în funcţie de modul de alcătuire a grupului sau grupelor de subiecţi :**

**Analiza datelor**

Urmați **instrucțiunile** din fișierul **Instructiuni\_Jamovi**.

**4. Realizați un grafic de tip curbă ROC** pentru **toți biomarkerii și pentru scorul CDAI** prin comparația cu rezultatul **activității** bolii Crohn evidențiate de examenul **histopatologic** în programul **Jamovi**.

|  |
| --- |
|  |

4.1 Precizați **care dintre testele diagnostice** are **cea mai bună arie de sub curba ROC**:

|  |
| --- |
|  |

4.2 Precizați **care dintre testele diagnostice** are **cea mai puțin bună arie de sub curba ROC**:

|  |
| --- |
|  |

4.3 Precizați **dacă din grafic cele două curbe ROC identificate anterior par a fi mult diferite ca suprafață**:

|  |
| --- |
|  |

4.4 Precizați **dacă din grafic cele curbele ROC pentru scorul clinic CDAI și calprotectină par a fi mult diferite ca suprafață**:

|  |
| --- |
|  |

5. Precizați valoarea **ariei de sub curbă** (AUC) pentru **chitotriozidază (CHIT1)**:

|  |
| --- |
| **AUC:**  **Intervalul de încredere pentru AUC este: (95% IÎ 0.899 – 0.985).** Precizați dacă rezultatul este statistic semnificativ (în funcție de valoarea 0.5 în interval)?  (intervalul a fost obținut astfel: valoarea ariei de sub curbă +/- 1.96 \* eroarea standard (a doua coloană din tabelul Estimated AUCs – SD (Hanley): 0.942 +/- 1.96 \* 0.022)  **Interpretați clinic valoarea observată:** |

6. Precizați valoarea **ariei de sub curbă** pentru **proteina C reactivă (PCR)**:

|  |
| --- |
| **AUC:**  **Notați valoarea p a testului de semnificație pentru aria de sub curbă** (coloana P (H0: AUC=0.5)):  **Scrieți ipoteza nulă a acestui test:**  **Precizați dacă aria de sub curbă este statistic semnificativă:**  **Interpretați clinic valoarea observată:** |

7. Notați H0, valoarea p pentru testul de comparare al curbelor ROC dintre **chitotriozidază (CHIT1)** și **proteina C reactivă (PCR)**, scrieți ipoteza alternativă a testului și precizați dacă diferența este statistic semnificativă (=0.05):

|  |
| --- |
| **P:**  **Scrieți ipoteza alternativă:**  **Diferență:** |

8. Notați H0, valoarea p pentru testul de comparare al curbelor ROC dintre **scorul de activitate clinică CDAI** și **calprotectină**, și precizați dacă diferența este statistic semnificativă (=0.05):

|  |
| --- |
| **P:**  **Diferență:** |

9. Precizați care este **valoarea limită** pentru **chitotriozidază (CHIT1)**, cea unde *indicele Youden* are cea mai mare valoare. Notați **Sensibilitatatea** și **Specificitatea** pentru această valoare:

|  |
| --- |
| **Valoare limită (Cutpoint):**  **Sensibilitate:**  **Interpretați clinic sensibilitatea:**  **Specificitate:**  **Interpretați clinic specificitatea:** |

**10. Opt. Evaluarea calității metodologice a studiului utilizând QUADAS2 (Quality Assessment Tool for Diagnostic Accuracy Studies)** (Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MM, Sterne JAC, and Bossuyt PMM. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. Ann Intern Med 155 (8):529-536, 2011.)

|  |
| --- |
| **4 domenii:**   1. **Selecția**   Eșantionul ales a fost de tip **consecutiv** sau **aleator**? Da/Nu  S-a **evitat** o culegere de tip **caz-martor**? Da/Nu  Există eroare sistematică (bias) privind selecția? Da/Nu (dacă se răspunde prin Nu la o întrebare există posibil bias)   1. **Testul diagnostic de interes**   A fost evaluat **fără a ști** rezultatele testului de **referință**? Da/Nu  **Valoarea limită** a fost **pre specificată** (înainte de a realiza studiul)? Da/Nu  Există eroare sistematică (bias) privind testul diagnostic de interes? Da/Nu  (Dacă studiul este explorator, atunci valoarea limită nu se precizează întrucât ea este explorată)   1. **Testul de referință**   Se poate considera că testul standard **identifică** în mod **corect** boala/aspectul de interes? Da/Nu (aici este vorba de identificarea Activității bolii)  A fost evaluat **fără a ști** rezultatele testului **index**? Da/Nu  Există eroare sistematică (bias) privind testul diagnostic de referință? Da/Nu   1. **Modalitatea de realizare a studiului (Flow and timing)**   Intervalul de **timp scurs** **între** cele două **teste** a fost **corespunzător** (suficient de scurt)? Da/Nu  **Toți** pacienții au primit testul de **referință**? Da/Nu  **Toți** pacienții au primit **același** test de **referință**? Da/Nu  **Toți** pacienții au fost **incluși** în **analiză**? Da/Nu  Există eroare sistematică (bias) privind modalitatea de realizare a studiului? Da/Nu |

**Opțional** – identificare valoare prag optimă cu indice J

## De reținut

* Analiza ROC/AUC are nevoie de examinarea unui test diagnostic în raport cu un test de referinţă.
* Test de referinţă perfect 🡪 Se şi Sp valide.
* Analiza ROC/AUC se aplică doar dacă testul de referinţă e o variabilă continuă sau calitativă ordinală cu minim 5 valori posibile.
* Valoarea prag optimă în cazul testului cu valori continue este dată de J=max(Se+Sp-1).
* Analiza ROC permite evaluarea validităţii globale a unui test diagnostic.
* Interpretarea corectă a AUC se face cu ajutorul intervalului de încredere de 95%.
* Nu utilizaţi AUC ca metodă de comparare a două teste dacă curbele ROC ale testelor de interes se intersectează.
* Evaluarea unui eşantion suficient şi a unui design experimental adecvat asigură validitatea rezultatelor.
* Dacă în intervalul de încredere se află valoarea 0,5, rezultatul nu este statistic semnificativ, iar în caz contrar, rezultatul este statistic semnificativ.
* Orientativ pentru interpretarea clinică a AUC se pot utiliza următoarele intervale: <0,8 – scazuta; 0,8-0,9 – moderata; >0,9 – crescuta.