



Εισαγωγή στη διαγνωστική έρευνα

Κώστας Τσιλίδης

Επιστημονική ιατρική

- Επιστήμη (θεωρία)
- Πράξη (φροντίδα υγείας)

Γνωστικό μέρος

- Αιτιό-γνωση
- Διά-γνωση
- Πρό-γνωση



Σκοπός διαγνωστικής έρευνας

- Η πρόβλεψη (περιγραφή) της πιθανότητας νόσου σε συνάρτηση με το κλινικό προφίλ του αρρώστου (συμπτώματα, σημεία, αποτελέσματα δοκιμασιών), κι όχι η εξήγηση γιατί κάποιος έπαθε τη νόσο.



Διάγνωση

- είναι κάθε νοητική διαδικασία που χρησιμοποιεί δεδομένα για να αλλάξει την πρότερη αντίληψη που έχουμε για τη σχετική πιθανότητα του φυσιολογικού και του παθολογικού.
- Διαφορική διάγνωση είναι η πιθανολογική ιεράρχηση πολλών διαφορετικών νοσολογικών οντοτήτων με βάση τα δεδομένα που είναι διαθέσιμα.



Παραδείγματα διαγνωστικών δοκιμασιών

Νόσημα	Διαγνωστική δοκιμασία	Χρυσός κανόνας δοκιμασίας	Θεραπεία
Στεφανιαία νόσος	Τεστ κοπώσεως	Στεφανιαία αγγειογραφία	CABG
Οξεία σκωληκοειδίτιδα	Φυσική εξέταση	Χειρουργική εξέταση	Εκτομή
Καρκίνος μαστού	Μαστογραφία	Βιοψία	Εκτομή και φάρμακα
Καρκίνος προστάτη	PSA	Βιοψία	Εκτομή και φάρμακα



Διαγνωστικές δοκιμασίες – διχότομες διαγνώσεις

		Νόσημα		
		+	-	
Δοκιμασία ή σύμπτωμα ή σημείο	+	a	b	a + b
	-	c	d	c + d
		a + c	b + d	N = a + b + c + d

- a**: αληθώς θετικά αποτελέσματα (true positives)
- b**: ψευδώς θετικά αποτελέσματα (false positives)
- c**: ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα (false negatives)
- d**: αληθώς αρνητικά αποτελέσματα (true negatives)



Διαγνωστικές ποιότητες (πιθανοφάνειες)

		Νόσημα		
		+	-	
Δοκιμασία ή σύμπτωμα ή σημείο	+	a	b	a + b
	-	c	d	c + d
		a + c	b + d	N = a + b + c + d

$\frac{a}{a + c}$: Ποσοστό αληθώς θετικών αποτελεσμάτων
 (ευαισθησία, Se, $p(T/N)$)



Διαγνωστικές ποιότητες (πιθανοφάνειες)

		Νόσημα		
		+	-	
Δοκιμασία ή σύμπτωμα ή σημείο	+	a	b	a + b
	-	c	d	c + d
		a + c	b + d	N = a + b + c + d

$\frac{b}{b + d}$: Ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων
(1 - ειδικότητα, $p(T/N^-)$)



Διαγνωστικές ποιότητες (πιθανοφάνειες)

		Νόσημα		
		+	-	
Δοκιμασία ή σύμπτωμα ή σημείο	+	a	b	a + b
	-	c	d	c + d
		a + c	b + d	N = a + b + c + d

$\frac{d}{b+d}$: Ποσοστό αληθώς αρνητικών αποτελεσμάτων
 (ειδικότητα, S_p , $p(T^-/N^-)$)



Διαγνωστικές ποιότητες (πιθανοφάνειες)

		Νόσημα		
		+	-	
Δοκιμασία ή σύμπτωμα ή σημείο	+	a	b	a + b
	-	c	d	c + d
		a + c	b + d	N = a + b + c + d

$\frac{c}{a + c}$: Ποσοστό ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων
(1 - ευαισθησία, $p(T^-/N)$)

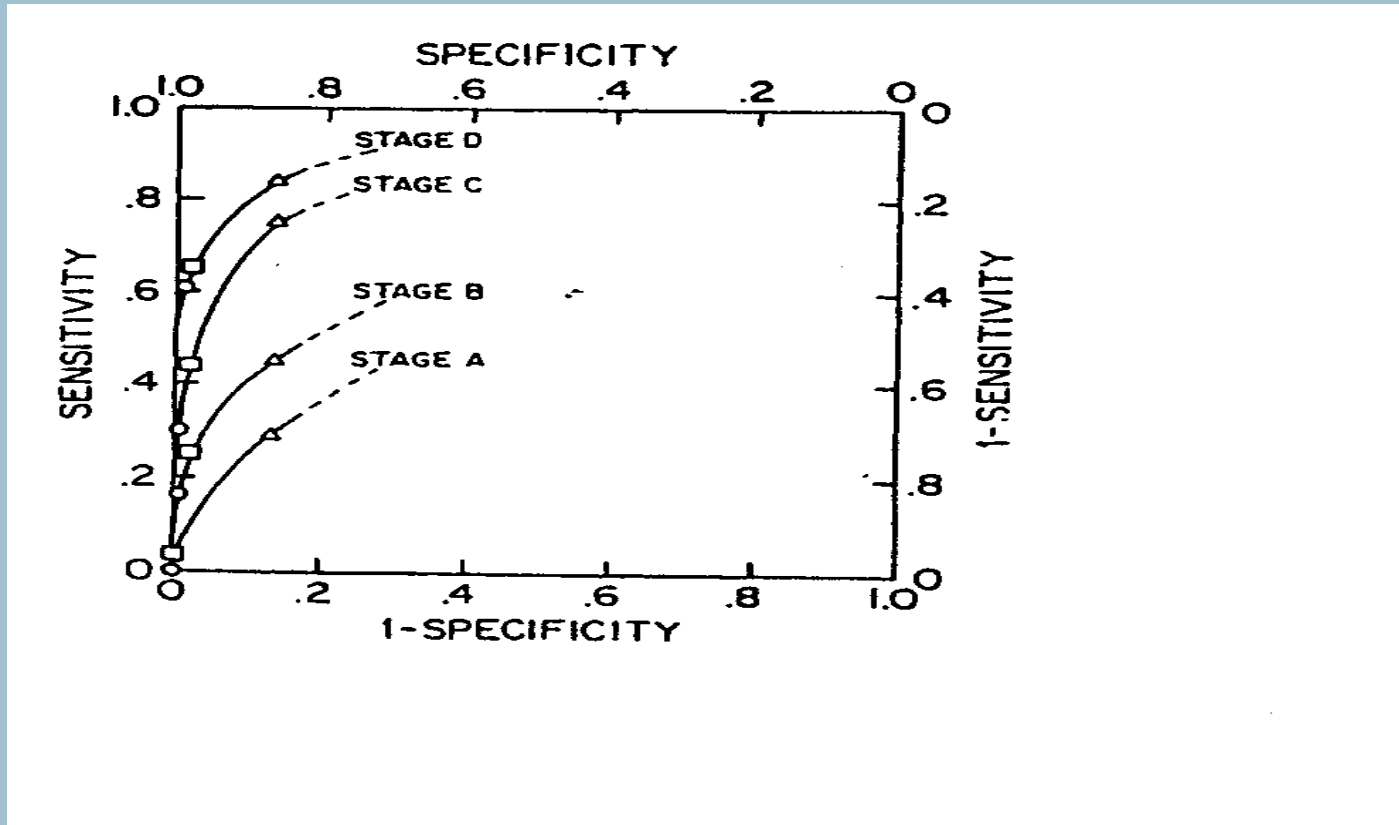


Χαρακτηριστικά των διαγνωστικών ποιοτήτων

- Η ευαισθησία ενός ευρήματος εξαρτάται από το εξελικτικό στάδιο του νοσήματος και είναι μεγαλύτερη, όταν το στάδιο είναι πιο προχωρημένο.
- Ο πληθυσμός στον οποίο προσδιορίζεται η ειδικότητα, καθορίζεται από τη φύση του διαγνωστικού προβλήματος, του οποίου επιζητείται η λύση με βάση το εύρημα (η ειδικότητα αυξάνει εάν μελετάται σε άτομα που είναι τελείως υγιή).
- Τα χαρακτηριστικά του δείγματος του μελετώμενου πληθυσμού για τον προσδιορισμό των διαγνωστικών ποιοτήτων μιας δοκιμασίας πρέπει να είναι τα ίδια όπως και στον πληθυσμό όπου θα αναχθούν τα αποτελέσματα.



Η νοσολογική ευαισθησία και ειδικότητα του καρκινοεμβρυικού αντιγόνου (CEA) σε διάφορα στάδια καρκίνου παχέος εντέρου κατά Duke.



➤ Η ευαισθησία ενός ευρήματος εξαρτάται από το εξελικτικό στάδιο του νοσήματος.



Λόγοι πιθανοφανειών

➤ Θετικός λόγος πιθανοφάνειας (L, +LR)

$$\frac{\% \text{ A}\Theta}{\% \text{ }\Psi\Theta} = \frac{\text{Se}}{1 - \text{Sp}} = \frac{p(\text{T}/\text{N})}{p(\text{T}/\text{N}^-)}$$

Ο θετικός λόγος πιθανοφάνειας δείχνει πόσες φορές είναι πιο συχνό το θετικό αποτέλεσμα μιας δοκιμασίας στους πάσχοντες σε σχέση με τους μη πάσχοντες από το συγκεκριμένο νόσημα.

➤ Αρνητικός λόγος πιθανοφάνειας (λ , -LR)

$$\frac{\% \text{ }\Psi\text{A}}{\% \text{ AA}} = \frac{1 - \text{Se}}{\text{Sp}} = \frac{p(\text{T}^-/\text{N})}{p(\text{T}^-/\text{N}^-)}$$

Ο αρνητικός λόγος πιθανοφάνειας δείχνει πόσες φορές είναι πιο συχνό το αρνητικό αποτέλεσμα στους πάσχοντες σε σχέση με τους μη πάσχοντες από το συγκεκριμένο νόσημα.



Η διαγνωστική συμβολή του θετικού αποτελέσματος είναι τόσο μεγαλύτερη, όσο ο L είναι μεγαλύτερος. Το αντίθετο ισχύει για το λ.

Χαρακτηριστικά των ατόμων		%ΑΘ	%ΑΑ	L
Φύλο	Άνδρες	64	89	5,5
	Γυναίκες	30	97	10,7
Επίπεδα	4,0-6,0	52	88	4,3
χοληστερόλης (mmol/l)	6,1-12,0	61	94	9,9
Συστολική αρτηριακή	100-140	65	96	17,0
Πίεση (mmHg)	141-240	53	86	3,8

Moons KGM et al. Epidemiology 1997; 8:12-17.



Διάγνωστική έρευνα – κρίσιμη ερώτηση

- Αν η εξέταση στην οποία υποβληθώ δώσει θετικό αποτέλεσμα, ποια είναι η πιθανότητα να πάσχω από το νόσημα Χ.
- Αν το αποτέλεσμα της εξέτασης είναι αρνητικό, ποια είναι η πιθανότητα να μην πάσχω από το νόσημα Χ.



Διαγνωστικές πιθανότητες

		Νόσημα		
		+	-	
Δοκιμασία ή σύμπτωμα ή σημείο	+	a	b	a + b
	-	c	d	c + d
		a + c	b + d	N = a + b + c + d

$\frac{a}{a + b}$: Θετική Διαγνωστική Αξία (ΘΔΑ) ή $p(N/T)$



Διαγνωστικές πιθανότητες

		Νόσημα		
		+	-	
Δοκιμασία ή σύμπτωμα ή σημείο	+	a	b	a + b
	-	c	d	c + d
		a + c	b + d	N = a + b + c + d

$\frac{b}{a + b}$: Θετικό Διαγνωστικό Σφάλμα (ΘΔΣ) ή $p(N^-/T)$



Διαγνωστικές πιθανότητες

		Νόσημα		
		+	-	
Δοκιμασία ή σύμπτωμα ή σημείο	+	a	b	a + b
	-	c	d	c + d
		a + c	b + d	N = a + b + c + d

$\frac{d}{c + d}$: Αρνητική Διαγνωστική Αξία (ΑΔΑ) ή $p(N^-/T^-)$



Διαγνωστικές πιθανότητες

		Νόσημα		
		+	-	
Δοκιμασία ή σύμπτωμα ή σημείο	+	a	b	a + b
	-	c	d	c + d
		a + c	b + d	N = a + b + c + d

$\frac{c}{c + d}$: Αρνητικό Διαγνωστικό Σφάλμα (ΑΔΣ) ή $p(N/T^-)$

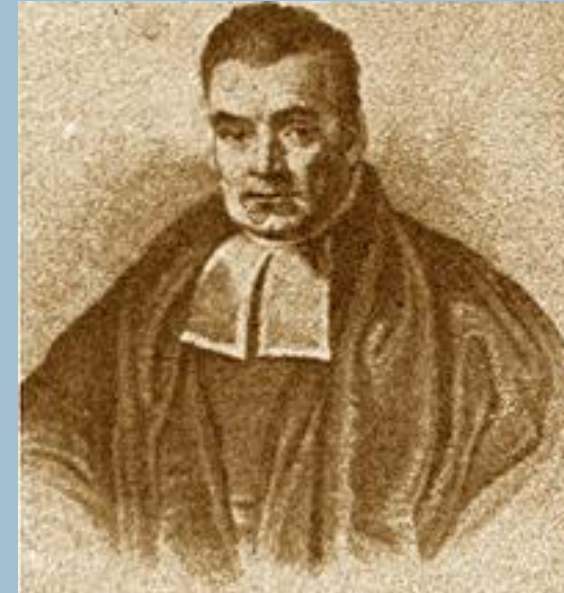


Θεώρημα του Bayes

Thomas Bayes (1702-1761)

Άγγλος κληρικός και μαθηματικός

“Essay Towards Solving a Problem on the Doctrines of Chances”



$$p(N/T) = \frac{p(N) \times \%A\Theta}{p(N) \times \%A\Theta + p(N^-) \times \%Ψ\Theta}$$



Επίδραση επιπολασμού του νοσήματος στη θετική διαγνωστική αξία

(θετική διαγνωστική αξία της PSA [%ΑΘ = 70%, %ΑΑ = 90%] σε διάφορους πληθυσμούς).

Τομέας	Επιπολασμός (περιπτώσεις/100.000)	Θετική διαγνωστική αξία (%)
Γενικός πληθυσμός	35	0,4
Άνδρες, ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτεροι	500	5,6
Κλινικώς ύποπτες περιπτώσεις προστατικού όγκου	50.000	93,0

Watson RA, Tang DB. N Engl J Med, 1980; 303:497-499.



Διαγνωστικές δοκιμασίες – συνεχείς διαγνώσεις

➤ Διαχωριστικό όριο είναι ένα σημείο στην κλίμακα μέτρησης μιας ποσοτικής μεταβλητής, πέραν του οποίου οι τιμές της μεταβλητής (ή καλύτερα τα αποτελέσματα μιας δοκιμασίας) θεωρούνται «θετικές» ή «παθολογικές» και κάτω του οποίου οι τιμές θεωρούνται «αρνητικές» ή «φυσιολογικές».



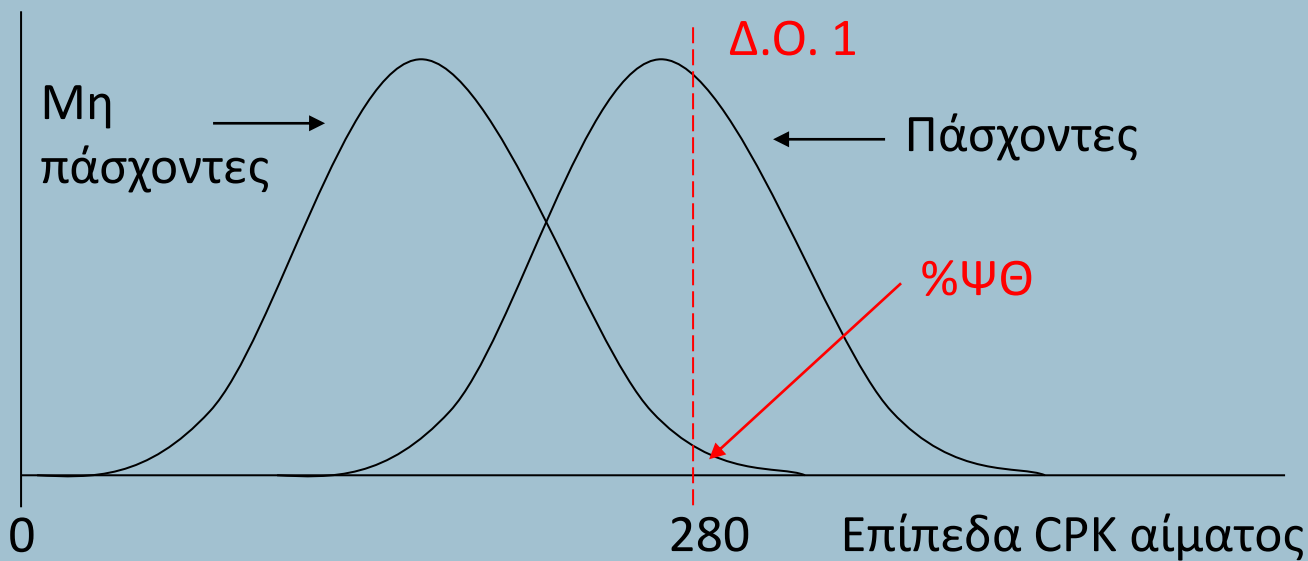
Κατανομές των αρρώστων με και χωρίς OEM, ανάλογα με την υψηλότερη τιμή της CPK.

CPK (IU/L)	OEM	
	Ναι	Όχι
480 +	35	0
440-480	8	0
400-440	7	0
360-400	15	0
320-360	19	0
280-320	13	1
240-280	18	1
200-240	19	1
160-200	21	0
120-160	30	5
80-120	30	8
40-80	13	26
0-40	2	88
Σύνολο	230	130



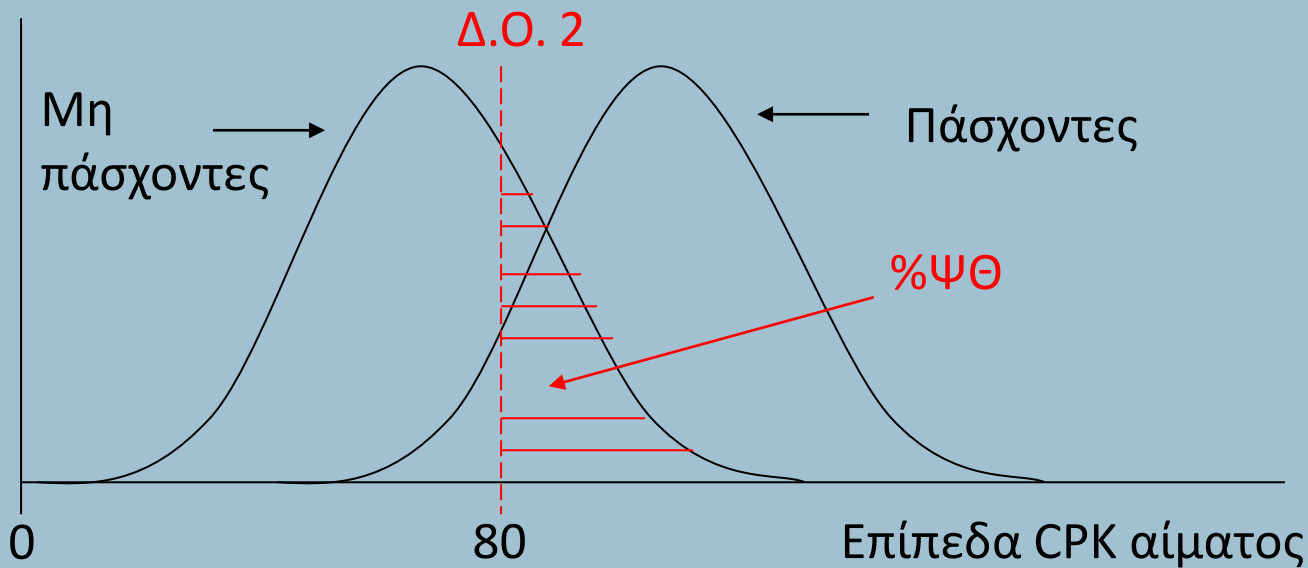
Διαγνωστικές ποιότητες για διαφορετικά διαχωριστικά όρια (Δ.Ο.) της δοκιμασίας CPK (κρεατινοφωσφοκινάση).

	Διαχωριστικά όρια της CPK (σε IU/L)			
	≥ 280	≥ 80	≥ 40	≥ 1
% ΑΘ	42%	93%	99%	100%
% ΑΑ	99%	88%	68%	0%
% ΨΘ	1%	12%	32%	100%



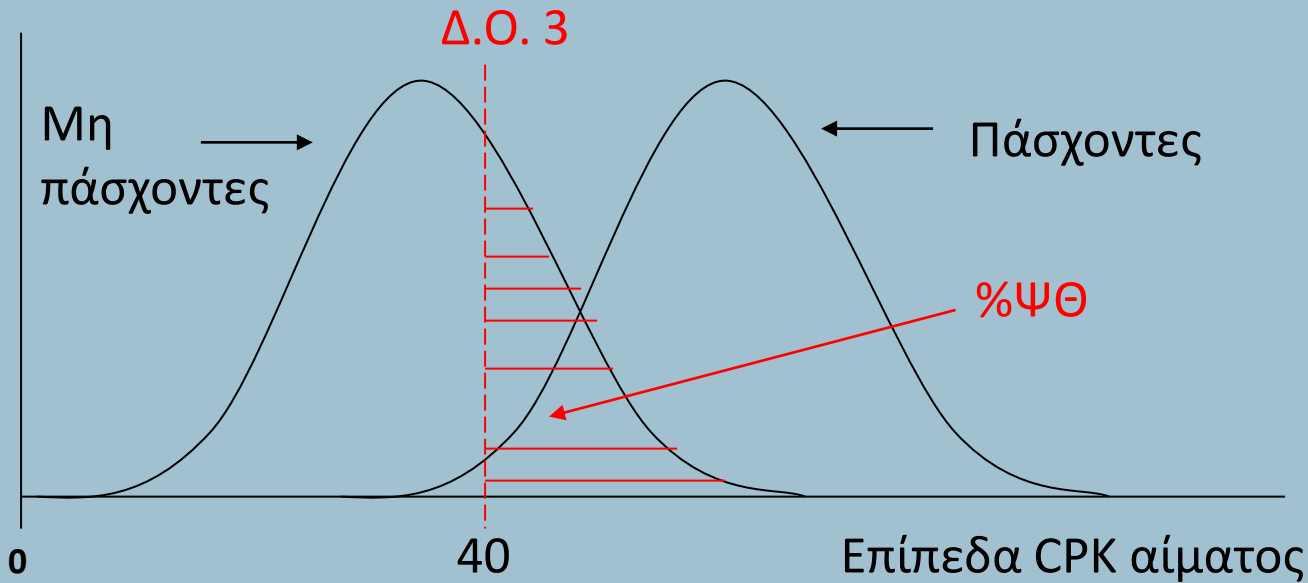
Διαγνωστικές ποιότητες για διαφορετικά διαχωριστικά όρια (Δ.Ο.) της δοκιμασίας CRK (κρεατινοφωσφοκινάση).

	Διαχωριστικά όρια της CRK (σε IU/L)			
	≥ 280	≥ 80	≥ 40	≥ 1
% ΑΘ	42%	93%	99%	100%
% ΑΑ	99%	88%	68%	0%
% ΨΘ	1%	12%	32%	100%



Διαγνωστικές ποιότητες για διαφορετικά διαχωριστικά όρια (Δ.Ο.) της δοκιμασίας CPK (κρεατινοφωσφοκινάση).

	Διαχωριστικά όρια της CPK (σε IU/L)			
	≥ 280	≥ 80	≥ 40	≥ 1
% ΑΘ	42%	93%	99%	100%
% ΑΑ	99%	88%	68%	0%
% ΨΘ	1%	12%	32%	100%



Όταν αυξάνεται η ευαισθησία μειώνεται η ειδικότητα και αντίστροφα

Table 2. Characteristics of the PSA Test after Adjustment for Verification Bias, According to Age.*

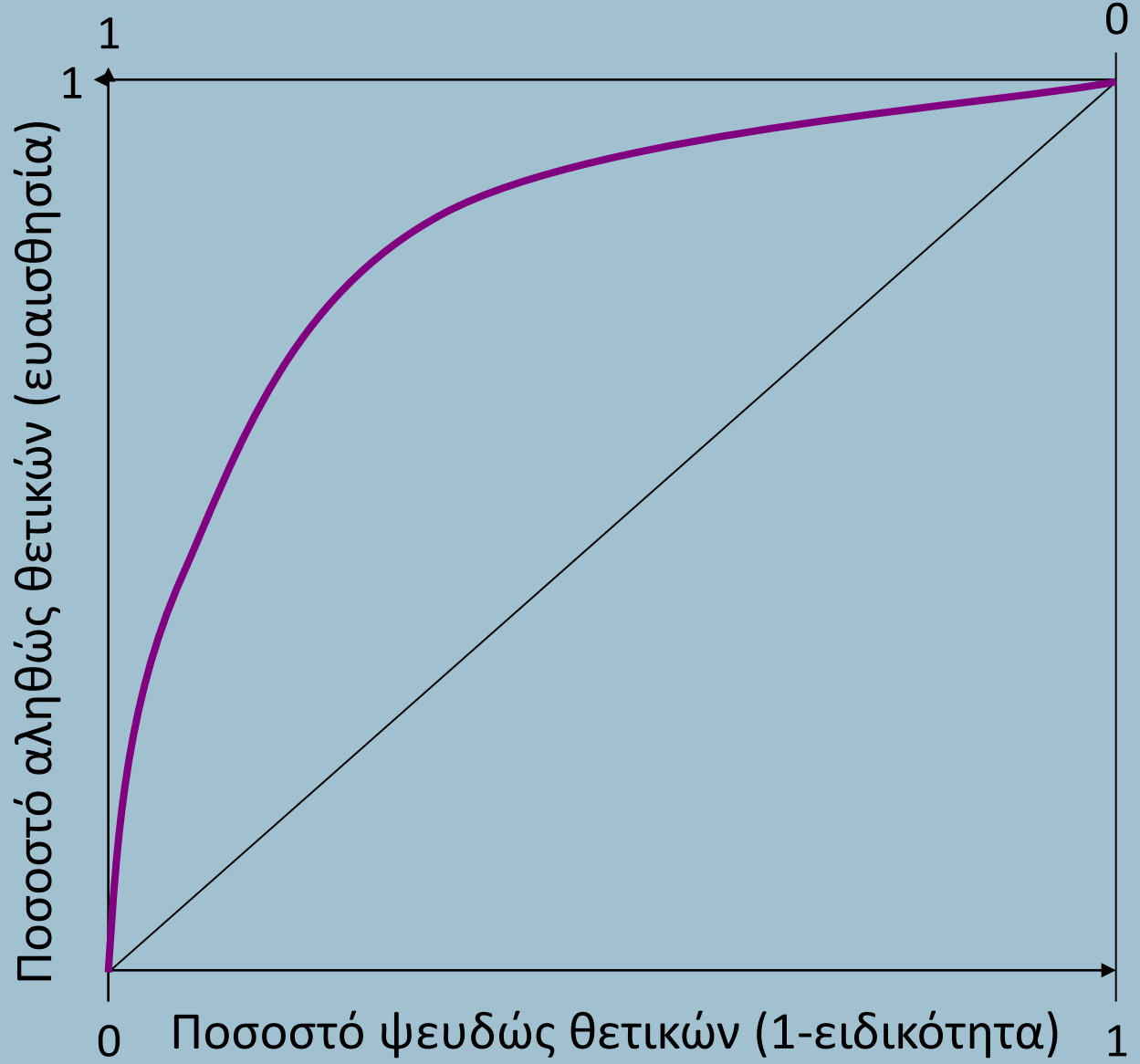
<60 Yr			≥60 Yr		
Threshold for Biopsy Recommendation (ng/ml)	Sensitivity	Specificity	Threshold for Biopsy Recommendation (ng/ml)	Sensitivity	Specificity
0.9	1.00	0.56	1.1	0.84	0.43
1.4	0.74	0.79	2.1	0.68	0.70
2.6	0.36	0.94	4.1	0.35	0.88
4.1	0.18	0.98	6.1	0.19	0.94
6.1	0.08	0.99	10.1	0.08	0.99

* Values reflect the distribution of race, family history of prostate cancer, and results of digital rectal examination in the entire study population.

Punglia et al. N Engl J Med. 2003;349:335-42



Καμπύλη ROC

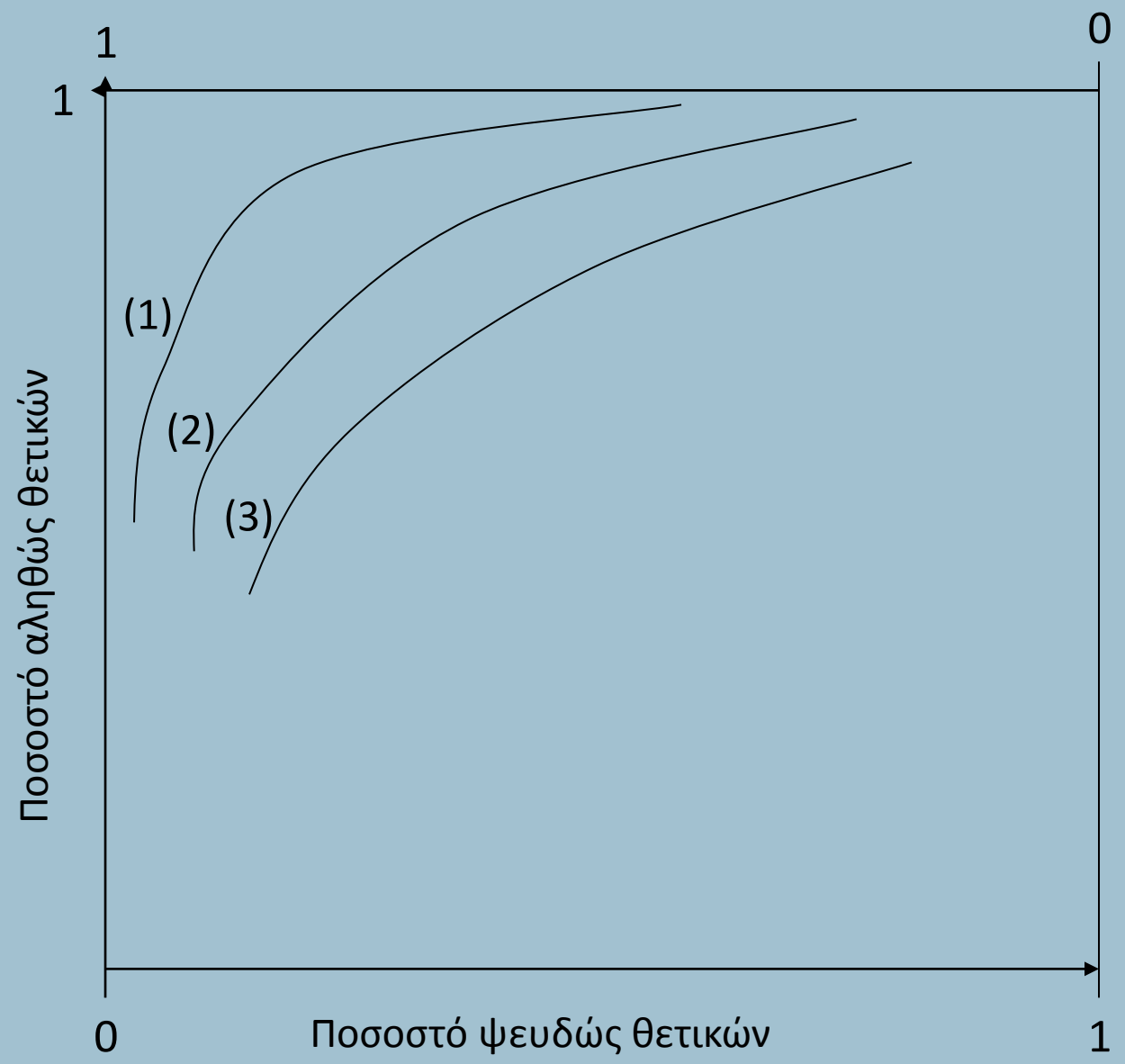


ΚΥΡΙΟΤΕΡΟΙ ΛΟΓΟΙ ΧΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΚΑΜΠΥΛΗΣ ROC

- 1. Για τη σύγκριση εργαστηριακών
δοκιμασιών**
2. Για την οριοθέτηση του διαχωριστικού
ορίου μιας δοκιμασίας



Σύγκριση καμπύλων ROC

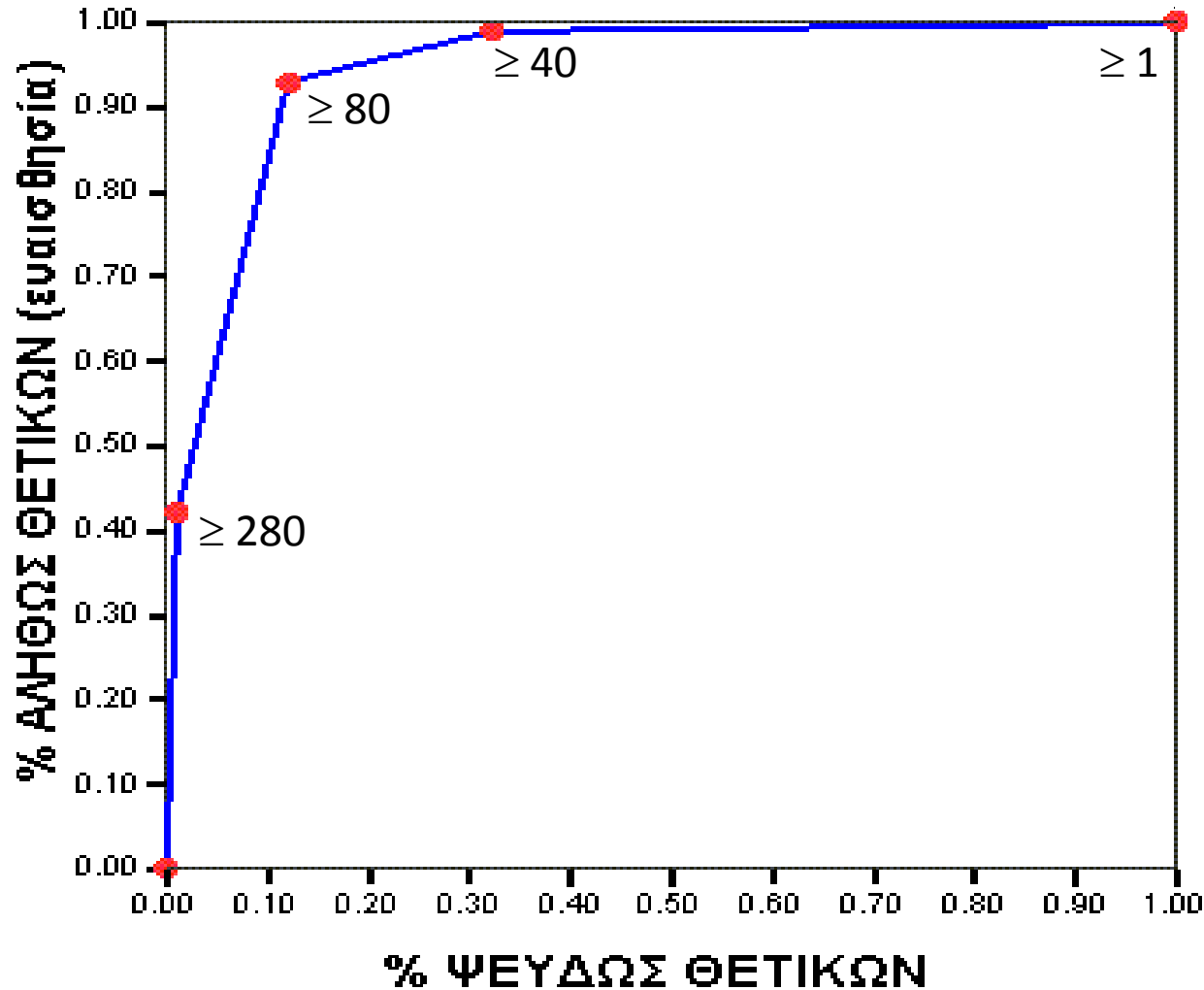


ΚΥΡΙΟΤΕΡΟΙ ΛΟΓΟΙ ΧΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΚΑΜΠΥΛΗΣ ROC

1. Για τη σύγκριση εργαστηριακών δοκιμασιών
2. Για την οριοθέτηση του διαχωριστικού ορίου μιας δοκιμασίας



ROC καμπύλη για τη CPK για τη διάγνωση OEM

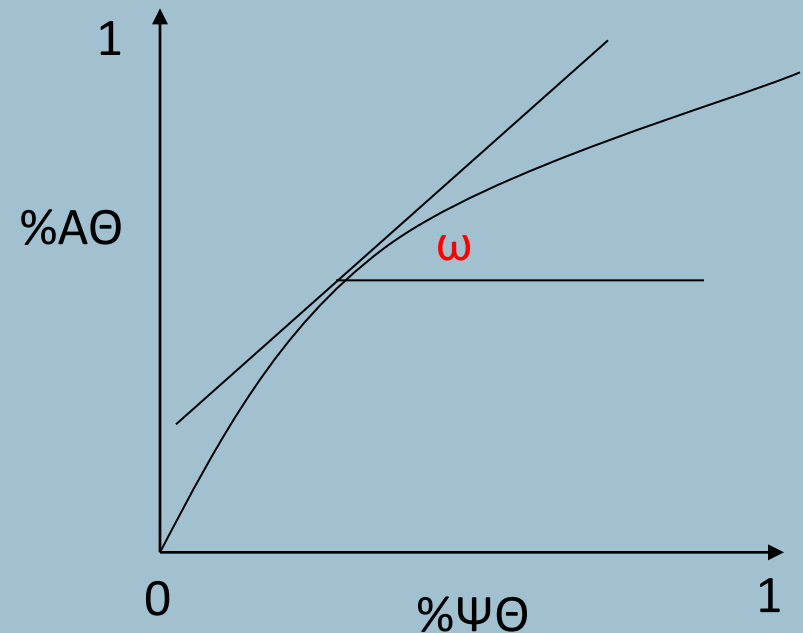


ΒΕΛΤΙΣΤΟ ΔΙΑΧΩΡΙΣΤΙΚΟ ΟΡΙΟ

$$\text{Κλίση καμπύλης ROC} = \varepsilon\phi\omega = \frac{C}{B} \times \frac{1 - p(N)}{p(N)}$$

- Όπου C = το καθαρό κόστος της θεραπείας μη πασχόντων (το κόστος δηλαδή των ψευδώς θετικών ευρημάτων)

- Όπου B = το καθαρό όφελος της θεραπείας πασχόντων (το όφελος δηλαδή των αληθώς θετικών ευρημάτων)



ΒΕΛΤΙΣΤΟ ΔΙΑΧΩΡΙΣΤΙΚΟ ΟΡΙΟ

- Κόστος των ψευδώς θετικών ευρημάτων:
 - επιπλέον διαγνωστικές εξετάσεις
 - θεραπεία και παρενέργειες
 - επιβάρυνση του συστήματος υγείας
 - ανησυχία των εξεταζομένων
- Κόστος των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων:
 - χειρότερη πρόγνωση από την καθυστέρηση της θεραπείας

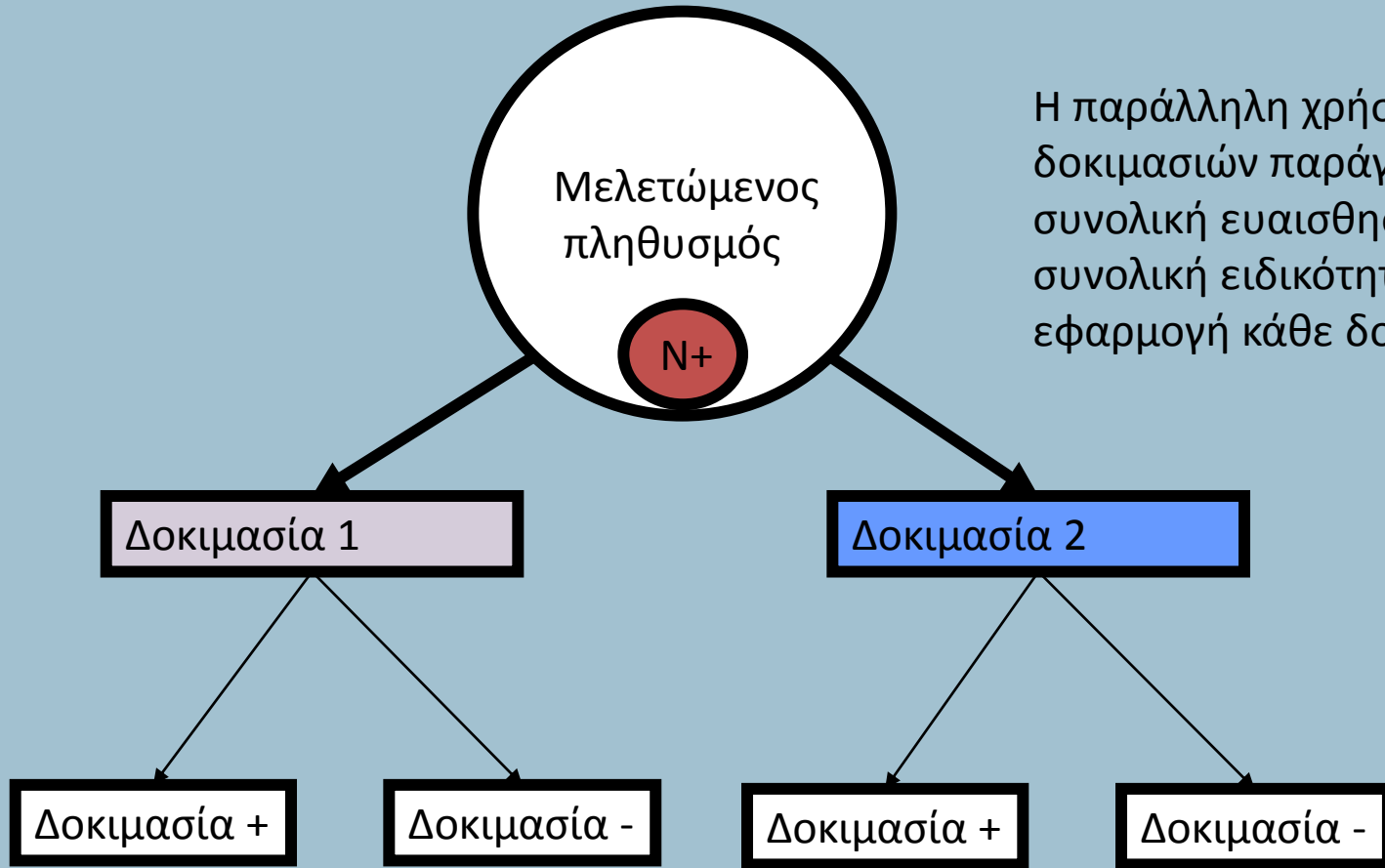


Τρόποι μείωσης του τυχαίου σφάλματος των διαγνωστικών δοκιμασιών

- Χρήση δύο ή περισσότερων διαγνωστικών δοκιμασιών
 - επανάληψη των ίδιων διαγνωστικών δοκιμασιών (βελτίωση επαναληψιμότητας)
 - χρήση διαφορετικών διαγνωστικών δοκιμασιών (διαφορετικές διαγνωστικές ποιότητες, κόστος)



Παράλληλη χρήση δύο διαγνωστικών δοκιμασιών



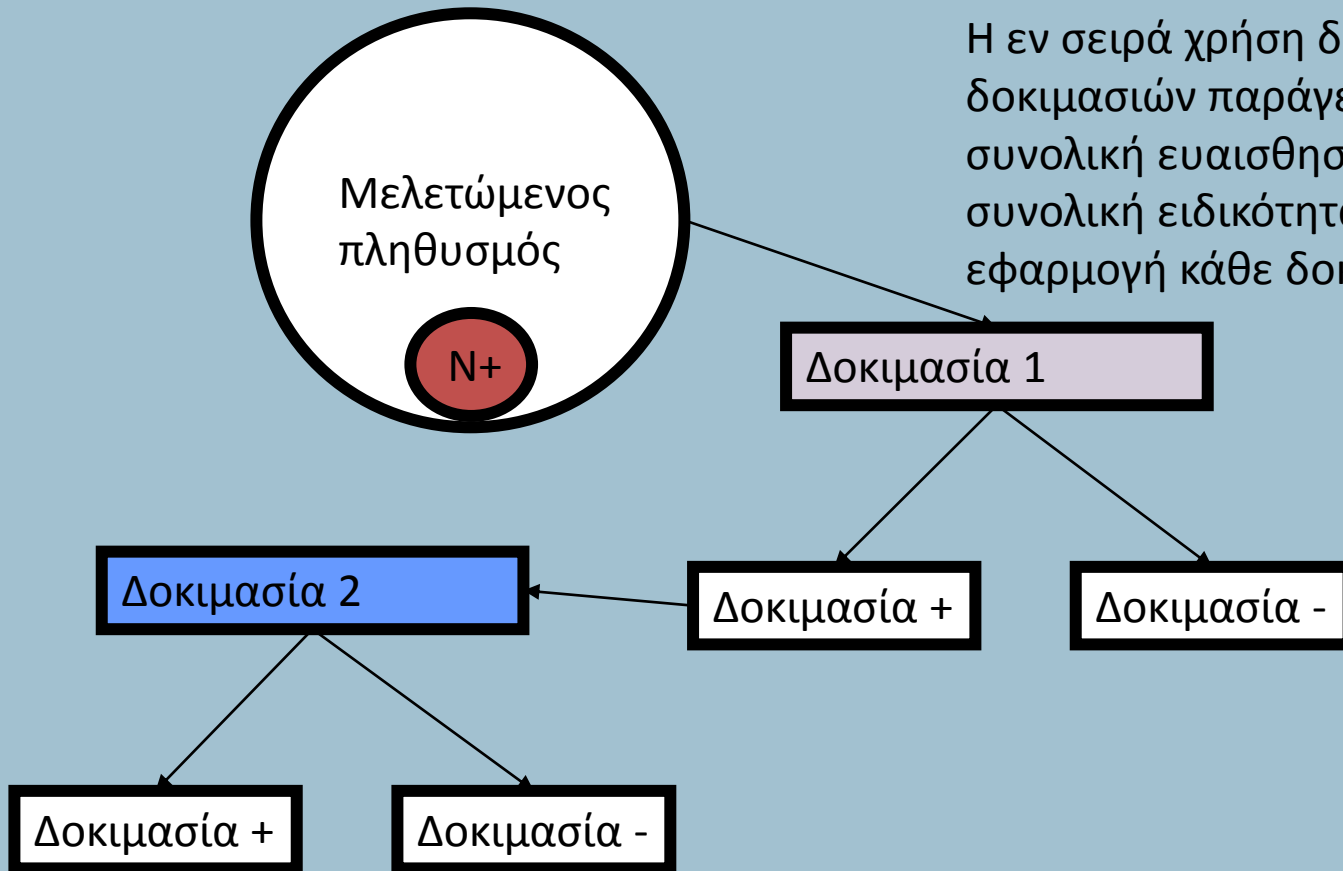
Η παράλληλη χρήση διαγνωστικών δοκιμασιών παράγει υψηλότερη συνολική ευαισθησία και χαμηλότερη συνολική ειδικότητα σε σχέση με την εφαρμογή κάθε δοκιμασίας ξεχωριστά.

- Αν μία από τις δοκιμασίες είναι θετική, τότε αξιολόγησε ως Δοκιμασία +
- Αν και οι δύο δοκιμασίες είναι αρνητικές, τότε αξιολόγησε ως Δοκιμασία -



Εν σειρά χρήση δύο διαγνωστικών δοκιμασιών

Η εν σειρά χρήση διαγνωστικών δοκιμασιών παράγει χαμηλότερη συνολική ευαισθησία και υψηλότερη συνολική ειδικότητα σε σχέση με την εφαρμογή κάθε δοκιμασίας ξεχωριστά.



- Αν και οι δύο δοκιμασίες είναι θετικές, τότε αξιολόγησε ως Δοκιμασία +
- Διαφορετικά αξιολόγησε ως Δοκιμασία -



Εν σειρά χρήση πολλών διαγνωστικών δοκιμασιών

Πιθανότητα OEM μετά από κάθε κλινική πληροφορία		
Πληροφορία	Λόγοι πιθανοφανειών	Πιθανότητα OEM (%)
0. Επιπολασμός		0,5
1α. Πόνος	L=20	9
1β. Δύσπνοια	L=2	16,5
1γ. Εφίδρωση	L=1,5	22,9
2α. Αρτηριακή πίεση	λ=0,8	19,2
2β. Σφύξεις	L=1,25	22,9
2γ. Ακρόαση	λ=0,95	22
3. Ηλεκτροκαρδιογράφημα	L=10	73,8
4. Ένζυμα	L=10	96,5





Προτεινόμενη βιβλιογραφία

1. Ιωαννίδης ΠΑ. Αρχές αποδεικτικής ιατρικής. Αθήνα, Εκδόσεις Λίτσας:46-59.
2. Σπάρος Λ. Μετα-επιδημιολογία ή εφαρμοσμένη ιατρική έρευνα (Αιτιογνωστική, Διαγνωστική, Προγνωστική). Αθήνα, Εκδόσεις Βήτα, 2001:71-173.
3. Towards complete and accurate reporting of studies on diagnostic accuracy: the STARD initiative. BMJ 2003;326:41-44.
4. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. Clinical epidemiology. A basic science for clinical medicine. Boston: Little, Brown and Company, 1991.
5. Gordis L. Epidemiology. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000.

