

## Καμπύλη ROC στη διαγνωστική έρευνα

Ν. Πετρόγλου,  
Λ. Σπάρος

Εργαστήριο Κλινικής Επιδημιολογίας,  
Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο  
Αθηνών, Αθήνα

### ROC curve in diagnostic research

Abstract at the end of the article

1. Εισαγωγή
  - 1.1. Ορισμοί
2. Διαχωριστικό όριο
  - 2.1. Επίδραση μετατόπισης του διαχωριστικού ορίου στη διαγνωστική ποιότητα της δοκιμασίας
3. Καμπύλη ROC
4. Λόγοι πιθανοφανειών και καμπύλη ROC
5. Λόγοι χρησιμοποίησης της καμπύλης ROC
  - 5.1. Εκτίμηση της διακριτικής ικανότητας μιας δοκιμασίας
  - 5.2. Σύγκριση διαγνωστικών δοκιμασιών
  - 5.3. Επιλογή του βέλτιστου διαχωριστικού ορίου μιας δοκιμασίας

### Λέξεις ευρετηρίου

Διαχωριστικό όριο  
Καμπύλη ROC  
Λειτουργικά χαρακτηριστικά

Υποβλήθηκε 25.7.2003

Εγκρίθηκε 24.10.2003

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κλινική χρησιμότητα μιας διαγνωστικής δοκιμασίας (εργαστηριακό αποτέλεσμα ή κλινικό εύρημα) προσδιορίζεται κατά κύριο λόγο από τη διακριτική της ικανότητα, δηλαδή από την ακρίβεια με την οποία διακρίνει αρρώστους με ή χωρίς το υπό διερεύνηση νόσημα, για το οποίο αυτή επιτελείται.

Οι συχνότερα χρησιμοποιούμενες και αναφερόμενες συνιστώσες της διαγνωστικής ποιότητας μιας δοκιμασίας, που καθορίζουν τη διακριτική της ικανότητα, είναι το ποσοστό των αληθώς θετικών αποτελεσμάτων (true positive rate) ή η νοσολογική ευαισθησία\*<sup>1</sup> της δοκιμασίας (sensitivity) και το ποσοστό των αληθώς αρνητικών αποτελεσμάτων (true negative rate) ή η νοσολογική ειδικότητα\*\*<sup>1</sup> της δοκιμασίας. Τα ποσοστά αυτά, καθώς και τα συμπληρωματικά τους (ποσοστό ψευδώς αρνητικών και ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, αντίστοιχα), ονομάζονται πιθανοφάνειες (likelihood) ή, αλλιώς, λειτουργικά χαρακτηριστικά (operating characteristics) της διαγνωστικής δοκιμασίας.

Για τον υπολογισμό των λειτουργικών χαρακτηριστικών της δοκιμασίας, το αποτέλεσμα αυτής εκφράζεται, κατ' ανάγκη, διχοτομικά, δηλαδή θετικό (παθολογικό) ή αρνητικό (φυσιολογικό).

### 1.1. Ορισμοί

Ποσοστό των αληθώς θετικών αποτελεσμάτων (%ΑΘ) μιας δοκιμασίας ονομάζεται το ποσοστό των πασχόντων από ένα συγκεκριμένο νόσημα που έχουν θετικό το αποτέλεσμα της δοκιμασίας.

Ποσοστό των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων (%ΨΑ=1-%ΑΘ) μιας δοκιμασίας ονομάζεται το ποσοστό των πασχόντων από ένα συγκεκριμένο νόσημα που έχουν αρνητικό το αποτέλεσμα της δοκιμασίας.

Ποσοστό των αληθώς αρνητικών αποτελεσμάτων (%ΑΑ) μιας δοκιμασίας ονομάζεται το ποσοστό των μη πασχόντων από ένα συγκεκριμένο νόσημα που έχουν αρνητικό το αποτέλεσμα της δοκιμασίας.

\* Ο όρος ευαισθησία (sensitivity) χρησιμοποιείται για να ορίσει τη μικρότερη συγκέντρωση μιας ουσίας που μπορεί η μέθοδος να ανιχνεύσει και να μετρήσει (αναλυτική ευαισθησία). Έτσι, προς αποφυγή σύγχυσης (δεδομένης της πολυσημίας της λέξης ευαισθησία), ο όρος «νοσολογική ευαισθησία», που αναφέρεται στο αποτέλεσμα της δοκιμασίας και όχι στην ίδια τη δοκιμασία, είναι «καλύτερος» από τον όρο ευαισθησία. Παρόλα αυτά και οι δύο όροι τείνουν να καταργηθούν και αντικαθίστανται με τον ουδέτερο όρο ποσοστό των αληθώς θετικών αποτελεσμάτων.

\*\* Ο όρος ειδικότητα (specificity) χρησιμοποιείται για να ορίσει την ιδιότητα της μεθόδου να ανιχνεύει και να μετράει μόνο την ουσία που επιδιώκει να μετρήσει (βιοχημική ειδικότητα). Έτσι, προς αποφυγή σύγχυσης (δεδομένης της πολυσημίας της λέξης ειδικότητα), ο όρος «νοσολογική ειδικότητα», που αναφέρεται στο αποτέλεσμα της δοκιμασίας και όχι στην ίδια τη δοκιμασία, είναι «καλύτερος» από τον όρο ειδικότητα. Παρόλα αυτά και οι δύο όροι τείνουν να καταργηθούν και αντικαθίστανται με τον ουδέτερο όρο ποσοστό των αληθώς αρνητικών αποτελεσμάτων.

*Ποσοστό των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων* (%ΨΘ=1-%ΑΑ) ονομάζεται το ποσοστό των μη πάσχοντων από ένα συγκεκριμένο νόσημα που έχουν θετικό το αποτέλεσμα της δοκιμασίας.

Ο λόγος του ποσοστού των αληθώς θετικών προς το ποσοστό των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων της δοκιμασίας ονομάζεται *θετικός λόγος πιθανοφανειών* ή λόγος πιθανοφανειών του θετικού αποτελέσματος της δοκιμασίας (likelihood ratio for a positive test result: LR+ ή L) και εκφράζει πόσες φορές πιο συχνά εμφανίζεται το θετικό αποτέλεσμα στους πάσχοντες σε σχέση με τους μη πάσχοντες από το νόσημα που διερευνάται.

Ο λόγος του ποσοστού των ψευδώς αρνητικών προς το ποσοστό των αληθώς αρνητικών αποτελεσμάτων της δοκιμασίας ονομάζεται *αρνητικός λόγος πιθανοφανειών* ή λόγος πιθανοφανειών του αρνητικού αποτελέσματος της δοκιμασίας (likelihood ratio for a negative test result: LR- ή λ) και εκφράζει πόσες φορές πιο συχνά εμφανίζεται το αρνητικό αποτέλεσμα στους μη πάσχοντες σε σχέση με τους πάσχοντες από το νόσημα που διερευνάται.

Η σχέση του ποσοστού των αληθώς θετικών και ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων της διαγνωστικής δοκιμασίας, καθώς μεταβάλλεται προοδευτικά προς μία κατεύθυνση το *διαχωριστικό όριο* αυτής, παριστάνεται γραφικά με την καμπύλη ROC (Receiver Operating Characteristic Curve) ή *καμπύλη λειτουργικών χαρακτηριστικών*.<sup>3-5</sup>

## 2. ΔΙΑΧΩΡΙΣΤΙΚΟ ΟΡΙΟ

Κάθε διαγνωστική δοκιμασία έχει δύο χαρακτηριστικά: (α) τη *διαχωρίζουσα μεταβλητή* (separator variable), δηλαδή μια «μετρήσιμη» ιδιότητα σε μια ποιοτική, διατάξιμη ή μετρική (συνεχή ή διακριτή) κλίμακα που σχετίζεται με ένα συγκεκριμένο νόσημα και (β) το *διαχωριστικό όριο* ή *σημείο διαμερισμού* ή *γραμμή διαμερισμού* ή *κριτήριο θετικότητας* (cut-off point ή dividing line ή positivity criterion).<sup>6,7</sup>

Το *διαχωριστικό όριο* είναι μία συγκεκριμένη τιμή της διαχωρίζουσας μεταβλητής, που επιλέγεται στην κλίμακα μέτρησής της, πέραν της οποίας οι τιμές της μεταβλητής (ή, καλύτερα, τα αποτελέσματα της δοκιμασίας) θεωρούνται «θετικές» ή «παθολογικές» και κάτω της οποίας «αρνητικές» ή «φυσιολογικές». Πρόκειται, ουσιαστικά, για την τιμή της διαχωρίζουσας μεταβλητής που διακρίνει τους αρρώστους σε πάσχοντες και μη από το υπό διερεύνηση νόσημα.<sup>4,7</sup>

Για τη διάγνωση, π.χ., της μόλυνσης από το μυκοβακτήριο της φυματίωσης, ως διαχωρίζουσα μεταβλητή λαμβάνεται το μέγεθος της διήθησης σε mm, που αναπτύσσεται μετά από ένεση στο χόριο του δέρματος φυματίνης (δερμοαντίδραση φυματίνης κατά Mantoux), και ως διαχωριστικό όριο ή κριτήριο θετικότητας μια συγκεκριμένη τιμή αυτής, π.χ. 10 mm.

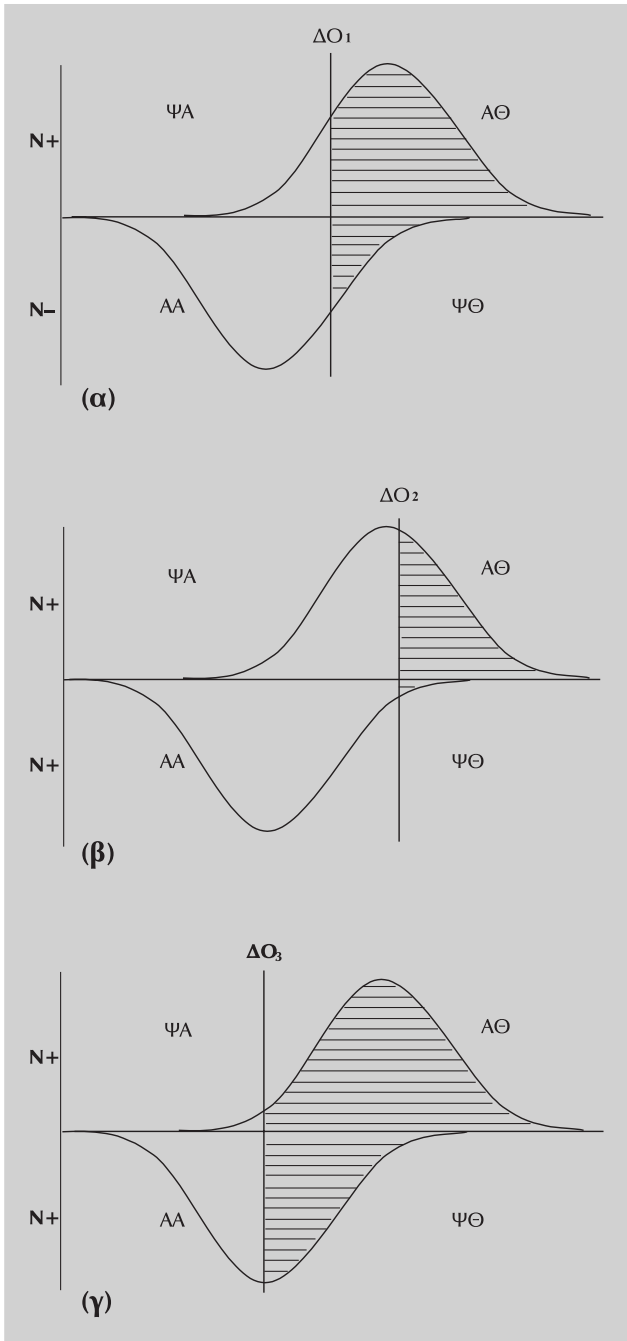
Η επιλογή του διαχωριστικού ορίου είναι κρίσιμης σημασίας, αφού καθορίζει τη διακριτική ικανότητα της δοκιμασίας, την ικανότητα δηλαδή αυτής να διακρίνει τους πάσχοντες από τους μη πάσχοντες από το συγκεκριμένο νόσημα.

Οι βιολογικές μεταβλητές εμφανίζουν, συνήθως, μεγάλη διασπορά των τιμών σε νοσούντες και μη πληθυσμούς. Παράλληλα, υφίσταται μερική επικάλυψη των κατανομών των τιμών της μεταβλητής στις δύο ομάδες (νοσούντες και μη).<sup>3,7</sup> Το γεγονός αυτό καθιστά αδύνατο τον καθορισμό ενός διαχωριστικού ορίου που θα ξεχωρίζει πλήρως και απολύτως όλους τους πάσχοντες από τους μη πάσχοντες από το υπό διερεύνηση νόσημα και συνεπώς αποκλείει την τέλεια διακριτική ικανότητα της δοκιμασίας. Σκοπός είναι η επιλογή του βέλτιστου διαχωριστικού ορίου, μεταξύ όλων των δυνατών, σε συνάρτηση με το κλινικό πλαίσιο μέσα στο οποίο πρόκειται να χρησιμοποιηθεί η συγκεκριμένη δοκιμασία για τη λήψη μιας απόφασης.

Η επιλογή του βέλτιστου διαχωριστικού ορίου προϋποθέτει τη γνώση του τρόπου με τον οποίο η μετατόπισή του επιδρά στη διαγνωστική ποιότητα της δοκιμασίας.

### 2.1. Επίδραση της μετατόπισης του διαχωριστικού ορίου στη διαγνωστική ποιότητα της δοκιμασίας

Στην εικόνα 1<sup>8</sup> απεικονίζεται η συμβατική διάκριση «φυσιολογικών ή αρνητικών» και «παθολογικών ή θετικών» τιμών μιας βιολογικής μεταβλητής με μερική επικάλυψη των κατανομών των τιμών της στους πάσχοντες και μη πάσχοντες από ορισμένο νόσημα. Για λόγους απλότητας, οι κανονικές κατανομές συχνότητας αντιστοιχούν στα αποτελέσματα μιας δοκιμασίας σε δύο υποθετικούς πληθυσμούς νοσούντων (N+) και μη νοσούντων (N-) ή υγιών ατόμων. Η καμπύλη πάνω από τον οριζόντιο άξονα (τιμές της *διαχωρίζουσας μεταβλητής* ή, καλύτερα, αποτελέσματα της δοκιμασίας), που αφορά στις μεγαλύτερες τιμές, αντιστοιχεί στον πληθυσμό των νοσούντων, ενώ η καμπύλη κάτω από τον οριζόντιο άξονα, που αφορά στις μικρότερες τιμές, αντιστοιχεί στον πληθυσμό των μη νοσούντων. Η μερική επικάλυψη των δύο κατανομών αποκλείει την τέλεια διακριτική ικανότητα της δοκιμασίας.



**Εικόνα 1.** Κατανομές συχνότητας των αποτελεσμάτων μιας δοκιμασίας σε νοσούντα (N+) και μη νοσούντα (N-) ή υγιή άτομα. Στα τρία διαχωριστικά όρια (ΔO) αντιστοιχεί διαφορετικό ποσοστό αληθώς θετικών (%ΑΘ), ψευδώς θετικών (%ΨΘ=1-%ΑΑ), αληθώς αρνητικών (%ΑΑ) και ψευδώς αρνητικών (%ΨΑ=1-%ΑΘ) αποτελεσμάτων.

Η ολική επιφάνεια που περιλαμβάνεται κάτω από καθεμιά καμπύλη συχνοτήτων είναι ίση με 1 (ή 100%). Για καθένα από τα πιθανά διαχωριστικά όρια (ΔO), το γραμμωσκιασμένο τμήμα της ολικής επιφάνειας δεξιά του ΔO (όπου το αποτέλεσμα της δοκιμασίας θεωρείται θε-

τικό) και πάνω από τον οριζόντιο άξονα απεικονίζει το ποσοστό των αληθώς θετικών (%ΑΘ) και κάτω από τον οριζόντιο άξονα το ποσοστό των ψευδώς θετικών (%ΨΘ) αποτελεσμάτων. Κατά τον ίδιο τρόπο, το τμήμα της ολικής επιφάνειας αριστερά του ΔO (όπου το αποτέλεσμα της δοκιμασίας θεωρείται αρνητικό) και πάνω από τον οριζόντιο άξονα απεικονίζει το ποσοστό των ψευδώς αρνητικών (%ΨΑ=1-%ΑΘ) και κάτω από τον οριζόντιο άξονα το ποσοστό των αληθώς αρνητικών (%ΑΑ=1-%ΨΘ) αποτελεσμάτων. Έτσι, δίνεται μια «οπτική εντύπωση» της διαγνωστικής ποιότητας που αντιστοιχεί σε κάθε πιθανό ΔO στο συγκεκριμένο πληθυσμό.

Χρησιμοποιώντας διαφορετικές τιμές ως ΔO, πάνω από τις οποίες το αποτέλεσμα της δοκιμασίας χαρακτηρίζεται ως θετικό και κάτω από τις οποίες αρνητικό, υπάρχει ταυτόχρονη μεταβολή του ποσοστού των αληθώς θετικών, ψευδώς θετικών, αληθώς αρνητικών και ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων της δοκιμασίας.

Το ΔO<sub>1</sub> (εικ. 1α) εξασφαλίζει το μέγιστο άθροισμα αληθώς θετικών και αληθώς αρνητικών αποτελεσμάτων της δοκιμασίας.<sup>9</sup>

Όταν το ΔO μετατοπίζεται προς τα δεξιά στον οριζόντιο άξονα (ΔO<sub>2</sub>) (εικ. 1β), δηλαδή προς τις «παθολογικές τιμές» (εδώ, υψηλές τιμές), μειώνεται το %ΑΘ αποτελεσμάτων της δοκιμασίας, δηλαδή το ποσοστό των πασχόντων που χαρακτηρίζονται με βάση το αποτέλεσμα της δοκιμασίας ως πάσχοντες. Κατά συνέπεια, αυξάνει το %ΨΑ (1-%ΑΘ) αποτελεσμάτων, δηλαδή το ποσοστό των πασχόντων που χαρακτηρίζονται ως μη πάσχοντες. Συγχρόνως, όμως, με τη μείωση του %ΑΘ μειώνεται και το %ΨΘ αποτελεσμάτων (ποσοστό των μη πασχόντων που χαρακτηρίζονται με βάση το αποτέλεσμα της δοκιμασίας ως πάσχοντες) και επομένως αυξάνει το %ΑΑ (1-%ΨΘ), δηλαδή το ποσοστό των μη πασχόντων που χαρακτηρίζονται ως μη πάσχοντες.<sup>3,9,10</sup>

Η μετατόπιση του ΔO προς τα αριστερά στον οριζόντιο άξονα (ΔO<sub>3</sub>) (εικ. 1γ), δηλαδή προς τις «φυσιολογικές τιμές» (εδώ, χαμηλές τιμές) έχει το αντίθετο ακριβώς αποτέλεσμα. Το %ΑΘ αποτελεσμάτων της δοκιμασίας αυξάνει και, κατά συνέπεια, μειώνεται το %ΨΑ (1-%ΑΘ) αποτελεσμάτων. Συγχρόνως, όμως, με την αύξηση του %ΑΘ αυξάνει και το %ΨΘ αποτελεσμάτων και επομένως μειώνεται το %ΑΑ (1-%ΨΘ).<sup>3,9,10</sup>

**Παράδειγμα:** Από μελέτη 360 αρρώστων με ή χωρίς έμφραγμα του μυοκαρδίου, με σκοπό την εκτίμηση της διαγνωστικής ποιότητας του ενζύμου κρεατινοφωφοκινάση (creatine kinase, CPK) ορού για τη διάγνωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου σε αρρώστους που προ-

σέρχονται με προκάρδιο άλγος, προέκυψαν τα αποτελέσματα που περιλαμβάνονται στον πίνακα 1<sup>9,11</sup> και τα οποία έχουν ομαδοποιηθεί σε 5 επίπεδα συνεχών τιμών (αριστερό τμήμα του πίνακα). Μεταθέτοντας το ΔΟ σε διαφορετικά επίπεδα τιμών του ενζύμου προκύπτουν οι απλοί τετράπτυχοι πίνακες που φαίνονται στο δεξιό τμήμα του πίνακα 1.<sup>9</sup> Είναι προφανές ότι αν το ΔΟ τοποθετηθεί στο επίπεδο των 280 IU/L και άνω, τότε στους 97 πάσχοντες από έμφραγμα του μυοκαρδίου το αποτέλεσμα της δοκιμασίας θα είναι θετικό, ενώ στους 133 (118+3+2=133) θα είναι αρνητικό. Επίσης, σε 1 μόνο από τους μη πάσχοντες από έμφραγμα του μυοκαρδίου το αποτέλεσμα της δοκιμασίας θα είναι θετικό, ενώ στους 129 (15+26+88=129) θα είναι αρνητικό. Κατά τον ίδιο τρόπο έχουν προκύψει και οι λοιποί τετράπτυχοι πίνακες.

Στο κάτω μέρος του πίνακα 1 φαίνονται οι πιθανοφάνειες, καθώς και ο θετικός (L) και αρνητικός (λ) λόγος πιθανοφανειών που αντιστοιχούν σε καθένα από τα διαχωριστικά όρια.

Από τη σύγκριση των πιθανοφανειών και των λόγων τους προκύπτει ότι, καθώς το ΔΟ μετατοπίζεται σταδιακά προς τις «φυσιολογικές» τιμές (εδώ, χαμηλές τιμές), (α) το %ΑΘ και το %ΨΘ αποτελεσμάτων αυξάνουν, ενώ το %ΑΑ και το %ΨΑ αποτελεσμάτων μειώνονται, (β) ο θετικός λόγος πιθανοφανειών (L), από τις πολύ υψηλές

τιμές που έχει αρχικά, μειώνεται προοδευτικά μέχρι να πάρει την τιμή 1 (όταν το %ΑΘ είναι ίσο με 1 και το %ΑΑ ίσο με 0) και (γ) ο αρνητικός λόγος πιθανοφανειών (λ) επίσης μειώνεται προοδευτικά και από τις πολύ υψηλές τιμές που έχει αρχικά παίρνει τελικά την τιμή 0 (όταν το %ΑΘ είναι ίσο με 1 και το %ΑΑ ίσο με 0). Τα αντίστροφα ακριβώς ισχύουν κατά τη σταδιακή μετατόπιση του ΔΟ προς τις «παθολογικές» τιμές.

Συνοπτικά, κατά τη μετατόπιση του ΔΟ μιας δοκιμασίας, το %ΑΘ (νοσολογική ευαισθησία) και το %ΨΘ αποτελεσμάτων αυξάνουν ή μειώνονται συγχρόνως. Το ίδιο ισχύει και για το %ΑΑ (νοσολογική ειδικότητα) και το %ΨΑ αποτελεσμάτων. Επίσης, η αύξηση του %ΑΘ (ή του %ΨΘ) συνεπάγεται αναπόφευκτα μείωση του %ΑΑ αποτελεσμάτων (ή του %ΨΑ) και αντιστρόφως. Δεν είναι δυνατό, δηλαδή, μεταθέτοντας κάποιος το ΔΟ να βελτιώσει ταυτόχρονα τη νοσολογική ευαισθησία και ειδικότητα της δοκιμασίας ή, αλλιώς, να μειώσει ταυτόχρονα το ποσοστό των ψευδώς θετικών και ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων της.

Η διακύμανση της διαγνωστικής ποιότητας της δοκιμασίας σε συνάρτηση με τη μετατόπιση του ΔΟ παριστάνεται γραφικά με την καμπύλη ROC (Receiver Operating Characteristic Curve) ή καμπύλη λειτουργικών χαρακτηριστικών.

**Πίνακας 1.** Διακύμανση της διαγνωστικής ποιότητας της κρεατινοφωσφοκινάσης (creatin kinase, CPK) ορού για τη διάγνωση εμφράγματος του μυοκαρδίου σε συνάρτηση με τη μετατόπιση του διαχωριστικού ορίου.

Επίπεδα CPK ορού (IU/L)	Έμφραγμα μυοκαρδίου		Συνέπειες της μετατόπισης του διαχωριστικού ορίου							
	Ναι	Όχι	≥280		≥80		≥40		≥1	
≥280	97	1	97	1	215	16	228	42	230	130
80-279	118	15	$\begin{array}{c c} a & b \\ \hline c & d \end{array}$		$\begin{array}{c c} a & b \\ \hline c & d \end{array}$					
40-79	13	26	133	129	$\begin{array}{c c} a & b \\ \hline c & d \end{array}$					
1-39	2	88			15	114	$\begin{array}{c c} a & b \\ \hline c & d \end{array}$			
Σύνολο	230	130					2	88	$\begin{array}{c c} a & b \\ \hline c & d \end{array}$	
									0	0
Ποσοστό αληθώς θετικών	(%ΑΘ) <sup>i</sup>		0,42	0,93	0,99	1				
Ποσοστό ψευδώς θετικών	(%ΨΘ) <sup>ii</sup>		0,01	0,12	0,32	1				
Ποσοστό ψευδώς αρνητικών	(%ΨΑ) <sup>iii</sup>		0,58	0,07	0,01	0				
Ποσοστό αληθώς αρνητικών	(%ΑΑ) <sup>iv</sup>		0,99	0,88	0,68	0				
Θετικός λόγος πιθανοφανειών	(L) <sup>v</sup>		42,00	7,75	3,10	1				
Αρνητικός λόγος πιθανοφανειών	(λ) <sup>vi</sup>		0,58	0,08	0,01	0				

<sup>i</sup> %ΑΘ=a/(a+c), <sup>ii</sup> %ΨΘ=b/(b+d), <sup>iii</sup> %ΨΑ=c/(a+c), <sup>iv</sup> %ΑΑ=d/(b+d), <sup>v</sup> L=%ΑΘ/%ΨΘ, <sup>vi</sup> λ=%ΨΑ/%ΑΑ

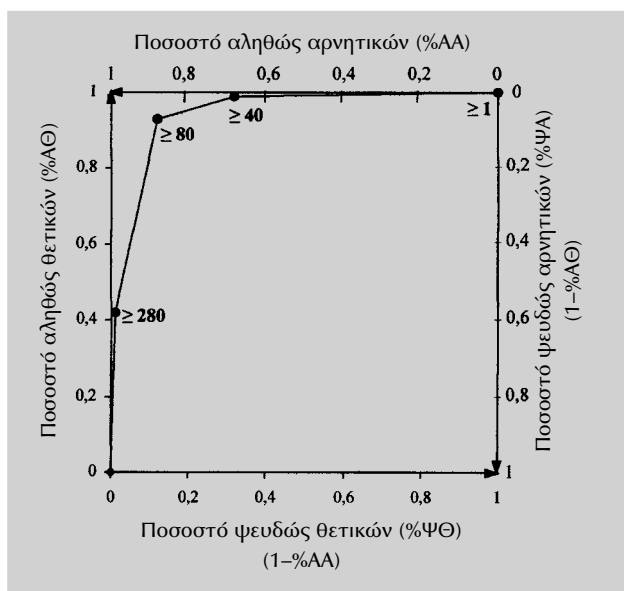
**3. ΚΑΜΠΥΛΗ ROC**

Η *καμπύλη ROC* εκφράζει τη σχέση του ποσοστού των αληθώς θετικών (%ΑΘ) και ψευδώς θετικών (%ΨΘ=1-%ΑΑ) αποτελεσμάτων της διαγνωστικής δοκιμασίας, καθώς μεταβάλλεται προοδευτικά προς μία κατεύθυνση το διαχωριστικό όριο.

Η θέση κάθε σημείου της «εμπειρικής» καμπύλης ROC προσδιορίζεται από ένα ορισμένο %ΑΘ και %ΨΘ αποτελεσμάτων της δοκιμασίας, που αντιστοιχεί σε συγκεκριμένο διαχωριστικό όριο.<sup>8,10</sup> Η καμπύλη αυτή εγγράφεται μέσα σε ένα τετράγωνο, στις τέσσερις γωνίες του οποίου αντιστοιχούν οι ακραίες τιμές (0 και 1) του %ΑΘ και του %ΨΘ αποτελεσμάτων, καθώς και των συμπληρωματικών αυτών ποσοστών (%ΨΑ και %ΑΑ) (εικ. 2).

Στην εικόνα 2<sup>ο</sup> φαίνεται η καμπύλη ROC των τιμών της CPK για τη διάγνωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου, η οποία έχει κατασκευαστεί σύμφωνα με τα δεδομένα του πίνακα 1. Τα σημεία πάνω στην καμπύλη παριστούν τα τέσσερα διαχωριστικά όρια, στα οποία αντιστοιχούν διαφορετικά ζεύγη %ΑΘ και %ΨΘ αποτελεσμάτων.

Όπως φαίνεται στην εικόνα 2, καθώς το ΔΟ μετατοπίζεται σταδιακά προς τις «παθολογικές» τιμές (σημεία της καμπύλης κάτω αριστερά), το %ΑΑ και το %ΨΑ αυξάνουν σε βάρος του %ΑΘ και του %ΨΘ αποτελεσμάτων. Το αντίθετο ακριβώς ισχύει κατά τη μετατόπιση του ΔΟ προς τις «φυσιολογικές τιμές» (σημεία της καμπύλης πάνω δεξιά).



**Εικόνα 2.** Καμπύλη ROC των τιμών της κρεατινοφωσφοκινάσης (CPK) στο έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Το σημείο της καμπύλης ROC που βρίσκεται πλησιέστερα προς την άνω αριστερή γωνία του τετραγώνου (όπου το %ΑΘ και το %ΑΑ είναι ίσα με 1) παριστά το ΔΟ (εδώ 80 IU/L), η χρησιμοποίηση του οποίου δίνει το μέγιστο άθροισμα αληθώς θετικών και αληθώς αρνητικών αποτελεσμάτων και, επομένως, το ελάχιστο άθροισμα ψευδώς θετικών και ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων (πίν. 1, εικ. 1α). Αντιστοιχεί, δηλαδή, στο ΔΟ που παρέχει τη μέγιστη πληροφορία.<sup>3,9,10</sup>

**4. ΛΟΓΟΙ ΠΙΘΑΝΟΦΑΝΕΙΩΝ ΚΑΙ ΚΑΜΠΥΛΗ ROC**

Σε κάθε σημείο της καμπύλης ROC αντιστοιχεί ένα ζεύγος ποσοστών αληθώς θετικών και ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, επομένως και ένα ζεύγος των συμπληρωματικών αυτών ποσοστών ψευδώς αρνητικών και αληθώς αρνητικών αποτελεσμάτων. Όμως, όταν τα αποτελέσματα μιας δοκιμασίας εκφράζονται διχοτομικά, ο λόγος του %ΑΘ προς το %ΨΘ αποτελεσμάτων είναι ο θετικός λόγος πιθανοφανειών της δοκιμασίας (L), ενώ ο λόγος του %ΨΑ προς το %ΑΑ ο αρνητικός λόγος πιθανοφανειών (λ). Έτσι, σε κάθε σημείο της καμπύλης αντιστοιχούν ένας θετικός και ένας αρνητικός λόγος πιθανοφανειών, οι οποίοι απεικονίζονται γραφικά στην εικόνα 3.<sup>5,12,13</sup>

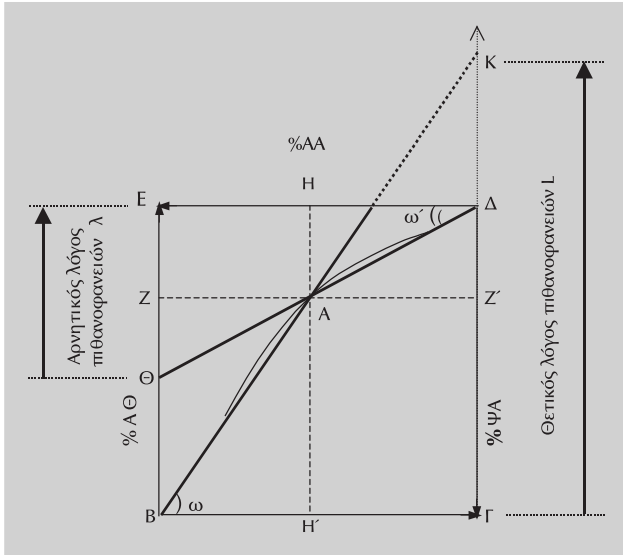
Έστω ένα σημείο A της καμπύλης ROC (εικ. 3). Από το σημείο αυτό φέρουμε δύο ευθείες κάθετες στους άξονες των συντεταγμένων, δηλαδή την οριζόντια ZZ' και την κάθετη HH'. Η απόσταση BZ=H'A είναι ίση με το %ΑΘ που αντιστοιχεί στο σημείο A της καμπύλης, ενώ η απόσταση BH' με το %ΨΘ. Ο λόγος H'A/BH', δηλαδή η εφαπτομένη της γωνίας ω (εφω) του τριγώνου BAH', ισούται με το θετικό λόγο πιθανοφανειών στο σημείο A (L<sub>A</sub>). Δεδομένου όμως ότι τα δύο ορθογώνια τρίγωνα BAH' και BKG είναι όμοια: L<sub>A</sub>=H'A/BH'=ΓK/ΒΓ=ΓK (αφού ΒΓ=1). Η απόσταση ΓK παριστάνει γραφικά το θετικό λόγο πιθανοφανειών.<sup>8,10</sup>

$$L_A = \frac{\%ΑΘ}{\%ΨΘ} = \frac{BZ}{BH'} = \frac{H'A}{BH'} = \epsilon\phi\omega = \frac{\Gamma K}{\text{ΒΓ}} = \Gamma K$$

Κατά τον ίδιο τρόπο, η απόσταση ΘE παριστάνει γραφικά τον αρνητικό λόγο πιθανοφανειών.<sup>8,10</sup>

$$\lambda_A = \frac{\%ΨΑ}{\%ΑΑ} = \frac{Z'\Delta}{\Delta H} = \frac{AH}{\Delta H} = \epsilon\phi\omega' = \frac{\Theta E}{\Delta E} = \Theta E$$

Στην εικόνα 3 φαίνεται η καθοριστική επίδραση του %ΑΑ αποτελεσμάτων (νοσολογική ειδικότητα) στο θετικό λόγο πιθανοφανειών (L) και του %ΑΘ αποτελεσμάτων (νοσολογική ευαισθησία) στον αρνητικό λόγο πι-



**Εικόνα 3.** Γραφική απεικόνιση του θετικού (L) και αρνητικού (λ) λόγου πιθανοφανειών που αφορούν στο διαχωριστικό όριο A (όταν τα αποτελέσματα της δοκιμασίας εκφράζονται *δικοτομικά*).

θανοφανειών της δοκιμασίας (λ). Καθώς αυξάνει το %AA αποτελεσμάτων της δοκιμασίας (σημεία της καμπύλης ROC αριστερά του σημείου A) αυξάνει και η κλίση της ευθείας BK (εφω), δηλαδή ο L. Όταν το %AA προσεγγίζει το 1, ο L αυξάνει ταχέως και τείνει προς το άπειρο. Παρομοίως, καθώς αυξάνει το %ΑΘ αποτελεσμάτων της δοκιμασίας (σημεία της καμπύλης ROC δεξιά του σημείου A), η κλίση της ευθείας ΔΘ (εφω'), δηλαδή ο λ, μειώνεται, έως ότου πάρει τελικά την τιμή μηδέν, όταν το %ΑΘ γίνει ίσο με 1.

Όταν τα αποτελέσματα μιας δοκιμασίας διακρίνονται σε *πολλαπλά επίπεδα τιμών*, η κλίση της καμπύλης ROC μεταξύ δύο διαδοχικών σημείων (διαχωριστικών ορίων της δοκιμασίας) εκφράζει τη μεταβολή του %ΑΘ προς τη μεταβολή του %ΨΘ μεταξύ αυτών.<sup>3-5,13</sup>

Έτσι, όσον αφορά στο παράδειγμα με τη CPK, η κλίση της καμπύλης ROC (εφγ) μεταξύ των δύο σημείων που παριστούν το ΔΟ των 280 και των 80 IU/L (εικ. 4) ισούται με τη διαφορά του %ΑΘ [d(%ΑΘ)] προς τη διαφορά του %ΨΘ [d(%ΨΘ)] μεταξύ των δύο σημείων:

$$\text{εφγ} = \frac{d(\%ΑΘ)}{d(\%ΨΘ)} \quad (1)$$

Η μεταβολή του %ΑΘ [d(%ΑΘ)] από το ένα σημείο στο άλλο ισούται με την πιθανότητα του αποτελέσματος (Δ) της δοκιμασίας που ανήκει στο συγκεκριμένο εύρος τιμών (80–279 IU/L) δεδομένης της παρουσίας του νοσήματος [p(Δ/N+)], ενώ η μεταβολή του %ΨΘ

[d(%ΨΘ)] με την πιθανότητα του συγκεκριμένου αποτελέσματος δεδομένης της απουσίας του νοσήματος [p(Δ/N-)].<sup>6</sup> Οπότε, η σχέση 1 γίνεται:

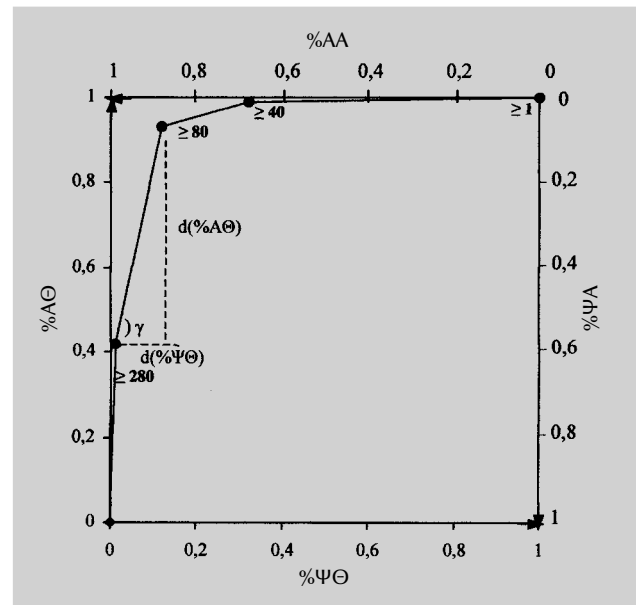
$$\text{εφγ} = \frac{p(\Delta/N+)}{p(\Delta/N-)}$$

Όμως, ο λόγος των δύο παραπάνω πιθανοτήτων είναι ο λόγος πιθανοφανειών (ΛΠ)\* που αντιστοιχεί στο συγκεκριμένο εύρος τιμών (80–279 IU/L) του αποτελέσματος της δοκιμασίας. Δηλαδή:

$$\text{εφγ} = \text{ΛΠ}$$

Έτσι, η κλίση της καμπύλης ROC (εφγ) μεταξύ των δύο ΔΟ, σύμφωνα με τα δεδομένα του πίνακα 2, ισούται με 4,63.

Όταν το αποτέλεσμα της δοκιμασίας είναι μια *συνεχής ποσοτική μεταβλητή*, η απόσταση μεταξύ δύο διαδοχικών σημείων της καμπύλης ROC είναι απειροελάχιστη. Έτσι, η κλίση της καμπύλης σε κάθε σημείο ισούται με



**Εικόνα 4.** Κλίση της καμπύλης ROC. Όταν τα αποτελέσματα μιας δοκιμασίας ομαδοποιούνται σε *πολλαπλά επίπεδα τιμών*, η κλίση της καμπύλης ROC μεταξύ δύο διαδοχικών διαχωριστικών ορίων εκφράζει το λόγο πιθανοφανειών (ΛΠ) για το συγκεκριμένο επίπεδο τιμών. d(%ΑΘ): Μεταβολή του ποσοστού των αληθώς θετικών, d(%ΨΘ): Μεταβολή του ποσοστού των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων.

\* Λόγος πιθανοφανειών: ΛΠ (likelihood ratio) του αποτελέσματος (Δ) μιας δοκιμασίας, είναι ο λόγος της πιθανότητας του αποτελέσματος της δοκιμασίας δεδομένης της παρουσίας του νοσήματος (N+) προς την πιθανότητα του αποτελέσματος της δοκιμασίας δεδομένης της απουσίας του νοσήματος (N-): ΛΠ=p(Δ/N+)/p(Δ/N-). Εκφράζει πόσες φορές πιο συχνά εμφανίζεται το αποτέλεσμα της δοκιμασίας στους πάσχοντες σε σχέση με τους μη πάσχοντες από το νόσημα που διερευνάται.

**Πίνακας 2.** Λόγοι πιθανοφανειών (ΛΠ) για τα διάφορα επίπεδα τιμών κρεατινοφωσφοκινάσης (CPK) ορού σε πάσχοντες και μη από έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Επίπεδα CPK ορού (Δ) (IU/L)	Έμφραγμα μυοκαρδίου		ΛΠ		
	Ναι (N+)	Όχι (N-)	$p^*(\Delta/N+)$	$p(\Delta/N-)$	$p(\Delta/N+)/p(\Delta/N-)$
≥280	97	1	97/230=0,42	1/130=0,01	0,42/0,01=42
80-279	118	15	118/230=0,51	15/130=0,11	0,51/0,11=4,63
40-79	13	26	13/230=0,06	26/130=0,20	0,06/0,20=0,30
1-39	2	88	2/230=0,01	88/130=0,68	0,01/0,68=0,01
Σύνολο		230	130		

\*p=Πιθανότητα

την κλίση της εφαπτόμενης στο σημείο αυτό ευθείας και εκφράζει το ΛΠ για το συγκεκριμένο αποτέλεσμα της δοκιμασίας (εικ. 5).<sup>4,5,13</sup>

Όπως φαίνεται στις εικόνες 4, 5 και τον πίνακα 2, καθώς προχωράμε προς τις περισσότερο «παθολογικές τιμές» (σημεία της καμπύλης ROC κάτω αριστερά), η κλίση της καμπύλης ROC –και επομένως– ο ΛΠ μεγαλώνει. Αντίθετα, καθώς μετακινούμαστε προς τις περισσότερο «φυσιολογικές τιμές» (σημεία της καμπύλης ROC πάνω δεξιά), η κλίση της καμπύλης ROC και ο ΛΠ μικραίνουν.

### 5. ΛΟΓΟΙ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΗΣ ΚΑΜΠΥΛΗΣ ROC

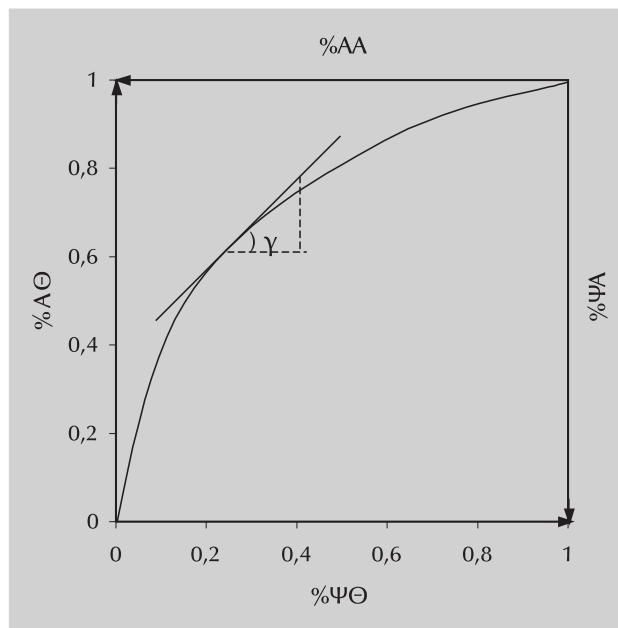
Με τη βοήθεια της καμπύλης ROC είναι δυνατή η εκτίμηση της διακριτικής ικανότητας μιας δοκιμασίας, η σύγκριση της διακριτικής ικανότητας δύο ή περισσότερων δοκιμασιών για τη διάγνωση του ίδιου νοσήματος, καθώς και η επιλογή του βέλτιστου διαχωριστικού ορίου μιας δοκιμασίας.

#### 5.1. Εκτίμηση της διακριτικής ικανότητας μιας δοκιμασίας

Η καμπύλη ROC παρέχει τη δυνατότητα οπτικής και ποσοτικής εκτίμησης της συνολικής διαγνωστικής αποτελεσματικότητας μιας δοκιμασίας ανεξάρτητα από το επιλεγμένο διαχωριστικό όριο.<sup>3,5</sup>

Στην εικόνα 6<sup>5</sup> φαίνονται οι κατανομές συχνότητας των αποτελεσμάτων (συνεχής ποσοτική μεταβλητή) τριών διαγνωστικών δοκιμασιών με διαφορετική διακριτική ικανότητα και οι αντίστοιχες καμπύλες ROC. Τα σημεία πάνω στις καμπύλες παριστούν ορισμένα από τα άπειρα δυνατά διαχωριστικά όρια των δοκιμασιών.

Οι κατανομές συχνότητας των αποτελεσμάτων της δοκιμασίας 1 (εικ. 6) σε νοσούντα (N+) και μη νοσούντα (N-) άτομα εμφανίζουν πλήρη επικάλυψη. Για κάθε τιμή του ΔΟ (π.χ. σημείο A), το %ΑΘ αποτελεσμάτων συμπίπτει με το %ΨΘ αποτελεσμάτων και ο λόγος πιθανοφανειών ισούται με 1. Δηλαδή, το αποτέλεσμα της δοκιμασίας (θετικό ή αρνητικό) εμφανίζεται με την ίδια συχνότητα στους πάσχοντες και μη πάσχοντες από το νόσημα, επομένως δεν αποτελεί πληροφορία (δεν βελτιώνει την προηγούμενη από τη λήψη του γνώση του κλινικού σχετικά με την πραγματική κατάσταση του αρρώστου) και η δοκιμασία στερείται οποιασδήποτε διαγνωστικής χρησιμότητας («άχρηστη»). Η καμπύλη ROC, που περιγράφει τα λειτουργικά χαρακτηριστικά μιας τέτοιας δοκιμασίας, συμπίπτει με τη διαγώνιο του τετραγώνου.

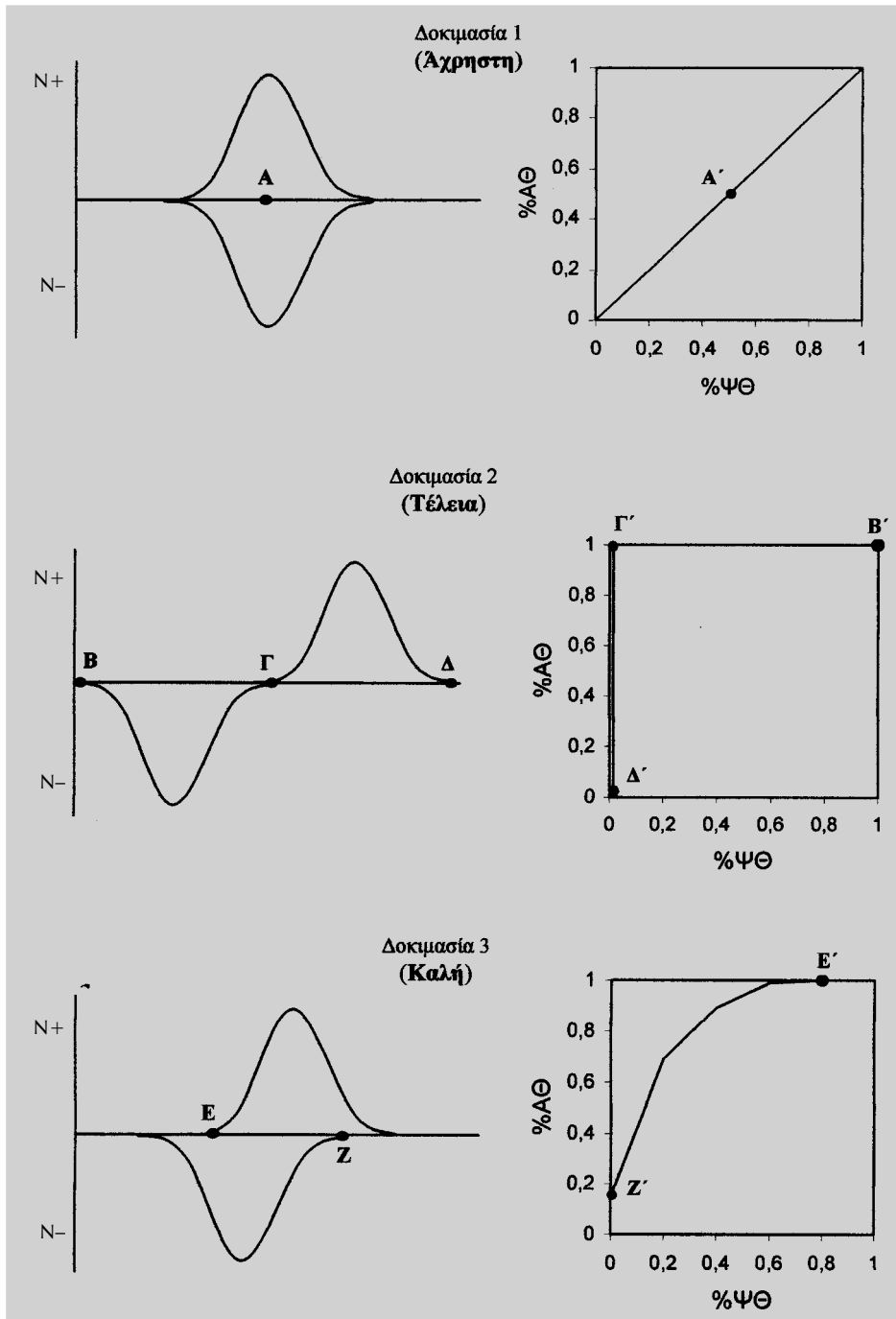


**Εικόνα 5.** Κλίση της καμπύλης ROC. Όταν το αποτέλεσμα της δοκιμασίας είναι μια συνεχής ποσοτική μεταβλητή, η κλίση της καμπύλης ROC σε ένα σημείο ισούται με την κλίση της εφαπτόμενης στο σημείο αυτό ευθείας και εκφράζει το λόγο πιθανοφανειών για το συγκεκριμένο αποτέλεσμα της δοκιμασίας.

Όσον αφορά στη δοκιμασία 2 (εικ. 6), υπάρχει ένα εύρος τιμών του ΔΟ (π.χ. σημείο Γ), οι οποίες επιτυγχάνουν πλήρη και απόλυτη διάκριση των πασχόντων από τους μη πάσχοντες. Η αντίστοιχη καμπύλη ROC ανέρχεται κατακόρυφα από την κάτω αριστερή γωνία έως την άνω αριστερή (όπου το %ΑΘ και το %ΑΑ είναι ίσα με 1) και συνεχίζει παράλληλα προς τον οριζόντιο άξονα του %ΨΘ αποτελεσμάτων. Αυτό είναι μια ιδανική

κατάσταση και σπάνια (εάν ποτέ) παρατηρείται στην καθημερινή κλινική πράξη.

Τέλος, ένας πιο ρεαλιστικός χαρακτηρισμός της αποτελεσματικότητας των διαγνωστικών δοκιμασιών φαίνεται στις κατανομές συχνότητας και την καμπύλη ROC των αποτελεσμάτων της δοκιμασίας 3 (εικ. 6). Η μερική επικάλυψη των κατανομών αποκλείει την τέλεια διακριτική ικανότητα της δοκιμασίας. Η αντίστοιχη καμπύλη



**Εικόνα 6.** Κατανομές συχνότητας των αποτελεσμάτων τριών δοκιμασιών με διαφορετική διακριτική ικανότητα (δοκιμασία 1: άχρηστη, δοκιμασία 2: τέλεια, δοκιμασία 3: καλή) σε νοσούντα (N+) και μη νοσούντα (N-) άτομα και οι αντίστοιχες καμπύλες ROC. Τα σημεία (A, B, Γ, Δ, E, Z) πάνω στις καμπύλες των κατανομών, καθώς και τα αντίστοιχα τους (A', B', Γ', Δ', E', Z') πάνω στις καμπύλες ROC, παριστούν ορισμένα από τα άπειρα δυνατά διαχωριστικά όρια των δοκιμασιών.



ROC κείται κάπου μεταξύ των δύο καμπυλών της «άχρηστης» και της «τέλειας» δοκιμασίας. Το σημείο Ζ' καθώς και όλα τα σημεία της καμπύλης ROC κάτω από αυτό (δεξιά του Ζ) έχουν %ΑΑ ίσο με 1 (το %ΨΘ είναι μηδέν), ενώ το σημείο Ε' καθώς και όλα τα σημεία δεξιά αυτού (αριστερά του Ε) έχουν %ΑΘ ίσο με 1. Τα δύο αυτά σημεία αποτελούν τα όρια της περιοχής αλληλοεπικάλυψης των κατανομών (μεταξύ των δύο σημείων), της καλούμενης «γκρίζας ζώνης».<sup>10</sup>

Το σχήμα λοιπόν και η θέση της καμπύλης παρέχουν πληροφορία σχετικά με τη διακριτική ικανότητα της δοκιμασίας (οπτική εκτίμηση). Όσο μεγαλύτερη είναι η κυρτότητα της καμπύλης ROC προς την αριστερή άνω γωνία του τετραγώνου, τόσο μεγαλύτερη είναι η διακριτική ικανότητα της δοκιμασίας. Όταν η καμπύλη βρίσκεται κοντά στη διαγώνιο, η δοκιμασία έχει μικρή ή καμιά διακριτική ισχύ, ενώ η καμπύλη ROC που βρίσκεται κάτω από τη διαγώνιο αφορά σε ευρήματα, των οποίων η απουσία και όχι η παρουσία συνδέεται προς το μελετώμενο νόσημα.<sup>5,8,9</sup>

Το εμβαδόν της περιοχής κάτω από την καμπύλη ROC αποτελεί ένα ενδεικτικό μέτρο του συνολικού πληροφοριακού περιεχομένου της διαγνωστικής δοκιμασίας ανεξάρτητα από το επιλεγμένο διαχωριστικό όριο (ποσοτική εκτίμηση), ανεξάρτητα, δηλαδή, από τον επιπολασμό του νοσήματος και το κόστος και όφελος των εκβάσεων της δοκιμασίας.<sup>14,15</sup> Δεδομένου ότι μια διαγνωστική δοκιμασία δεν είναι κλινικά χρήσιμη εάν δεν μπορεί να διακρίνει τους πάσχοντες από τους μη πάσχοντες από το συγκεκριμένο νόσημα για το οποίο επιτελείται, η εκτίμηση της συνολικής διακριτικής ικανότητας της δοκιμασίας αποτελεί ένα σημαντικό βήμα πριν από τον καθορισμό του βέλτιστου διαχωριστικού ορίου αυτής.<sup>14</sup>

Το εμβαδόν της περιοχής κάτω από την καμπύλη ROC εκφράζει την πιθανότητα που υφίσταται να ταξινομήσει η δοκιμασία ορθά ένα τυχαίο ζεύγος ενός πάσχοντος και ενός μη πάσχοντος από το συγκεκριμένο νόσημα ατόμου και λαμβάνει τιμές από 0–1.<sup>4,16</sup> Μια περιοχή ίση με 1 (εμβαδόν του τετραγώνου) αντιπροσωπεύει μια «τέλεια» δοκιμασία και, αντίθετα, μια περιοχή ίση με 0,5 μια «άχρηστη» δοκιμασία. Η συνολική διακριτική ικανότητα της δοκιμασίας είναι τόσο μεγαλύτερη, όσο η περιοχή κάτω από την καμπύλη είναι μεγαλύτερη από 0,5 και πλησιάζει το 1.<sup>3,5,10</sup>

## 5.2. Σύγκριση διαγνωστικών δοκιμασιών

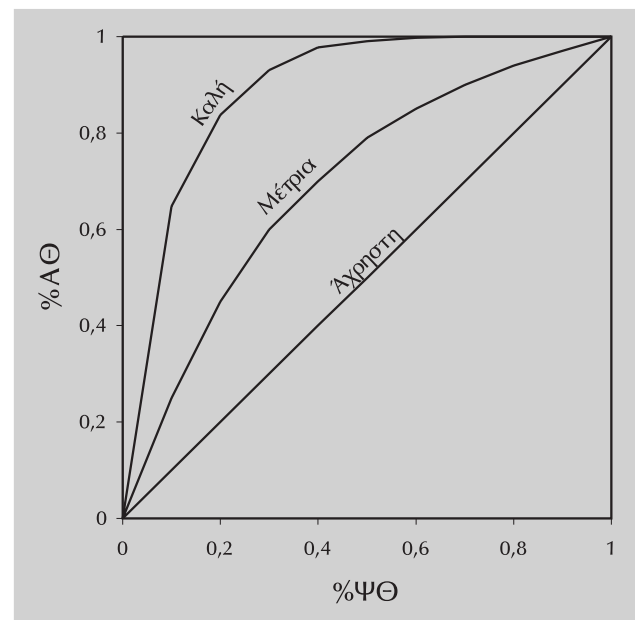
Με τη βοήθεια των καμπυλών ROC είναι δυνατή η οπτική και ποσοτική σύγκριση, τόσο της συνολικής

(ανεξάρτητα από το επιλεγμένο διαχωριστικό όριο) διακριτικής ικανότητας δύο ή περισσότερων δοκιμασιών που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση του ίδιου νοσήματος, όσο και της διαγνωστικής ποιότητας που αντιστοιχεί σε ένα συγκεκριμένο –στο επιλεγμένο– διαχωριστικό όριο κάθε δοκιμασίας.

Η δοκιμασία της οποίας η καμπύλη ROC εμφανίζει μεγαλύτερη κυρτότητα προς την άνω αριστερή γωνία (οπτική εκτίμηση) και επομένως η περιοχή (εμβαδόν) κάτω από αυτή είναι μεγαλύτερη (ποσοτική εκτίμηση), εμφανίζει και τη μεγαλύτερη *συνολική* διακριτική ικανότητα (εικ. 7').<sup>5,6,11</sup>

Για τη σύγκριση διαφορετικών δοκιμασιών, όσον αφορά στη διαγνωστική ποιότητα που αντιστοιχεί σε ένα συγκεκριμένο –στο επιλεγμένο– ΔΟ κάθε δοκιμασίας, η χρησιμοποίηση του θετικού και αρνητικού λόγου πιθανοφανειών είναι πλεονεκτικότερη έναντι του παραδοσιακού τρόπου σύγκρισης, που λαμβάνει υπόψη του το %ΑΘ (νοσολογική ευαισθησία) και το %ΑΑ (νοσολογική ειδικότητα) αποτελεσμάτων κάθε δοκιμασίας.<sup>12</sup>

Έστω, ένα σημείο Α (εικ. 8'<sup>10</sup>) της καμπύλης ROC, το οποίο αντιστοιχεί στο %ΑΘ και %ΑΑ αποτελεσμάτων μιας δοκιμασίας (δοκιμασία 1). Από το σημείο αυτό φέρουμε δύο ευθείες κάθετες στους άξονες των συντεταγμένων. Όλα τα σημεία που βρίσκονται πάνω στην ευθεία ΖΖ' αντιστοιχούν σε δοκιμασίες των οποίων το %ΑΘ είναι ίδιο και ίσο με αυτό του σημείου Α. Τα σημεία

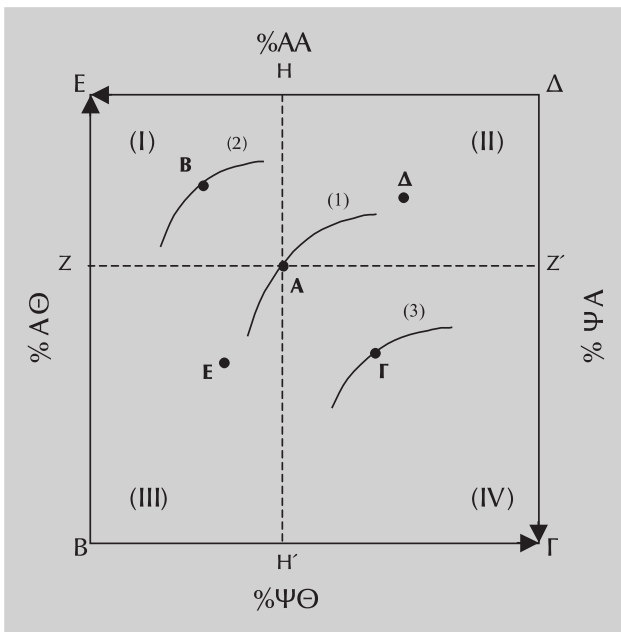


Εικόνα 7. Συγκριτική αξιολόγηση δοκιμασιών βάσει των καμπυλών ROC.

πάνω από την ευθεία  $ZZ'$  έχουν μεγαλύτερο  $\%A\Theta$  από το σημείο A, ενώ τα σημεία κάτω από αυτή μικρότερο.

Παρομοίως, όλα τα σημεία που βρίσκονται πάνω στην ευθεία  $HH'$  αντιστοιχούν σε δοκιμασίες των οποίων το  $\%AA$  είναι ίδιο και ίσο με αυτό του σημείου A. Τα σημεία δεξιά της ευθείας  $HH'$  έχουν μικρότερο  $\%AA$  από το σημείο A, ενώ τα σημεία αριστερά αυτής μεγαλύτερο.

Όπως φαίνεται στην εικόνα 8, οι δύο ευθείες,  $ZZ'$  και  $HH'$ , ορίζουν τέσσερις περιοχές (τετράπλευρα): (α) Κάθε σημείο B που βρίσκεται στο τετράπλευρο (I) ανήκει σε μια άλλη δοκιμασία (δοκιμασία 2), η οποία έχει μεγαλύτερο  $\%A\Theta$  και  $\%AA$  αποτελεσμάτων από τη δοκιμασία 1 (σημείο A), οπότε έχει σαφώς *μεγαλύτερη διακριτική ικανότητα*. (β) Κάθε σημείο Γ που βρίσκεται στο τετράπλευρο (IV) ανήκει σε μια τρίτη δοκιμασία (δοκιμασία 3), η οποία έχει μικρότερο  $\%A\Theta$  και  $\%AA$  αποτελεσμάτων από τη δοκιμασία 1 (σημείο A), οπότε έχει σαφώς *μικρότερη διακριτική ικανότητα*. (γ) Σε κάθε σημείο Δ που βρίσκεται στο τετράπλευρο (II) αντιστοιχεί μεγαλύτερο  $\%A\Theta$  και μικρότερο  $\%AA$  αποτελεσμάτων από εκείνα του σημείου A, ενώ (δ) για κάθε σημείο Ε που βρίσκεται στο τετράπλευρο (III) ισχύει ακριβώς το αντίστροφο. Τα σημεία Δ και Ε μπορεί να ανήκουν στην ίδια δοκιμασία με το σημείο A (της οποίας η διαγνωστική ποιότητα έχει μεταβληθεί λόγω μετατόπισης του διαχωριστικού ορίου) ή σε διαφορετική δοκιμασία. Στην



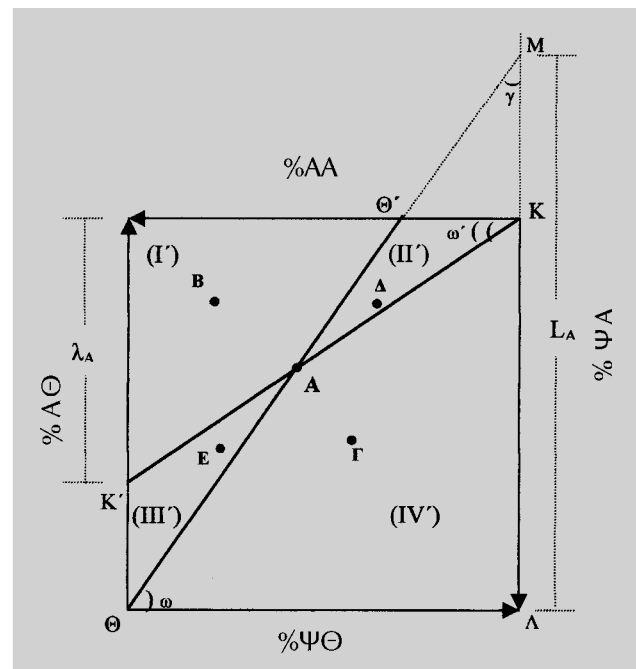
**Εικόνα 8.** Σύγκριση σημείων καμπυλών ROC βάσει των ποσοστών των αληθώς θετικών ( $\%A\Theta$ ) και αληθώς αρνητικών ( $\%AA$ ) αποτελεσμάτων.

τελευταία περίπτωση, βάσει μόνο του  $\%A\Theta$  και του  $\%AA$  αποτελεσμάτων, δεν είναι ξεκάθαρο ποια δοκιμασία είναι προτιμότερη.<sup>12</sup>

Με τη χρησιμοποίηση του θετικού (L) και του αρνητικού ( $\lambda$ ) λόγου πιθανοφαιών αντί των πιθανοφαιών, η σύγκριση της διαγνωστικής ποιότητας που αντιστοιχεί στα διάφορα σημεία καθίσταται ευκολότερη και ακριβέστερη.

Στην εικόνα 9<sup>12</sup> απεικονίζονται γραφικά οι λόγοι πιθανοφαιών (θετικός και αρνητικός) που αντιστοιχούν στο σημείο A ( $L_A$  και  $\lambda_A$ ). Όλα τα σημεία που βρίσκονται πάνω στην ευθεία  $\Theta\Theta'$  αντιστοιχούν σε δοκιμασίες των οποίων ο L είναι ίδιος και ίσος με αυτόν του σημείου A. Τα σημεία δεξιά της ευθείας  $\Theta\Theta'$  έχουν μικρότερο L από το σημείο A (η κλίση της ευθείας είναι μικρότερη), ενώ τα σημεία αριστερά αυτής μεγαλύτερο (η κλίση της ευθείας είναι μεγαλύτερη). Παρομοίως, όλα τα σημεία που βρίσκονται πάνω στην ευθεία  $KK'$  αντιστοιχούν σε δοκιμασίες των οποίων ο  $\lambda$  είναι ίδιος και ίσος με αυτόν του σημείου A. Τα σημεία πάνω από την ευθεία  $KK'$  έχουν μικρότερο  $\lambda$  από το σημείο A, ενώ τα σημεία κάτω από αυτή μεγαλύτερο.

Οι ευθείες  $\Theta\Theta'$  και  $KK'$  ορίζουν τέσσερις νέες πολύ σημαντικές περιοχές, τις I', II', III', IV'. Από τη σύγκριση (οπτική) των λόγων πιθανοφάνειας που αντιστοιχούν



**Εικόνα 9.** Σύγκριση σημείων καμπυλών ROC βάσει του θετικού (L) και του αρνητικού ( $\lambda$ ) λόγου πιθανοφαιών.

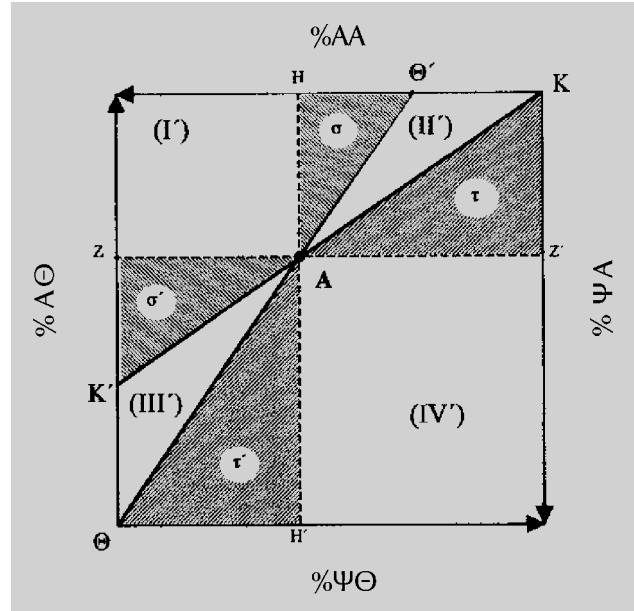
στα τυχαία σημεία Β, Δ, Ε, Γ, που βρίσκονται σε καθεμιά από αυτές τις περιοχές, με τους λόγους πιθανοφάνειας στο σημείο Α προκύπτουν οι σχέσεις καθώς και η ερμηνεία αυτών που περιλαμβάνονται στον πίνακα 3.<sup>12</sup> Επισημαίνεται ότι όσο μεγαλύτερη είναι η τιμή του L, τόσο μεγαλύτερη είναι η διαγνωστική συμβολή του θετικού αποτελέσματος της δοκιμασίας. Αντίθετα, η διαγνωστική συμβολή του αρνητικού αποτελέσματος της δοκιμασίας είναι τόσο μεγαλύτερη, όσο μικρότερη είναι η τιμή του λ (όσο προσεγγίζει το 0).

Όπως φαίνεται στην εικόνα 9, μια δοκιμασία είναι δυνατό να έχει μικρότερο %ΑΑ ή %ΑΘ αποτελεσμάτων (περιοχή Ι') από τη συγκρινόμενη με αυτή δοκιμασία (σημείο Α) και, παρόλα αυτά, να έχει γενικά μεγαλύτερη διακριτική ικανότητα (όσον αφορά στη διάγνωση τόσο της παρουσίας όσο και της απουσίας του νοσήματος).<sup>12</sup> Οι δοκιμασίες (σημεία) αυτές βρίσκονται στις περιοχές σ και σ', αντίστοιχα, που απεικονίζονται στην εικόνα 10<sup>12</sup> (η εικόνα προκύπτει από το συνδυασμό των διαγραμμάτων στις εικόνες 8 και 9).

Σε σχέση με το σημείο Α, η διακριτική ικανότητα που αντιστοιχεί στα σημεία (δοκιμασίες) της περιοχής σ είναι γενικά μεγαλύτερη, καθώς το κέρδος από την αύξηση του %ΑΘ είναι αρκετό για να αντισταθμίσει την απώλεια λόγω μείωσης του %ΑΑ. Παρομοίως, σε σχέση με το σημείο Α, η διακριτική ικανότητα που αντιστοιχεί στα σημεία (δοκιμασίες) της περιοχής σ' είναι γενικά μεγαλύτερη, καθώς το κέρδος από την αύξηση του %ΑΑ είναι αρκετό για να αντισταθμίσει την απώλεια λόγω μείωσης του %ΑΘ. Αντίθετα, στις περιοχές τ και τ' η απώλεια σε σχέση με το κέρδος, από τη μεταβολή στη διαγνωστική ποιότητα της δοκιμασίας (σε σχέση με το σημείο Α), είναι αρκετά μεγάλη, έτσι ώστε η διακριτική ικανότητα αυτής να είναι σημαντικά μικρότερη.<sup>12</sup>

5.3. Επιλογή του βέλτιστου διαχωριστικού ορίου μιας δοκιμασίας

Η καμπύλη ROC χρησιμοποιείται σε συνάρτηση με τη θεωρία της λήψης των κλινικών αποφάσεων και τη



Εικόνα 10. Περιοχές «διαπραγμάτευσης» του ποσοστού των αληθώς θετικών (%ΑΘ) και αληθώς αρνητικών (%ΑΑ) αποτελεσμάτων.

θεωρία της προσδοκώμενης χρησιμότητας για την επιλογή του βέλτιστου διαχωριστικού ορίου (ΔΟ) μιας δοκιμασίας.<sup>17</sup>

Το βέλτιστο ΔΟ συνίσταται σε εκείνον το συνδυασμό του ποσοστού των αληθώς θετικών και του ποσοστού των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων της δοκιμασίας που μεγιστοποιεί την προσδοκώμενη χρησιμότητα (expected utility), όταν εφαρμόζεται σε ένα συγκεκριμένο κλινικό πρόβλημα. Η επιλογή του βέλτιστου ΔΟ είναι ισοδύναμη με την επιλογή ενός σημείου πάνω στην καμπύλη ROC.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, το σημείο της καμπύλης ROC που βρίσκεται πλησιέστερα προς την άνω αριστερή γωνία του τετραγώνου (όπου το %ΑΘ και το %ΑΑ είναι ίσα με 1) παριστά το ΔΟ, η χρησιμοποίηση του οποίου δίνει το μεγαλύτερο αριθμό αληθών αποτελεσμάτων (θετικών ή αρνητικών) και το μικρότερο αριθμό ψευδών αποτελεσμάτων (θετικών ή αρνητικών). Το ΔΟ

Πίνακας 3. Σύγκριση διαφορετικών δοκιμασιών όσον αφορά στη διαγνωστική ποιότητά τους, που αντιστοιχεί σε συγκεκριμένο διαχωριστικό όριο κάθε δοκιμασίας (Α, Β, Γ, Δ, Ε: εικ. 10) βάσει του θετικού (L) και του αρνητικού (λ) λόγου πιθανοφανειών.

Περιοχή	Λόγοι πιθανοφανειών	Ερμηνεία
I'	$L_B > L_A$ και $\lambda_B < \lambda_A$	Γενικά* μεγαλύτερη
II'	$L_\Delta < L_A$ και $\lambda_\Delta < \lambda_A$	Μεγαλύτερη για την επιβεβαίωση της απουσίας του νοσήματος
III'	$L_E > L_A$ και $\lambda_E < \lambda_A$	Μεγαλύτερη για την επιβεβαίωση της παρουσίας του νοσήματος
IV'	$L_\Gamma < L_A$ και $\lambda_\Gamma > \lambda_A$	Γενικά μικρότερη

\* Αφορά στη διάγνωση τόσο της παρουσίας όσο και της απουσίας του νοσήματος

Η διακριτική ικανότητα της συγκρινόμενης με την «Α» δοκιμασία («Β, Δ, Ε, Γ») είναι:

αυτό αποτελεί το βέλτιστο θεωρητικά ΔΟ της δοκιμασίας, εάν σκοπός είναι απλά η μεγιστοποίηση του αριθμού των αληθών αποτελεσμάτων ή, αλλιώς, η ελαχιστοποίηση του αριθμού των ψευδών αποτελεσμάτων.<sup>11,14,18</sup>

Όμως, για τον καθορισμό του βέλτιστου ΔΟ που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και άλλοι παράγοντες, όπως το σχετικό κόστος (όχι μόνο το οικονομικό) των ψευδώς θετικών και ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων της δοκιμασίας, καθώς και ο επιπολασμός του νοσήματος στο μελετώμενο πληθυσμό.

Εάν, π.χ., ο επιπολασμός του νοσήματος είναι μικρός και η διαθέσιμη θεραπεία δαπανηρή και με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, είναι προτιμότερη η μετακίνηση του ΔΟ προς τα κάτω-αριστερά, δηλαδή προς τις περισσότερο «παθολογικές» τιμές, σε μια προσπάθεια να μειωθεί ο αριθμός των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων. Αντίθετα, εάν ο επιπολασμός του νοσήματος είναι μεγάλος και οι συνέπειες από τη μη χορήγηση θεραπείας σοβαρές, είναι προτιμότερη η μετακίνηση του ΔΟ προς τα πάνω-δεξιά, δηλαδή προς τις περισσότερο «φυσιολογικές» τιμές, ώστε να μειωθεί ο αριθμός των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων.

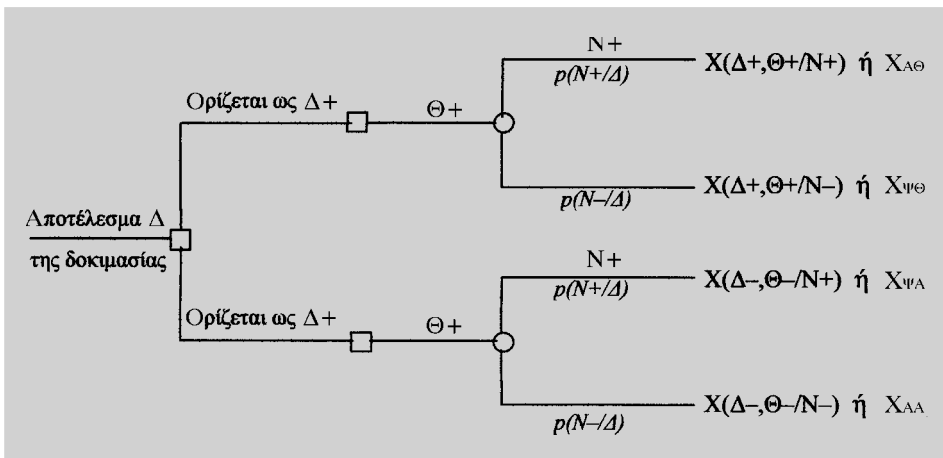
Έτσι, ο καθορισμός του βέλτιστου ΔΟ μιας δοκιμασίας εξαρτάται από (α) τον επιπολασμό του νοσήματος ή, αλλιώς, την πιθανότητα του νοσήματος πριν από την εφαρμογή της δοκιμασίας, (β) το αναμενόμενο «καθαρό όφελος» (net benefit) από τη θεραπεία των νοσούντων ατόμων, που σχετίζεται με τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα της δοκιμασίας, και (γ) το αναμενόμενο «καθαρό κόστος» (net cost) από τη θεραπεία των μη νοσούντων ατόμων, που σχετίζεται με τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα της δοκιμασίας. Αυτοί οι παράγοντες συν-

δυάζονται σε έναν τύπο, με βάση τον οποίο υπολογίζεται η κλίση της καμπύλης ROC στο σημείο όπου αντιστοιχεί το βέλτιστο ΔΟ.<sup>4,6,17</sup>

Για την παραγωγή του τύπου αυτού χρησιμοποιείται το δένδρο απόφασης στην εικόνα 11.<sup>6,19,20</sup> Το πρόβλημα συνίσταται στον ορισμό ενός συγκεκριμένου αποτελέσματος Δ της δοκιμασίας ως θετικού (Δ+), οπότε ο άρρωστος θα πρέπει να υποβληθεί σε θεραπεία (Θ+), ή στον ορισμό του αποτελέσματος Δ ως αρνητικού (Δ-), οπότε ο άρρωστος δεν υποβάλλεται σε θεραπεία (Θ-).<sup>6</sup> Σε κάθε περίπτωση (θεραπεία, όχι θεραπεία), τα ενδεχόμενα ως προς την πραγματική κατάσταση του αρρώστου, που απεικονίζονται στον κόμβο τύχης του δένδρου, είναι να πάσχει ο άρρωστος από το νόσημα (N+) ή να μην πάσχει (N-). Η πιθανότητα παρουσίας του νοσήματος δεδομένου του αποτελέσματος Δ της δοκιμασίας παριστάνεται με  $p(N+/\Delta)$ , ενώ η πιθανότητα απουσίας του νοσήματος με  $p(N-/\Delta)$ .

$X(\Delta+, \Theta+/N+)$ : Είναι η *χρησιμότητα* (utility)\* να χαρακτηριστεί ο άρρωστος από τη δοκιμασία ως πάσχων (Δ+) και να του χορηγηθεί θεραπεία (Θ+), δεδομένου ότι πραγματικά πάσχει από το νόσημα (N+), ή, αλλιώς, είναι η χρησιμότητα του αληθώς θετικού αποτελέσματος της δοκιμασίας  $X_{A\Theta}$ . Κατά τον ίδιο τρόπο,  $X(\Delta+, \Theta+/N-)$  είναι η χρησιμότητα του ψευδώς θετικού αποτελέσματος της δοκιμασίας  $X_{\Psi\Theta}$ ,  $X(\Delta-, \Theta-/N+)$  η χρησιμότητα του ψευδώς αρνητικού αποτελέσματος της δοκιμασίας  $X_{\Psi A}$  και  $X(\Delta-, \Theta-/N-)$  η χρησιμότητα του αληθώς αρνητικού αποτελέσματος της δοκιμασίας  $X_{AA}$ .

Είναι φανερό ότι *όφελος* από τη χορήγηση της θεραπείας θα έχουν μόνο οι άρρωστοι που πάσχουν από το συγκεκριμένο νόσημα, για το οποίο χορηγείται η συγκεκριμένη θεραπεία. Αντίθετα, η χορήγηση θεραπείας



**Εικόνα 11.** Δένδρο απόφασης για την επιλογή του βέλτιστου διαχωριστικού ορίου μιας δοκιμασίας (Δ: Αποτέλεσμα της δοκιμασίας, Δ+: Θετικό αποτέλεσμα, Δ-: Αρνητικό αποτέλεσμα, Θ+: Χορήγηση θεραπείας, Θ-: Μη χορήγηση θεραπείας, N+: Παρουσία του νοσήματος, N-: Απουσία του νοσήματος, X: Χρησιμότητα,  $X_{A\Theta}$ : Χρησιμότητα του αληθώς θετικού αποτελέσματος,  $X_{\Psi\Theta}$ : Χρησιμότητα του ψευδώς θετικού αποτελέσματος,  $X_{\Psi A}$ : Χρησιμότητα του ψευδώς αρνητικού αποτελέσματος,  $X_{AA}$ : Χρησιμότητα του αληθώς αρνητικού αποτελέσματος).

σε μη πάσχοντες ή η μη χορήγηση θεραπείας σε πάσχοντες, συνοδεύεται από κόστος.\*\*

Η διαφορά μεταξύ της χρησιμότητας χορήγησης θεραπείας σε πάσχοντες από το νόσημα (αληθώς θετικό αποτέλεσμα) και της χρησιμότητας μη χορήγησης θεραπείας σε πάσχοντες από το νόσημα (ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα) εκφράζει το «καθαρό όφελος» της δοκιμασίας:<sup>20,21</sup>

$$\text{«καθαρό όφελος»}: O = X(\Delta+, \Theta+/N+) - X(\Delta-, \Theta-/N+) = X_{A\Theta} - X_{\Psi A} \quad (2)$$

Η διαφορά μεταξύ της χρησιμότητας μη χορήγησης θεραπείας σε μη πάσχοντες από το νόσημα (αληθώς αρνητικό αποτέλεσμα) και της χρησιμότητας χορήγησης θεραπείας σε μη πάσχοντες από το νόσημα (ψευδώς θετικό αποτέλεσμα) εκφράζει το «καθαρό κόστος» της δοκιμασίας:<sup>20,21</sup>

$$\text{«καθαρό κόστος»}: K = X(\Delta-, \Theta-/N-) - X(\Delta+, \Theta+/N-) = X_{AA} - X_{\Psi\Theta} \quad (3)$$

Η προσδοκώμενη χρησιμότητα (ΠΧ) κάθε κόμβου τύχης υπολογίζεται σταθμίζοντας (πολλαπλασιάζοντας) τη χρησιμότητα με την αντίστοιχη πιθανότητα κάθε έκβασης και αθροίζοντας στη συνέχεια τα γινόμενα αυτά.<sup>6,21</sup> Έτσι, η προσδοκώμενη χρησιμότητα ορισμού του αποτελέσματος της δοκιμασίας ως θετικού [ΠΧ(Δ+)] ισούται με:

$$\text{ΠΧ}(\Delta+) = X_{A\Theta} \times p(N+/ \Delta) + X_{\Psi\Theta} \times p(N- / \Delta) \quad (4)$$

Κατά ανάλογο τρόπο, η προσδοκώμενη χρησιμότητα του αρνητικού αποτελέσματος της δοκιμασίας [ΠΧ(Δ-)] ισούται με:

$$\text{ΠΧ}(\Delta-) = X_{\Psi A} \times p(N+/ \Delta) + X_{AA} \times p(N- / \Delta) \quad (5)$$

Η τιμή του αποτελέσματος Δ της δοκιμασίας για την οποία είμαστε αδιάφοροι μεταξύ των δύο εναλλακτικών επιλογών, δηλαδή μεταξύ της απόφασης να οριστεί το αποτέλεσμα της δοκιμασίας θετικό και να χορηγηθεί θεραπεία ή να οριστεί αρνητικό και να μη χορηγηθεί θεραπεία, αποτελεί το βέλτιστο διαχωριστικό όριο της δοκιμασίας.<sup>6</sup> Στο σημείο αυτό, η προσδοκώμενη χρησιμότητα του θετικού αποτελέσματος της δοκιμασίας ισούται με την προσδοκώμενη χρησιμότητα του αρνητικού αποτελέσματος. Έτσι, από την εξίσωση των σχέσεων 4 και 5 και την εκτέλεση αλγεβρικών πράξεων προκύπτει:

$$\frac{p(N+ / \Delta)}{p(N- / \Delta)} = \frac{(X_{AA} - X_{\Psi\Theta})}{(X_{A\Theta} - X_{\Psi A})} \quad (6)$$

Αντικαθιστώντας τις σχέσεις 2 και 3 στην 6 προκύπτει:

$$\frac{p(N+ / \Delta)}{p(N- / \Delta)} = \frac{K}{O} \quad (7)$$

Ο αριστερός όρος της σχέσης 6 αποτελεί το odds της εκ των υστέρων πιθανότητας του νοσήματος δεδομένου του αποτελέσματος Δ της δοκιμασίας, το οποίο δίνεται από τον τύπο του Bayes ως το γινόμενο του odds της εκ των προτέρων πιθανότητας του νοσήματος p(N+) επί του λόγου πιθανοφανεσιών (ΛΠ) του αποτελέσματος Δ της δοκιμασίας:<sup>4,6</sup>

$$\frac{p(N+ / \Delta)}{p(N- / \Delta)} = \frac{p(N+)}{p(N-)} \times \Lambda\Pi \quad (8)$$

Από την εξίσωση των σχέσεων 6 και 7 προκύπτει:

$$\Lambda\Pi = \frac{p(N-)}{p(N+)} \times \frac{K}{O} \quad (9)$$

Όμως, όπως έχει ήδη αναφερθεί, ο ΛΠ του αποτελέσματος Δ της δοκιμασίας που αντιστοιχεί σε ένα συγκεκριμένο σημείο της καμπύλης ROC ισούται με την κλίση της καμπύλης ROC (εφγ) στο σημείο αυτό. Έτσι, ο προηγούμενος τύπος μπορεί να γραφεί τελικά ως εξής:

$$\text{εφγ} = \frac{1 - p(N+)}{p(N+)} \times \frac{K}{O} \quad (10)$$

Από τον τύπο 10 προκύπτει ότι το βέλτιστο διαχωριστικό όριο της δοκιμασίας αντιστοιχεί στο σημείο όπου η κλίση της καμπύλης ROC, δηλαδή η κλίση της εφαπτόμενης στο σημείο αυτό ευθείας, ισούται με το γινόμενο του odds της απουσίας του νοσήματος επί το λόγο του καθαρού κόστους από τη θεραπεία των μη νοσούντων (κόστος των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων), προς το καθαρό όφελος από τη θεραπεία των νοσούντων ατόμων (κόστος των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων).<sup>4,10,22</sup> Αυτό το διαχωριστικό όριο εξασφαλίζει τη βέλτιστη αναλογία ψευδώς θετικών και ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων της δοκιμασίας, δεδομένου του επιπολασμού του νοσήματος και του σχετικού βαθμού προτίμησης των ψευδώς θετικών έναντι των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων, ο οποίος εκφράζεται από το λόγο K/O.<sup>5</sup>

\* Η χρησιμότητα συνίσταται στην ποσοτική έκφραση και μέτρηση των προτιμήσεων που έχει ένα άτομο για συγκεκριμένες εκβάσεις μιας απόφασης. Με άλλα λόγια, εκφράζει την «αξία» ή το «βαθμό επιθυμητότητας» ή το «βαθμό προτίμησης» των εκβάσεων. Η χρησιμότητα μπορεί να μετρηθεί σε όρους επιβίωσης, προσδόκιμου ζωής, ποιοτικά-διορθωμένων ετών ζωής (quality-adjusted life years, QALYs), κόστους σε χρήματα ή σε οποιαδήποτε μονάδα μεγέθους κρίνει ο αποφασίζων απαραίτητη και χρήσιμη στη λύση του προβλήματος που αντιμετωπίζει.<sup>19,21</sup>

\*\* Η έννοια του κόστους είναι γενικότερη και αφορά σε συνέπειες από τη μη θεραπεία του νοσήματος, τις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων, την υποβάθμιση της ποιότητας ζωής του αρρώστου και το οικονομικό κόστος.

**Παράδειγμα:**<sup>10</sup> Έστω ότι ο επιπολασμός ενός νοσήματος είναι ίσος με 0,23 και ο λόγος του κόστους προς το όφελος μιας υποθετικής δοκιμασίας για τη διάγνωση του συγκεκριμένου νοσήματος είναι  $K/O=1/4$ . Σύμφωνα με τον τύπο 10, η κλίση (εφγ) της εφαπτόμενης στην καμπύλη ROC ευθείας, στο σημείο όπου αντιστοιχεί το βέλτιστο ΔΟ της δοκιμασίας, ισούται με:

$$\text{εφγ} = 1 - 0,23/0,23 \times 1/4 = 0,84$$

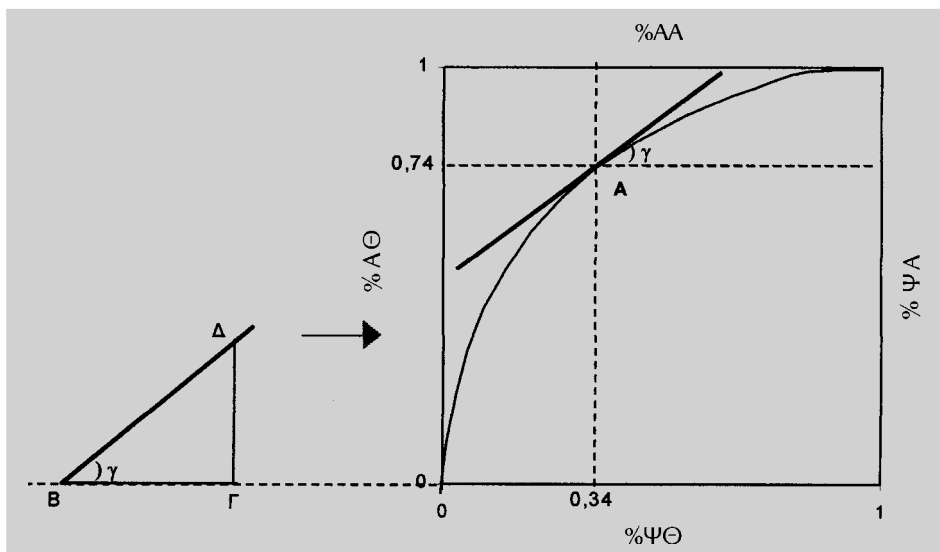
Η ευθεία με κλίση 0,84 εφάπτεται της καμπύλης ROC στο σημείο Α (εικ. 12), στο οποίο αντιστοιχούν  $\%A\Theta=0,74$ ,  $\%\Psi\Theta=0,34$ , θετικός λόγος πιθανοφάνειας (L)=2,2 και αρνητικός λόγος πιθανοφάνειας ( $\lambda$ )=0,39.

Όπως προκύπτει από τον τύπο 10:

α. Όταν ο λόγος  $K/O$  παραμένει σταθερός, όσο *μικραίνει* ο επιπολασμός του νοσήματος, η κλίση της γωνίας  $\gamma$  μεγαλώνει. Δηλαδή, το ΔΟ μετακινείται προς τις «παθολογικές» τιμές (σημεία της καμπύλης κάτω αριστερά), οπότε μειώνεται ο αριθμός των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων. Αντίθετα, όσο *μεγαλώνει* ο

επιπολασμός του νοσήματος, η κλίση της γωνίας  $\gamma$  μικραίνει. Δηλαδή, το ΔΟ μετακινείται προς τις «φυσιολογικές» τιμές (σημεία της καμπύλης πάνω δεξιά), οπότε μειώνεται ο αριθμός των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων.<sup>4,6</sup>

β. Όταν ο επιπολασμός του νοσήματος παραμένει σταθερός, όσο *μεγαλώνει* ο λόγος  $K/O$ , δηλαδή όσο αυξάνει το κόστος των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων σε σχέση με το κόστος των ψευδώς αρνητικών, η κλίση της γωνίας  $\gamma$  μεγαλώνει. Οπότε το ΔΟ μετακινείται προς τις «παθολογικές» τιμές (σημεία της καμπύλης κάτω αριστερά), με συνέπεια τη μείωση του αριθμού των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων. Αντίθετα, όσο *μικραίνει* ο λόγος  $K/O$ , δηλαδή όσο αυξάνει το κόστος των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων σε σχέση με το κόστος των ψευδώς θετικών, η κλίση της γωνίας  $\gamma$  μικραίνει. Οπότε το ΔΟ μετακινείται προς τις «φυσιολογικές» τιμές (σημεία της καμπύλης πάνω δεξιά), με συνέπεια τη μείωση του αριθμού των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων.<sup>6</sup>



**Εικόνα 12.** Προσδιορισμός του βέλτιστου διαχωριστικού ορίου μιας υποθετικής δοκιμασίας. Εάν από το άκρο Γ ενός διαστήματος ΒΓ μήκους, έστω 30 mm, που βρίσκεται πάνω στην προέκταση του οριζόντιου άξονα, φέρουμε ένα διάστημα ΓΔ κάθετο προς τον οριζόντιο άξονα μήκους ίσου με  $0,84 \times 30 = 25$  mm, τότε η ευθεία ΒΔ θα έχει κλίση ίση με 0,84 (αφού  $\text{εφγ} = \Gamma\Delta/\text{ΒΓ}$ ). Επομένως, η εφαπτόμενη στην καμπύλη ROC ευθεία με κλίση 0,84 θα είναι μια ευθεία παράλληλη προς την ευθεία ΒΔ που εφάπτεται της καμπύλης στο σημείο Α. Το σημείο Α ( $\%A\Theta=0,74$ ,  $\%\Psi\Theta=0,34$ ) αποτελεί το βέλτιστο διαχωριστικό όριο της δοκιμασίας.

## ABSTRACT

## ROC curve in diagnostic research

N. PETROGLOU, L. SPAROS

*Laboratory of Clinical Epidemiology, School of Nursing, University of Athens, Athens, Greece**Archives of Hellenic Medicine 2004, 21(2):179–194*

The clinical usefulness of a diagnostic test (laboratory test or clinical finding) is determined by the discriminating power of the test, meaning the ability to correctly classify patients with or without the disease. The most commonly used measures of the diagnostic value of a test are the *true positive rate* (sensitivity) and the *true negative rate* (specificity). These rates are the operating characteristics of the diagnostic test. The relationship between the true positive rate and the false positive rate (one minus the true negative rate), resulting from continuously varying the cut-off point over the entire range of results observed, is demonstrated graphically by a curve called *Receiver Operating Characteristic (ROC) curve*. The selection of the cut-off point (particular value of the measured variable above which the test result is considered positive and under which it is considered negative) of a diagnostic test is of great importance as it determines the discriminating power of the test. The ROC curve provides means for (a) visual (shape and position of the curve) and quantitative (area under the ROC curve) assessment of the overall performance of a diagnostic test independently of the ultimately chosen cut-off point, (b) comparison of the overall performance of two or more diagnostic tests, and (c) selection of the optimal cut-off point of the test depending on the diagnostic value of the test, the costs and benefits of the test results and the disease prevalence.

**Key words:** Cut-off point, Operating characteristics, ROC curve

## Βιβλιογραφία

1. ΣΠΑΡΟΣ Λ. Διαγνωστική ποιότητα των κλινικών και παρακλινικών δεδομένων. Στο: *Μετα-επιδημιολογία ή εφαρμοσμένη ιατρική έρευνα: Αιτιο-γνωστική, δια-γνωστική, προ-γνωστική*. Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 2001:105–115
2. ΣΠΑΡΟΣ Λ. Διαγνωστική έρευνα: Λογιστική προσέγγιση. Στο: *Μετα-επιδημιολογία ή εφαρμοσμένη ιατρική έρευνα: Αιτιο-γνωστική, δια-γνωστική, προ-γνωστική*. Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 2001:161–166
3. HAGEN MD. Test characteristics. How good is that test? Primary care: Clinics in office practice. *Med Decis Making*. WB Saunders Co, London, 1995, 22:213–233
4. HUNINK MG, GLASZIOU PP, SIEGEL J, WEEKS J, PLISKIN J, ELSTEIN A ET AL. *Decision making in health and medicine*. Cambridge University Press, Cambridge, 2000:177–213
5. ZWEIG HH, CAMPBEL G. Receiver-operating characteristic plots: fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 1993, 39:561–577
6. WEINSTEIN MC, FINEBERG HV. *Clinical decision analysis*. WB Saunders Co, Philadelphia, 1980:75–129
7. ΑΝΕΥΛΑΒΗΣ Ε. Το εργαστήριο στην κλινική πράξη: Πρόφαση για αμυντική Ιατρική ή απόφαση για ορθολογική χρήση σε συνθήκες αβεβαιότητας; 2ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Χημείας, Αθήνα, 1998
8. ΣΠΑΡΟΣ Λ. Η έννοια των φυσιολογικών τιμών και του διαχωριστικού ορίου. Στο: *Μετα-επιδημιολογία ή εφαρμοσμένη ιατρική έρευνα: Αιτιο-γνωστική, δια-γνωστική, προ-γνωστική*. Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 2001:77–100
9. SACKETT DL, HAYNES RB, GUYATT GH, TUGWELL P. *Clinical epidemiology. A basic science for clinical medicine*. 2nd ed. Little Brown and Co, Boston, 1991:69–152
10. GRENIER B. *Evaluation de la decision medicale. Introduction a l'analyse medico-economique*. Masson, Paris, 1990:77–92
11. JEKEL JF, KATZ DL, ELMORE JG. *Epidemiology, biostatistics and preventive medicine*. 2nd ed. WB Saunders Co, Philadelphia, 2001:105–118
12. BIGGERSTAFF BJ. Comparing diagnostic tests: a simple graphic using likelihood ratios. *Stat Med* 2000, 19:649–663
13. CHOI BC. Slopes of a receiver operating characteristic curve and likelihood ratios for a diagnostic test. *Am J Epidemiol* 1998, 148:1127–1132
14. BLAND DG, ALTMAN JM. Diagnostic tests 3: receiver operating characteristic plots. *Br Med J* 1994, 308:1552
15. BECK JR, SHULTZ EK. The use of relative operating characteristic curves in test performance evaluation. *Arch Pathol Lab Med* 1986, 110:13–20
16. HANLEY JA, McNEIL RJ. The meaning and use of the area under ROC. *Radiology* 1982, 143:29–36
17. METZ CE. Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med* 1978, 8:283–298
18. FLETCHER RH, FLETCHER SW, WAGNER EH. *Clinical epidemiology. The essentials*. 2nd ed. Williams and Wilkins, Baltimore, 1988:42–75

19. ΣΠΑΡΟΣ Λ. Χρησιμοποίηση της καμπύλης ROC για τον ορισμό του παθολογικού αποτελέσματος μιας δοκιμασίας. Στο: *Μετα-επιδημιολογία ή εφαρμοσμένη ιατρική έρευνα: Αιτιο-γνωστική, δια-γνωστική, προ-γνωστική*. Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 2001:101–104
20. ΑΝΕΥΛΑΒΗΣ Ε. *Κλινική λογική. Μεθοδολογία λήψης κλινικών αποφάσεων και λύσης κλινικών προβλημάτων*. Επιστημονικές εκδόσεις Γ. Παρισιάνος, Αθήνα, 1993:105–134
21. ΣΠΑΡΟΣ Λ. *Θεωρία της λήψης των κλινικών αποφάσεων*. Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 1999:1–54
22. KOHN MA, NEWMAN TB. What white blood cell count should prompt antibiotic treatment in a febrile child? Tutorial on the importance of disease likelihood to the interpretation of diagnostic tests. *Med Decis Making* 2001, 21:479–489

*Corresponding author:*

L.D. Sparos, 123 Papadiamantopoulou street, GR-115 27 Athens, Greece  
e-mail: nikipetroglou@yahoo.gr