



Tra prove di efficacia e pratica clinica

## Il rischio di distorsioni negli studi di accuratezza di un test diagnostico-QUADAS 2

**Milano 9/3/2018, Istituto Mario Negri  
Dott.ssa Gemma Lombardi  
Dipartimento NEUROFARBA  
Università di Firenze**



## QUADAS 2 – valutazione rischio di bias e rischio di problemi di applicabilità

**QUADAS** considera 4 domini:

- 1) selezione dei pazienti (**patient selection**)
- 2) test diagnostico (**index test**) di cui si vuole studiare la performance nell'individuare la patologia
- 3) test diagnostico di riferimento (**reference standard**)
- 4) **flusso dei pazienti (flow and timing)** che si sottopongono ai test

# QUADAS 2 – valutazione rischio di bias e rischio di problemi di applicabilità

SELEZIONE DEI PAZIENTI (1)

TEST INDICE (2)

TEST DI RIFERIMENTO(3)

FLUSSO DEI PAZIENTI (4)

- Descrizione dello studio
- Quesiti guida (*signaling questions*) che indirizzano alla valutazione del rischio di bias
- Valutazione del **rischio di bias**

- Valutazione del rischio di problemi di **applicabilità**

# QUADAS 2 – valutazione rischio di bias e rischio di problemi di applicabilità

**Per ogni dominio:**

- **Valutazione del rischio di bias** (alto/basso/non chiaro).  
Scoring totale del dominio: risposte ai quesiti guida  
**Tutte risposte +: basso rischio di bias**  
**Se una risposta -: alto rischio di bias**  
**Se una risposta «unclear»: non chiaro/alto**

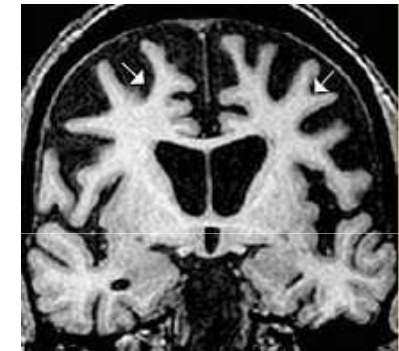
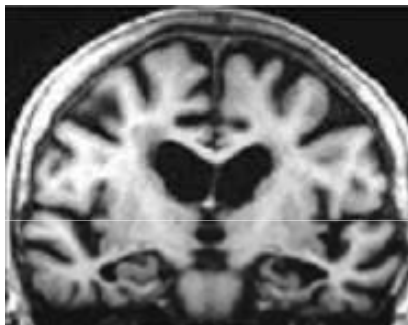
**Per i primi 3 domini:**

- **Valutazione della applicabilità** (alto/basso/non chiaro);  
valuta la corrispondenza tra il metodo di selezione dei pazienti, index test, target condition e il quesito della review

# QUADAS 2 – adattamento specifico alla revisione



**The role of MRI in the early diagnosis of Alzheimer's disease or other dementias in persons with mild cognitive impairment (MCI)**



**Quesito della revisione :**

- 1) Selezione dei pazienti: MCI (studi prospettici, tabella 2x2)
- 2) Index test: RMN volumetrica al baseline
- 3) Reference standard: criteri clinici per Malattia di Alzheimer (NINCDS-ADRDA)-basata su follow-up
- 4) Target condition: Malattia di Alzheimer/demenza

# QUADAS 2

(dominio 1)

Dominio	<u>Selezione dei pazienti</u>
Descrizione	Descrivere i metodi di selezione dei pazienti Descrivere i pazienti inclusi: test precedenti, presentazione clinica, uso previsto del test in studio e setting
Quesiti guida (sì, no, non chiaro)	È stato arruolato un campione di pazienti consecutivo o casuale? È stato evitato il disegno di studio caso-controllo? Lo studio ha evitato esclusioni di pazienti inappropriate?



**Rischio di bias**  
*(elevato, basso, non chiaro)*

**Rischio di problemi di applicabilità**  
*(elevato, basso, non chiaro)*

# Selezione dei pazienti (1)

The aim of the present longitudinal study was to compare the predictive accuracy of 4 different MTL measurements for the progression to AD-type dementia in patients with MCI over a 2-year follow-up period.

(DESCRIPA) multicenter study + VU medical center

Inclusion criteria for both cohorts were: age 54 years or older, diagnosis of MCI, and availability of results for each MRI measure and outcome at follow-up.

Baseline diagnosis of MCI was made according to the criteria of Petersen and colleagues (Petersen, 2004; Petersen et al., 1999).

# Selezione dei pazienti (1)

- Arruolamento consecutivo o casuale? **No**
- Evitato studio caso-controllo? **Si**
- Evitate esclusioni inappropriate? **Non chiaro**
  
- La selezione dei pazienti potrebbe non corrispondere al quesito della revisione?

**Risk of bias:  
high**

**Risk of  
applicability:  
low**



**Dominio**

**Test in studio**

**(dominio 2)**

Descrizione

Descrivere il test in studio e le modalità di somministrazione e interpretazione

Rischio di bias  
(elevato, basso,  
non chiaro)

Quesiti guida  
(sì, no, non  
chiaro)

I risultati del test in studio sono stati interpretati senza conoscere i risultati dello standard di riferimento?  
Il valore soglia eventualmente utilizzato era predefinito?

Rischio di problemi di applicabilità  
(elevato, basso,  
non chiaro)

## Test indice (2)

MTL atrophy was assessed using manual measurement of the hippocampus, automatically measured hippocampal volume using multi-atlas segmentation (LEAP), volumetric measurement of the expansion of the lateral ventricle, and a qualitative rating.

Delineation of the hippocampus was performed using previously described criteria (Jack, 1994; van de Pol et al., 2007a, 2009) by 3 trained technicians (coefficients of variation: interrater <8%, intrarater <5%) blinded to diagnosis.

Predictive accuracy for Alzheimer-type dementia after 2 years

	Cutoff	Sens	Spec	PPV	NPV	OR	HR
<u>Cut point based on Youden index</u>							
Manual hippocampus	7559	0.78	0.65	0.46	0.88	6.47	4.55
LEAP hippocampus	5374	0.66	0.77	0.52	0.85	6.40	4.43
MTA-score	3	0.66	0.64	0.41	0.83	3.40	2.77
Lateral ventricle	58,491	0.53	0.68	0.39	0.79	2.36	2.01

Esempio da Clerx L et al, Neurobiology of Aging, 2013

# Test indice (2)

- I risultati del test sono stati interpretati senza conoscere la reference standard? **Non chiaro**
- Valore soglia predefinito? **No** (Youden Index)
- Il test potrebbe non corrispondere al quesito della revisione?

**Risk of  
bias:  
high**

**Risk of  
applicability:  
low**

## Test indice (2)

Models previously constructed using AD and HC subjects from the combined cohort were applied to our large external test set of MCI subjects ( $n = 447$ ) to predict future conversion to AD.

**Table 9** MCI predictions using the baseline OPLS AD versus HC classifiers  
**AD: M. di Alzheimer; HC: sani**

	MCI-c classification ( $n = 90$ ) <sup>b</sup>		MCI-s classification ( $n = 357$ )	
	AD like (%) <sup>*</sup>	HC like (%) <sup>**</sup>	AD like (%) <sup>*</sup>	HC like (%) <sup>**</sup>
Total Hippocampal volume	<b>76.7 (69)</b> (VP)	23.3 (21) (FN)	49.9 (178) (FP)	<b>50.1 (179)</b> (VN)

Esempio da Khan et al, Brain Topogr, 2015

# Index Test (2)

- I risultati del test sono stati interpretati senza conoscere la reference standard? **Si**  
(classificatore automatico)
- Valore soglia predefinito? **Non chiaro**
- Il test potrebbe non corrispondere al quesito della revisione?

**Risk of  
bias:  
unclear**

**Risk of  
applicability:  
low**

**Dominio**

**Standard di riferimento**

**(dominio 3)**

Descrizione

Descrivere lo standard di riferimento e le modalità di somministrazione e interpretazione

Rischio di bias

(elevato, basso, non chiaro)

Rischio di problemi di applicabilità

(elevato, basso, non chiaro)

Quesiti guida  
(sì, no, non chiaro)

Lo standard di riferimento è adeguato per classificare correttamente la condizione target?  
I risultati dello standard di riferimento sono stati interpretati senza conoscere i risultati del test in studio?

## Reference standard (3)

Follow-up was conducted annually for up to 5 years. The primary outcome measure was conversion to AD-type dementia after 2 years. AD diagnosis was made according to the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th Edition (American Psychiatric Association, 1994) and National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association criteria (McKhann et al., 1984).

### DESCRIPA Protocol Study

Clinicians were asked to make the diagnosis at follow-up blinded to data collected at baseline

Esempio da Clerx L et al, *Neurobiology of Aging*, 2013

# Reference standard (3)

- Lo standard di riferimento è adeguato per classificare correttamente la condizione target? **Si**
- I risultati dello standard di riferimento sono stati interpretati senza la conoscenza dei risultati dell'index test? **Si** (DESCRIPA protocol)
- La condizione target definita dalle reference standard potrebbe non corrispondere al quesito della revisione?

**Risk of  
bias: low**

**Risk of  
applicability:  
low**



## Refence standard (3)

There was a 2-year observation period. During control visits, MMSE, neurological and neuropsychological examinations were performed to assess potential disease progression to AD. Alzheimer's disease was recognized on the basis of the diagnostic criteria NIA/AA, 2011 [1].

### **CRITERI CLINICI+CRITERI DI SUPPORTO**

**Esempio da Nesteruk M et al, Folia Neuropathologica, 2016**

## Refence standard (3)

- Lo standard di riferimento è adeguato per classificare correttamente la condizione target? **Non chiaro** (incorporation bias)
- I risultati dello standard di riferimento sono stati interpretati senza la conoscenza dei risultati dell'index test? **Non chiaro**
- La condizione target definita dalle reference standard potrebbe non corrispondere al quesito della revisione?

**Risk of  
bias:  
unclear**

**Risk of  
applicability:  
unclear**

Dominio	Flusso e timing
Descrizione	Descrivere tutti i pazienti che non ricevono il test in studio o lo standard di riferimento o che sono stati esclusi dalla tabella 2 x 2 (si veda il diagramma di flusso) Descrivere l'intervallo tra il test in studio e lo standard di riferimento, oltre a qualunque intervento somministrato
Quesiti guida (sì, no, non chiaro)	L'intervallo temporale tra l'esecuzione del test in studio e dello standard di riferimento è adeguato? Tutti i pazienti hanno ricevuto lo stesso standard di riferimento? Tutti i pazienti arruolati sono stati inclusi nell'analisi?

(dominio 4)

Rischio di bias  
(elevato, basso,  
non chiaro)

## Flusso dei pazienti (4)

We included 234 patients with MCI from the Amsterdam Dementia Cohort who had visited the Alzheimer center between 2000 and 2012

MCI patients had to have a follow-up of at least 2 years.  
clinical criteria of the NIA-AA for AD

Seventy-two sub-

-23  
jects remained stable and 139 progressed to dementia due to AD. Twenty-three MCI patients that progressed to another dementia were excluded.

-21  
There were 21 subjects with neither MRI nor CSF available. Of these patients, 20 progressed to dementia due to AD, while 1 patient remained stable. In 19 patients, only CSF was available and MRI was missing.

-19

Esempio da Rhodius-Meester HFM et al, JAD, 2016

# Flusso dei pazienti (4)

- L'intervallo di tempo tra l'esecuzione dell'index test e l'applicazione della reference standard è adeguato? **Si**
- Tutti i pazienti hanno ricevuto lo stesso standard di riferimento? **Si**
- Tutti i pazienti arruolati sono stati inclusi nell'analisi? **No**  
(-63 casi/234)

**Risk of  
bias:  
high**

# GRAZIE PER L'ATTENZIONE

