

ỨNG DỤNG ĐƯỜNG CONG ROC TRONG NGHIÊN CỨU Y HỌC

25.1 Khái niệm về đường cong ROC

Từ ROC (Receiver Operating Characteristic) bắt nguồn từ một phần của lĩnh vực được gọi là thuyết phát hiện tín hiệu (Signal Detection Theory). Từ các tín hiệu nhận được, máy sẽ phân tích và vẽ đường cong ROC, để phân biệt tín hiệu của máy bay địch và tín hiệu nhiễu (noise) trong thế chiến thứ hai. Từ sau những năm 1970, thuyết phát hiện tín hiệu này được dùng để diễn dịch kết quả các test trong chẩn đoán y học.

Mỗi điểm trên đường cong ROC là tọa độ tương ứng với tần suất dương tính thật (độ nhạy) trên trục tung và tần suất dương tính giả (1-độ đặc hiệu) trên trục hoành. Đường biểu diễn càng lệch về phía bên trên và bên trái thì sự phân biệt giữa 2 trạng thái (ví dụ có bệnh hoặc không bệnh) càng rõ.

Biểu đồ trên gồm có 3 đường cong ROC tương ứng với 3 khả năng: rất tốt (đường cong 1), tốt (đường cong 2) và không giá trị (đường cong 3). Độ chính xác (accuracy) được đo lường bằng diện tích dưới đường cong ROC. Nếu diện tích bằng 1 là test rất tốt và nếu bằng 0,5 thì test không có giá trị. Xác định đơn giản mức độ chính xác của test chẩn đoán dựa vào hệ thống điểm sau đây (hình 25.1):

0,80 - 0,90 = tốt (A)

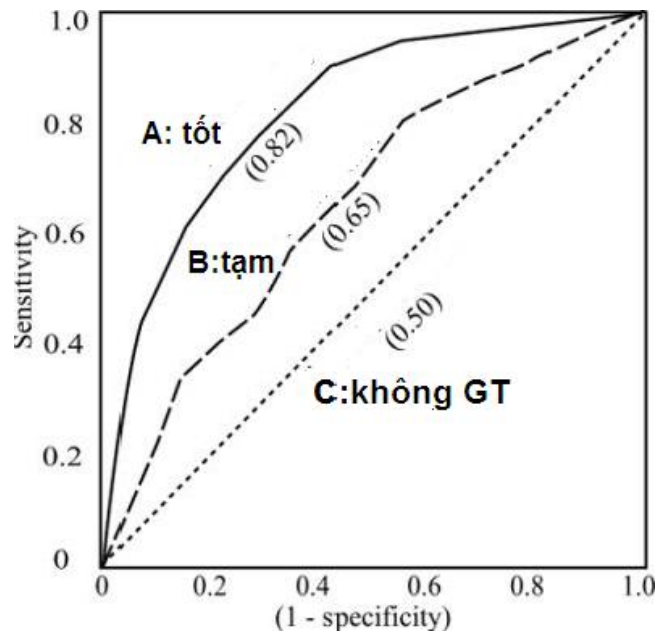
0,60 - 0,70 = tạm được (B)

0,50 - 0,60 = không giá trị (C)

25.2 Thực hiện đường cong ROC trong SPSS

25.2.1 Xác định điểm cắt (cut off)

Trong các test chẩn đoán bệnh, đường cong ROC được dùng để tìm điểm cắt (cut off) của các biến định lượng có giá trị phân biệt 2 trạng thái (ví dụ: bệnh/không bệnh) tốt nhất, có nghĩa là tìm ngưỡng (threshold) có độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhất. Ví dụ để phân biệt viêm phổi do vi trùng hoặc do virus người ta đo nồng độ CRP trong máu và tìm điểm cắt có độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhất để chẩn đoán phân biệt giữa viêm phổi do vi trùng hoặc do virus.



Hình 25.1 Diện tích dưới đường cong ROC

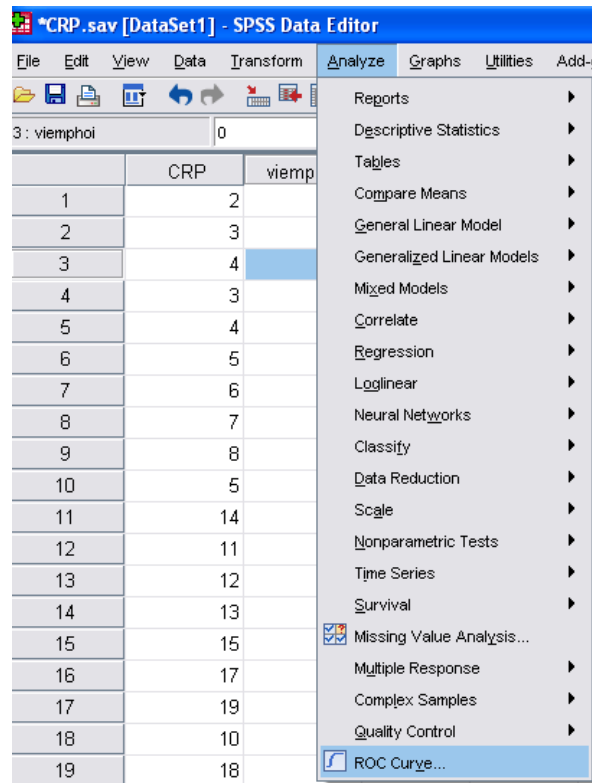
Ví dụ 1. Đo nồng độ CRP của 20 bệnh nhân (10 viêm phổi do vi trùng và 10 do virus), nhập vào phần mềm SPSS như sau:

*CRP.sav [DataSet1] - SPSS Data Editor		
File Edit View Data Transform Analyze		
3 :		
	CRP	viempnoi
1	2	0
2	3	0
3	4	0
4	3	1
5	4	0
6	5	0
7	6	1
8	7	0
9	8	0
10	5	0
11	14	0
12	11	1
13	12	1
14	13	1
15	15	1
16	17	1
17	19	1
18	10	1
19	18	0
20	20	1

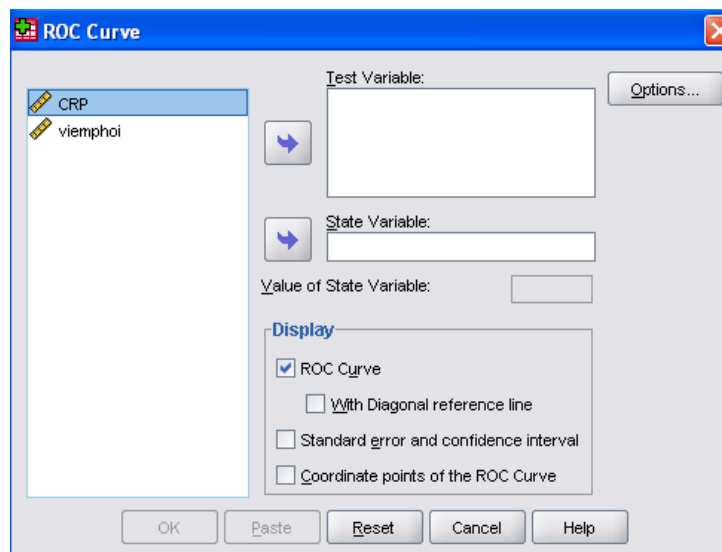
Cột 1 (CRP có đơn vị là mg%)

Cột 2 (1: viêm phổi do vi trùng; 0: viêm phổi do virus)

Vào menu: **Analyze>ROC Curve..** (hàng cuối cùng)



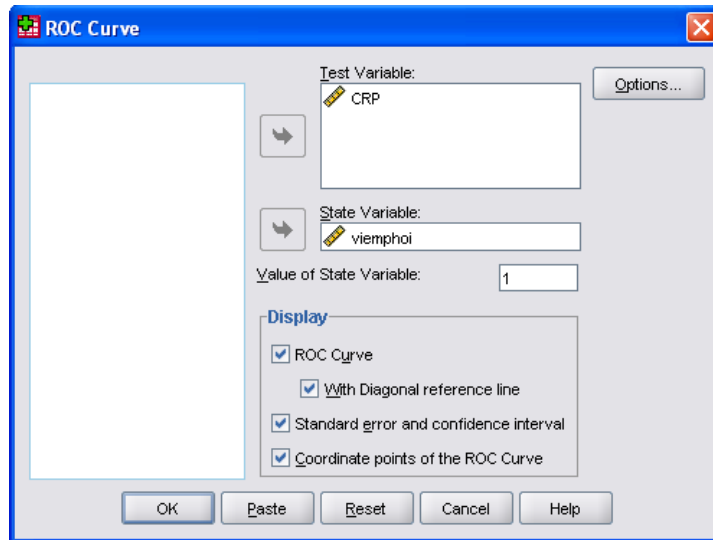
Mở màn hình ROC curve



Nhấp chuyển CRP vào ô Test Variable và viemp vào ô State Variable

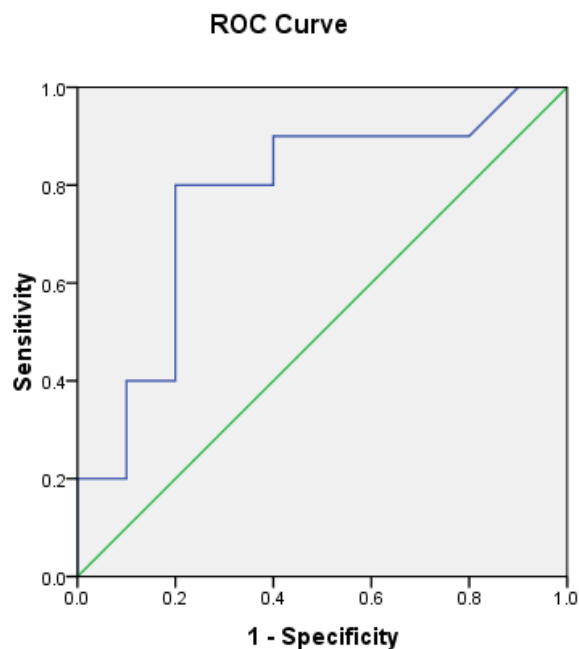
Sau đó ghi số 1 vào ô Value of State Variable

Đánh dấu nhảy ✓ vào các ô: ROC Curve, With Diagonal reference line và Coordinate points of the ROC Curve như hình sau:



Nhấn OK cho kết quả sau:

Đường cong ROC (trục tung là độ nhạy và trục hoành là 1-độ đặc hiệu (dương tính giả))



Diagonal segments are produced by ties.

Area Under the Curve

Test Result Variable(s): CRP

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.775	.111	.038	.558	.992

The test result variable(s): CRP has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

Diện tích dưới đường cong ROC là 0,775 hoặc 77,5% với $p = 0,038$ như vậy nồng độ CRP cao hoặc thấp có khả năng phân biệt giữa viêm phổi do vi trùng hoặc do virus.

Tìm điểm cắt:

Coordinates of the Curve

Test Result Variable(s): CRP

Positive if Greater Than or Equal To ^a	Sensitivity	1 - Specificity
1.00	1.000	1.000
2.50	1.000	.900
3.50	.900	.800
4.50	.900	.600
5.50	.900	.400
6.50	.800	.400
7.50	.800	.300
điểm cắt 9.00	.800	.200
10.50	.700	.200
11.50	.600	.200
12.50	.500	.200
13.50	.400	.200
14.50	.400	.100
16.00	.300	.100
17.50	.200	.100
18.50	.200	.000
19.50	.100	.000
21.00	.000	.000

Bảng cuối cùng Coordinates of the Curve giúp xác định điểm cắt. Dùng chỉ số **Youden** (Youden index) J để xác định nồng độ CRP nào có độ nhạy và độ chuyên cao nhất. Chỉ số J là trị số cao nhất của tổng độ nhạy và độ đặc hiệu trừ đi 1.

$$J = \max(Se + Sp - 1)$$

với Se (Sensitivity) là độ nhạy và Sp (specificity) là độ đặc hiệu

Chọn Se và Sp thế nào cho **J có trị số cao nhất** (dao động từ 0-1)

Chọn CRP=1, Se=1; Sp=0 \Rightarrow J=0

Chọn CRP=2,5, Se=1; Sp=0,1 \Rightarrow J=0,1

.....

Chọn CRP=7,5, Se=0,8; Sp=1-0,3=0.7 \Rightarrow J=0,5

Chọn CRP=9, Se=0,8; Sp=1-0,2=0,8 \Rightarrow J=0,6

Chọn CRP=10,5, Se=0,7; Sp=1-0,2= 0.8 \Rightarrow J=0,5

Như vậy chọn **CRP=9** là điểm cắt vì có chỉ số J cao nhất (J=0,6) với độ nhạy (Se=0,8) và độ đặc hiệu (Sp=0,8).

25.2.2 Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm, tỉ số khả dĩ dương và tỉ số khả dĩ âm:

Sau khi đã có điểm cắt CRP=9, vẽ bảng 2x2 như sau:

	Bệnh (+)/ VP do VT	Bệnh (-)/ VP do virus
Test (+)/CRP \geq 9	8 (a)	2 (c)
Test (-)/ CRP < 9	2 (b)	8 (d)

Độ nhạy (Se) = $a/a+b = 8/8+2 = 0,8 = 80\%$

Độ đặc hiệu (Sp)= $d/c+d = 8/8+2 = 0,8 = 80\%$

Giá trị tiên đoán dương (PPV): $a/a+c = 8/8+2 = 0,8 = 80\%$

Giá trị tiên đoán âm (NPV): $d/b+d = 8/8+2 = 0,8 = 80\%$

(PPV: Positive predictive value; NPV: Negative predictive value)

Tỉ lệ dương tính giả α (False positive rate): $1- Sp= 20\%$

Tỉ lệ âm tính giả β (False negative rate): $1- Se= 20\%$

Tỉ số khả dĩ dương (Likelihood ratio +)= $Se/1-Sp= 0,8/1-0,8=4$

Tỉ số khả dĩ âm (Likelihood ratio -)= $1-Se/Sp=1-0,8/0,8= 1/4$

Ghi chú: Tỉ số khả dĩ càng cao, giá trị test chẩn đoán phân biệt càng cao.

25.2.3 So sánh độ nhạy, độ đặc hiệu của 2 test chẩn đoán:

So sánh độ nhạy, độ đặc hiệu của 2 hoặc lớn hơn 2 tests chẩn đoán bằng cách so sánh diện tích dưới đường cong (Area Under the Curve: AUC). Test nào có AUC lớn nhất sẽ có giá trị cao nhất để chẩn đoán. Diện tích dưới đường cong (AUC) chính là tích phân của của hàm y (độ nhạy) theo x (1-độ đặc hiệu) với x từ 0→1

Ví dụ 2: So sánh giá trị chẩn đoán của bạch cầu máu, CRP và Procalcitonin

ID	WBC	CRP	Procalcitonin	Sepsis
1	6	5	3	0
2	11	6	2	0
3	8	7	3	0
4	9	8	4	0
5	12	9	2	0
6	8	7	4	0
7	11	9	6	0
8	10	6	3	0
9	15	11	2	0
10	12	8	6	0
11	14	9	3	0
12	11	15	4	0
13	10	8	5	0
14	9	4	4	0
15	10	5	2	0
16	17	10	7	1
17	12	11	8	1
18	13	12	9	1
19	14	8	3	1
20	15	11	9	1
21	16	6	12	1
22	8	12	8	1
23	12	16	12	1
24	9	12	8	1
25	19	30	11	1
26	11	28	10	1
27	12	8	4	1
28	10	9	5	1
29	10	10	6	1
30	9	8	22	1

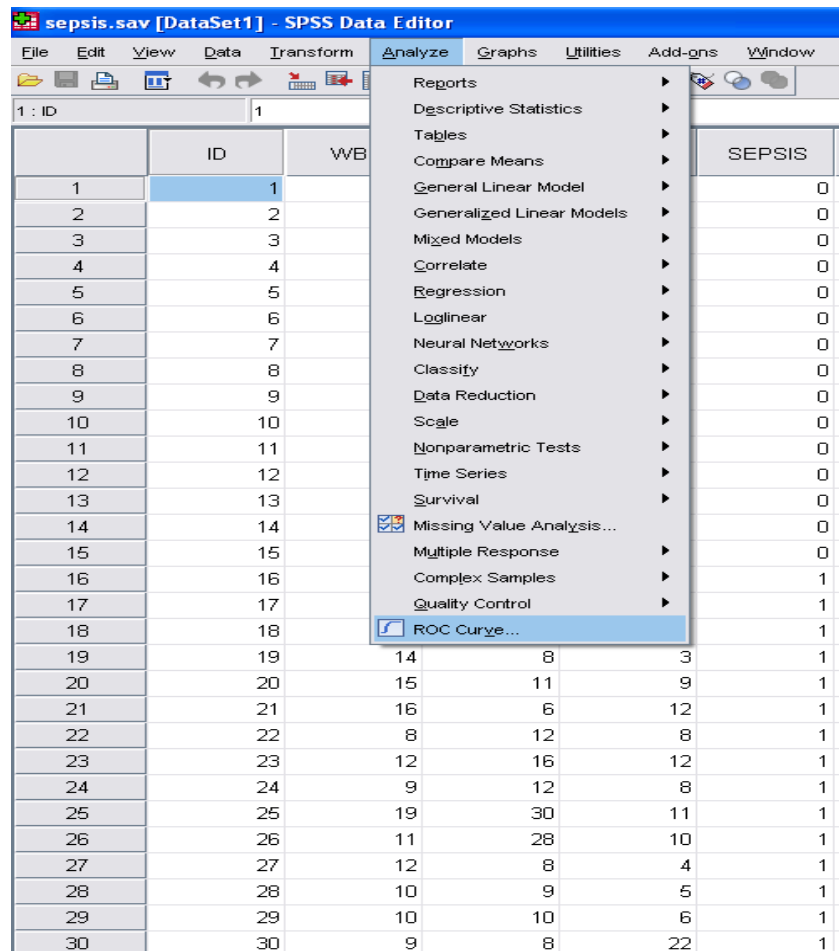
Cột 1 (ID): mã số bệnh nhân

Cột 2 (WBC): trị số bạch cầu máu ($\times 1000/\text{mm}^3$)

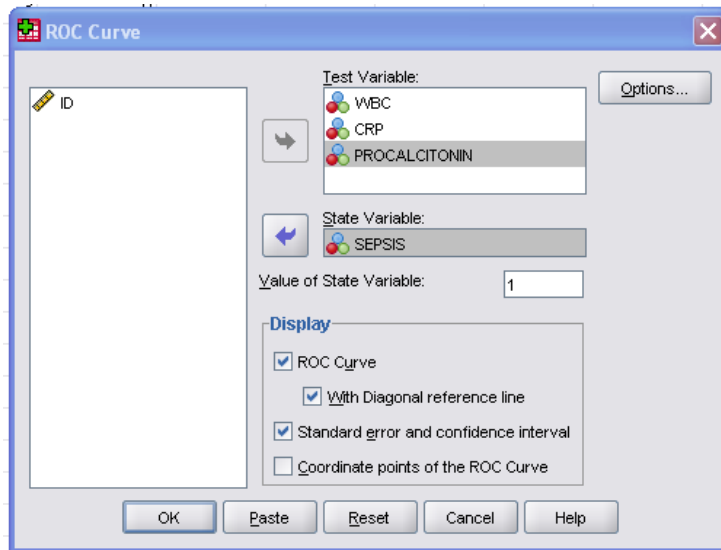
Cột 3 (CRP): nồng độ CRP/máu (mg/dl)

Cột 4 (Procalcitonin): nồng độ procalcitonin máu (ng/ml)

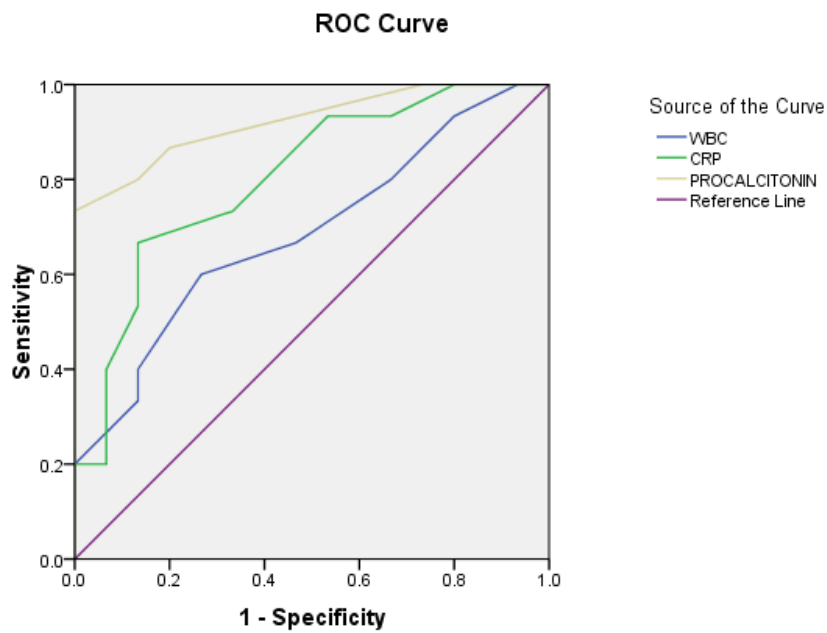
Nhập số liệu vào SPSS, vào menu : **Analyze> ROC Curve** (hàng cuối cùng)



Mở màn hình ROC curve, chuyển các biến WBC, CRP, Procalcitonin vào ô Test Variable, chuyển SEPSIS vào ô State Variable, chọn Value of State Variable là 1. Nhấp dấu nháy ✓ vào 3 ô ROC curve, With Diagonal Reference line và Standard error and confidence interval như hình dưới



Nhấn OK cho kết quả sau:



Area Under the Curve

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
WBC	.687	.098	.081	.495	.878
CRP	.804	.081	.004	.647	.962
PROCALCITONIN	.922	.050	.000	.825	1.020

The test result variable(s): WBC, CRP, PROCALCITONIN has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Như vậy procalcitonin (AUC=92,2%; p=0,000) có giá trị cao nhất để chẩn đoán phân biệt giữa nhiễm khuẩn huyết do vi trùng và do nguyên nhân khác, kế đến là CRP (AUC=80,4%; p=0,004). Trị số bạch cầu (WBC) máu ít có giá trị (AUC=68,7%; p=0,081) để chẩn đoán phân biệt.

Tài liệu tham khảo:

1. Tom Fawcett. 2005. An introduction to ROC analysis. Available on line at www.sciencedirect.com
2. Fluss R, Faraggi D, and Reiser B. Estimation of the Youden Index and it's associated cutoff point. Department of Statistics, University of Haifa, Israel. Available on line at <http://stat.haifa.ac.il/~reiser/article/flusspaper.pdf>
3. Park SH, Goo JM, Jo CH. Receiver operating characteristic (ROC) curve: practical review for radiologists. Korean J Radiol. 2004 Jan-Mar;5(1):11-8.