

# Προσχέδιο Διδακτορικής Διατριβής

**Τίτλος:** The Assessment of Diagnostic Accuracy Using Standard And Non-Standard Measures.

**Χρονική Διάρκεια Ερευνητικού Έργου :** Από σαράντα οκτώ (48) έως εβδομήντα δύο (72) μήνες.

**1 έτος,** Επισκόπηση βιβλιογραφίας και αναλυτική διερεύνηση νέων τεχνικών στις Roc καμπύλες.

**2 έτος,** Ανάπτυξη νέων μεθοδολογιών.

**3 έτος,** Σύγκριση των προτεινομένων μεθοδολογιών με τις ήδη υπάρχουσες. (simulation studies και εφαρμογές σε πραγματικά δεδομένα. Έναρξη συγγραφής επιστημονικών άρθρων ).

**4 έτος,** Δημοσιεύσεις και περάτωση διδακτορικής διατριβής .

## Αντικείμενο και Στόχοι του Προτεινόμενου Έργου

Κατά τα τελευταία σαράντα, μια πλειάδα ερευνών που πραγματοποιήθηκαν πάνω σε θέματα που αφορούν στη βιοστατιστική, συντέλεσαν στην ανάπτυξη νέων στατιστικών μεθόδων. Η πορεία που ακολούθησαν οι ερευνητές, τα σφάλματα στα οποία υπέπεσαν και η ανάγκη διόρθωσης τους, έπαιξαν καθοριστικό ρόλο στον επαναπροσδιορισμό της οπτικής της διαγνωστικής ιατρικής. Ένα από τα ζητήματα που απασχόλησαν την επιστημονική κοινότητα ήταν οι διαγνωστικοί έλεγχοι, ο ρόλος των οποίων είναι κυρίαρχος στις αποφάσεις που λαμβάνονται για την μέριμνα υγείας. Οι ειδικοί διαπίστωσαν ότι μέσα από τους ελέγχους αυτούς μπορούσαν να κατανοήσουν το μηχανισμό και τη φύση μιας νόσου , να συλλέξουν πληροφορίες για τους ασθενείς και να επηρεάσουν τελικά τους ασφαλιστικούς φορείς προς όφελος του κοινωνικού συνόλου. Η διαπίστωση αυτή προσανατόλισε τις έρευνες τόσο στην εύρεση μεθόδων που θα εξασφαλίζουν την αποτελεσματικότητα των ελέγχων όσο και στη διαμόρφωση ενός θεωρητικού πλαισίου για τη σωστή ερμηνεία των αποτελεσμάτων των ελέγχων.

Αυτή η ερευνητική πρόταση εστιάζει την προσοχή της στην αποτελεσματικότητα διαγνωστικής ακρίβειας. Το κατεξοχήν εργαλείο που χρησιμοποιείται στην αξιολόγηση διαγνωστικών ελέγχων και που καταλήγει στην ταξινόμηση ατόμων σε ένα από τα στάδια μιας ασθένειας είναι οι ROC καμπύλες. Αυτές αρχικά χρησιμοποιήθηκαν στην ανίχνευση σήματος (signal detection) (Green And Swets 1966). Ο Lusted (1971) εισήγαγε στην διαγνωστική ιατρική μια μέθοδο περιγραφής της εγγενούς ακρίβειας ενός ελέγχου, η οποία υπερνικά το πρόβλημα λαμβάνοντας υπόψη όλα τα πιθανά σημεία απόφασης. Για περεταίρω πληροφορίες μπορεί κανείς να διαβάσει τα άρθρα των Zhou et al. (2002) and Pepe (2003). Μαθηματικά η κλασσική Roc καμπύλη περιέχει όλη την πληροφορία που χρειάζεται κανείς για την σύγκριση 2 κατανομών . Το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (AUC) είναι το πιο ευρέως διαδεδομένο περιληπτικό μέτρο που χρησιμοποιείται στους διαγνωστικούς

ελέγχους και είναι άμεσα συνδεδεμένο με τον έλεγχο Wilcoxon Rank Sum. Αν και συνήθως η Roc αφορά στην ταξινόμηση σε μια από 2 κατηγορίες (υγής, ασθενής) , την τελευταία εικοσαετία έχουν αναπτυχθεί μέθοδοι που καταπιάνονται με το γενικότερο πρόβλημα πολλαπλών κατηγοριών (Nakas 2004). Επίσης συνεχίζεται η ανάπτυξη νέων μεθόδων που συνδέουν την ακρίβεια ενός διαγνωστικού ελέγχου με συμμεταβλητές.

Οι στόχοι αυτού του έργου είναι οι εξής:

(1) Ανάπτυξη νέων μέτρων αξιολόγησης διαγνωστικών ελέγχων βασισμένα σε  $\Phi$ -Divergences. (2) Εκτίμηση της ROC καμπύλης και των μέτρων αξιολόγησης όταν οι τιμές του διαγνωστικού ελέγχου ή/και των συμμεταβλητών είναι λογοκριμένες. (3) Νέες μέθοδοι συνδυασμών πολλαπλών διαγνωστικών ελέγχων. (4) Bayesian μέθοδοι εκτίμησης των ROC και των μέτρων αξιολόγησης. (5) Λήψη αποφάσεων μέσω ROC ανάλυσης με την χρήση κόστους λάθους ταξινόμησης.

## Βιβλιογραφία

Bantis, L.E., Tsimikas, J.V. and Georgiou, S.D. (2011). Survival estimation through the cumulative hazard with constrained natural cubic splines. *Lifetime Data Analysis* **18**(3), 364-396.

Bantis, L.E., Tsimikas, J.V. and Georgiou, S.D. (2011). Smooth ROC curves and surfaces for markers subject to a limit of detection using monotone natural cubic splines. *Biometrical Journal*.

Beran, R. (1981). Nonparametric regression with randomly censored survival data. *Technical Report, University of California, Berkeley*.

Cai, T., Pepe, M. S., Lumley, T., Zheng, Y., and Jenny, N. S. (2006). The sensitivity and specificity of markers for event times. *Biostatistics* **7**, 187-197.

Efron, B. (1967). The two sample problem with censored data. *In Proceedings of the Fifth Berkeley Symposium On Mathematical Statistics and Probability, New York: Prentice-Hall* **4**, 831-853.

Fleming, T. R., and Harrington, D. P. (1990). Counting processes and survival analysis. *Wiley Series in Probability and Statistics*.

Fritsch F. N., Carlson, R. E. (1980). Monotone piecewise cubic interpolation *SIAM Journal of Numerical Analysis* **2**, 238-246.

Gentleman, R. and Crowley, J. (1991). Graphical methods for censored data *Journal of the American Statistical Association* **86**, 678-683.

Gonen, M., Heller, G. (2010). Lehmann family of ROC curves. *Medical Decision Making* **30**, 509-517.

- Green, D.M., Swets, J.A. (1966). *Signal detection theory and psychophysics* Wiley, New York.
- Heagerty, P.J., Lumley, T. and Pepe, M.S. (2000). Time-Dependent ROC Curves for censored survival data and a diagnostic Marker. *Biometrics* **4**, 337-344.
- Herndon, E. J. II, Harrell F. E. Jr. (1995). The restricted cubic spline as baseline hazard in the proportional hazards model with step function time-dependent covariables. *Statistics in Medicine* **14**, 2119-2129.
- Heyde, C. C. (1997). *Quasi-Likelihood and its application: A general approach to optimal parameter estimation*. Springer-Verlag New York.
- Hornung, W. R., Reed, D.L. (1990). Estimation of average concentration in the presence of nondetectable values *Applied Occupational and Environmental Hygiene* **5**, 46-51.
- Hughes, M.D.(2000). Analysis and design issues for studies using censored biomarker neasurements with an example of viral load measurements in HIV clinical trials. *Statistics in Medicine* **19** 3171-3191.
- Jiang, Y., Metz, E.C., Nishikawa, R.M. (1996). A Receiver Operating Characteristic partial area index for highly sensitive diagnostic tests *Radiology* **201**, 745-750.
- Kardaun, O. (1983). Statistical analysis of male larynx cancer patients. A Case Study. *Statistical Nederlandica* **37**, 103-126.
- Klein, J. P., and Moeschberger, M. L. (2003). *Survival Analysis, Techniques for censoredand truncated data*. Springer Verlag.
- Kooperberg, C., Stone, J. C., Truong, Y. K. (1995). Hazard regression. *Journal of the American Statistical Association* **90**, 78-94.
- Leisenring, W., Pepe, M.S., and Longton, G.L. (1997). A marginal regression modeling frame work for evaluating medical diagnostic tests. *Statistics in Medicine* **16**, 1263-1281.
- Lehmann, E.L. (1953). The power of rank tests. *Ann. Math. Stat.* **24**, 23-43.
- Lusted, L. B. (1971). Signal detectability and medical decision making. *Science* **171**, 1217-1219.
- Nakas, C.T., Yannoutsos, C.T. (2004). Ordered multiple-class ROC analysis with continuous measurements. *Statistics in Medicine* **23**, 3437-3449.
- Naylor, S. (2005). Overview of biomarkers in disease, drug discovery and development *Drug Discovery World Spring* 21-30.
- Pepe, M.S. (2003). *The statistical evaluation of medical tests for classification and prediction* Oxford University Press.

- Perkins, N.J., Schisterman, E.F., and Vexler, A. (2006). A Receiver Operating Characteristic Curve inference from a sample with a limit of detection *Americal Journal of Epidemiology* **165**(3) 325-333.
- Prentice, R.L. (1982). Covariate measurement errors and parameter estimation in failure time regression models. *Biometrika* **69** 331-342.
- Stablein, D. M. and Koutrouvelis, I. A. A (1985). A two-sample test sensitive to crossing hazards in uncensored and singly censored Data. *Biometrics* **41**, 643-652.
- Stacy, E.W. (1962). A Generalization of the Gamma Distribution. *Annals of Mathematical Statistics* **33**(3), 1187-1192.
- Steelman, C.D., Gbur, E.E., Tolley, G., and Brown, A.H.Jr (1993). Variation in population density of the face fly, *Musca autumnalis* De Geer, Among Selected Breeds of Beef Cattle. *J. Agric. Entomol.* **10**(2), 97-106.
- Stone, C. J. (1990). Large sample inference for log-Spline models. *The Annals of Statistics* **18**, 717-741.
- Turnbull, B. W. (1976). The empirical distribution function with arbitrarily grouped, censored and truncated Data. *Journal of the Royal Statistical Society (Series B)* **38**, 290-295.
- Tsiatis, A., Davidian, M.(2004). Joint modeling of longitudinal and time-to-event data: An overview. *Statistica Sinica* **14**, 809-834.
- Wang, Z., Chang, Y. C. I. (2011). Marker selection via maximizing the partial area under the ROC curve of linear risk scores. *Biostatistics* **12**(2), 369-385.
- Wedderburn, R. W. M. (1974). Quasi-likelihood functions, generalized linear models, and the Gauss-Newton Method. *Biometrika* **61**,, 439-447.
- Zhang Y., Hua L. and Huang J. (2010). A spline-based semiparametric maximum likelihood estimation method for the Cox model with interval-censored data. *Scandinavian Journal of Statistics* **37**, 338-354.
- Zhou, X.H., Obuchowski, N.A. and McClish, D.K. (2002). *Statistical methods in diagnostic medicine* Wiley, New York.