

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA  
DIPARTIMENTO DI SCIENZE STATISTICHE  
CORSO DI LAUREA TRIENNALE IN  
STATISTICA PER LE TECNOLOGIE E LE SCIENZE



RELAZIONE FINALE

## **Oltre la curva ROC: applicazione a uno studio clinico**

Relatore Prof.ssa Laura Ventura  
Dipartimento di Scienze Statistiche

Laureanda Linda Mecenero  
Matricola 2035266

Anno Accademico 2023/2024



# Indice

<b>Introduzione</b>	<b>1</b>
<b>1 Le vie aeree</b>	<b>3</b>
1.1 Malattie delle piccole vie aeree . . . . .	3
1.1.1 Asma . . . . .	4
1.1.2 Broncopneumopatia cronica ostruttiva . . . . .	5
1.2 Prove di funzionalità respiratoria . . . . .	6
1.2.1 Spirometria . . . . .	6
1.2.2 Oscillometria a impulsi . . . . .	6
1.2.3 Test FeNO . . . . .	7
1.3 Dati . . . . .	8
<b>2 Analisi esplorativa</b>	<b>11</b>
2.1 Analisi esplorativa univariata . . . . .	11
2.2 Analisi esplorativa bivariata . . . . .	17
2.2.1 Variabile di interesse con variabili quantitative . . . . .	17
2.2.2 Variabile di interesse con variabile qualitativa . . . . .	23
2.2.3 Variabili quantitative con variabili quantitative . . . . .	23
2.2.4 Variabili quantitative con variabile qualitativa . . . . .	25
2.3 Considerazioni finali . . . . .	26
<b>3 Analisi ROC</b>	<b>29</b>
3.1 Definizione di curva ROC . . . . .	29
3.1.1 Area sotto la curva . . . . .	31
3.1.2 Indice di Youden . . . . .	32
3.2 Estensione della curva ROC . . . . .	33
3.2.1 La superficie ROC . . . . .	33
3.2.2 Volume sotto la superficie . . . . .	36
3.2.3 Indice generalizzato di Youden . . . . .	37
3.2.4 Calcolo dei cut-off ottimali . . . . .	38
3.3 Applicazione al caso clinico . . . . .	38
3.4 Considerazioni finali . . . . .	42
<b>Risultati e conclusioni</b>	<b>43</b>

<b>Elenco delle figure</b>	<b>47</b>
<b>Elenco delle tabelle</b>	<b>48</b>
<b>Appendice</b>	<b>51</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>55</b>





# Introduzione

La disfunzione delle piccole vie aeree (SAD, *Small Airway Disease*) è una condizione infiammatoria che colpisce le piccole vie aeree ovvero i passaggi bronchiali di diametro inferiore a 2 mm. A causa della loro ridotta dimensione le piccole vie aeree sono sede di alcune malattie polmonari come l'asma e la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Queste malattie possono causare forti limitazioni nella vita di tutti i giorni e, in alcune situazioni, possono coesistere (ad esempio nei fumatori e negli anziani). Al fine di combattere queste malattie croniche, nel 1993 è nata la *Global Initiative for Asthma* (GINA), un'organizzazione medica volta ad aumentare la consapevolezza, la prevenzione e la gestione dell'asma nel mondo. Questa organizzazione classifica l'asma in base al livello di controllo: ben controllato, parzialmente controllato e incontrollato in modo tale da individuare il trattamento più adatto.

In questa tesi, si considera uno studio clinico su 619 pazienti affetti da asma con l'obiettivo di valutare la capacità di alcune variabili nella classificazione dei soggetti nei tre gruppi di livello di controllo. In particolare, si focalizza l'attenzione sulle variabili relative ad alcune prove di funzionalità respiratoria quali la spirometria, l'oscillometria ad impulsi e il test FeNO con lo scopo di individuare le variabili più accurate nella classificazione.

Questa tesi si articola in tre capitoli.

Nel primo capitolo si illustra la struttura delle vie aeree ponendo particolare attenzione alle piccole vie aeree e alle malattie che le colpiscono (asma e broncopneumopatia cronica ostruttiva). Successivamente, si descrivono tre prove di funzionalità respiratoria utili per l'identificazione e la distinzione di queste malattie. Come conclusione del primo capitolo si presenta il *dataset* e le variabili che lo compongono.

Nel secondo capitolo si approfondisce la presentazione del *dataset* mediante l'analisi esplorativa condotta con il software R (<https://www.r-project.org/>). Si esegue

l'analisi esplorativa univariata e successivamente quella bivariata per valutare preliminarmente le relazioni tra la variabile di interesse e le prove di funzionalità respiratoria.

Nel terzo capitolo si illustra la curva ROC e si presentano due indici riassuntivi di accuratezza: l'area sotto la curva (AUC) e l'indice di Youden. Successivamente, per approfondire le relazioni tra la variabile di interesse e le prove di funzionalità respiratoria e in particolare, per classificare i pazienti nei tre gruppi, si estende la definizione di curva ROC. Si passa così dalla curva ROC alla superficie ROC. Successivamente si ampliano anche gli indici riassuntivi: l'area sotto la curva diventa il volume sotto la superficie (VUS) e si generalizza l'indice di Youden.

Infine, si riassumono i risultati dell'analisi svolta.

# Capitolo 1

## Le vie aeree

In questo primo capitolo, si introducono le vie aeree ponendo particolare attenzione alle piccole vie aeree e alle malattie che le colpiscono: l'asma e la broncopneumopatia cronica ostruttiva.

Successivamente, si illustrano alcune prove di funzionalità respiratoria, ovvero dei test clinici utili per l'identificazione e la distinzione delle malattie delle piccole vie aeree. Si focalizza l'attenzione su tre prove: la spirometria, l'oscillometria a impulsi e il test FeNO.

Infine, si introduce il *dataset* e le variabili che lo compongono.

### 1.1 Malattie delle piccole vie aeree

Le vie aeree sono formate da 23 generazioni di tubi ramificati dalla trachea agli alveoli. La loro funzione principale è lo scambio di gas nei polmoni.

Le prime 15 generazioni prendono il nome di vie aeree conduttrici e non partecipano agli scambi di gas. Oltre questa parte, si trovano i bronchioli respiratori che terminano con gli alveoli. Questi ultimi continuano a dividersi fino a raggiungere le sacche alveolari. Queste vie aeree contribuiscono allo scambio di gas e costituiscono le vie aeree acinose (McNulty e Usmani, 2014).

Le piccole vie aeree sono definite come i passaggi bronchiali di diametro inferiore a 2 millimetri situati oltre la settima e l'ottava generazione dell'albero tracheo-bronchiale e comprendono una parte delle vie aeree conduttrici e le vie aeree acinose (Figura 1.1).

Queste piccole vie aeree hanno una struttura diversa dalle grandi vie: infatti sono prive di un supporto cartilagineo e di ghiandole mucose.

A causa della loro ridotta dimensione, le piccole vie aeree costituiscono una delle principali sedi di alcune malattie polmonari come l'asma e la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Per via della sintomatologia piuttosto simile e della somiglianza dei risultati nelle prove di funzionalità respiratoria, queste due malattie vengono confuse facilmente.

Le ostruzioni possono avvenire mediante vari meccanismi: ipertrofia della muscolatura e ispessimento delle pareti delle vie aeree. Inoltre, la mancanza di un supporto strutturale può favorire il cedimento delle vie aeree (McNulty e Usmani, 2014).

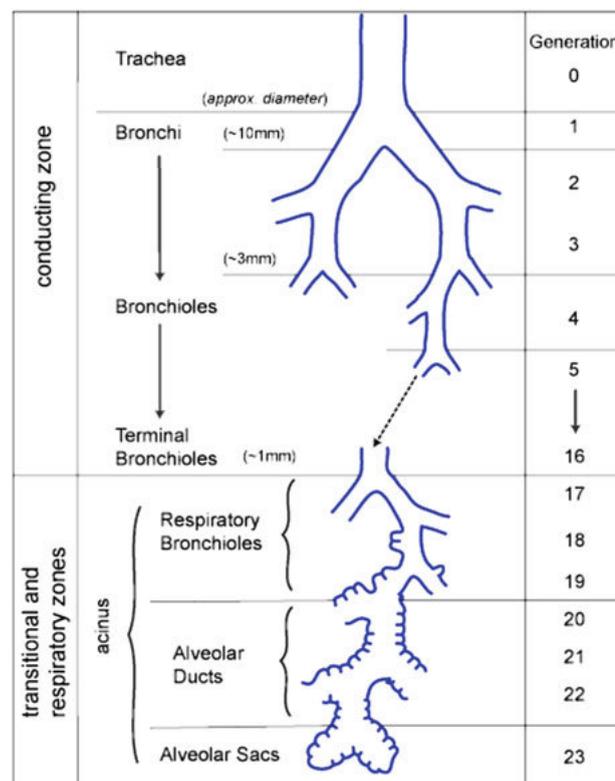


FIGURA 1.1: Struttura delle vie aeree.

### 1.1.1 Asma

L'asma è una malattia cronica polmonare che colpisce le vie aeree, in particolare le piccole vie aeree che sono considerate il sito principale di infiammazione.

Nei pazienti asmatici, gli eosinofili, i linfociti e i mastociti formano un infiltrato infiammatorio nell'epitelio e nella muscolatura delle vie aeree causando un rimodellamento di queste ultime. Si verifica così una restrizione delle vie aeree e un aumento della reattività nei confronti di allergeni e infezioni (McNulty e Usmani, 2014).

I sintomi principali comprendono dispnea (mancanza di fiato), senso di costrizione toracica, tosse e respiro sibilante. La sintomatologia può peggiorare durante il sonno fino a causare risvegli notturni nei pazienti affetti da forme gravi (Ortega e Izquierdo, 2022).

La diagnosi si verifica con prove di funzionalità respiratoria come ad esempio la spirometria, oppure mediante altri esami come una radiografia al torace o la misurazione dei livelli di ossido nitrico espirato (FeNO).

La prognosi è buona se si segue il trattamento. La terapia farmacologica prevede broncodilatatori come beta-2-agonisti, corticosteroidi e stabilizzanti dei mastociti. Solitamente, questi farmaci vengono inalati o assunti per via orale (Ortega e Izquierdo, 2022).

### 1.1.2 Broncopneumopatia cronica ostruttiva

La broncopneumopatia cronica ostruttiva è una malattia respiratoria che colpisce i bronchi e i polmoni causando difficoltà respiratoria e tosse con produzione di catarro. Essa comprende la bronchite cronica ostruttiva e l'enfisema.

La bronchite cronica ostruttiva è una bronchite cronica con ostruzione del flusso aereo ovvero una tosse presente quasi tutti i giorni della settimana per almeno 3 mesi e per 2 anni consecutivi (Wise, 2022).

L'enfisema, invece, è la distruzione del parenchima polmonare che porta alla perdita del ritorno elastico e della trazione radiale delle vie aeree aumentando la tendenza al collasso. La conseguenza è un'iperinflazione polmonare: ovvero una limitazione del flusso aereo e l'intrappolamento dell'aria nel polmone (Wise, 2022).

Nei pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva, i neutrofilii attivati e altre cellule infiammatorie che hanno il compito di degradare l'elastina e il tessuto connettivo nel processo di riparazione dei tessuti non sono bilanciati dalle antiproteasi, di conseguenza si verifica una distruzione dei tessuti e un'iperproduzione di muco (Wise, 2022).

I sintomi principali comprendono tosse, dispnea, respiro sibilante e respiro a labbra socchiuse negli stadi più avanzati della malattia.

La diagnosi si effettua con prove di funzionalità respiratoria o radiografia del torace.

La prognosi non è delle migliori. Il trattamento prevede la cessazione del fumo (nel caso in cui il paziente sia un fumatore) e l'utilizzo di farmaci come broncodilatatori e corticosteroidi per via inalatoria. In situazioni gravi, può essere necessaria una terapia di supporto come ossigenoterapia o riabilitazione polmonare (Wise, 2022).

## 1.2 Prove di funzionalità respiratoria

Per identificare e distinguere le malattie polmonari ostruttive esistono varie procedure mediche. Di seguito vengono presentate tre prove di funzionalità respiratoria ovvero dei test che forniscono delle misurazioni relative al flusso d'aria, al volume polmonare, agli scambi gassosi, alla reazione ai broncodilatatori e alla funzionalità dei muscoli respiratori.

### 1.2.1 Spirometria

La spirometria è uno dei test più utilizzati per diagnosticare e identificare le malattie polmonari. Essa fornisce delle misure quantitative del flusso inspiratorio ed espiratorio.

Il paziente inspira profondamente ed espira il più fortemente possibile attorno ad un boccaglio che registra il flusso espiratorio. Con questa tecnica si ottengono diverse misure: la capacità vitale forzata (FVC), ovvero la massima quantità di aria che il paziente può espirare forzatamente in seguito ad un'inspirazione massimale; il volume espiratorio massimo nel primo secondo ( $FEV_1$ ) e il picco di flusso espiratorio, ovvero la massima velocità del flusso d'aria quando il paziente espira (FEF) (Wise, 2022). Queste quantità sono utili per differenziare i pazienti con disturbi polmonari ostruttivi da quelli restrittivi. In particolare, valori di  $FEV_1$  al di sotto dell'80% sono indicativi di un problema ostruttivo delle vie respiratorie, valori compresi tra l'80% e il 120% sono ritenuti normali (Ariano, 2024).

Una quantità importante nel riconoscere un disturbo ostruttivo è il rapporto tra il volume espiratorio massimo nel primo secondo ( $FEV_1$ ) e la capacità vitale forzata (FVC): infatti se questo rapporto è minore del 70% si tratta di una malattia polmonare ostruttiva (Ariano, 2024).

Per ottenere maggiori informazioni riguardo alle patologie delle piccole vie aeree, una misura rilevante è il flusso espiratorio forzato tra il 25% e il 75% della capacità vitale forzata ( $FEF_{25-75}$ ). Si tratta di un indicatore più sensibile rispetto al  $FEV_1$  ma meno riproducibile se non viene aggiustato per il volume polmonare (Wood, 2022).

### 1.2.2 Oscillometria a impulsi

L'oscillometria a impulsi è una procedura molto semplice in quanto, al contrario della spirometria, non richiede un'espiazione forzata. Si tratta dunque di un metodo applicabile anche a bambini e persone con gravi malattie polmonari.

L'oscillometria a impulsi è una tecnica non invasiva che valuta la funzione ventilatoria durante il respiro tranquillo. Il paziente respira normalmente all'interno di uno strumento che produce un'oscillazione pressoria.

Questa procedura permette di calcolare l'impedenza ovvero la forza di opposizione al passaggio di un impulso. L'impedenza oscillatoria ( $Z$ ) è data dal rapporto tra pressione e flusso generati dall'oscillazione. Essa è caratterizzata dalla resistenza ( $R$ ) ovvero la pressione in fase con il flusso e dalla reattanza ( $X$ ) ovvero la pressione in fase con il volume. Nello specifico, la resistenza fa riferimento alla difficoltà del gas a muoversi all'interno del polmone a causa della resistenza del tessuto e della gabbia toracica. Un valore elevato di resistenza indica una maggiore opposizione dei tessuti a distendersi durante la respirazione (Pellegrino, 2015). La reattanza ( $X$ ), invece, rappresenta la capacità del polmone a contenere gas e dipende dalle caratteristiche fisiche dei tessuti e dalla rigidità del sistema toraco-polmonare. I valori della reattanza decrescono al diminuire dell'aria presente nel polmone. Dunque, la resistenza può essere vista come l'energia necessaria per propagare l'onda pressoria attraverso le vie aeree, mentre la reattanza respiratoria può essere pensata come le proprietà elastiche del sistema respiratorio (Pellegrino, 2015).

Il paziente respira all'interno di un tubo tenendosi le mani sulle guance in modo da non farle gonfiare, mentre vengono emesse frequenze tra i 3 Hz e i 20 Hz. In questo modo è possibile valutare la resistenza dell'aria quando passa per le vie aeree e rilevare la presenza di ostruzioni (McNulty e Usmani, 2014).

Le frequenze più alte (superiori ai 15 Hz) vengono assorbite dal sistema respiratorio prima di raggiungere le piccole vie aeree e dunque rappresentano il contributo delle grandi vie aeree. Al contrario, le frequenze più basse (5 Hz) penetrano all'interno del polmone e rappresentano le vie aeree nel loro complesso (McNulty e Usmani, 2014). Dunque, per avere informazioni riguardo alle patologie delle piccole vie aeree viene considerata la differenza tra la resistenza a 5 Hz ( $R_5$ ) e quella a 20 Hz ( $R_{20}$ ).

Quando è presente un'ostruzione delle vie aeree, la resistenza aumenta in corrispondenza di frequenze basse e ciò permette di identificare l'asma e la BPCO. Le misure di reattanza, invece, permettono il riconoscimento della gravità della malattia (McNulty e Usmani, 2014).

### 1.2.3 Test FeNO

Il test FeNO misura l'ossido nitrico esalato (FeNO) con l'obiettivo di valutare l'infiammazione delle vie aeree.

L'ossido nitrico è una molecola gassosa presente nell'aria espirata ma, quando la sua concentrazione si innalza, è indice di infiammazione degli eosinofili. Si tratta dunque di un marcatore utile per la diagnosi delle patologie infiammatorie delle piccole vie aeree e, in particolare, per la distinzione tra asma e BPCO (Miskoff *et al.*, 2019).

La misurazione dell'ossido nitrico esalato è simile ad una spirometria: il paziente inspira profondamente a bocca aperta e poi espira per 10 secondi in un boccaglio.

Durante il processo di diagnosi, se vengono rilevati valori elevati di FeNO in pazienti che presentano sintomatologia asmatica, è necessario eseguire ulteriori esami per confermare la diagnosi (Paoletti, 2023).

Solitamente, sono considerati normali i livelli di FeNO inferiori a 25 parti per miliardo, tra le 25 e le 50 parti per miliardo sono considerati livelli intermedi e, infine, livelli superiori a 50 parti per miliardo sono considerati elevati. In quest'ultima categoria rientrano i pazienti con asma (Miskoff *et al.*, 2019).

Il monitoraggio di questi valori nel tempo garantisce un'indicazione sull'efficacia del farmaco utilizzato.

## 1.3 Dati

Il *dataset* di riferimento contiene informazioni riguardo 619 pazienti affetti da asma e diagnosticati mediante spirometria, oscillometria a impulsi e test FeNO.

La variabile di interesse è rappresentata dal livello di controllo dell'asma (**GINA**). La *Global Initiative for Asthma* (GINA) è un'organizzazione medica con lo scopo di aumentare la consapevolezza, la prevenzione e la gestione dell'asma nel mondo. Attualmente, le linee guida della *Global Initiative for Asthma* consigliano una classificazione in base al livello di controllo della malattia: incontrollata, parzialmente controllata e ben controllata (Koshak, 2007). In particolare:

- Il livello è incontrollato (**U**) quando i sintomi si presentano quotidianamente, i risvegli notturni sono frequenti (quasi ogni notte), vengono utilizzati farmaci più volte al giorno, c'è una forte limitazione nelle normali attività e un'importante compromissione della funzione polmonare.
- Il livello è parzialmente controllato (**P**) quando i sintomi si presentano più di due volte a settimana ma non quotidianamente, i risvegli notturni sono più di due al mese ma non ogni notte, l'utilizzo di farmaci avviene più di due volte a settimana, ci sono leggere limitazioni nelle normali attività e una compromissione da leggera a moderata della funzione polmonare.

- Il livello è ben controllato (**W**) quando i sintomi si presentano meno di due volte a settimana, i risvegli notturni sono meno di due al mese, l'utilizzo di farmaci è minore di due a settimana, non c'è alcuna interferenza con le normali attività e la funzione polmonare è normale.

L'obiettivo dell'analisi è valutare la bontà di alcune variabili nella classificazione dei pazienti nelle tre categorie.

Per ciascun paziente vengono fornite delle informazioni personali (come età e sesso) e i risultati delle prove di funzionalità respiratoria:

- **sesso**: rappresenta il genere maschile (M) o femminile (F).
- **età**: indica l'età in anni compiuti.
- **FeNO**: rappresenta l'ossido nitrico esalato. Si tratta di un metodo non invasivo per quantificare l'infiammazione delle vie aeree. Misure inferiori a 25 parti per miliardo sono considerate normali, misure comprese tra le 25 e le 50 parti per miliardo sono considerate intermedie e misure superiori a 50 parti per miliardo sono considerate elevate.
- **FEV<sub>1p</sub>**: rappresenta il volume espiratorio massimo nel primo secondo. Questa misura si ottiene in seguito a una spirometria. Valori di FEV<sub>1</sub> compresi tra l'80% e il 120% sono considerati normali; valori inferiori a questa soglia sono indicativi di un problema ostruttivo delle vie respiratorie.
- **FVCp**: è la capacità vitale forzata ovvero la massima quantità di aria che il paziente può espirare forzatamente in seguito ad un'inspirazione massimale.
- **FEV<sub>1</sub>FVCp**: si tratta del rapporto tra il volume espiratorio massimo nel primo secondo (FEV<sub>1</sub>) e la capacità vitale forzata (FVC). Se questo rapporto è minore del 70% si tratta di una malattia polmonare ostruttiva.
- **FEV<sub>1</sub>FVCppred**: rappresenta i valori predetti del rapporto tra il volume espiratorio massimo nel primo secondo (FEV<sub>1</sub>) e la capacità vitale forzata (FVC).
- **FEF<sub>25-75p</sub>**: indica il flusso espiratorio forzato tra il 25% e il 75% della capacità vitale forzata (FVC).
- **R5**: è la resistenza a 5 Hz. Questa misura si ottiene in seguito all'oscillometria a impulsi. Si tratta di una frequenza bassa che rappresenta il contributo delle vie aeree nel loro complesso. La misura è fornita in  $\text{kPa} \cdot \text{L}^{-1}$ .

- **X5**: rappresenta la reattanza a 5 Hz ovvero le proprietà elastiche dell'apparato respiratorio. Anche questa misurazione è fornita in  $\text{kPa} \cdot \text{s} \cdot \text{L}^{-1}$ .
- **R5R20**: indica la differenza tra la resistenza a 5 Hz e quella a 20 Hz. Dato che la resistenza a 5 Hz fornisce il contributo delle vie aeree nel loro complesso e quella a 20 Hz fornisce il contributo delle grandi vie aeree, la differenza permette di ottenere informazioni riguardo alle piccole vie aeree in  $\text{kPa} \cdot \text{s} \cdot \text{L}^{-1}$ .
- **AX**: è l'area di reattanza ovvero l'area sotto la curva di reattanza in  $\text{kPa} \cdot \text{L}^{-1}$ . Essa rappresenta le proprietà elastiche dell'apparato respiratorio.
- **Fres**: rappresenta la frequenza di risonanza in Hz. Essa corrisponde al punto in cui la forza di inerzia e la capacità (ovvero le proprietà elastiche) del sistema respiratorio sono bilanciate. In questo punto, la reattanza è nulla. La frequenza di risonanza è considerata normale se compresa tra gli 8 Hz e i 12 Hz (McNulty e Usmani, 2014). Il valore della frequenza di risonanza è più elevata nei pazienti con una malattia ostruttiva.

Dopo aver presentato il contesto di riferimento e il *dataset*, si prosegue nel capitolo successivo con l'analisi esplorativa univariata e bivariata.

# Capitolo 2

## Analisi esplorativa

In questo capitolo, si procede con l'analisi esplorativa dei dati. L'analisi è stata svolta con il software R (<https://www.r-project.org/>) nella versione 4.4.1 ed è stato fissato un livello di significatività pari al 5%.

Il *dataset* si compone di 619 pazienti ma, a causa di alcuni valori mancanti, vengono esclusi 7 pazienti. Dunque, le analisi vengono svolte su un totale di 612 pazienti.

### 2.1 Analisi esplorativa univariata

Nel *dataset* sono presenti 14 variabili di cui due qualitative e le restanti quantitative continue.

Le variabili qualitative sono: la variabile di interesse **GINA** che si divide in tre categorie e la variabile sesso.

In Tabella 2.1 si osserva che la variabile di interesse **GINA** è composta da un 26% di pazienti con livello d'asma incontrollato, un 40% di pazienti con asma parzialmente controllato e un 34% con asma ben controllato.

Per quanto riguarda il sesso, il campione è omogeneo: infatti è costituito dal 56% di femmine e dal 44% di maschi.

Le variabili quantitative continue, invece, sono l'età e tutti i risultati delle prove di funzionalità respiratoria. Per queste variabili, in Tabella 2.2 sono riportati degli indicatori di sintesi: minimo, mediana con scarto interquantilico (IQR), media con deviazione standard (std. error) e massimo.

L'ipotesi di normalità, valutata attraverso il test di Shapiro-Wilk, viene rifiutata per tutte le variabili quantitative (p-value<0.05).

TABELLA 2.1: Frequenze assolute e percentuali delle variabili qualitative GINA e sesso.

Variabili	Categorie	Frequenze assolute	Frequenze percentuali (%)
<b>GINA</b>	U	157	26
	P	246	40
	W	209	34
<b>sesso</b>	F	343	56
	M	269	44

TABELLA 2.2: Minimo, mediana (IQR), media (std. error) e massimo per le variabili quantitative continue.

Variabili	minimo	mediana (IQR)	media (std. error)	massimo
età	18	51 (29)	51 (18.2)	94
FeNO	2.00	23.00 (30.00)	31.34 (24.66)	172.00
FEV <sub>1</sub> P	35.00	93.00 (25.00)	91.03 (19.48)	145.00
FVCp	48.00	100.00 (22.00)	101.80 (44.39)	1117.00
FEV <sub>1</sub> FVCp	36.00	74.05 (13.07)	73.50 (9.85)	102.00
FEV <sub>1</sub> FVCppred	47.00	91.00 (16.00)	90.34 (11.76)	129.00
FEF <sub>25-75</sub> P	10.00	68.00 (43.00)	70.35 (31.62)	185.00
R5	0.15	0.45 (0.22)	0.487 (0.197)	1.49
X5	-0.7	-0.15 (0.11)	-0.175 (0.102)	0.08
R5R20	0.00	0.11 (0.14)	0.13 (0.107)	0.64
AX	0.00	1.13 (1.67)	1.51 (1.42)	10.18
Fres	0.43	21.07 (11.36)	20.53 (7.80)	54.86

L'età dei pazienti varia da un minimo di 18 anni a un massimo di 94 anni, media e mediana coincidono a 51 anni. Come si può notare dal boxplot in Figura 2.1, il 50% dei pazienti ha un'età compresa tra i 40 e i 65 anni.

Nel seguito, vengono analizzate nel dettaglio le variabili quantitative in base alla prova di funzionalità respiratoria da cui derivano.

## Variabili relative al test FeNO

La variabile **FeNO** riporta misurazioni relative all'ossido nitrico esalato. Dalla Tabella 2.2 si osserva che l'ossido nitrico espirato varia da un minimo di 2ppb a un massimo di 172ppb, con una media di 31.34ppb e una deviazione standard di 24.66ppb. La mediana è inferiore alla media ed è pari a 23ppb con uno scarto interquantilico di 30ppb. Questo

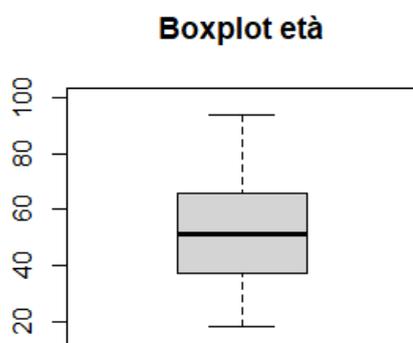


FIGURA 2.1: Boxplot della variabile età.

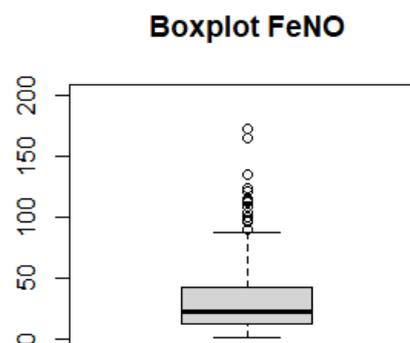


FIGURA 2.2: Boxplot della variabile FeNO.

significa che il 50% dei pazienti possiede valori di ossido nitrico normali (ovvero al di sotto di 25ppb). Dal boxplot presente in Figura 2.2 emerge che il 25% del campione possiede valori ossido nitrico elevati (cioè superiori a 50ppb).

## Variabili relative alla spirometria

Si prosegue con l'analisi delle variabili relative alla spirometria ovvero  $FEV_{1p}$ ,  $FVC_p$ ,  $FEV_{1p}FVC_p$ ,  $FEV_{1p}FVC_{ppred}$  e  $FEF_{25-75p}$ .

La variabile  $FEV_{1p}$  che riguarda il volume espiratorio massimo nel primo secondo varia da un minimo di 35% a un massimo di 145%. La media e la mediana sono molto simili: rispettivamente 91.03% (con una deviazione standard di 19.48%) e 93% (con uno scarto interquartile di 25%). Il boxplot in Figura 2.3 mostra che il 50% del campione possiede una  $FEV_1$  normale compresa tra 79% e 104%, mentre il 25% possiede valori indicativi di un problema ostruttivo delle vie aeree ovvero al di sotto della fascia normale (80%).

La variabile  $FVC_p$  è la capacità vitale forzata e varia da un minimo di 48 a un massimo di 1117. La massima quantità di aria espirata in seguito ad un'inspirazione massimale è in media pari a 101.8 con una deviazione standard di 44.39. Il 50% dei pazienti presenta una capacità vitale forzata inferiore a 100 (scarto interquartile pari a 22). Come si può notare dal boxplot in Figura 2.4, il massimo valore osservato rappresenta un valore anomalo.

La variabile  $FEV_{1p}FVC_p$  è il rapporto tra il volume espiratorio massimo nel primo secondo e la capacità vitale forzata. Questo rapporto varia da un minimo di 36 a un

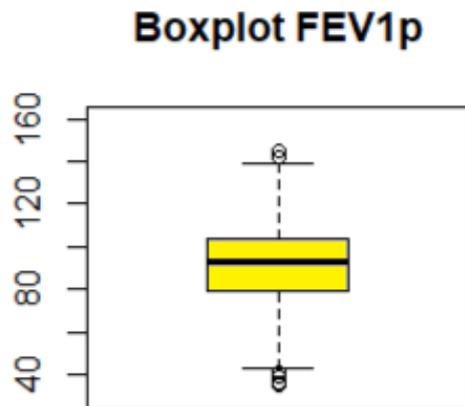


FIGURA 2.3: Boxplot della variabile  $FEV_{1p}$ .

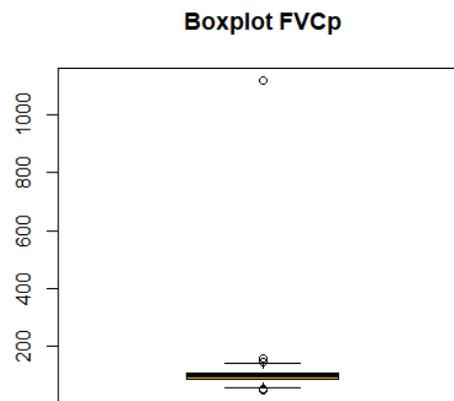


FIGURA 2.4: Boxplot della variabile  $FVC_p$ .

massimo di 102 con una media di 73.5 (deviazione standard pari a 9.85). Ricordando che un rapporto inferiore al 70% è indicativo di una malattia ostruttiva, dal boxplot in Figura 2.5 si evince che circa il 50% del campione presenta una malattia ostruttiva delle vie respiratorie.

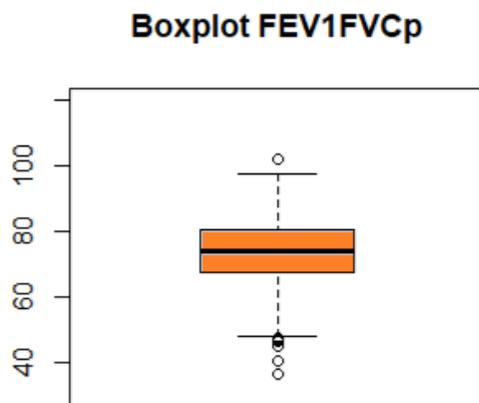


FIGURA 2.5: Boxplot della variabile  $FEV_{1p}FVC_p$ .

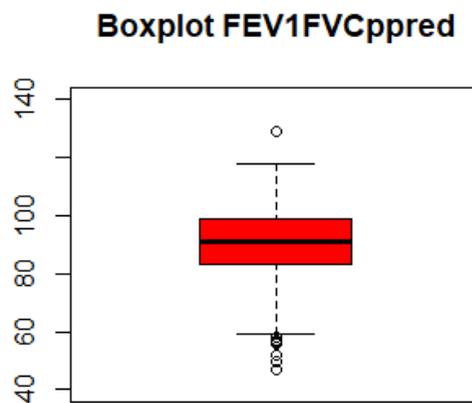


FIGURA 2.6: Boxplot della variabile  $FEV_{1p}FVC_{ppred}$ .

La variabile  $FEV_{1p}FVC_{ppred}$  indica il rapporto predetto tra il volume espiratorio massimo nel primo secondo e la massima quantità di aria espirata in seguito ad un'inspirazione massimale. Questo rapporto varia da un minimo di 47 a un massimo di 129. Il rapporto predetto medio è di 90.34 con una deviazione standard di 11.76. Diversamente dai valori osservati, il rapporto predetto prevede che meno del 25% dei pazienti possiede un valore di  $FEV_{1p}FVC_{ppred}$  indicativo di una malattia ostruttiva.

Infine, l'ultima variabile relativa alla spirometria è  $\mathbf{FEF}_{25-75p}$  ovvero il flusso espiratorio tra il 25% e il 75% della capacità vitale forzata. Questa variabile varia da un minimo di 10 a un massimo di 185. La media e la mediana sono molto vicine: rispettivamente 70.35 (con una deviazione standard di 31.62) e 68 (con uno scarto interquartile di 43).

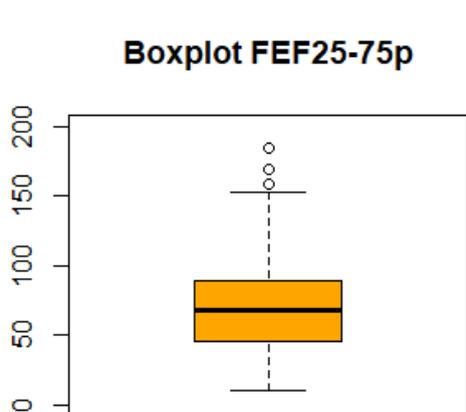


FIGURA 2.7: Boxplot della variabile  $\mathbf{FEF}_{25-75p}$ .

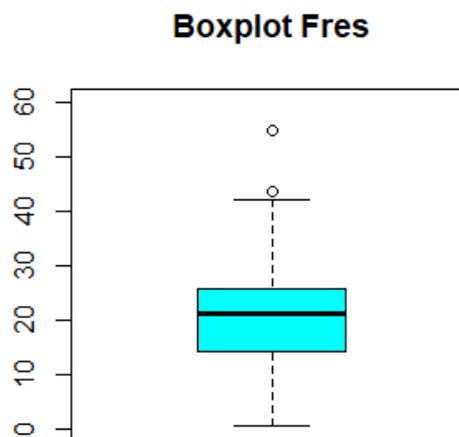


FIGURA 2.8: Boxplot della variabile  $\mathbf{Fres}$ .

## Variabili relative all'oscillometria a impulsi

L'oscillometria a impulsi comprende le variabili relative alla resistenza come  $\mathbf{R5}$  e  $\mathbf{R5R20}$ , quelle relative alla reattanza ovvero  $\mathbf{X5}$  e  $\mathbf{AX}$  e la frequenza di risonanza ( $\mathbf{Fres}$ ).

La variabile  $\mathbf{R5}$  misura la resistenza a 5 Hz. Essa varia da un minimo di  $0.15 \text{ kPa} \cdot \text{s} \cdot \text{L}^{-1}$  a un massimo di  $1.49 \text{ kPa} \cdot \text{s} \cdot \text{L}^{-1}$ . Il valore medio e quello mediano sono molto simili, rispettivamente  $0.487 \text{ kPa} \cdot \text{s} \cdot \text{L}^{-1}$  (con una deviazione standard di  $0.197 \text{ kPa} \cdot \text{s} \cdot \text{L}^{-1}$ ) e  $0.45 \text{ kPa} \cdot \text{s} \cdot \text{L}^{-1}$  (con uno scarto interquartile di  $0.22 \text{ kPa} \cdot \text{s} \cdot \text{L}^{-1}$ ).

La differenza tra la resistenza a 5 Hz e quella a 20 Hz è misurata dalla variabile  $\mathbf{R5R20}$ . Essa varia da un minimo di  $0 \text{ kPa} \cdot \text{s} \cdot \text{L}^{-1}$  a un massimo di  $0.64 \text{ kPa} \cdot \text{s} \cdot \text{L}^{-1}$  con una media e una mediana quasi coincidenti, rispettivamente  $0.13 \text{ kPa} \cdot \text{s} \cdot \text{L}^{-1}$  (con una deviazione standard di  $0.107 \text{ kPa} \cdot \text{s} \cdot \text{L}^{-1}$ ) e  $0.11 \text{ kPa} \cdot \text{s} \cdot \text{L}^{-1}$  (con uno scarto interquartile di  $0.14 \text{ kPa} \cdot \text{s} \cdot \text{L}^{-1}$ ).

La variabile  $\mathbf{X5}$  misura la reattanza a 5 Hz ovvero la capacità del polmone a contenere gas. Essa varia da un minimo di  $-0.7 \text{ kPa} \cdot \text{s} \cdot \text{L}^{-1}$  ad un massimo di  $0.08 \text{ kPa} \cdot \text{s} \cdot \text{L}^{-1}$ . Il valore medio di reattanza è  $-0.175 \text{ kPa} \cdot \text{s} \cdot \text{L}^{-1}$  (con una deviazione standard di  $0.102 \text{ kPa} \cdot \text{s} \cdot \text{L}^{-1}$ ).

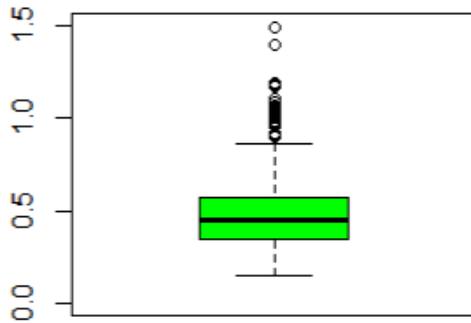
**Boxplot R5**

FIGURA 2.9: Boxplot della variabile R5.

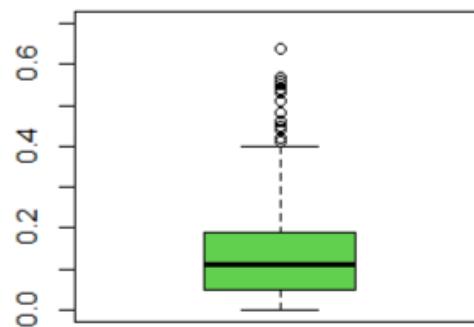
**Boxplot R5R20**

FIGURA 2.10: Boxplot della variabile R5R20.

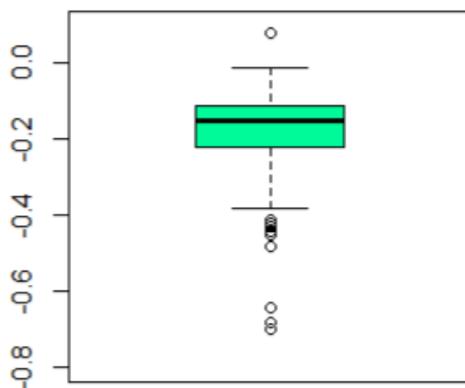
**Boxplot X5**

FIGURA 2.11: Boxplot della variabile X5.

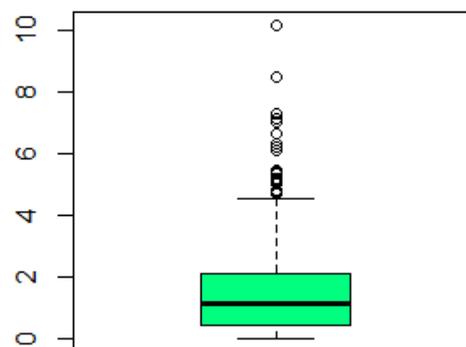
**Boxplot AX**

FIGURA 2.12: Boxplot della variabile AX.

La variabile **AX** rappresenta l'area di reattanza e varia da un minimo di  $0 \text{ kPa} \cdot \text{L}^{-1}$  a un massimo di  $10.18 \text{ kPa} \cdot \text{L}^{-1}$ . Essa possiede una media di  $1.51 \text{ kPa} \cdot \text{L}^{-1}$  con una deviazione standard di  $1.42 \text{ kPa} \cdot \text{L}^{-1}$ . Il boxplot in Figura 2.12 mostra che il 75% dei pazienti ha un'area di reattanza compresa tra  $0 \text{ kPa} \cdot \text{L}^{-1}$  e  $2 \text{ kPa} \cdot \text{L}^{-1}$ .

Infine, la variabile **Fres** rappresenta la frequenza di risonanza e corrisponde al punto in cui la reattanza è nulla. Essa varia da un minimo di  $0.43 \text{ Hz}$  a un massimo di  $54.86 \text{ Hz}$ . La frequenza media è pari a  $20.53 \text{ Hz}$  con una deviazione standard di  $7.8 \text{ Hz}$ . Dal boxplot in Figura 2.8 emerge che il 75% dei pazienti possiede una frequenza di risonanza superiore a quella considerata normale (compresa tra gli  $8 \text{ Hz}$  e i  $12 \text{ Hz}$ ).

## 2.2 Analisi esplorativa bivariata

Nelle sezioni successive si procede con l'analisi esplorativa bivariata. In primo luogo, si valutano le relazioni tra la variabile di interesse e le altre variabili. Successivamente, si analizzano le relazioni tra tutte le variabili. Si riportano solo le associazioni significative.

### 2.2.1 Variabile di interesse con variabili quantitative

In questa sezione, si valuta la relazione tra la variabile di interesse e le variabili esplicative quantitative.

Innanzitutto, si valuta l'ipotesi di normalità all'interno dei tre gruppi: livello incontrollato di asma, livello parzialmente controllato e livello ben controllato. In caso di assenza di normalità, si valuta la significatività della relazione mediante il test non parametrico di Kruskal-Wallis e, per valutare quali coppie sono significativamente diverse tra loro, si conduce un'analisi post-hoc con correzione di Holm. Invece, in caso di presenza di normalità si valuta in primo luogo l'ipotesi di uguaglianza delle varianze nei tre gruppi mediante il test di Bartlett. Successivamente si conduce una ANOVA parametrica nel caso in cui le varianze nei tre gruppi siano uguali, oppure una ANOVA parametrica eteroschedastica se le varianze sono significativamente diverse. Infine, nel caso in cui l'ANOVA fosse significativa, si esegue un'analisi post-hoc con correzione di Holm per valutare quali coppie sono significativamente diverse.

#### Variabile di interesse con età

La verifica dell'ipotesi di normalità nei tre gruppi mediante il test di Shapiro-Wilk viene rifiutata per due gruppi, pertanto per valutare se la distribuzione dell'età è significativamente diversa nei tre gruppi si conduce il test di Kruskal-Wallis. Quest'ultimo porta al rifiuto dell'ipotesi di uguaglianza della distribuzione dell'età nei tre gruppi ( $T_{KW}=19.31$ ,  $p\text{-value}<0.05$ ). Dall'analisi post-hoc emerge che tutti i confronti sono significativi: in particolare in Figura 2.13 si nota che l'età mediana è inferiore nel gruppo con livello di asma ben controllato.

#### Variabile di interesse con variabili relative al test FeNO

Per quanto riguarda la variabile relativa al test FeNO, essa si discosta dall'ipotesi di normalità in ciascun gruppo. Il test di Kruskal-Wallis porta al rifiuto dell'ipotesi di uguaglianza della distribuzione dell'ossido nitrico esalato nei tre gruppi ( $T_{KW}=62.2$ ,  $p\text{-value}<0.05$ ). Dall'analisi post-hoc emerge che la distribuzione dell'ossido nitrico esalato

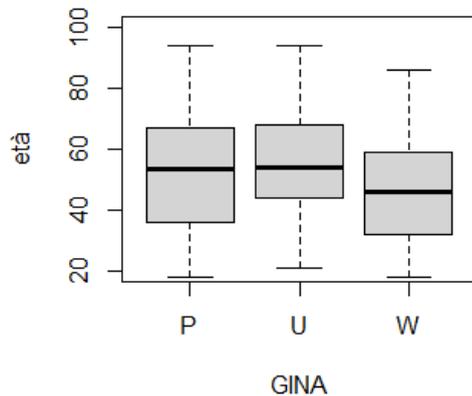


FIGURA 2.13: Boxplot della variabile relativa all'età nei tre gruppi.

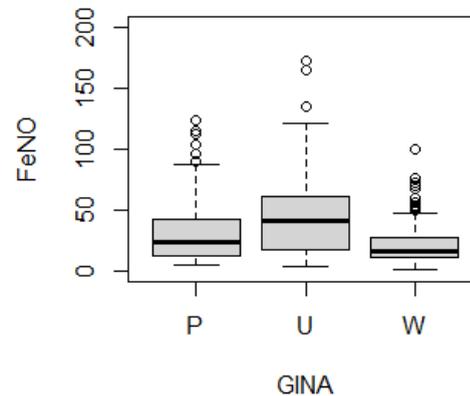


FIGURA 2.14: Boxplot della variabile relativa al test FeNO nei tre gruppi.

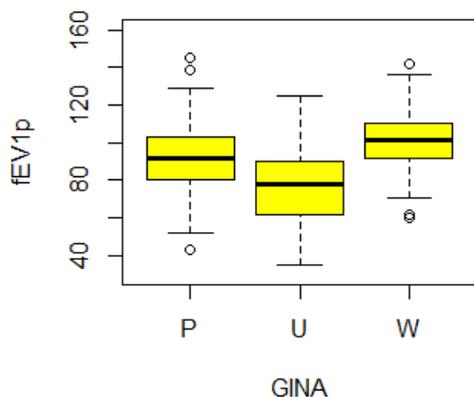
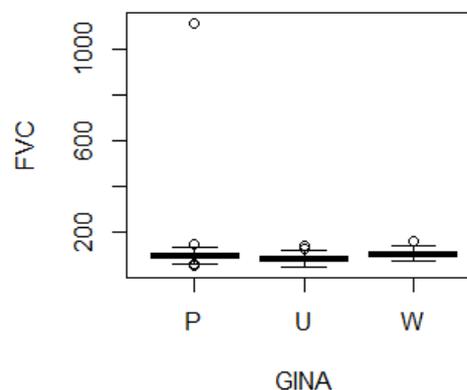
è diversa per ciascun confronto: in particolare in Figura 2.14 si osserva che nei pazienti con asma incontrollata il livello mediano di FeNO assume valori più elevati. In Tabella 2.3 si riportano i valori medi del FeNO in corrispondenza dei diversi livelli di controllo dell'asma.

### Variabile di interesse con variabili relative alla spirometria

In questa sezione, si prosegue con l'analisi esplorativa bivariata tra la variabile di interesse **GINA** e le variabili relative alla spirometria.

La variabile **FEV<sub>1p</sub>** relativa al volume espiratorio massimo nel primo secondo ha distribuzione approssimativamente normale all'interno dei tre gruppi. L'ipotesi di uguaglianza delle varianze nei tre gruppi valutata attraverso il test di Bartlett (Bartlett, 1937) viene rifiutata ( $T_B=15.17$ ,  $p\text{-value}<0.05$ ). Per valutare se il volume espiratorio massimo nel primo secondo è significativamente diverso nei tre gruppi si conduce una ANOVA parametrica eteroschedastica (Welch, 1951). Si conclude che il livello di controllo dell'asma ha un effetto significativo sulla media del volume espiratorio massimo nel primo secondo ( $F=93.41$ ,  $p\text{-value}<0.05$ ). Con l'analisi post-hoc si osserva che tutti i confronti sono significativamente diversi. In particolare il volume respiratorio massimo nel primo secondo assume valori in media inferiori nei pazienti con livello incontrollato (Figura 2.15).

Per quanto riguarda la variabile **FVC<sub>p</sub>**, che rappresenta la capacità vitale forzata,

FIGURA 2.15: Boxplot della variabile FEV<sub>1p</sub> nei tre gruppi.FIGURA 2.16: Boxplot della variabile FVC<sub>p</sub> nei tre gruppi.

essa non presenta una distribuzione approssimativamente normale. Il test di Kruskal-Wallis porta al rifiuto dell'ipotesi di uguaglianza della distribuzione della capacità vitale forzata nelle tre categorie di pazienti ( $T_{KW}=118.9$ ,  $p\text{-value}<0.05$ ). Dall'analisi post-hoc emerge che tutti i confronti sono significativamente diversi. In Figura 2.16 si può notare la presenza di un valore anomalo nei pazienti con asma parzialmente controllata.

Per la variabile **FEV<sub>1</sub>FVC<sub>p</sub>**, che calcola il rapporto tra il volume espiratorio massimo nel primo secondo e la capacità vitale forzata, si accetta l'ipotesi di normalità in ciascun gruppo. Il test di Bartlett per valutare l'ipotesi di uguaglianza delle varianze nei tre gruppi è significativo ( $T_B=20.71$ ,  $p\text{-value}<0.05$ ), pertanto per valutare l'effetto della variabile di interesse si esegue una ANOVA parametrica eteroschedastica ( $F=28.67$ ,  $p\text{-value}<0.05$ ). Si conclude che la variabile di interesse ha un effetto significativo sul rapporto tra il volume espiratorio massimo nel primo secondo e la capacità vitale forzata. Dall'analisi post-hoc tutti i confronti sono significativamente diversi. In Figura 2.17 si nota che nei pazienti con livello incontrollato di asma il rapporto tra il volume espiratorio massimo e la capacità vitale forzata assume valori in media inferiori rispetto agli altri gruppi.

Per quanto riguarda la variabile **FEV<sub>1</sub>FVC<sub>ppred</sub>**, che calcola i valori predetti del rapporto tra il volume espiratorio massimo e la capacità vitale forzata, si rifiuta l'ipotesi di normalità in due gruppi. Per valutare l'effetto della variabile di interesse si conduce il test di Kruskal-Wallis ( $T_{KW}=40.01$ ,  $p\text{-value}<0.05$ ) che porta al rifiuto dell'ipotesi di uguaglianza della distribuzione del rapporto predetto nei tre gruppi. Con l'analisi post-hoc si osserva che tutti i confronti sono significativi: in particolare la mediana del

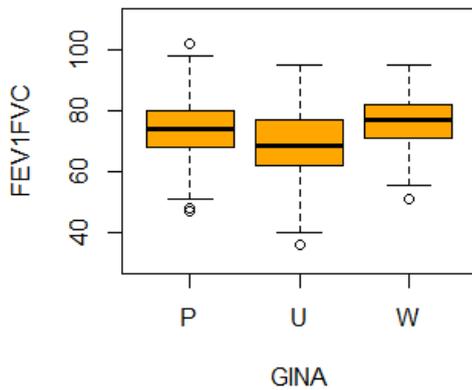


FIGURA 2.17: Boxplot della variabile  $FEV_1FVC_p$  nei tre gruppi.

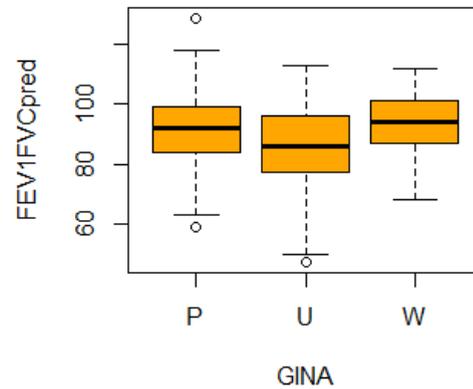


FIGURA 2.18: Boxplot della variabile  $FEV_1FVC_{ppred}$  nei tre gruppi.

rapporto predetto è inferiore nei pazienti con livello incontrollato di asma (Figura 2.18).

Anche per la variabile  $FEF_{25-75}p$  che misura il flusso espiratorio tra il 25% e il 75% della capacità vitale forzata, si rifiuta l'ipotesi di normalità nei tre gruppi. La variabile di interesse ha un effetto significativo sul flusso espiratorio: infatti il test di Kruskal-Wallis conduce al rifiuto dell'ipotesi nulla ( $T_{KW}=79.78$ ,  $p\text{-value}<0.05$ ). Dall'analisi post-hoc, tutti i confronti sono significativamente diversi: in particolare, in Figura 2.19 si osserva che la mediana del flusso espiratorio è maggiore nei pazienti con livello ben controllato, mentre nei pazienti con livello incontrollato la mediana del flusso espiratorio è minore.

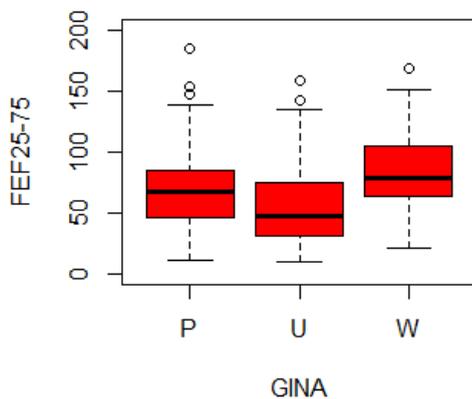


FIGURA 2.19: Boxplot della variabile  $FEF_{25-75}p$  nei tre gruppi.

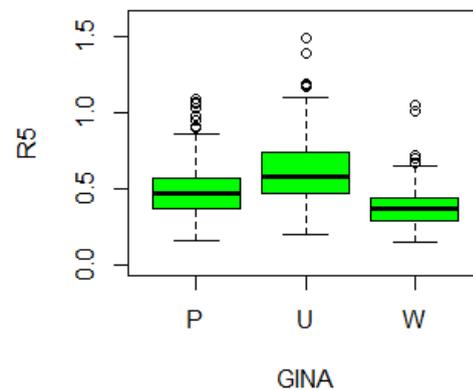


FIGURA 2.20: Boxplot della variabile  $R_5$  nei tre gruppi.

In Tabella 2.3 si riportano le mediane e gli scarti interquantilici (IQR) delle variabili relative alla spirometria in corrispondenza dei diversi livelli di controllo dell'asma.

	GINA		
	W	P	U
	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)
FeNO	17 (15)	24 (29.75)	41 (43)
FEV <sub>1p</sub>	101 (18)	92 (23)	78 (28)
FVC <sub>p</sub>	109 (20)	100 (19)	88 (20)
FEV <sub>1</sub> FVC <sub>p</sub>	77 (11)	74.1 (12)	68.5 (15)
FEV <sub>1</sub> FVC <sub>ppred</sub>	94 (14)	92 (15)	86 (19)
FEF <sub>25-75P</sub>	79 (41)	67 (38.75)	48 (44)
R5	0.37 (0.15)	0.47 (0.198)	0.58 (0.27)
X5	-0.12 (0.06)	-0.16 (0.09)	-0.22 (0.16)
R5R20	0.05 (0.07)	0.12 (0.12)	0.2 (0.12)
AX	0.43 (0.62)	1.245 (1.498)	2.4 (2.08)
Fres	14.48 (7.93)	21.27 (8.93)	25.87 (7.69)

TABELLA 2.3: Tabella riassuntiva contenente mediana e scarto interquantilico delle variabili relative alle prove di funzionalità respiratoria in corrispondenza dei diversi livelli della variabile GINA.

### Variabile di interesse con variabili relative all'oscillometria a impulsi

In questa sezione, si continua con l'analisi esplorativa bivariata tra la variabile di interesse **GINA** e le variabili relative all'oscillometria a impulsi.

La variabile **R5** riguarda la resistenza a 5 Hz. Per questa variabile, l'ipotesi di normalità valutata attraverso il test di Shapiro-Wilk viene rifiutata per ciascun gruppo. Il livello di controllo dell'asma ha un effetto significativo sulla resistenza a 5 Hz ( $T_{KW}=150.77$ ,  $p\text{-value}<0.05$ ). L'analisi post-hoc mostra che tutti i confronti sono significativi. In Figura 2.20 si nota come la resistenza mediana è maggiore nel gruppo con livello incontrollato di asma.

Per la variabile **R5R20**, che misura la differenza tra la resistenza a 5 Hz e quella a 20 Hz, si rifiuta l'ipotesi di normalità in tutti i gruppi. Il test di Kruskal-Wallis è significativo ( $T_{KW}=227.62$ ,  $p\text{-value}<0.05$ ); quindi il livello di controllo dell'asma ha un effetto significativo sulla differenza tra la resistenza a 5 Hz e quella a 20 Hz. Dall'analisi post-hoc emerge che tutti i confronti sono significativi. In Figura 2.21 è possibile osservare come la mediana della differenza di resistenza è maggiore nei pazienti con livello incontrollato d'asma e minore nei pazienti con livello ben controllato.

Per la variabile **X5**, che misura la reattanza a 5 Hz, si rifiuta l'ipotesi di normalità in tutti i gruppi. La reattanza a 5 Hz varia a seconda del livello di controllo di asma

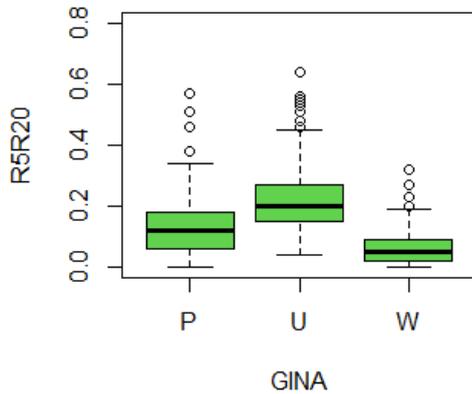


FIGURA 2.21: Boxplot della variabile R5R20 nei tre gruppi.

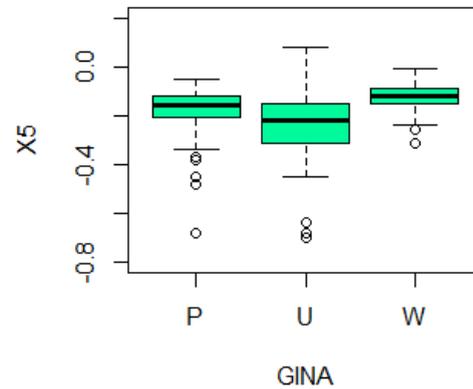


FIGURA 2.22: Boxplot della variabile X5 nei tre gruppi.

( $T_{KW}=152.1$ ,  $p\text{-value}<0.05$ ). Tutti i confronti sono significativi: la reattanza mediana è minore nei pazienti con livello incontrollato (Figura 2.22).

L'area di reattanza è identificata dalla variabile **AX**. Anche per questa variabile l'ipotesi di normalità viene rifiutata per tutti i gruppi. Il test di Kruskal-Wallis è significativo ( $T_{KW}=230.05$ ,  $p\text{-value}<0.05$ ) e, dall'analisi post-hoc, si trova che le mediane di AX nei tre gruppi sono significativamente diverse.

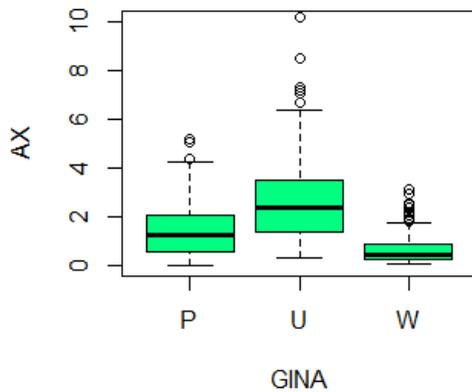


FIGURA 2.23: Boxplot della variabile AX nei tre gruppi.

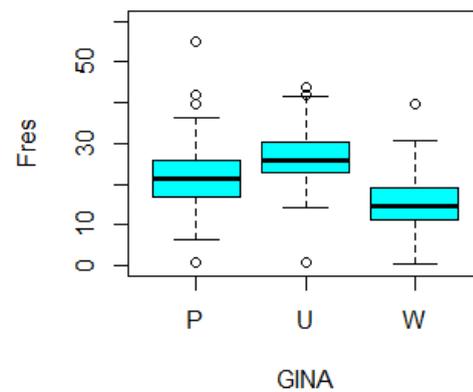


FIGURA 2.24: Boxplot della variabile Fres nei tre gruppi.

Infine, per la variabile **Fres**, che misura la frequenza di risonanza, si rifiuta l'ipotesi di normalità in ciascun gruppo. Il livello di controllo dell'asma ha un effetto significativo sulla frequenza di risonanza ( $T_{KW}=207.54$ ,  $p\text{-value}<0.05$ ). Con l'analisi post-hoc si trova

che tutti i confronti sono significativi. In Figura 2.24 si osserva che la mediana della frequenza di risonanza è maggiore nei pazienti con livello incontrollato d'asma mentre è minore nei pazienti con asma ben controllata.

In Tabella 2.3 si riportano le mediane e gli scarti interquantilici (IQR) delle variabili relative all'oscillometria a impulsi in corrispondenza dei diversi livelli di controllo.

### 2.2.2 Variabile di interesse con variabile qualitativa

In questa sezione, si valuta la relazione tra la variabile di interesse **GINA** e il sesso.

Per valutare se l'associazione tra due variabili qualitative è significativa, si può utilizzare il test del Chi Quadrato di Pearson.

In Tabella 2.4 vengono riportate le frequenze relative osservate del sesso nei vari livelli di controllo dell'asma, si osserva in particolare che tra i pazienti con livello incontrollato il 67% è di genere femminile.

	sesso	
GINA	F	M
P	0.54	0.46
U	0.67	0.33
W	0.50	0.50

TABELLA 2.4: Tabella di frequenze relative condizionate del sesso nei vari livelli di controllo dell'asma.

Il test del Chi Quadrato di Pearson è significativo ( $X^2=11.08$ ,  $p\text{-value}<0.05$ ): è presente un'associazione significativa tra il sesso e il livello di controllo dell'asma.

### 2.2.3 Variabili quantitative con variabili quantitative

In questa sezione, si valutano le relazioni tra le variabili quantitative mediante la correlazione di Spearman.

In Figura 2.25 sono presentate le correlazioni di Spearman. La maggior parte delle correlazioni è significativa, ad eccezione dell'età con FeNO e FEV<sub>1</sub>FVC<sub>ppred</sub>, FeNO con R5 e X5 ( $p\text{-value}>0.05$ ).

In Tabella 2.5 sono riportati i valori della correlazione di Spearman per le variabili relative alla spirometria. Tutte le variabili sono associate positivamente tra loro. Particolarmente significative sono le correlazioni tra FEV<sub>1</sub> e FVC ( $\rho_S=0.805$ ), FEV<sub>1</sub> e FEF<sub>25-75</sub> ( $\rho_S=0.796$ ), FEV<sub>1</sub>FVC e FEV<sub>1</sub>FVC<sub>ppred</sub> ( $\rho_S=0.91$ ), FEV<sub>1</sub>FVC e FEF<sub>25-75</sub> ( $\rho_S=0.826$ ), FEV<sub>1</sub>FVC<sub>ppred</sub> e FEF<sub>25-75</sub> ( $\rho_S=0.866$ ).

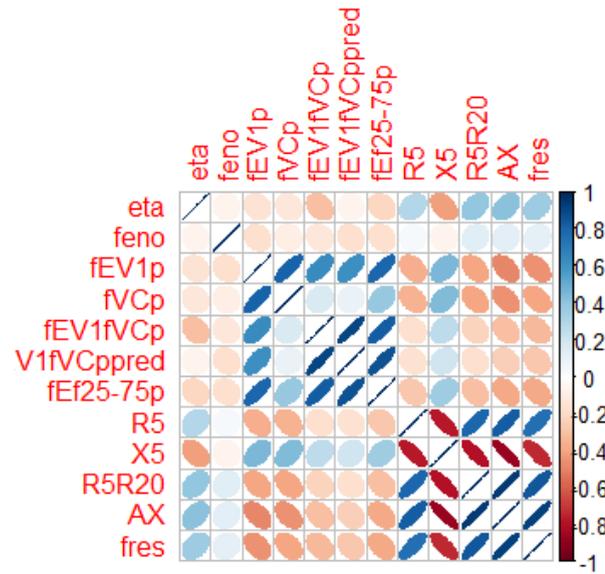


FIGURA 2.25: Correlazioni di Spearman per variabili quantitative.

	FEV <sub>1</sub>	FVC	FEF <sub>25-75</sub>	FEV <sub>1</sub> FVC	FEV <sub>1</sub> FVCppred
FEV <sub>1</sub>	1	0.805 (<0.001)	0.796 (<0.001)	0.631 (<0.001)	0.619 (<0.001)
FVC		1	0.386 (<0.001)	0.165 (<0.001)	0.094 (0.02)
FEF <sub>25-75</sub>			1	0.826 (<0.001)	0.866 (<0.001)
FEV <sub>1</sub> FVC				1	0.91 (<0.001)
FEV <sub>1</sub> FVCppred					1

TABELLA 2.5: Correlazione di Spearman delle variabili quantitative relative alla spirometria, tra parentesi è riportato il p-value.

Per quanto riguarda l'oscillometria a impulsi, le correlazioni sono tutte significative. Diversamente dalle variabili relative alla spirometria, nell'oscillometria ad impulsi la variabile relativa alla reattanza a 5 Hz (X5) è associata negativamente a tutte le altre (Tabella 2.6).

	R5	X5	R5R20	AX	Fres
R5	1	-0.771 (<0.001)	0.795 (<0.001)	0.822 (<0.001)	0.753 (<0.001)
X5		1	-0.794 (<0.001)	-0.868 (<0.001)	-0.737 (<0.001)
R5R20			1	0.941 (<0.001)	0.848 (<0.001)
AX				1	0.923 (<0.001)
Fres					1

TABELLA 2.6: Correlazione di Spearman delle variabili quantitative relative all'oscillometria a impulsi, tra parentesi è riportato il p-value.

### 2.2.4 Variabili quantitative con variabile qualitativa

In questa sezione, si analizza la relazione tra la variabile qualitativa relativa al sesso e le variabili quantitative.

In primo luogo, si verifica l'ipotesi di normalità all'interno del gruppo dei maschi e delle femmine. L'ipotesi di normalità viene rifiutata per tutte le variabili. Per valutare l'effetto del sesso sulle variabili continue, si esegue pertanto il test di Mann-Whitney. Si riportano solamente le relazioni significative.

	sesso		$T_{MW}^{oss}$	p-value
	M	F		
	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)		
<b>R5</b>	0.38 (0.19)	0.50 (0.25)	67318	<0.001
<b>X5</b>	-0.12 (0.09)	-0.17 (0.11)	30116	<0.001
<b>R5R20</b>	0.09 (0.11)	0.13 (0.15)	57827	<0.001
<b>AX</b>	0.81 (1.27)	1.34 (1.91)	59226	<0.001
<b>Fres</b>	19.07 (11.41)	22.21 (10.77)	55926	<0.001

TABELLA 2.7: Tabella riassuntiva contenente mediana e scarto interquantilico delle variabili relative all'oscillometria a impulsi in base al sesso, valori osservati della statistica test di Mann-Whitney e p-value.

In Tabella 2.7 si vede che il sesso ha un effetto significativo su tutte le variabili relative all'oscillometria ad impulsi. In particolare, la resistenza a 5 Hz varia a seconda del sesso: la mediana è maggiore per le femmine rispetto ai maschi. Viceversa, la reattanza a 5 Hz assume valori della mediana inferiori per le femmine rispetto ai maschi.

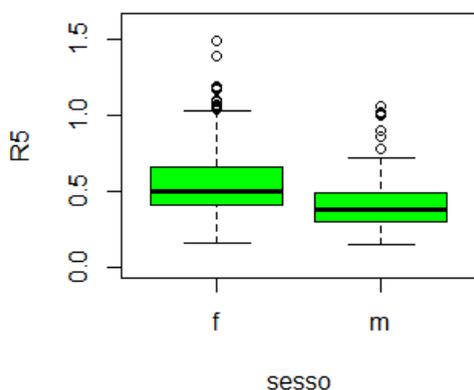


FIGURA 2.26: Boxplot della variabile R5 in base al sesso.

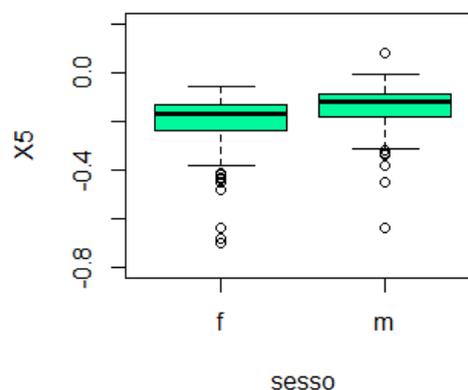


FIGURA 2.27: Boxplot della variabile X5 in base al sesso.

Per quanto riguarda la differenza tra la resistenza a 5 Hz e quella a 20 Hz si hanno valori delle mediane più elevati per le femmine. La stessa considerazione vale anche per l'area di reattanza e per la frequenza di risonanza: entrambe assumono valori della mediana maggiori nel sesso femminile.

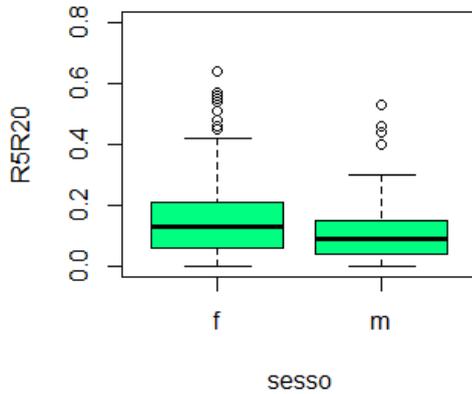


FIGURA 2.28: Boxplot della variabile R5R20 in base al sesso.

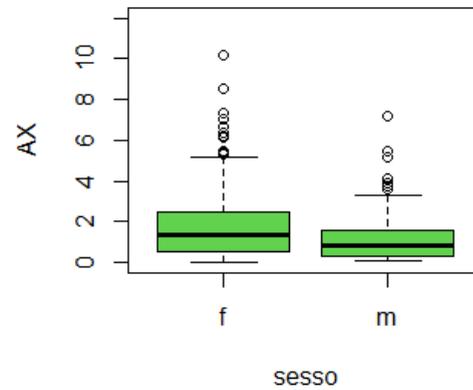


FIGURA 2.29: Boxplot della variabile Ax in base al sesso.

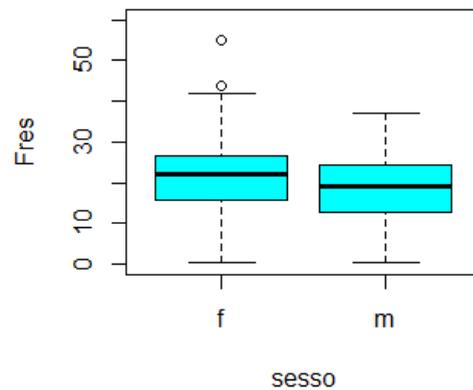


FIGURA 2.30: Boxplot della variabile Fres in base al sesso.

## 2.3 Considerazioni finali

L'analisi esplorativa presentata in questo capitolo ha offerto una panoramica generale delle singole variabili e delle relazioni tra queste. In particolare, si è osservato che tutte le variabili esplicative hanno un effetto significativo sulla variabile risposta e le correlazioni

più forti sono quelle tra le variabili che provengono dalla medesima prova di funzionalità respiratoria.

Nel prossimo capitolo si procederà con la valutazione del ruolo delle variabili esplicative nel classificare i pazienti nei diversi livelli di controllo dell'asma.



# Capitolo 3

## Analisi ROC

In questo capitolo si illustra inizialmente la curva ROC (Krzanowski e Hand, 2009). In particolare, si fornisce la definizione generale di curva ROC e si presentano due indici riassuntivi di accuratezza: l'area sotto la curva (AUC) e l'indice di Youden.

Successivamente si estende la definizione di curva ROC alla situazione in cui i soggetti sono classificati in tre gruppi. Si ampliano anche gli indici riassuntivi: si passa da area sotto la curva a volume sotto la superficie (VUS) e si generalizza l'indice di Youden.

Infine, si applica quanto descritto al caso clinico.

### 3.1 Definizione di curva ROC

La curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) è uno strumento per valutare l'accuratezza di un test diagnostico (Krzanowski e Hand, 2009). Essa può essere definita sia per test diagnostici con esito su scala continua che per esiti dicotomici ovvero quando il risultato del test è positivo o negativo.

Nel caso di un test con esito dicotomico si assume che la variabile relativa all'esito del test  $Y$  assuma valore 1 nel caso in cui il test sia positivo alla presenza di malattia e 0 nel caso in cui il test sia negativo alla presenza di malattia. Si assume inoltre che la variabile  $D$  relativa al vero stato di malattia assuma valore 1 nel caso in cui il soggetto sia malato e 0 altrimenti (Pepe, 1997).

Si consideri la Tabella 3.1, dove  $a$  rappresenta il numero di individui malati correttamente classificati dal test,  $b$  è il numero di individui malati classificati erroneamente (falsi negativi),  $c$  è il numero di falsi positivi e  $d$  rappresenta il numero di individui sani correttamente classificati.

	Y		
D	Positivo	Negativo	Totale
Malato	$a$	$b$	$a + b$
Sano	$c$	$d$	$c + d$
Totale	$a + c$	$b + d$	$a + b + c + d$

TABELLA 3.1: Struttura generale di una tabella di classificazione nel caso di un test con esito dicotomico.

L'accuratezza di un test diagnostico è definita come la capacità di distinguere gli individui tra malati e sani. Questa abilità si può calcolare mediante il tasso di veri positivi (TPR, *True Positive Rate*) e il tasso di veri negativi (TNR, *True Negative Rate*) (Pepe, 2003). Il tasso di veri positivi è definito anche come la sensibilità del test e si riferisce alla proporzione di individui malati correttamente classificati dal test  $Se = \Pr[Y = 1 \mid D = 1] = \frac{a}{a+b}$ . Il tasso di veri negativi (o specificità del test) è la proporzione di individui sani che sono risultati negativi al test diagnostico  $Sp = \Pr[Y = 0 \mid D = 0] = \frac{d}{c+d}$  (Inácio *et al.*, 2021).

In uno scenario ideale, il test diagnostico è in grado di distinguere correttamente tutti gli individui. Nella realtà sono possibili due tipologie di errore di classificazione: un individuo sano classificato come malato dal test o viceversa un individuo malato identificato come sano dal test. Il primo errore di misclassificazione è calcolato come il tasso di falsi positivi (FPR, *False Positive Rate*) ed è definito come la probabilità che una persona sana sia individuata come malata ( $FPR = \Pr[Y = 1 \mid D = 0] = \frac{c}{c+d}$ ). La seconda tipologia di errore invece è calcolata attraverso il tasso di falsi negativi (FNR, *False Negative Rate*) ovvero la probabilità che un individuo malato sia identificato come sano ( $FNR = \Pr[Y = 0 \mid D = 1] = \frac{b}{a+b}$ ).

In una situazione ideale in cui il test discrimina perfettamente, queste ultime quantità sono pari a zero, mentre il tasso di veri positivi e il tasso di veri negativi sono pari a uno.

Un test diagnostico può anche avere un esito su scala continua. In questo contesto, solitamente si individua un valore soglia (cut-off)  $c_1$  tale per cui il risultato del test è considerato positivo se  $Y \geq c_1$ , mentre il test è negativo se  $Y < c_1$ . Così facendo, si riconduce il test ad una forma dicotomica dove il tasso di veri positivi e il tasso di veri negativi varia a seconda del valore soglia scelto. Si ottiene  $Se(c_1) = \Pr[Y \geq c_1 \mid D = 1]$  e  $Sp(c_1) = \Pr[Y \geq c_1 \mid D = 0]$  (Pepe, 1998).

Si arriva così alla curva ROC: un grafico che presenta in ordinata il tasso di veri positivi e in ascissa il tasso di falsi positivi o, analogamente, la sensibilità contro il complemento a 1 della specificità (Pepe, 1997). Quanto più la curva ROC si avvicina al

punto di coordinate (0,1) tanto più il test è accurato. Inoltre, nel caso di un test con esito su scala continua, il punto della curva più vicino all'angolo superiore sinistro rappresenta il valore di cut-off che massimizza sia la sensibilità del test che la specificità (Zagani, 2024). In Figura 3.1 è riportato un esempio di curve ROC: le due curve rappresentano due diversi test che possiedono la medesima area sotto la curva ma diversa sensibilità e specificità. In particolare, se si osserva il range di alta sensibilità il test *B* è più sensibile del test *A*, mentre se si considera il range di alta specificità il test *A* è più specifico del test *B*.

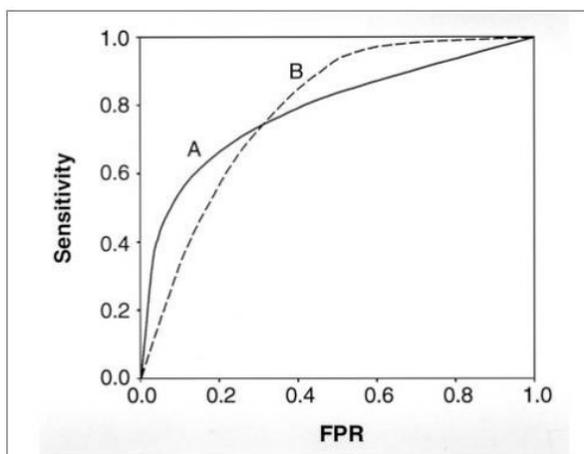


FIGURA 3.1: Due diverse curve ROC con stessa accuratezza.

### 3.1.1 Area sotto la curva

L'indice riassuntivo più comune della curva ROC è l'area sotto la curva (AUC, *Area Under the Curve*).

Sia  $D^+$  il gruppo dei malati e  $D^-$  il gruppo dei sani. Sia inoltre  $Y_+$  il risultato del test diagnostico nel gruppo dei malati e  $Y_-$  l'esito del test nel gruppo dei sani. L'indice AUC può essere interpretato come  $\Pr[Y_- < Y_+]$ .

Siano  $F_+$  e  $F_-$  le funzioni di ripartizione delle variabili  $Y_+$  e  $Y_-$ , allora l'area sotto la curva ROC si può definire come

$$AUC = \int_0^1 ROC(x) dx, \quad (3.1)$$

dove  $ROC(x) = 1 - F_+(F_-^{-1}(1 - x))$  con  $x \in [0, 1]$  (Inácio *et al.*, 2021).

Come si può notare in Figura 3.2, se l'area sotto la curva assume valore 1 allora il test ha una capacità discriminatoria perfetta, mentre se assume un valore pari a 0.5 si

tratta di un test non informativo. In quest'ultimo caso, la curva ROC coincide con la diagonale (Inácio *et al.*, 2021).

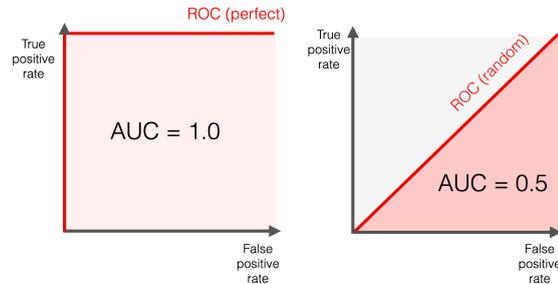


FIGURA 3.2: Area sotto la curva ROC: a sinistra nel caso di perfetta discriminazione, a destra nel caso di un test non informativo.

### 3.1.2 Indice di Youden

Un'altra quantità riassuntiva dell'accuratezza di un test diagnostico è l'indice di Youden ( $J$ ) che prende in considerazione la proporzione di individui malati correttamente classificati ovvero la sensibilità del test e la proporzione di sani correttamente classificati cioè la specificità del test (Youden, 1950). Si consideri nuovamente la Tabella 3.1 dove  $a$  rappresenta il numero di individui malati correttamente classificati,  $b$  è il numero di individui malati classificati erroneamente (falsi negativi),  $c$  è il numero di falsi positivi e  $d$  rappresenta il numero di individui sani correttamente classificati.

L'indice di Youden è dato dalla somma tra le due proporzioni di individui correttamente classificati a cui viene tolta una unità:

$$J = \frac{a}{a+b} + \frac{d}{c+d} - 1 = \frac{ad - bc}{(a+b)(c+d)}. \quad (3.2)$$

Questo indice assume valori nell'intervallo  $[0,1]$ : vale 0 quando la proporzione di positivi nei sani e nei malati è la medesima ovvero quando il test non è in grado di distinguere tra sani e malati; mentre vale 1 quando non sono presenti né falsi positivi né falsi negativi (Youden, 1950).

Nel caso di un test continuo, l'indice di Youden si può calcolare come

$$J = \max_{c_1} Se(c_1) + Sp(c_1) - 1, \quad (3.3)$$

ovvero come la distanza massima tra la diagonale (ovvero la retta che rappresenta incapacità discriminatoria) e la curva ROC. Considerando quest'ultima espressione, si

ottiene che il cut-off  $c_1$  è quel valore tale da massimizzare l'indice di Youden. In Figura 3.3 si può osservare una rappresentazione grafica di quanto descritto.

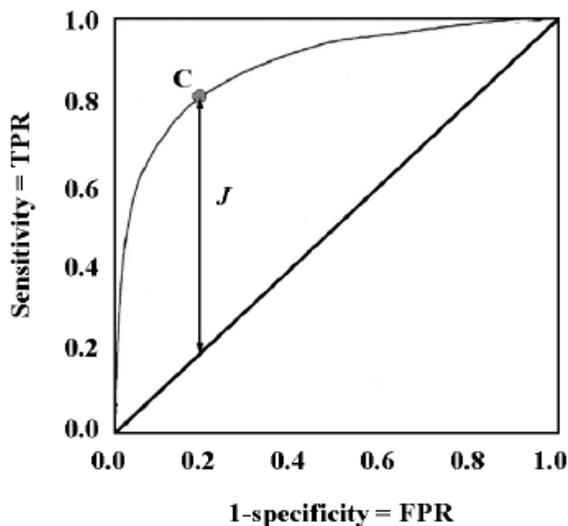


FIGURA 3.3: Indice di Youden ( $J$ ) della curva ROC, il punto  $c$  rappresenta il valore soglia.

## 3.2 Estensione della curva ROC

Finora l'attenzione è stata posta ai problemi di categorizzazione binaria dei pazienti in sani e malati. Tuttavia, in determinate situazioni, è necessario classificare i pazienti in tre livelli ordinati. In questa sezione si estende la classificazione dei pazienti in tre gruppi diagnostici ordinati (Inácio *et al.*, 2021).

### 3.2.1 La superficie ROC

Si supponga di disporre di tre gruppi diagnostici ordinati in base alla severità della malattia. Sia  $D^+$  il gruppo dei malati,  $D^0$  il gruppo intermedio e  $D^-$  il gruppo dei sani. Sia  $Y$  la variabile casuale continua relativa al risultato del test diagnostico, si assume che a valori elevati del test corrisponda una maggiore severità della malattia. Siano  $f_i$  e  $F_i$ ,  $i=+, 0, -$  rispettivamente la funzione di densità e di ripartizione della variabile  $Y$  nei tre gruppi, sia inoltre  $G_i = 1 - F_i$ ,  $i=+, 0, -$  (Luo e Xiong, 2012).

Per classificare i pazienti all'interno dei tre gruppi è necessario disporre di due valori soglia:  $c_1$  e  $c_2$  tali che  $c_1 < c_2$ . I soggetti il cui risultato del test assume valori inferiori a  $c_1$  si classificano come sani ( $D^-$ ), mentre i valori superiori a  $c_2$  identificano i pazienti

malati ( $D^+$ ); di conseguenza, se  $Y$  è contenuto tra  $c_1$  e  $c_2$  si assegna il gruppo  $D^0$  (Xiong *et al.*, 2006).

Questi due valori soglia creano tre classi di corretta classificazione (TCF, *True Class Fractions*) e sei classi di errata classificazione (FCF, *False Class Fractions*). Le tre classi di corretta classificazione sono:

- la proporzione di individui sani classificati come tali ovvero

$$\Pr[Y < c_1 | D^-] = F_-(c_1);$$

- la proporzione di soggetti appartenenti al gruppo intermedio correttamente classificati cioè

$$\Pr[c_1 < Y < c_2 | D^0] = F_0(c_2) - F_0(c_1);$$

- la proporzione di pazienti malati classificati correttamente ossia

$$\Pr[Y > c_2 | D^+] = G_+(c_2) = 1 - F_+(c_2).$$

Mentre le sei classi di errata classificazione sono:

- la proporzione di individui sani classificati come intermedi ossia

$$\Pr[c_1 < Y < c_2 | D^-];$$

- la proporzione di soggetti sani classificati come malati cioè

$$\Pr[Y > c_2 | D^-];$$

- la proporzione di pazienti intermedi classificati come sani ovvero

$$\Pr[Y < c_1 | D^0]$$

- la proporzione di individui intermedi classificati come malati cioè

$$\Pr[Y > c_2 | D^0];$$

- la proporzione di soggetti malati classificati come sani ossia

$$\Pr[Y < c_1 | D^+];$$

- la proporzione di pazienti malati classificati nella categoria intermedia ovvero

$$\Pr[c_1 < Y < c_2 \mid D^+].$$

Al variare di  $c_1$  e  $c_2$  cambiano le classi di corretta classificazione e quelle di errata classificazione (Nakas, 2014).

Indicando con  $x$  la probabilità che un individuo del gruppo dei sani abbia un risultato del test inferiore a  $c_1$ , ovvero la probabilità di corretta classificazione dei pazienti sani ( $x = \Pr[Y < c_1 \mid D^-] = F_-(c_1)$ ) e con  $y$  la probabilità che un soggetto malato abbia un risultato del test superiore a  $c_2$ , ossia la probabilità di corretta classificazione dei soggetti malati ( $y = \Pr[Y > c_2 \mid D^+] = G_+(c_2)$ ), si ottiene che il primo valore soglia è dato da  $c_1 = F_-^{-1}(x)$  mentre il secondo è dato da  $c_2 = G_+^{-1}(y)$ , dove  $F_-^{-1}$  e  $G_+^{-1}$  sono le funzioni inverse di  $F_-$  e  $G_+$ . Di conseguenza, la probabilità che un individuo del gruppo  $D^0$  abbia un risultato del test contenuto tra i due punti di cut-off si può riscrivere come  $z = \Pr[c_1 < Y < c_2 \mid D^0] = F_0(c_2) - F_0(c_1) = F_0(G_+^{-1}(y)) - F_0(F_-^{-1}(x))$ . Quest'ultima probabilità è una funzione di  $x$  e  $y$  e definisce una superficie in tre dimensioni: la superficie ROC (Xiong *et al.*, 2006).

In Figura 3.4 è presente un esempio di superficie ROC, dove  $TCF_1$ ,  $TCF_2$  e  $TCF_3$  rappresentano le tre classi di corretta classificazione, rispettivamente  $x$ ,  $y$  e  $z$ . Il piano triangolare che collega i punti  $(1,0,0)$ ,  $(0,1,0)$  e  $(0,0,1)$  rappresenta la situazione peggiore in cui la classificazione degli individui è dovuta totalmente al caso. Il cubo presente in Figura 3.5 rappresenta invece la situazione di perfetta discriminazione.

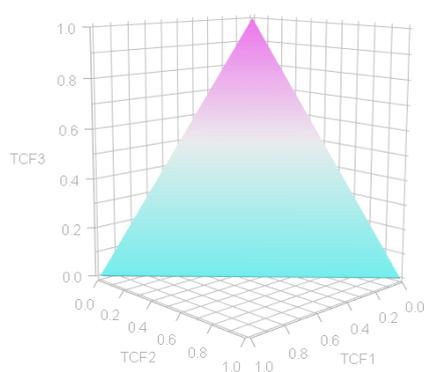


FIGURA 3.4: Superficie ROC nella situazione peggiore.

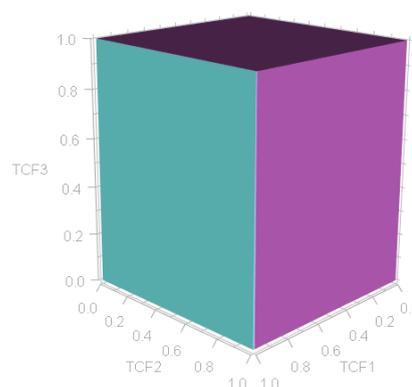


FIGURA 3.5: Superficie ROC nel caso di perfetta discriminazione.

### 3.2.2 Volume sotto la superficie

Analogamente al caso bidimensionale in cui l'area sotto la curva ROC è un opportuno indice riassuntivo, nel caso tridimensionale si può utilizzare come misura riassuntiva di accuratezza il volume sotto la superficie (VUS, *Volume Under the Surface*). Esso è definito come

$$VUS = \iint_D F_0(G_+^{-1}(y)) - F_0(F_-^{-1}(x)) dy dx, \quad (3.4)$$

dove  $D = \{(x, y) : 0 \leq x \leq 1, 0 \leq y < G_+(F_-^{-1}(x))\}$ .

Siano  $Y_-$ ,  $Y_0$  e  $Y_+$  i risultati del test diagnostico nei tre gruppi rispettivamente  $D^-$ ,  $D^0$  e  $D^+$ , allora il volume sotto la superficie può anche essere interpretato come  $VUS = \Pr[Y_- \leq Y_0 \leq Y_+]$ . Uno stimatore non parametrico e non distorto di questa quantità è dato da

$$\widehat{VUS} = \frac{1}{n_- n_0 n_+} \sum_{i=1}^{n_-} \sum_{j=1}^{n_0} \sum_{k=1}^{n_+} I(Y_{-i}, Y_{0j}, Y_{+k}), \quad (3.5)$$

dove  $n_-$ ,  $n_0$  e  $n_+$  sono le numerosità dei tre gruppi, rispettivamente  $D^-$ ,  $D^0$  e  $D^+$ , la funzione  $I$  invece assume diversi valori a seconda delle distribuzioni di  $Y_-$ ,  $Y_0$  e  $Y_+$ . Se  $Y_- < Y_0 < Y_+$ , allora  $I$  vale 1; se  $Y_- < Y_0 = Y_+$  oppure se  $Y_- = Y_0 < Y_+$ , allora  $I$  vale  $\frac{1}{2}$ ; se  $Y_- = Y_0 = Y_+$  allora  $I$  vale  $\frac{1}{6}$  (Nakas, 2014).

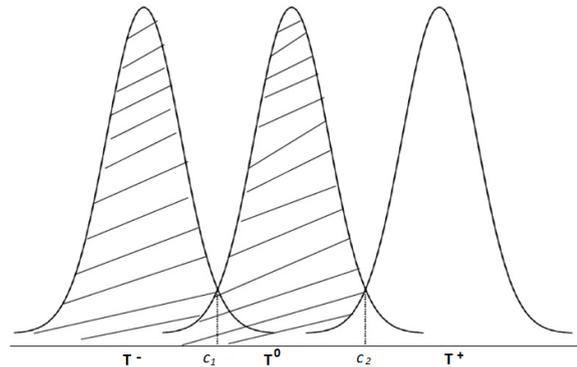


FIGURA 3.6: Rappresentazione grafica delle distribuzioni del risultato del test diagnostico (T) nei tre gruppi ( $D^-$  sani,  $D^0$  gruppo intermedio,  $D^+$  malati).

Nel caso in cui le distribuzioni di  $Y_-$ ,  $Y_0$  e  $Y_+$  sono uguali, il test non possiede una buona capacità discriminativa e il VUS assume un valore pari a  $\frac{1}{6}$ . Invece, nel caso di perfetta discriminazione, la superficie ROC corrisponde ad un piano con equazione  $z = 1$  definita nel dominio  $D = \{(x, y) : 0 < x < 1, 0 < y < 1\}$ , il volume di questa superficie è dunque pari a 1 (Xiong *et al.*, 2006).

È possibile verificare l'ipotesi che il VUS sia pari a  $\frac{1}{6}$  mediante la statistica test

$$Z = \frac{\widehat{VUS} - 1/6}{\sqrt{\text{var}(\widehat{VUS})}}, \quad (3.6)$$

dove  $\widehat{VUS}$  è lo stimatore non parametrico descritto nell'equazione (3.5), mentre la varianza  $\text{var}(\widehat{VUS})$  si può calcolare via bootstrap. La statistica test  $Z$  ha approssimativamente distribuzione Normale standard sotto l'ipotesi nulla (Nakas, 2014).

Nel caso in cui  $Y_-$  abbia una distribuzione Normale con media  $\mu_-$  e deviazione standard  $\sigma_-$ ,  $Y_0$  abbia una distribuzione Normale con media  $\mu_0$  e deviazione standard  $\sigma_0$  e  $Y_+$  abbia una distribuzione Normale con media  $\mu_+$  e deviazione standard  $\sigma_+$ , con  $\mu_- < \mu_0 < \mu_+$ , è possibile riscrivere l'espressione del VUS come

$$VUS = \int_{-\infty}^{+\infty} \Phi(as - b)\Phi(-cs + d)\phi(s) ds, \quad (3.7)$$

dove  $\Phi$  e  $\phi$  sono rispettivamente le funzioni di ripartizione e di densità della Normale standard e

$$\begin{aligned} a &= \frac{\sigma_0}{\sigma_-}, \\ b &= \frac{\mu_- - \mu_0}{\sigma_-}, \\ c &= \frac{\sigma_0}{\sigma_+}, \\ d &= \frac{\mu_+ - \mu_0}{\sigma_+} \end{aligned}$$

### 3.2.3 Indice generalizzato di Youden

Anche nel caso tridimensionale, così come nel caso bidimensionale, in alternativa al volume sotto la superficie ROC si può utilizzare l'indice generalizzato di Youden per valutare l'accuratezza del test diagnostico. L'indice varia a seconda dei valori soglia  $c_1$  e  $c_2$  ed è definito come la somma delle probabilità di corretta classificazione nei tre gruppi a cui viene tolta un'unità, ossia

$$\begin{aligned}
J(c_1, c_2) &= \frac{1}{2}(x + y + z - 1) = \\
&= \frac{1}{2}[F_-(c_1) + G_+(c_2) + F_0(c_2) - F_0(c_1) - 1] = \\
&= \frac{1}{2}[F_-(c_1) + 1 - F_+(c_2) + F_0(c_2) - F_0(c_1) - 1] = \\
&= \frac{1}{2}[F_-(c_1) - F_+(c_2) + F_0(c_2) - F_0(c_1)]. \tag{3.8}
\end{aligned}$$

L'indice di Youden assume valori nell'intervallo  $[0,1]$ , dove 0 rappresenta la scarsa capacità discriminatoria del test, mentre il valore 1 coincide con una perfetta discriminazione (Luo e Xiong, 2013).

### 3.2.4 Calcolo dei cut-off ottimali

Per classificare i pazienti all'interno dei tre gruppi ( $D^-$ ,  $D^0$  e  $D^+$ ) sono stati introdotti i valori soglia  $c_1$  e  $c_2$  tali che  $c_1 < c_2$ . Per calcolare questi due valori esistono vari metodi.

Il primo modo consiste nel calcolare  $c_1$  e  $c_2$  in modo tale da ottenere la minima distanza euclidea tra il punto di perfetta discriminazione (1,1,1) e la superficie ROC. Questo metodo non si avvale di alcuna assunzione parametrica pertanto è sempre utilizzabile.

Il secondo modo calcola i cut-off a partire dall'indice di Youden in modo tale da ottenere  $c_1$  e  $c_2$  tali da massimizzare l'espressione (3.8). Anche questo metodo non si basa su alcuna assunzione parametrica pertanto è sempre utilizzabile (Luo e Xiong, 2012).

Nel caso in cui fosse possibile fare delle assunzioni parametriche, i cut-off si possono ottenere come  $c_1 = F_-^{-1}(x)$  e  $c_2 = G_+^{-1}(y)$ , dove  $F_-^{-1}$  e  $G_+^{-1}$  sono le funzioni inverse di  $F_-$  e  $G_+$  descritte in precedenza (Xiong *et al.*, 2006).

## 3.3 Applicazione al caso clinico

In questa sezione si applica quanto esposto in precedenza al caso clinico con lo scopo di valutare quali variabili sono più accurate nella classificazione dei pazienti. In questa situazione, si assume che il gruppo dei sani ( $D^-$ ) sia il gruppo con asma ben controllato, il gruppo intermedio ( $D^0$ ) sia quello con asma parzialmente controllato e, infine il gruppo dei malati ( $D^+$ ) sia quello con livello incontrollato.

Precedentemente, l'ipotesi di normalità nei tre gruppi è stata rifiutata per tutte le variabili ad eccezione delle variabili FEV<sub>1p</sub> e FEV<sub>1FVCp</sub>. Pertanto, per queste due

variabili, è possibile calcolare il volume sotto la superficie sotto assunzione di normalità. Per tutte le altre variabili, invece si calcola il VUS in modo non parametrico.

Dato che per calcolare correttamente il volume sotto la superficie è richiesto che il test assuma valori bassi per il gruppo dei sani e valori elevati per il gruppo dei malati, è necessario considerare alcune variabili con il segno opposto in modo da garantire questa assunzione. Dunque, si prendono tutte le variabili relative alla spirometria e la variabile X5 con il segno opposto, in modo tale che a valori elevati corrisponda il gruppo dei malati.

In Tabella 3.2 si osserva che tutte le variabili possiedono una capacità discriminatoria moderata in quanto il VUS non assume né valori prossimi a 1 né valori prossimi a  $\frac{1}{6}$ . Anche gli intervalli di confidenza sono tutti al di sopra del valore  $\frac{1}{6}$ . I valori di cut-off riportati in questa tabella sono calcolati in modo da minimizzare la distanza euclidea tra il punto (1,1,1) e la superficie ROC.

	VUS	$c_1$	$c_2$	IC <sub>0.95</sub> (VUS)
<b>AX</b>	0.518	0.55	2.16	(0.469;0.567)
<b>R5R20</b>	0.515	0.07	0.20	(0.467;0.562)
<b>Fres</b>	0.490	16.72	24.95	(0.444;0.536)
<b>FEV<sub>1</sub></b>	0.432	-97	-76	(0.386;0.478)
<b>X5</b>	0.431	0.12	0.22	(0.384;0.478)
<b>R5</b>	0.427	0.41	0.61	(0.380;0.474)
<b>FVC</b>	0.402	-107	-89	(0.384;0.420)
<b>FEF<sub>25-75</sub></b>	0.351	-80	-43	(0.308;0.393)
<b>FeNO</b>	0.327	19	41	(0.280;0.366)
<b>FEV<sub>1</sub>FVC</b>	0.308	-78.4	-68.5	(0.267;0.350)
<b>FEV<sub>1</sub>FVCppred</b>	0.299	-96	-82	(0.258;0.340)

TABELLA 3.2: Tabella contenente il volume sotto la superficie (VUS), i due valori di cut-off ottimali ( $c_1$  e  $c_2$ ) e l'intervallo di confidenza del volume.

Considerando il VUS, si nota che le variabili che classificano meglio sono quelle relative all'oscillometria ad impulsi: in particolare l'area di reattanza (AX), la differenza tra la resistenza a 5 Hz e quella a 20 Hz (R5R20) e la frequenza di risonanza (Fres). Queste tre variabili possiedono una moderata capacità discriminatoria con un VUS pari a circa 0.5.

In Tabella 3.3 si nota che l'indice generalizzato di Youden assume valori non molto elevati. Nessun intervallo di confidenza contiene lo zero pertanto si può concludere che tutte le variabili sono in grado di distinguere i pazienti nei tre gruppi. In particolare, anche secondo l'indice di Youden le variabili in grado di classificare più correttamente

sono la frequenza di risonanza (Fres), l'area di reattanza (AX) e la differenza tra la resistenza a 5 Hz e quella a 20 Hz. Anche in questa tabella sono riportati i valori soglia ( $c_1$  e  $c_2$ ) che, per alcune variabili, sono diversi da quelli riportati precedentemente in Tabella 3.2 in quanto sono calcolati in modo da massimizzare l'espressione dell'indice di Youden.

	<b>J</b>	$c_1$	$c_2$	$IC_{0.95}(J)$
<b>Fres</b>	0.378	19.03	23.08	(0.330;0.430)
<b>AX</b>	0.365	0.55	2.16	(0.329;0.404)
<b>R5R20</b>	0.363	0.07	0.20	(0.319;0.398)
<b>R5</b>	0.317	0.41	0.61	(0.291;0.347)
<b>FEV<sub>1</sub></b>	0.293	-93.79	-81.15	(0.251;0.334)
<b>FVC</b>	0.289	-107	-89	(0.259;0.351)
<b>X5</b>	0.283	0.17	0.25	(0.251;0.315)
<b>FeNO</b>	0.232	19	41	(0.207;0.281)
<b>FEF<sub>25-75</sub></b>	0.214	-80	-43	(0.184;0.282)
<b>FEV<sub>1</sub>FVC</b>	0.176	-72.43	-67.97	(0.136;0.217)
<b>FEV<sub>1</sub>FVC<sub>ppred</sub></b>	0.169	-87.17	-83.11	(0.141;0.224)

TABELLA 3.3: Tabella contenente l'indice generalizzato di Youden, i due valori di cut-off ottimali ( $c_1$  e  $c_2$ ) e l'intervallo di confidenza dell'indice di Youden.

Di seguito si riportano i grafici delle superfici ROC delle variabili che presentano i valori più elevati di VUS e indice di Youden: **AX**, **R5R20** e **Fres**. Nell'asse delle ascisse ( $TCF_1$ ) è riportata la proporzione di individui con livello ben controllato correttamente classificati, nell'asse delle ordinate è rappresentata la proporzione di soggetti con livello incontrollato correttamente classificati ( $TCF_2$ ), nell'asse  $z$  è riportata la proporzione di pazienti con livello parzialmente controllato classificati correttamente ( $TCF_3$ ). Per calcolare  $z = \Pr[c_1 < Y < c_2 \mid D^0] = F_0(c_2) - F_0(c_1) = F_0(G_+^{-1}(y)) - F_0(F_-^{-1}(x))$  sono state utilizzate le funzioni di ripartizione empirica. In Tabella 3.4 sono riportate le tre classi di corretta classificazione ( $TCF_1$ ,  $TCF_2$  e  $TCF_3$ ) delle variabili Fres, AX e R5R20 e i due valori di cut-off ottimali in corrispondenza dei quali vengono calcolate le tre classi.

In Figura 3.7 è presente la superficie ROC relativa alla variabile AX. La superficie si discosta dalla situazione peggiore e si può concludere che la variabile possiede una moderata capacità discriminatoria (VUS=0.518, J=0.365). In particolare si osserva una buona distinzione tra i pazienti con livello ben controllato e quelli con livello incontrollato: infatti la superficie si avvicina molto al punto di coordinate (1,1,0). La separazione

	$TCF_1$	$TCF_2$	$TCF_3$	$c_1$	$c_2$
<b>Fres</b>	0.746	0.276	0.732	19.03	23.08
<b>AX</b>	0.627	0.549	0.554	0.55	2.16
<b>R5R20</b>	0.718	0.536	0.471	0.07	0.20

TABELLA 3.4: Tabella contenente le classi di corretta classificazione e i valori soglia ottimali delle variabili Fres, AX e R5R20.

tra i soggetti con livello parzialmente controllato e le altre due classi è invece meno precisa.

Per la variabile Fres vale la medesima considerazione: la superficie si avvicina molto al punto di coordinate (1,1,0) indicando una buona discriminazione tra sani e malati, mentre la distinzione tra gli individui con livello parzialmente controllato e le altre due classi è meno buona (Figura 3.9).

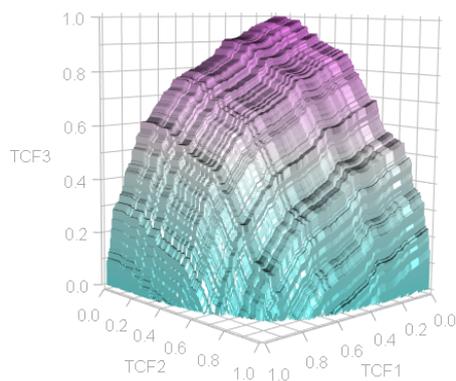


FIGURA 3.7: Superficie ROC della variabile AX.

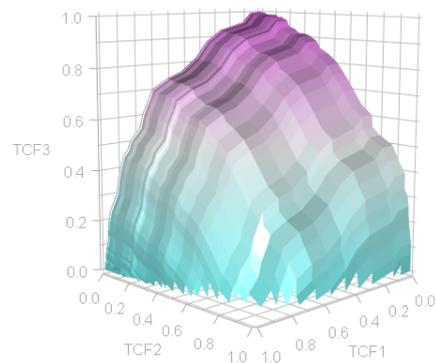


FIGURA 3.8: Superficie ROC della variabile R5R20.

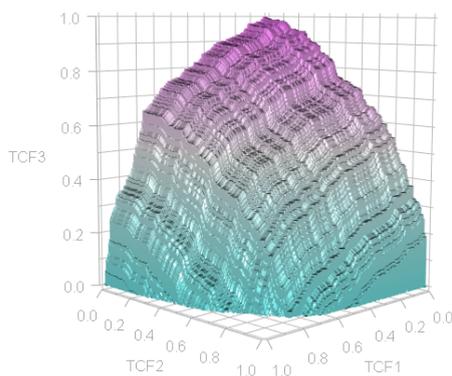


FIGURA 3.9: Superficie ROC della variabile Fres.

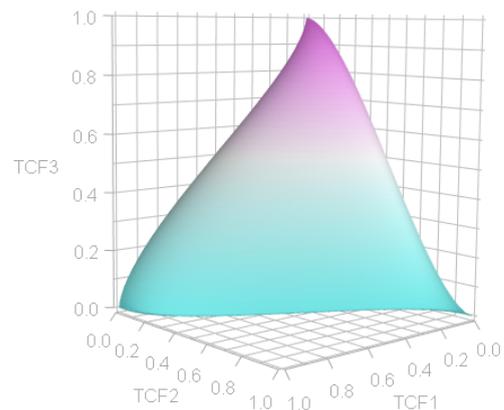


FIGURA 3.10: Superficie ROC della variabile FEV<sub>1p</sub>.

Infine, in Figura 3.8 è rappresentata la superficie ROC della variabile R5R20. Anche questa variabile possiede una moderata capacità discriminativa ( $VUS=0.515$ ,  $J=0.363$ ). Rispetto alle altre due superfici, la superficie della variabile R5R20 è più liscia. Anche per questa variabile, si osserva che la separazione tra pazienti con livello ben controllato e pazienti con livello incontrollato è più precisa rispetto alla distinzione tra queste due classi e il livello parzialmente controllato.

Dalla Tabella 3.2 si osserva che anche la variabile  $FEV_{1p}$  possiede un VUS abbastanza elevato ( $VUS=0.432$ ). Per questa variabile vale l'assunzione di normalità all'interno dei tre gruppi, pertanto il volume sotto la superficie viene calcolato seguendo l'espressione (3.7). In Tabella 3.5 vengono riportate le classi di corretta classificazione e i valori soglia ottimali in corrispondenza dei quali vengono calcolate le tre classi. In particolare, la variabile riesce ad individuare bene i pazienti con livello ben controllato ( $TCF_1=0.702$ ), mentre non è soddisfacente la classificazione dei soggetti con livello incontrollato ( $TCF_2=0.286$ ). In Figura 3.10 è rappresentata la superficie ROC della variabile  $FEV_{1p}$ . Rispetto agli altri grafici, questa superficie è liscia in quanto non viene utilizzata la funzione di ripartizione empirica bensì la funzione di ripartizione della distribuzione Normale. Il grafico non è molto soddisfacente in quanto si avvicina molto alla superficie relativa all'incapacità discriminativa.

	$TCF_1$	$TCF_2$	$TCF_3$	$c_1$	$c_2$
<b><math>FEV_{1p}</math></b>	0.702	0.286	0.598	-93.79	-81.15

TABELLA 3.5: Tabella contenente le classi di corretta classificazione e i valori soglia ottimali della variabile  $FEV_{1p}$ .

### 3.4 Considerazioni finali

Dalle analisi svolte in questo capitolo è emerso che tutte le variabili relative alle prove di funzionalità respiratoria sono significative nella classificazione dei pazienti nei tre gruppi. In particolare, si è osservato che le variabili relative all'oscillometria ad impulsi sono più precise. Tra queste si sono individuate tre variabili moderatamente accurate che possiedono i valori più elevati di VUS e dell'indice generalizzato di Youden, si tratta della variabile relativa all'area di reattanza ( $AX$ ), la variabile che misura la differenza tra la resistenza a 5 Hz e quella a 20 Hz (R5R20) e la variabile relativa alla frequenza di risonanza ( $Fres$ ). Queste variabili distinguono bene i pazienti con livello ben controllato, mentre sono meno precise nella classificazione dei soggetti con livello parzialmente

controllato e livello incontrollato. I risultati ottenuti sono dunque accettabili ma non eccessivamente soddisfacenti.



# Risultati e conclusioni

Obiettivo principale di questa tesi è valutare la capacità di alcune variabili nella classificazione dei pazienti all'interno di tre gruppi al fine di esaminare quale prova di funzionalità respiratoria è più precisa nella distinzione dei soggetti.

Innanzitutto, si sono presentate le malattie che colpiscono le piccole vie aeree ovvero l'asma e la broncopneumopatia cronica ostruttiva. Dopodiché, si sono illustrate alcune prove di funzionalità respiratoria utili per identificare e distinguere le malattie polmonari ostruttive. In particolare, l'attenzione si è focalizzata sulla spirometria, sull'oscillometria ad impulsi e sul test FeNO.

Successivamente, è stata condotta l'analisi esplorativa al fine di studiare le relazioni tra variabili e in particolare con la variabile di interesse. Da questa analisi, tutte le relazioni tra la variabile di interesse e le variabili relative alle prove di funzionalità respiratoria sono risultate significative.

Per approfondire queste relazioni si è esteso il concetto di curva ROC. In particolare, è stata illustrata la superficie ROC e delle misure riassuntive di accuratezza: il volume sotto la superficie (VUS) e l'indice generalizzato di Youden. Da questa analisi, tutte le variabili sono risultate moderatamente accurate nella classificazione dei pazienti, in particolare sono emerse le variabili relative all'oscillometria ad impulsi: soprattutto la frequenza di risonanza ( $F_{res}$ ), l'area di reattanza ( $AX$ ) e la differenza tra la resistenza a 5 Hz e quella a 20 Hz ( $R5R20$ ). Tutte e tre le variabili classificano correttamente i pazienti con livello d'asma ben controllato e con livello parzialmente controllato. Mentre, per quanto riguarda il livello incontrollato, l'area di reattanza e la variabile  $R5R20$  sono piuttosto accurate, mentre la frequenza di risonanza non è molto buona nella distinzione di questi pazienti.



# Elenco delle figure

1.1	Struttura delle vie aeree. . . . .	4
2.1	Boxplot della variabile età. . . . .	13
2.2	Boxplot della variabile FeNO. . . . .	13
2.3	Boxplot della variabile FEV <sub>1p</sub> . . . . .	14
2.4	Boxplot della variabile FVCp. . . . .	14
2.5	Boxplot della variabile FEV <sub>1p</sub> FVCp. . . . .	14
2.6	Boxplot della variabile FEV <sub>1p</sub> FVCppred. . . . .	14
2.7	Boxplot della variabile FEF <sub>25-75p</sub> . . . . .	15
2.8	Boxplot della variabile Fres. . . . .	15
2.9	Boxplot della variabile R5. . . . .	16
2.10	Boxplot della variabile R5R20. . . . .	16
2.11	Boxplot della variabile X5. . . . .	16
2.12	Boxplot della variabile AX. . . . .	16
2.13	Boxplot della variabile relativa all'età nei tre gruppi. . . . .	18
2.14	Boxplot della variabile relativa al test FeNO nei tre gruppi. . . . .	18
2.15	Boxplot della variabile FEV <sub>1p</sub> nei tre gruppi. . . . .	19
2.16	Boxplot della variabile FVCp nei tre gruppi. . . . .	19
2.17	Boxplot della variabile FEV <sub>1</sub> FVCp nei tre gruppi. . . . .	20
2.18	Boxplot della variabile FEV <sub>1</sub> FVCppred nei tre gruppi. . . . .	20
2.19	Boxplot della variabile FEF <sub>25-75p</sub> nei tre gruppi. . . . .	20
2.20	Boxplot della variabile R5 nei tre gruppi. . . . .	20
2.21	Boxplot della variabile R5R20 nei tre gruppi. . . . .	22
2.22	Boxplot della variabile X5 nei tre gruppi. . . . .	22
2.23	Boxplot della variabile AX nei tre gruppi. . . . .	22
2.24	Boxplot della variabile Fres nei tre gruppi. . . . .	22
2.25	Correlazioni di Spearman per variabili quantitative. . . . .	24
2.26	Boxplot della variabile R5 in base al sesso. . . . .	25
2.27	Boxplot della variabile X5 in base al sesso. . . . .	25
2.28	Boxplot della variabile R5R20 in base al sesso. . . . .	26
2.29	Boxplot della variabile Ax in base al sesso. . . . .	26
2.30	Boxplot della variabile Fres in base al sesso. . . . .	26
3.1	Due diverse curve ROC con stessa accuratezza. . . . .	31
3.2	Area sotto la curva ROC: a sinistra nel caso di perfetta discriminazione, a destra nel caso di un test non informativo. . . . .	32

---

3.3	Indice di Youden (J) della curva ROC, il punto $c$ rappresenta il valore soglia. . . . .	33
3.4	Superficie ROC nella situazione peggiore. . . . .	35
3.5	Superficie ROC nel caso di perfetta discriminazione. . . . .	35
3.6	Rappresentazione grafica delle distribuzioni del risultato del test diagnostico (T) nei tre gruppi ( $D^-$ sani, $D^0$ gruppo intermedio, $D^+$ malati). . .	36
3.7	Superficie ROC della variabile AX. . . . .	41
3.8	Superficie ROC della variabile R5R20. . . . .	41
3.9	Superficie ROC della variabile Fres. . . . .	41
3.10	Superficie ROC della variabile FEV <sub>1p</sub> . . . . .	41

# Elenco delle tabelle

2.1	Frequenze assolute e percentuali delle variabili qualitative GINA e sesso.	12
2.2	Minimo, mediana (IQR), media (std. error) e massimo per le variabili quantitative continue. . . . .	12
2.3	Tabella riassuntiva contenente mediana e scarto interquantilico delle variabili relative alle prove di funzionalità respiratoria in corrispondenza dei diversi livelli della variabile GINA. . . . .	21
2.4	Tabella di frequenze relative condizionate del sesso nei vari livelli di controllo dell'asma. . . . .	23
2.5	Correlazione di Spearman delle variabili quantitative relative alla spirometria, tra parentesi è riportato il p-value. . . . .	24
2.6	Correlazione di Spearman delle variabili quantitative relative all'oscillometria a impulsi, tra parentesi è riportato il p-value. . . . .	24
2.7	Tabella riassuntiva contenente mediana e scarto interquantilico delle variabili relative all'oscillometria a impulsi in base al sesso, valori osservati della statistica test di Mann-Whitney e p-value. . . . .	25
3.1	Struttura generale di una tabella di classificazione nel caso di un test con esito dicotomico. . . . .	30
3.2	Tabella contenente il volume sotto la superficie (VUS), i due valori di cut-off ottimali ( $c_1$ e $c_2$ ) e l'intervallo di confidenza del volume. . . . .	39
3.3	Tabella contenente l'indice generalizzato di Youden, i due valori di cut-off ottimali ( $c_1$ e $c_2$ ) e l'intervallo di confidenza dell'indice di Youden. . . . .	40
3.4	Tabella contenente le classi di corretta classificazione e i valori soglia ottimali delle variabili Fres, AX e R5R20. . . . .	41
3.5	Tabella contenente le classi di corretta classificazione e i valori soglia ottimali della variabile FEV <sub>1p</sub> . . . . .	42



# Appendice

## Comandi R per il calcolo del VUS

Per approfondire la comprensione del capitolo 3 si riportano i comandi R necessari per il calcolo del volume sotto la superficie ROC, i valori soglia ottimali e gli intervalli di confidenza. Di seguito si riportano i comandi per il calcolo non parametrico (ovvero in assenza dell'ipotesi di normalità).

- Innanzitutto si dividono le variabili relative alle prove di funzionalità respiratoria nei tre gruppi: livello ben controllato ( $W$ ), livello parzialmente controllato ( $P$ ) e livello incontrollato ( $U$ ).
- Dopodichè si carica la libreria "DiagTest3Grp". Per scaricare il pacchetto si può consultare il link: <https://github.com/cran/DiagTest3Grp.git>.
- A questo punto si applica la funzione VUS che restituisce il volume sotto la superficie e il relativo intervallo di confidenza al 95%: `VUS(W, P, U, method="NonPar")`. Questa funzione è pesante dal punto di vista computazionale e può richiedere del tempo. Alternativamente, si può utilizzare la funzione `NonParametric.VUS(U, P, W)` che restituisce il volume sotto la superficie ma non riporta l'intervallo di confidenza.
- I cut-off ottimali si possono ottenere sia con la funzione `VUS(W, P, U, method="NonPar")` che con la funzione `VUS.CutPoint(W, P, U)`.

In presenza di normalità, per calcolare il volume sotto la superficie e il relativo intervallo di confidenza si consiglia l'utilizzo della funzione `Normal.VUS(W, P, U)`. In alternativa è possibile utilizzare la funzione `VUS(W, P, U, method="Normal")` specificando l'opzione `method = "Normal"`.

Si ricorda che per poter applicare correttamente la funzione è richiesto che a valori elevati del test di funzionalità respiratoria corrisponda il gruppo con asma incontrollata.

Pertanto, nel caso in cui questa condizione non fosse garantita, si prendono le variabili con il segno opposto: `VUS(-W, -P, -U, method="NonPar")`.

## Comandi R per il calcolo dell'indice generalizzato di Youden

Si riportano ora i comandi per ottenere l'indice generalizzato di Youden, i valori soglia ottimali e gli intervalli di confidenza in assenza dell'ipotesi di normalità.

- Come prima cosa si dividono le variabili relative alle prove di funzionalità respiratoria nei tre gruppi: livello ben controllato ( $W$ ), livello parzialmente controllato ( $P$ ) e livello incontrollato ( $U$ ).
- Successivamente si carica la libreria "DiagTest3Grp". Per scaricare il pacchetto si può consultare il link: <https://github.com/cran/DiagTest3Grp.git>.
- A questo punto si applica la funzione `Youden3Grp(W, P, U, method="EMP")`. L'opzione `method = "EMP"` garantisce il calcolo dell'indice mediante la funzione di ripartizione empirica. Tra le opzioni della funzione è possibile specificare i valori iniziali per ottenere i cut-off ottimali (`t.minus.start = c1`, `t.plus.start = c2`). La funzione restituisce il valore dell'indice, l'intervallo di confidenza al 95%, i cut-off ottimali e le tre classi di corretta specificazione ( $TCF_1$ ,  $TCF_2$ ,  $TCF_3$ ).

In presenza di normalità è sufficiente modificare l'opzione `method` della funzione `Youden3Grp` in "Normal": `Youden3Grp(W, P, U, method = "Normal")`.

Si ricorda che per poter applicare correttamente la funzione è richiesto che a valori elevati del test di funzionalità respiratoria corrisponda il gruppo con asma incontrollata. Pertanto, nel caso in cui questa condizione non fosse garantita, si prendono le variabili con il segno opposto: `Youden3Grp(-W, -P, -U, method="EMP")`.

## Comandi R per realizzare il grafico della superficie ROC

Nel seguito si riportano i comandi necessari per realizzare il grafico della superficie ROC sia in assenza che in presenza di normalità.

- In primo luogo si dividono le variabili relative alle prove di funzionalità respiratoria nei tre gruppi: livello ben controllato ( $W$ ), livello parzialmente controllato ( $P$ ) e livello incontrollato ( $U$ ).
- Dopodichè si carica la libreria "trinROC" (<https://cran.r-project.org/web/packages/trinROC/index.html>).
- In assenza di normalità, è possibile ottenere la superficie ROC mediante la funzione di ripartizione empirica. Per visualizzare il grafico si utilizza la funzione `rocsurf.emp(W, P, U, plot = TRUE)`. In presenza di normalità, la superficie ROC si può ottenere mediante la funzione di ripartizione della distribuzione Normale. Per visualizzare il grafico si può utilizzare la funzione `rocsurf.trin(W, P, U, plot = TRUE)`.



# Bibliografia

- ARIANO, R. (2024). Studio medico Dr. Renato Ariano, specialista in allergologia e pneumologia. <https://allergiesanremo.it/visite-e-test-apparato-respiratorio/>.
- BARTLETT, M. S. (1937). Properties of sufficiency and statistical tests. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A-Mathematical and Physical Sciences* **160**, 268–282.
- INÁCIO, V., RODRÍGUEZ-ÁLVAREZ, M. X. & GAYOSO-DIZ, P. (2021). Statistical evaluation of medical tests. *Annual Review of Statistics and Its Application* **8**, 41–67.
- KOSHAK, E. A. (2007). Classification of asthma according to revised 2006 GINA: Evolution from severity to control. *Annals of thoracic medicine* **2**, 45–46.
- KRZANOWSKI, W. J. & HAND, D. J. (2009). *ROC curves for continuous data*. Chapman and Hall/CRC.
- LUO, J. & XIONG, C. (2012). Diagtest3grp: an r package for analyzing diagnostic tests with three ordinal groups. *Journal of Statistical Software* **51**, 1.
- LUO, J. & XIONG, C. (2013). Youden index and associated cut-points for three ordinal diagnostic groups. *Communications in Statistics-Simulation and Computation* **42**, 1213–1234.
- MCNULTY, W. & USMANI, O. S. (2014). Techniques of assessing small airways dysfunction. *European clinical respiratory journal* **1**, 25898.
- MISKOFF, J. A., DEWAN, A. & CHAUDHRI, M. (2019). Fractional exhaled nitric oxide testing: diagnostic utility in asthma, chronic obstructive pulmonary disease, or asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Cureus* **11**.
- NAKAS, C. T. (2014). Developments in ROC surface analysis and assessment of diagnostic markers in three-class classification problems. *REVSTAT-Statistical Journal* **12**, 43–65.

- ORTEGA, V. E. & IZQUIERDO, M. (2022). Manuale MSD: Asma. <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/malattie-polmonari/asma-e-disturbi-correlati/asma>.
- PAOLETTI, G. (2023). Asma: che cos'è il test FeNO e a cosa serve. <https://www.humanitas.it/news/asma-che-cose-il-test-feno-e-a-cosa-serve/>.
- PELLEGRINO, R. (2015). CMPT: Centro per la diagnosi e cura delle malattie respiratorie. <https://www.pneumotorino.it/uso-clinico-delloscillazione-forzata-nelle-malattie-respiratorie/>.
- PEPE, M. S. (1997). A regression modelling framework for Receiver Operating Characteristic curves in medical diagnostic testing. *Biometrika* **84**, 595–608.
- PEPE, M. S. (1998). Three approaches to regression analysis of Receiver Operating Characteristic curves for continuous test results. *Biometrics* , 124–135.
- PEPE, M. S. (2003). *The statistical evaluation of medical tests for classification and prediction*. Oxford university press.
- WELCH, B. L. (1951). On the comparison of several mean values: An alternative approach. *Biometrika* **38**, 330–336.
- WISE, R. A. (2022). Manuale MSD: Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva. <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/malattie-polmonari/broncopneumopatia-cronica-ostruttiva-e-disturbi-correlati/broncopneumopatia-cronica-ostruttiva>.
- WOOD, K. L. (2022). Manuale MSD: Panoramica sulle prove di funzionalità respiratoria. <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/malattie-polmonari/prove-di-funzionalita-respiratoria/flusso-d-aria,-volumi-polmonari-e-curva-flusso-volume>.
- XIONG, C., VAN BELLE, G., MILLER, J. P. & MORRIS, J. C. (2006). Measuring and estimating diagnostic accuracy when there are three ordinal diagnostic groups. *Statistics in medicine* **25**, 1251–1273.
- YOU DEN, W. J. (1950). Index for rating diagnostic tests. *Cancer* **3**, 32–35.
- ZAGANI, S. (2024). MED4CARE, curva ROC: applicazione ai test diagnostici. <https://lc.cx/miJ0LY>.

