

Il teorema di Bayes nella diagnostica di laboratorio*

Marco Besozzi

Dipartimento di Medicina di Laboratorio, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano

ABSTRACT

Bayes' theorem in laboratory diagnostics. The work of the clinical laboratory consists in applying to a biological sample a measurement procedure to obtain data needed to produce a laboratory information useful to patients' care. In the probability theory, the Bayes' theorem relates conditional and marginal probabilities of two random events to compute posterior probabilities given the observations. If a patient is observed to suffer from a certain symptom, Bayes' theorem can be used to compute the probability that a proposed diagnosis is correct, given that observation. Single observations can furthermore be combined in sequence to obtain the probability of the clinical diagnosis. In this paper, an example concerning a nearly-perfect laboratory test for the detection of serum anti-HIV antibodies (test sensitivity 100%, test specificity 99.7%, with a disease prevalence of 0.3%) is proposed, from which two main conclusions can be drawn: 1) Bayes' theorem is a useful tool giving a quantitative measurement of the information added to the clinical diagnosis by a laboratory test; 2) Bayes' theorem is a useful tool giving a measurement of the cost/effectiveness ratio of screening and diagnostic strategies. For the clinical laboratory, understanding the bayesian basis of laboratory diagnostics and of the medical reasoning will be the challenge for the next future.

"Le véritable voyage de découverte ne consiste pas à chercher de nouveaux paysages, mais à avoir de nouveaux yeux." (Marcel Proust)

Un modo particolarmente interessante di vedere anche il laboratorio di analisi cliniche "con nuovi occhi" è quello di vederlo come "officina", ossia come un processo produttivo. Nel caso dell'industria automobilistica è chiaro a chiunque che il valore aggiunto generato è contenuto fisicamente nel prodotto finale dell'industria/officina, un prodotto tangibile: l'autovettura. Nel caso del laboratorio/officina, il valore aggiunto è invece costituito da un prodotto intangibile: l'informazione. Attraverso le misure si arriva ai dati, e da questi si genera l'informazione (Figura 1).

Ma se tutto ruota attorno all'informazione fornita, non possono non sorgere alcune domande (1,2):

- che valore dobbiamo/possiamo assegnare all'informazione prodotta con i dati di laboratorio?
- possiamo misurare il contributo che l'informazione di laboratorio fornisce alla conoscenza medica?
- esistono delle regole in grado di garantire scelte razionali nelle condizioni di incertezza tipiche della diagnosi medica?

Nell'ambito della matematica, la teoria della probabilità, e in particolare il teorema di Bayes, fornisce concetti cruciali e strumenti chiave per rispondere a queste domande. Il teorema di Bayes svolge un ruolo centrale nel pensiero razionale: fornisce la regola che consente di aggiornare le informazioni sulla base dell'esperienza. Abbiamo una informazione *a priori*: il teorema consente

di combinarla con l'informazione data dall'esperienza e quindi di ottenere in uscita una informazione *a posteriori* che è quella *a priori* incrementata dell'informazione che l'esperienza è in grado di fornire (Figura 2).

Lo schema di aggiornamento del grado di fiducia mediante il meccanismo bayesiano (pregiudizio + indizi → conclusioni) nel processo di conoscenza è quello del detective, i cui paradigmi vanno dal sagace Sherlock Holmes con il suo inefabile collega dottor Watson, di Sir Arthur Conan Doyle (1859-1930), all'ispettore Maigret di Georges Simenon (1903-1989), all'investigatore belga Hercule Poirot e alla simpatica vecchietta, nonché intrigante indagatrice, Miss Marple, di Agatha Christie (1890-1976).

Ma lo schema di aggiornamento del grado di fiducia mediante il meccanismo bayesiano è anche quello utilizzato nella diagnostica di laboratorio, e più in generale nella diagnostica medica, ed è simile a quello utilizzato nella ricerca scientifica.

Come noto la teoria della probabilità introduce l'incertezza nella deduzione: anche da premesse certe (le facce di un dado), si arriva a conclusioni solo probabili (il risultato di un singolo lancio). Ma, sempre nell'ambito della teoria della probabilità, il teorema di Bayes fornisce un motore inferenziale in grado di ribaltare il percorso (purementemente deduttivo) dalla causa all'effetto, dall'universale al particolare; il problema inverso, il passare dall'effetto alla causa, dal particolare all'universale (induzione), viene risolto utilizzando l'informazione fornita dall'esperienza, anche se a patto di rinunciare (ancora una volta) alla certezza delle conclusioni e quindi della conoscenza.

*Per ulteriori approfondimenti sui temi qui trattati, vedere www.bayes.it

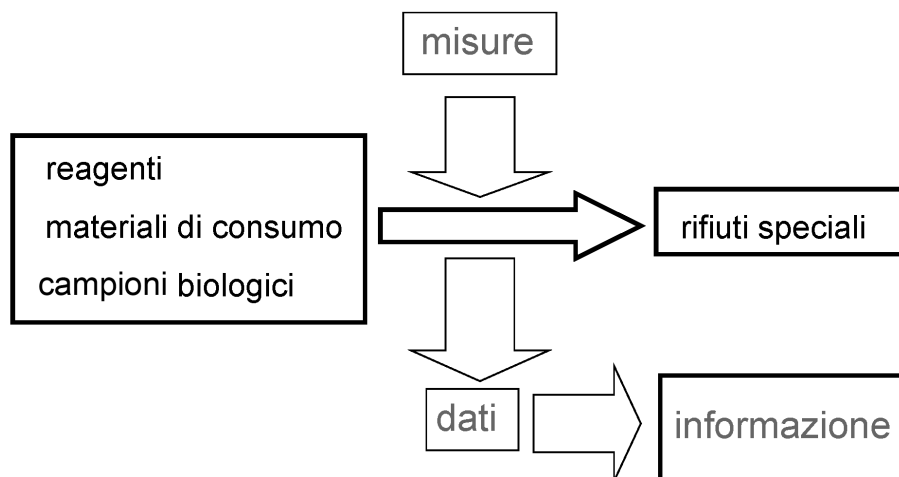


Figura 1
Dalle misure di laboratorio all'informazione di laboratorio.

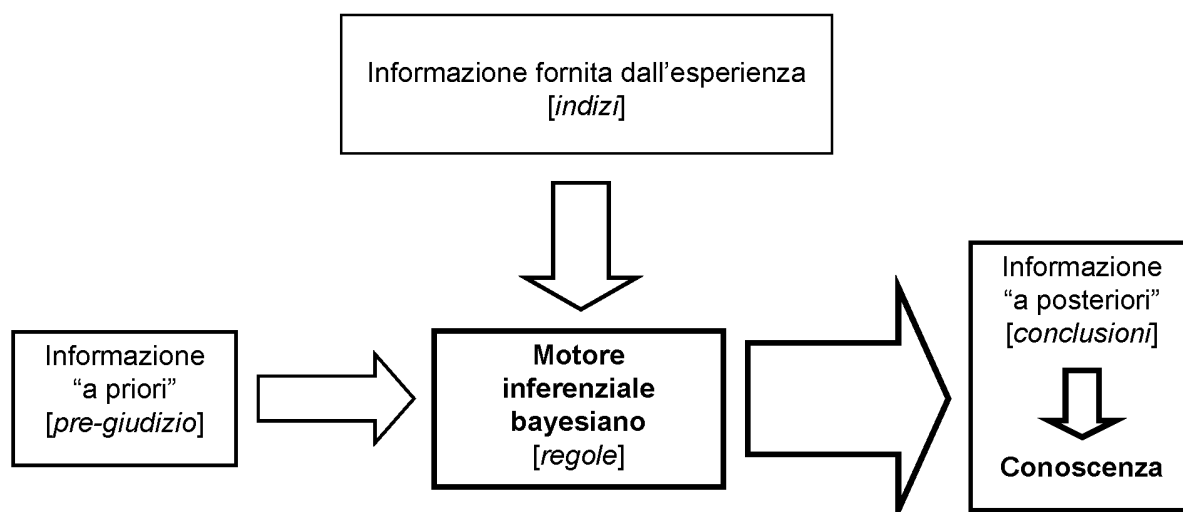


Figura 2
Dall'informazione fornita dal laboratorio alla conoscenza medica.

La *patologia medica* insegna come si comportano i segni data la malattia (l'effetto data la causa). Ci insegna ad esempio che nell'epatite virale di tipo A è presente un aumento moderato delle transaminasi.

La *clinica medica* insegna a diagnosticare la malattia dati i segni (la causa dato l'effetto). Che probabilità ha di essere affetto da un'epatite A un soggetto con aumento moderato delle transaminasi?

Il *teorema di Bayes* consente, conoscendo la prevalenza di una malattia e la sensibilità e la specificità di un esame per la sua diagnosi, di calcolare la probabilità di malattia in caso di esame positivo (o la probabilità di assenza della malattia in caso di esame negativo). Consente, in altre parole, il passaggio dalla patologia medica alla clinica medica e fornisce le basi della razionalità della diagnostica di laboratorio e, a un livello superiore, della decisione medica.

Di seguito, è riportato un esempio applicato alla diagnostica di laboratorio. Si consideri un esame destinato a rivelare la presenza nel siero di anticorpi anti-HIV. Si assuma che questo esame abbia una sensibilità del 100% (l'esame è positivo nel 100% dei malati). Si assuma che questo esame abbia una specificità del 99,7% (l'esame è negativo nel 99,7% dei soggetti sani). Si sa che la prevalenza dell'infezione da HIV è del 3 per mille (nella popolazione, su 1000 soggetti presi a caso, 3 sono infetti da virus).

Quale è il valore predittivo dell'esame positivo?

Supponendo di effettuare l'esame su 1000 soggetti presi a caso i risultati saranno i seguenti: 3 soggetti presenteranno positività agli anticorpi anti-HIV (veri positivi), in quanto la prevalenza è del 3 per mille e la sensibilità dell'esame del 100% ci assicura di individuare tutti i soggetti infetti; inoltre effettuando l'analisi su 1000 soggetti,

a causa del fatto che la specificità dell'esame è del 99,7% ci dovremo aspettare 3 positivi su 1000 soggetti sani (falsi positivi). Essendo in totale 6 i soggetti positivi, e 3 i veri positivi, avremo quindi un valore predittivo dell'esame positivo pari a 3/6, cioè pari al 50% (P pari a 0,5).

Possiamo calcolare (rigorosamente) il valore predittivo dell'esame positivo $P(M+|T+)$ applicando direttamente il teorema di Bayes:

$$P(M+|T+) = \frac{\text{sensibilità} \times \text{prevalenza}}{\text{sensibilità} \times \text{prevalenza} + (1 - \text{specificità}) \times (1 - \text{prevalenza})} \quad \text{ovvero}$$

$$P(M+|T+) = \frac{1 \times 0,003}{(1 \times 0,003) + (0,003 \times 0,997)} = 0,501^1$$

L'esempio riportato si presta ad alcune considerazioni. Primo, il teorema di Bayes rappresenta l'unico strumento che consente di fornire una misura quantitativa, e quindi oggettiva, del valore aggiunto fornito da un esame diagnostico (per esempio, un'analisi di laboratorio) misurandone l'informazione². Nel caso degli anticorpi anti-HIV, la differenza tra la probabilità di essere malati a posteriori (dopo avere effettuato l'esame, pari al 50%) e la probabilità di essere malati a priori (prima di avere effettuato l'esame, pari allo 0,3%) rappresenta appunto il valore aggiunto che l'esame è in grado di fornire, in termini di informazione, alla diagnosi clinica.

La seconda considerazione parte dal fatto che la determinazione degli anticorpi anti-HIV, un esame di primo livello, poco costoso, consente di restringere da 1000 a 6 soli individui la rosa dei candidati ad essere sottoposti a un esame di secondo livello ("western-blot"), che è sì risolutivo dal punto di vista diagnostico, ma che ha un costo molto superiore a quello del dosaggio degli anticorpi. Eseguire la "western-blot" a 6 individui su mille è ragionevole, mentre eseguirla a 1000 su 1000 sarebbe chiaramente uno spreco di risorse.

L'analisi bayesiana è quindi in grado di fornire gli indicatori necessari per effettuare una valutazione oggettiva del rapporto costi/benefici di una strategia diagnostica e di valutarne la razionalità nei confronti di strategie diagnostiche alternative. Dal rapporto tra costi (in termini sia economici sia di diagnosi non corrette) e benefici (sia in termini economici sia di diagnosi corrette) dei diversi percorsi diagnostici si può arrivare al consenso degli operatori su una strategia diagnostica (anche se la praticabilità in sé della strategia diagnostica continuerà ovviamente a dipendere dal contesto economico e culturale, quin-

di sostanzialmente dai vincoli economici e dai vincoli etici che alla strategia sono attribuiti).

La terza considerazione parte dall'osservazione che un esame con sensibilità del 100% e specificità del 100% ha per definizione un valore predittivo del risultato positivo del 100%. Nel caso esemplificato degli anticorpi anti-HIV le caratteristiche dell'esame erano pressoché ideali (sensibilità del 100% e specificità del 99,7%). Ma nonostante questo il valore predittivo del risultato positivo risultava solamente del 50%. In condizioni di bassa prevalenza, riduzioni anche minime della specificità di un esame possono comportare drastiche riduzioni del valore predittivo positivo. Questo non avviene per il valore predittivo del risultato negativo, che risulterà uguale a 994/994 (l'esame è negativo in 994 sani su 994), cioè uguale al 100% (o se si preferisce uguale a 1): un esame negativo consente nel caso specifico di escludere la malattia.

Possiamo calcolare il valore predittivo dell'esame negativo $P(M-|T-)$ applicando direttamente il teorema di Bayes:

$$P(M-|T-) = \frac{\text{specificità} \times (1 - \text{prevalenza})}{\text{specificità} \times (1 - \text{prevalenza}) + (1 - \text{sensibilità}) \times \text{prevalenza}} \quad \text{ovvero}$$

$$P(M-|T-) = \frac{0,997 \times 0,997}{(0,997 \times 0,997) + (0 \times 0,003)} = 1,00$$

In condizioni di bassa prevalenza ed elevata sensibilità, anche associate a bassa specificità di un esame, aumenta il valore predittivo del risultato negativo. Quindi un esame di laboratorio acquista significato sul piano clinico in quanto consente di escludere una malattia.

Un recente articolo, che spiega per l'ennesima volta come i clinici sono naturalmente "bayesiani", è passato inosservato nel mondo del laboratorio (3). Ed è un vero peccato, soprattutto ricordando che già nel 1980 era uscita in Italia, la traduzione da parte di Angelo Burlina del libro di due medici americani, Robert S. Galen e S. Raymond Gambino, che illustrava il senso (e le tecniche) dell'approccio bayesiano alla diagnostica di laboratorio (4). Questo libro fu seguito dopo pochi anni da uno straordinario numero monografico sullo stesso tema a cura di Gerhardt e Keller (5) e dall'articolo di Scandellari sul Giornale Italiano di Chimica Clinica (6).

Estendere i sensi del medico: questo è il significato della diagnostica di laboratorio, un significato che peraltro condivide con l'altra grande diagnostica, quella per

¹Il valore esatto è 0,500751126690035.

²Come diceva Lord Kelvin (1824-1907): "Quando puoi misurare ciò di cui stai parlando, ed esprimerlo in numeri, puoi affermare di saperne qualcosa; se però non puoi misurarlo, se non puoi esprimerlo con numeri, la tua conoscenza sarà povera cosa e insoddisfacente: forse un inizio di conoscenza, ma non abbastanza da far progredire il tuo pensiero fino allo stadio di scienza, qualsiasi possa essere l'argomento".

immagini. Negli scorsi decenni è stato giocoforza delegare all'industria prima la progettazione e costruzione della strumentazione analitica, poi la preparazione dei reagenti; ora sono prodotti sistemi analitici "in toto" e quindi viene delegata tutta la fase tecnica (analitica) del processo di estensione dei sensi del medico. Per la parte gestionale si profila una soluzione basata sul "general contractor", che rappresenta anche la fine dell'era manageriale³. La Medicina di Laboratorio è arrivata ad una svolta epocale, che mi permetto di paragonare a quella indotta dalla crisi petrolifera (peraltro già abbondantemente annunciata praticamente nello stesso periodo del lavoro di Galen e Gambino), in quanto, per mantenere la sua identità, deve essere in grado di misurare, per dimostrarlo, il valore aggiunto in termini di informazione che le analisi di laboratorio forniscono alla conoscenza medica e di dimostrare, mediante il punto precedente, che per generare tale valore aggiunto è necessaria una specifica cultura professionale (8).

Entrambi questi aspetti passano attraverso la comprensione delle basi bayesiane della diagnostica di laboratorio e del ragionamento medico. In alternativa il laboratorio di analisi cliniche si ridurrà ad una "scaffalatura" di un supermercato virtuale dell'informazione medica, dalla quale il clinico preleverà al bisogno, e autonomamente, un prodotto del commercio.

BIBLIOGRAFIA

1. Motterlini M, Crupi V. Decisioni mediche. Milano: Raffaello Cortina, 2005.
2. Crupi V, Genuini GF, Motterlini M. La dimensione cognitiva dell'errore in medicina. Milano: Franco Angeli, 2006.
3. Gill CJ, Sabin L, Schmid CH. Why clinicians are natural bayesians. *Br Med J* 2005;330:1080-3.
4. Galen RS, Gambino RS. Oltre il concetto di normalità: il valore predittivo e l'efficienza delle diagnosi mediche. Padova: Piccin Editore, 1980.
5. Gerhardt W, Keller H. Evaluation of test data from clinical studies. *Scand J Clin Lab Invest* 1986;46(suppl 181):5-74.
6. Scandellari C. È ancora giustificato il modello bayesiano del ragionamento clinico? *Giorn It Chim Clin* 1991;16:89-93.
7. Delega al Governo in materia di infrastrutture ed insediamenti produttivi strategici ed altri interventi per il rilancio delle attività produttive. *Gazzetta Ufficiale* del 27 dicembre 2001 n. 299 supplemento ordinario 279.
8. Panteghini M. Interpretazione ed appropriatezza in Medicina di Laboratorio. In: Panteghini M, ed. Interpretazione degli esami di laboratorio. Padova: Piccin Editore, 2008;3-11.

³La legge introduce in modo ufficiale la figura del "contraente generale". Si tratta di un soggetto unico al quale è affidata la "realizzazione delle infrastrutture strategiche"; il contraente generale - recita il testo - "è distinto dal concessionario di opere pubbliche per l'esclusione dalla gestione dell'opera eseguita ed è qualificato per specifici connotati di capacità organizzativa e tecnico-realizzativa, per l'assunzione dell'onere relativo all'anticipazione temporale del finanziamento necessario alla realizzazione dell'opera in tutto o in parte con mezzi finanziari privati, per la libertà di forme nella realizzazione dell'opera, per la natura prevalente di obbligazione di risultato complessivo del rapporto che lega detta figura al soggetto aggiudicatore e per l'assunzione del relativo rischio" (7).