Errori cognitivi, probabilità e decisioni mediche nella diagnostica di laboratorio

M. Besozzi - IRCCS Istituto Auxologico Italiano

L’argomento...

- Errori cognitivi
- Il problema gnoseologico
- Dati, informazione e conoscenza
- Complessità, probabilità e teorema di Bayes
- Teorema di Bayes e informazione diagnostica
- Teorema di Bayes e strategie diagnostiche
- Teorema di Bayes e decisioni mediche

La probabilità delle cause

"...questi problemi sono classificati come probabilità delle cause e sono i più importanti di tutti per le loro applicazioni scientifiche ...

Un effetto potrebbe essere prodotto dalla causa a o dalla causa b. L'effetto è appena stato osservato. Ci domandiamo la probabilità che sia dovuto alla causa a. Questa è una probabilità di causa a posteriori. Ma non la potrei calcolare, se una convenzione più o o meno giustificata non mi dicesse in anticipo quale è la probabilità a priori che la causa a entri in gioco."

(Henry Poincaré)

Probabilità: il problema classico

Abbiamo un’urna contenente 500 palline
di colore bianco e 500 palline di colore rosso.
Cosa ci possiamo attendere
dall’estrazione di dieci palline?
Si sa tutto sull’urna, ovvero si conosce “l’universo”,
ovvero si conosce la causa.
Si applica un ragionamento deduttivo.
Il risultato (l’effetto, l’estrazione di una pallina)
può essere calcolato.

(l’aspetto induttivo e l’aspetto deduttivo compaiono nella probabilità)

Probabilità: il problema inverso

Da un’urna contenente 1000 palline estraiamo 8 palline di colore bianco e 2 palline di colore rosso.
Cosa possiamo concludere circa il contenuto dell’urna?
Si è fatto un esperimento, si conosce l’effetto.
Il problema che Bayes si pone è: esiste un qualche ragionamento induttivo che ci consenta di “calcolare” la causa (lo specifico contenuto dell’urna)?

(per questo il teorema di Bayes è noto anche come il teorema della probabilità delle cause)

La soluzione compare in...

Reverend Thomas Bayes : An assay toward solving a problem in the doctrine of chance. Philo. Trans. Roy. Soc., vol. 53, 370-418, 1763.

- il saggio è pubblicato dall’amico Richard Price due anni dopo la morte di Thomas Bayes (1702-1761)
- il matematico francese Pierre-Simon Laplace (1749-1827) replica ed estende questo risultato in un saggio del 1774, apparentemente ignaro dei risultati di Bayes

Il teorema di Bayes

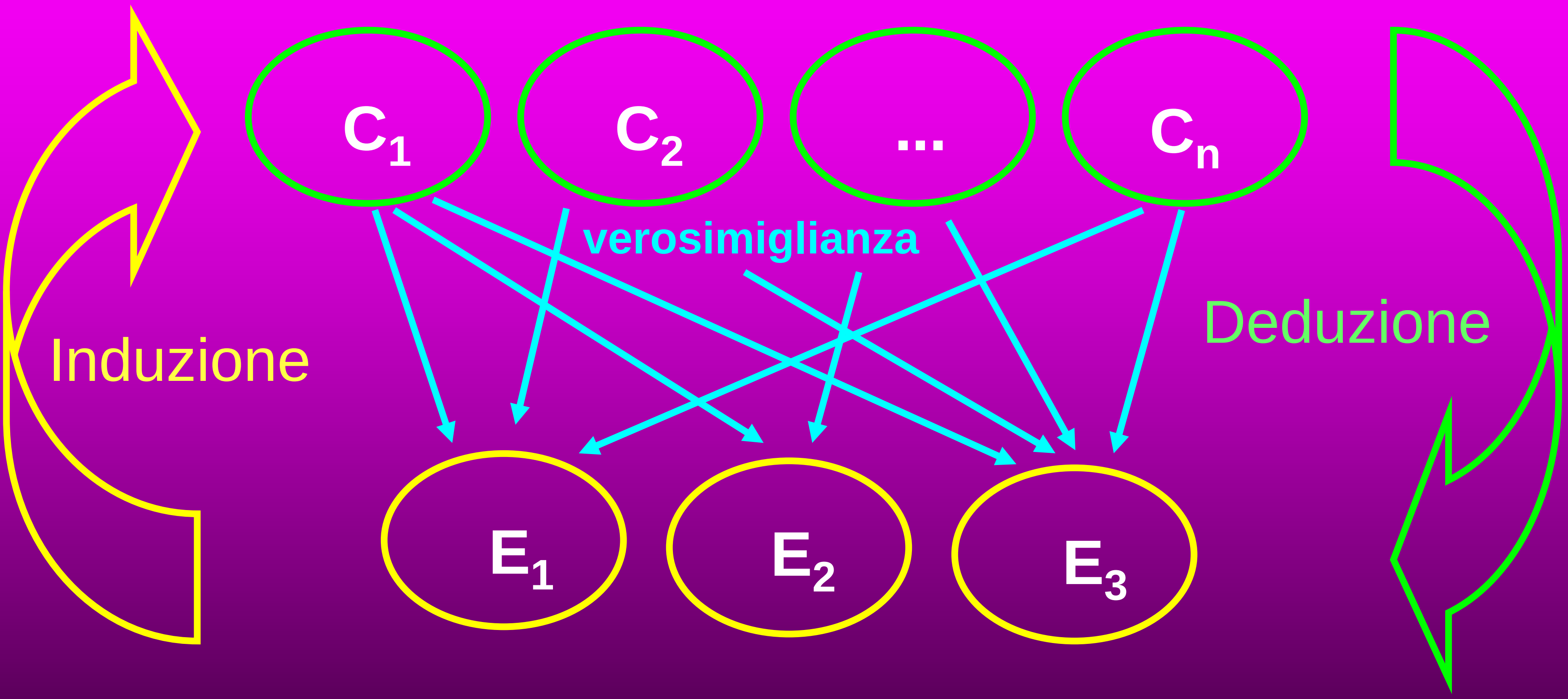
(la causa | dato l'effetto) (l'effetto | data la causa)

$$P(A|B) = \frac{P(B|A) \cdot P(A)}{P(B|A) \cdot P(A) + P(B|non\ A) \cdot P(non\ A)}$$

Probabilità

(questa particolare espressione del teorema è utile per esprimere i risultati di due situazioni mutuamente esclusive come affetto ovvero non affetto dalla malattia A)

La probabilità delle cause



(l'aspetto induttivo e l'aspetto deduttivo compaiono nella probabilità)

Un problema diagnostico

Quale è la probabilità

che il mio paziente, che presenta un aumento moderato delle transaminasi, sia affetto da epatite A?

(la causa | dato l'effetto)

La patologia medica

La patologia medica
insegna
come si comportano i segni data la malattia.

Ci insegna ad esempio che
nell'epatite virale di tipo A
è presente
un aumento moderato delle transaminasi.

(l’effetto | data la causa)

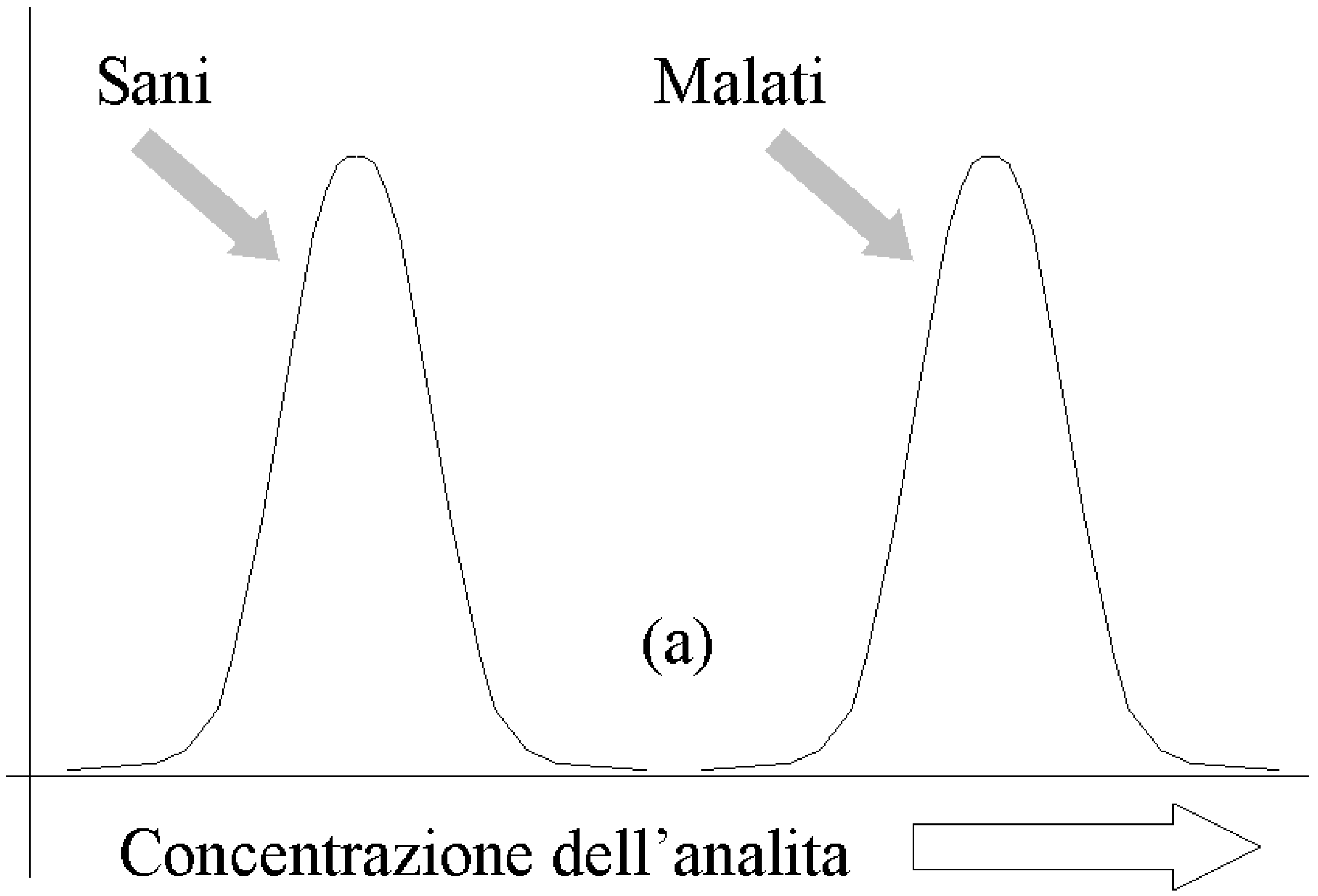
La clinica medica

La clinica medica,
insegna
a diagnosticare la malattia dati i segni.

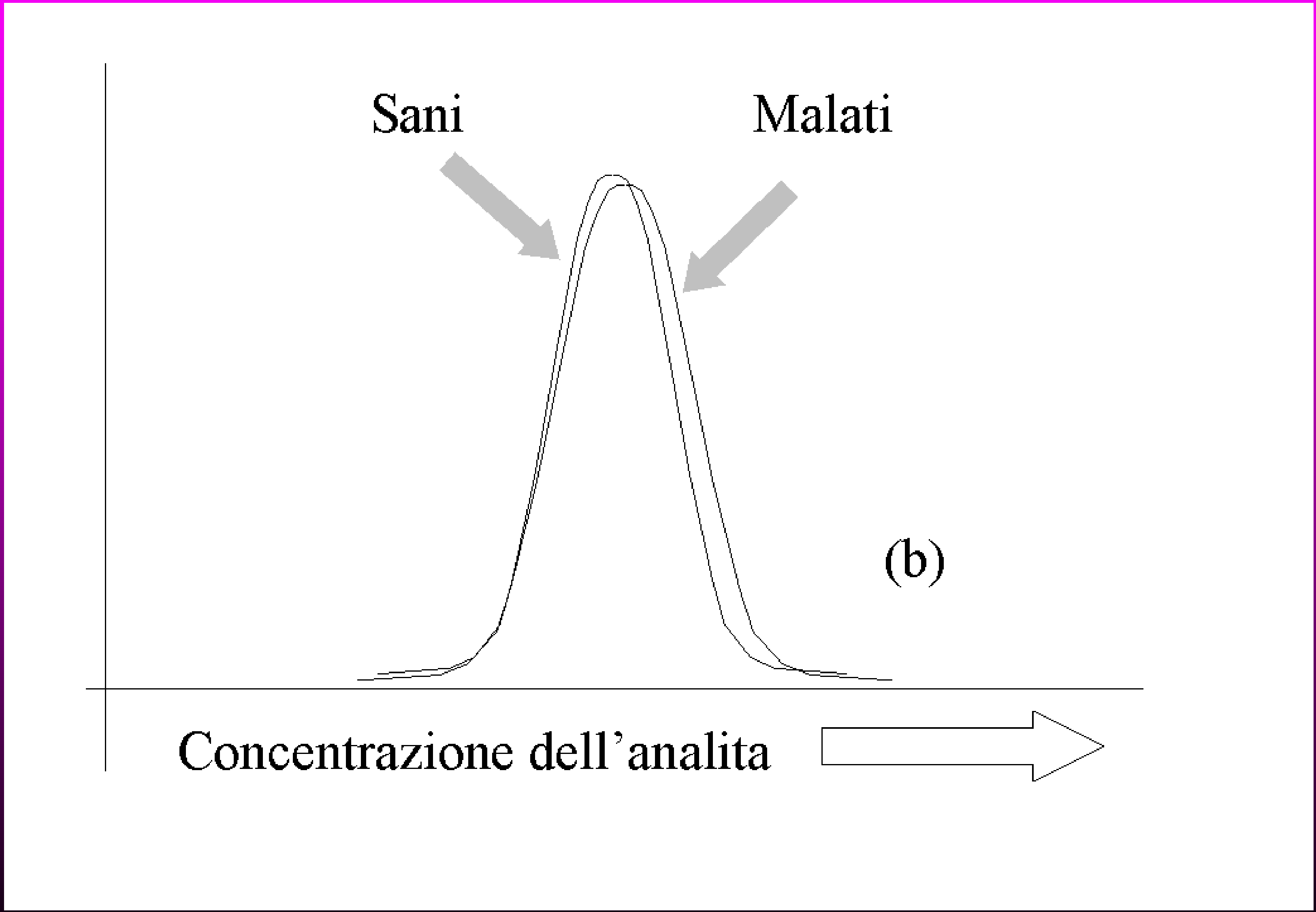
Un soggetto con aumento moderato
delle transaminasi,
che probabilità ha di essere affetto
da una epatite A?

(la causa | dato l'effetto)

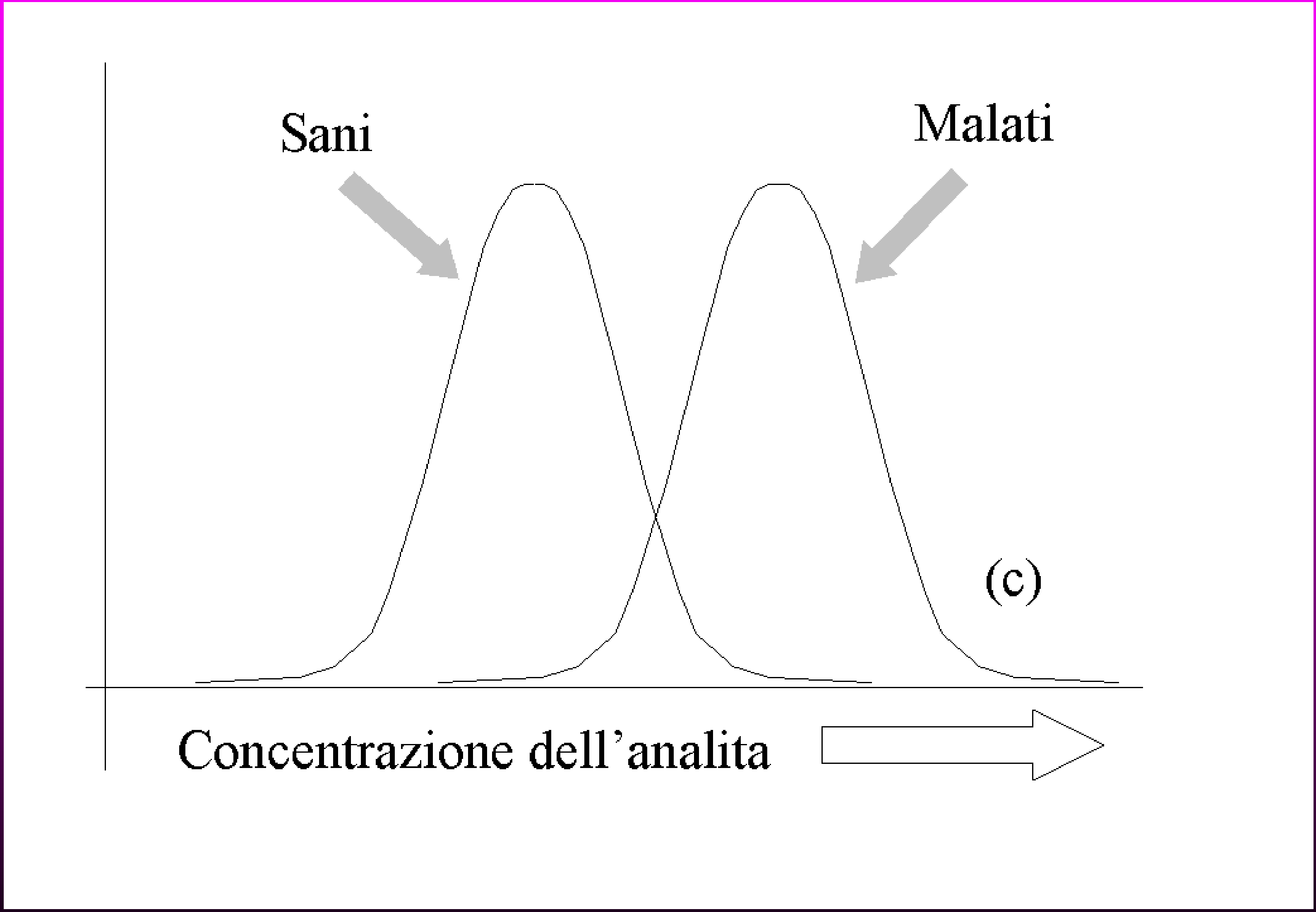
Un test di laboratorio ideale



Un test di laboratorio inutile



Un test di laboratorio reale



Classificazione in base a un test

		Test	
		+	-
Malattia	+	T+ M+	T- M+
	-	T+ M-	T- M-

L'obiezione che in una classificazione dicotomica si perde il senso del risultato numerico viene superata dal fatto che il valore soglia tra T+ e T- può essere variato in continuo (lo vedremo successivamente)

Le tre grandezze in gioco

sensibilità

		Test +	Test -
Malattia	+	$P(T+\|M+)$	$P(T-\|M+)$
	-	$P(T+\|M-)$	$P(T-\|M-)$

sensibilità = positività nei malati

Le tre grandezze in gioco

		Test +	Test -
Malattia	+	$P(T+\|M+)$	$P(T-\|M+)$
	-	$P(T+\|M-)$	$P(T-\|M-)$

specificità

specificità = negatività nei sani

Le tre grandezze in gioco

sensibilità

		Test +	Test -
Malattia	+	$P(T+\|M+)$	$P(T-\|M+)$
	-	$P(T+\|M-)$	$P(T-\|M-)$

specificità

$P(M+)$ = prevalenza della malattia

Il teorema di Bayes

M+

$$P(A|B) = \frac{P(B|A)\cdot P(A)}{P(B|A)\cdot P(A) + P(B|\mathit{non}\ A)\cdot P(\mathit{non}\ A)}$$

T+

M-

Questa espressione particolare del teorema di Bayes si applica a due situazioni mutuamente esclusive (affetto o non affetto dalla malattia A).

Il teorema di Bayes

sensibilità

prevalenza

$$P(M+|T+) = \frac{P(T+|M+) \cdot P(M+)}{P(T+|M+) \cdot P(M+) + P(T+|M-) \cdot P(M-)}$$

1 - specificità

valore predittivo di un test positivo

1 - prevalenza

(probabilità di essere ammalato per un soggetto con un test positivo)

Il teorema di Bayes

Consente, conoscendo la prevalenza di una malattia, e la sensibilità e la specificità di un test per la sua diagnosi, di calcolare la probabilità di malattia in caso di test positivo (o la probabilità di assenza della malattia in caso di test negativo).

Consente, in altre parole, il passaggio dalla patologia medica alla clinica medica.

(il test può essere un’analisi di laboratorio ma anche un segno clinico)

Tutte le probabilità in gioco

sensibilità

1 - sensibilità

		Test +	Test -
Malattia	+	$P(T+ \mid M+)$	$P(T- \mid M+)$
	-	$P(T+ \mid M-)$	$P(T- \mid M-)$

1 - specificità

specificità

$P(M+)$ = prevalenza della malattia

$P(M-)$ = 1 - prevalenza

Valore predittivo T+

sensibilità

prevalenza

$$P(M+|T+) = \frac{P(T+|M+) \cdot P(M+)}{P(T+|M+) \cdot P(M+) + P(T+|M-) \cdot P(M-)}$$

1 - specificità

valore predittivo di un test positivo

1 - prevalenza

(probabilità di essere ammalato per un soggetto con un test positivo)

Valore predittivo T-

$$P(M\text{-}|T\text{-}) = \frac{\overbrace{P(T\text{-}|M\text{-})}^{\text{specificità}} \cdot \overbrace{P(M\text{-})}^{\text{1 - prevalenza}}}{P(T\text{-}|M\text{-}) \cdot P(M\text{-}) + \underbrace{P(T\text{-}|M\text{+})}_{\text{1 - sensibilità}} \cdot \underbrace{P(M\text{+})}_{\text{prevalenza}}}$$

valore predittivo di un test negativo

(probabilità di essere sano per un soggetto con un test negativo)

L'approccio bayesiano - 1

Sensibilità del test	= 100%	(1)
Specificità del test	= 99,7%	(0,997)
Prevalenza	= 3/1000	(0,003)

(anticorpi anti-HIV: un esempio paradigmatico)

L'approccio bayesiano - 1

Sensibilità del test = 100% (1)

Specificità del test = 99,7% (0,997)

Prevalenza = 3/1000 (0,003)

Su 1000 soggetti 3 veri positivi, 3 falsi positivi

Valore predittivo del test positivo = 3/6 (*P*=0,5)

(anticorpi anti-HIV)

L’approccio bayesiano - 1

Consente di avere una misura quantitativa,
e quindi oggettiva,
del valore aggiunto che un’analisi di laboratorio
fornisce alla diagnosi clinica
(nell’esempio degli anticorpi anti-HIV
da *P* = 0,003 [prevalenza = *P* a priori]
a *P* = 0,5 [valore predittivo
del test positivo = *P* a posteriori])
in termini di informazione.

(probabilità di essere ammalato *P* a priori e *P* a posteriori)

L'approccio bayesiano - 1

probabilità a posteriori

probabilità a priori

$$P(M+|T+) = \frac{P(T+|M+) \cdot P(M+)}{P(T+|M+) \cdot P(M+) + P(T+|M-) \cdot P(M-)}$$

(la causa | dato l'effetto)

(l'effetto | data la causa)

(probabilità di essere ammalato prima di avere eseguito il test e dopo)

L’approccio bayesiano - 2

Sensibilità del test = 100%   (1)

Specificità del test = 100%   (1)

Prevalenza = 3/1000 (0,003)

Su 1000 soggetti 3 veri positivi

Valore predittivo del test positivo = 3/3 (P=1)

(valore predittivo del test positivo)

L'approccio bayesiano - 2

Sensibilità del test = 100% (1)

Specificità del test = 99,7% (0,997)

Prevalenza = 3/1000 (0,003)

Su 1000 soggetti 3 veri positivi, 3 falsi positivi

Valore predittivo del test positivo = 3/6 (P=0,5)

(valore predittivo del test positivo)

L’approccio bayesiano - 2

Qualora il valore predittivo del test positivo non sia uguale al 100%, questo (1) rappresenta il razionale per sottoporre il soggetto a test di secondo livello (nell’esempio a Western-blot), e (2) consente una riduzione del numero dei candidati ai test di secondo livello.

(solo 6 pazienti su 1000 sottoposti a test di secondo livello)

L’approccio bayesiano - 3

Sensibilità del test = 100% (1)

Specificità del test = 100% (1)

Prevalenza = 3/1000 (0,003)

Su 1000 soggetti 3 veri positivi

Valore predittivo del test positivo = 3/3 (P=1)

(il test ideale)

L'approccio bayesiano - 3

Sensibilità del test = 100% (1)

Specificità del test = 99,7% (0,997)

Prevalenza = 3/1000 (0,003)

Su 1000 soggetti 3 veri positivi, 3 falsi positivi

Valore predittivo del test positivo = 3/6 (P=0,5)

(il test reale)

L’approccio bayesiano - 3

In condizioni di bassa prevalenza della malattia, una diminuzione anche minima della specificità comporta una brusca diminuzione del valore predittivo del test positivo.

(gli effetti dovuti alla bassa prevalenza della malattia)

L’approccio bayesiano - 4

Sensibilità del test = 100% (1)

Specificità del test = 99,7% (0,997)

Prevalenza = 3/1000 (0,003)

Su 1000 soggetti 3 veri positivi, 3 falsi positivi

Su 1000 soggetti 994 negativi

Valore predittivo del test negativo = 994/994 (1)

(valore predittivo del test negativo)

L’approccio bayesiano - 4

In condizioni di bassa prevalenza
della malattia (e/o di bassa specificità del test),
resta basso il valore predittivo del test positivo,
ma aumenta il valore predittivo del test negativo:
quindi un test negativo consente di escludere
la malattia con un elevato livello di probabilità.

(probabilità di essere sano per un paziente con un test negativo)

Calcolo formale...

Sensibilità del test = 100% (1)

Specificità del test = 99,7% (0,997)

Prevalenza = 3/1000 (0,003)

(anticorpi anti-HIV)

Valore predittivo T+

sensibilità

prevalenza

$$0.50 = \frac{(1) \cdot (0{,}003)}{(1) \cdot (0{,}003) + (0{,}003) \cdot (0{,}997)}$$

1 - specificità

valore predittivo di un test positivo

1 - prevalenza

(anticorpi anti-HIV)

Valore predittivo T-

specificità

1 - prevalenza

$$1 = \frac{(0{,}997) \cdot (0{,}997)}{(0{,}997) \cdot (0{,}997) + (0) \cdot (0{,}003)}$$

1 - sensibilità

valore predittivo di un test negativo

prevalenza

(anticorpi anti-HIV)

Il sangue occulto nelle feci

La probabilità che una persona con più di cinquant’anni senza sintomi abbia un cancro del colorettale è dello 0,3%. Se una persona ha un cancro colorettale, c’è una probabilità del 50% che abbia il test del sangue occulto nelle feci positivo; se non ha un cancro colorettale, c’è una probabilità del 3% che abbia comunque il test del sangue occulto nelle feci positivo.
Immaginate una persona sopra i cinquant’anni, asintomatica, sottoposta a screening e con il test del sangue occulto nelle feci positivo.
Quale è la probabilità che abbia veramente un cancro colorettale?

Il sangue occulto nelle feci

La probabilità che una persona con più di cinquant’anni senza sintomi abbia un cancro del colorettale è dello 0,3%.

prevalenza della malattia = $P(M+) = 0{,}003$

Il sangue occulto nelle feci

Se una persona ha un cancro colorettale, c'è una probabilità del 50% che abbia il test del sangue occulto nelle feci positivo.

sensibilità = $P(T+|M+) = 0,5$

Il sangue occulto nelle feci

Se non ha un cancro
colorettale, c'è una probabilità del 3% che abbia
comunque il test del sangue occulto nelle feci positivo.

specificità = $P(T-|M-) = 0{,}97$

Calcolo formale...

Sensibilità del test = 50%   (0,5)

Specificità del test = 97%   (0,97)

Prevalenza = 0,3% = 3/1000 (0,003)

(il sangue occulto nelle feci)

Il sangue occulto nelle feci

sensibilità

prevalenza

$$0.05 = \frac{(0,5) \cdot (0,003)}{(0,5) \cdot (0,003) + (0,03) \cdot (0,997)}$$

1 - specificità

valore predittivo di un test positivo

1 - prevalenza

(probabilità di essere malato se è risultato un test positivo)

Il sangue occulto nelle feci

specificità

1 - prevalenza

$$0,998 = \frac{(0,97) \cdot (0,997)}{(0,97) \cdot (0,997) + (0,5) \cdot (0,003)}$$

1 - sensibilità

valore predittivo di un test negativo

prevalenza

(probabilità di essere sano se è risultato un test negativo)

Un marcatore tumorale

Un marcatore tumorale ha le seguenti caratteristiche:
(i) è positivo in 95 su 100 pazienti con il cancro;
(ii) è negativo in 95 su 100 pazienti senza in cancro;
(iii) in media, 5 persone su una popolazione di 1000 hanno un cancro non ancora diagnosticato del tipo che il marcatore tumorale in questione rileva.

Se il test è prescritto a un paziente selezionato casualmente in questa popolazione e l'esito è positivo, quale è la probabilità che il paziente abbia realmente il cancro?

Un marcatore tumorale

Un marcatore tumorale ha le seguenti caratteristiche:
(i) è positivo in 95 su 100 pazienti con il cancro;

sensibilità = $P(T+|M+) = 0{,}95$

Un marcatore tumorale

Un marcatore tumorale ha le seguenti caratteristiche:

(ii) è negativo in 95 su 100 pazienti senza in cancro;

specificità = $P(T\text{-}|M\text{-}) = 0{,}95$

Un marcatore tumorale

Un marcatore tumorale ha le seguenti caratteristiche:

(iii) in media, 5 persone su una popolazione di 1000 hanno un cancro non ancora diagnosticato del tipo che il marcatore tumorale in questione rileva.

prevalenza della malattia = $P(M+) = 0{,}005$

Calcolo formale...

Sensibilità del test = 95%   (0,95)

Specificità del test = 95%   (0,95)

Prevalenza = 5/1000 (0,005)

(un marcatore tumorale)

Un marcatore tumorale

sensibilità

prevalenza

$$0.09 = \frac{(0{,}95) \cdot (0{,}005)}{(0{,}95) \cdot (0{,}005) + (0{,}05) \cdot (0{,}995)}$$

1 - specificità

valore predittivo di un test positivo

1 - prevalenza

(probabilità di essere malato se è risultato un test positivo)

Un marcatore tumorale

specificità

1 - prevalenza

$$0{,}9997 = \frac{(0{,}95) \cdot (0{,}995)}{(0{,}95) \cdot (0{,}995) + (0{,}05) \cdot (0{,}005)}$$

1 - sensibilità

valore predittivo di un test negativo

prevalenza

(probabilità di essere sano se è risultato un test negativo)

Conclusioni...

Test del sangue occulto nelle feci

Immaginate una persona sopra i cinquant'anni, asintomatica, sottoposta a screening e con il test del sangue occulto nelle feci positivo. Quale è la probabilità che abbia veramente un cancro colorettale?

Risposta: 5% (5 veri positivi e 95 falsi positivi!!)

Marcatore tumorale

Se il test è prescritto a un paziente selezionato casualmente ... e l'esito è positivo, quale è la probabilità che il paziente abbia realmente il cancro?

Risposta: 9% (9 veri positivi e 91 falsi positivi!!)