

Metodo, metodica, metodologia

Cesare Scandellari

Cos'è la *metodologia*? È sinonimo di *metodo*? O di *metodica*? O di *metodologia*? E cos'è il *metodo*?

Il vocabolario della lingua italiana della Treccani definisce il *metodo* come il modo, la via, il procedimento seguito nel perseguire uno scopo, secondo un ordine e un piano decisi in vista del fine che si intende raggiungere.

Il *metodo* va distinto dalla *metodica* (aggettivo sostantivato) che rappresenta l'*applicazione del metodo* – o dei vari metodi – al procedimento d'indagine scientifica.

In pratica, un *metodo* specifico si descrive mediante l'individuazione di un *procedimento* cioè di una o più serie di *metodiche* tra loro connesse in quanto finalizzate al medesimo obiettivo, la risoluzione di un problema complesso.

La *metodologia*, infine, rappresenta il complesso dei fondamenti teorici o filosofici sui quali viene costruito il *metodo*. Si fa *metodologia*, quando si ricercano i fondamenti teorici dei singoli passi sui quali è costruito il *metodo*.

In estrema sintesi, il *metodo* descrive *cosa si fa*, la *metodica come si fa* e la *metodologia perché si fa*.

La storia seguente costituisce un esempio volto a chiarire lo svolgersi, nella pratica applicazione clinica, dei concetti suesposti. Nei ripetuti colloqui tra il sig. Pincus (il nome è di fantasia: nessuna allusione all'endocrinologo Gregory Pincus), il dott. Subtilis (anche questo è nome di fantasia: nessuna allusione né a Duns Scoto o ad altri personaggi così denominati in letteratura), quest'ultimo utilizza, per convincere il suo interlocutore, varie *metodiche* che a loro volta danno origine ad un *metodo* particolare (ad esempio la *metodica* di analisi degli errori falsi positivi e falsi negativi si muta in *metodo* allorché dà origine alla regola degli esami in triplo o all'applicazione dell'analisi bayesiana) mentre le spiegazioni che di volta in volta dà il dott. Subtilis, rappresentano un chiaro esempio di *metodologia*.

UNA STORIA CLINICA IN TRE ATTI

ATTO PRIMO

Il sig. Pincus si recò dal suo medico, il dott. Subtilis, con l'atteggiamento tra l'allarmato e lo sfiduciato. "Dottore – disse, porgendogli un referto nel quale erano elencati 16 risultati di altrettanti test di laboratorio –, mi sono recato in questo laboratorio per un check-up che non facevo da qualche anno e questi sono i risultati. Come vede, c'è un dato, il 5° della lista, che è risultato patologico. Poiché quel dato, in passato, era sempre normale, ho voluto essere sicuro, prima di portarglielo per avere da lei le cure del caso: sono quindi andato in un altro laboratorio e mi sono fatto eseguire gli stessi sedici esami, e questo è quello che ne ho ricavato [porge al medico un altro foglio con i risultati]. Come vede il dato dell'esame n. 5 è del tutto normale, mentre è risultato fuori i limiti normali il dato relativo all'esame n. 9. Mi piacerebbe sapere come fate voi medici, a dare tanta importanza ai dati di laboratorio e come fate a trarne le vostre diagnosi, sulla base di informazioni così poco credibili. E, soprattutto, vorrei ora sapere cosa devo fare io con questi dati."

Il dott. Subtilis era un tipo riflessivo e molto pacato per cui non si scompose. "Stia tranquillo, sig. Pincus, – disse – non c'è nulla di allarmante. Ora le spiegherò cosa può essere successo: ma le dico subito che credo che lei non abbia bisogno di fare nulla, tanto meno di fare delle cure.

Vorrei spiegarle, prima di tutto che le diagnosi non sono quasi mai effettuate sulla base di un'unica informazione o rilievo clinico. Prima di dare il significato di malattia ad un rilievo, il medico accorto considera e/o ricerca qualche altro dato che dia importanza al rilievo anormale che gli è capitato di osservare. Per esempio, se dovesse rilevare un aumento della glicemia, prima di affermare che il paziente ha il diabete, osserva il suo stato di nutrizione, si informa se il paziente dimagrisce, se urina più spesso e più abbondantemente del solito, se ha più sete e più fame e se, nonostante questo egli continua a di-

magrire. Può essere che solo alcuni di questi rilievi siano presenti, o anche nessuno e, in quest'ultimo caso, potrebbe cercare se nelle urine esiste glucosio. Insomma, anche se al paziente può sembrare che il medico tragga le sue conclusioni solo sulla base del valore del test di laboratorio, la diagnosi che egli emette rappresenta – per il medico accorto – un giudizio globale, o, come si dice oggi, un giudizio integrato. Con questo tipo di ragionamento, il medico compie un passo fondamentale nel procedimento diagnostico che consiste nel passare dalla semplice lettura del dato di laboratorio all'attribuzione del suo significato clinico. È soprattutto in questa fase che il medico deve fare appello alle sue conoscenze mediche, senza le quali sarebbe ben difficile distinguere ciò che deve essere considerato realmente patologico da ciò che solo assomiglia allo stato patologico.

Purtroppo – continuò il dott. Subtilis – la maggior parte delle persone ritiene che la diagnosi venga formulata secondo banali schemi automatici: legge la cifra che esprime il risultato di laboratorio e trae conclusioni immediate di malattia. Questo atteggiamento presuppone almeno due cose non reali: la convinzione che lo stato di salute di tutti gli individui – a dispetto della variabilità esistente tra diversi soggetti – sia espresso mediante quei due numeri che nei referti indicano l'intervallo di variabilità di ogni risultato di laboratorio; il secondo che il laboratorio fornisca sempre risultati precisi: e non mi riferisco ad imprecisioni dovute a incuria nell'esecuzione delle analisi, quanto alla possibilità di errori casuali che sono ineliminabili in ogni procedura di misura.

E lei, sig. Pincus – continuò il dott. Subtilis con un'espressione tra l'ironico e severo – si è comportato come la maggior parte delle persone: ha letto il risultato del 5° esame constatando che si collocava fuori del fatidico intervallo di normalità, ha preteso di dargli un significato di patologia e ha creduto di poter, da solo, trarre conclusioni e correre a qualche riparo, se non altro decidendo di dimostrare il “torto” del primo laboratorio. Così, ha ripetuto gli accertamenti, ottenendo tuttavia anziché chiarezza, ulteriori motivi di confusione.

Ora le spiegherò – disse allora divenendo nuovamente pacato, il dott. Subtilis – come va interpretata l'intera vicenda. Lei ha detto di aver deciso di eseguire gli accertamenti per fare un check-up. Il che significa che al momento della decisione, lei non aveva disturbi particolari: questo, per il medico, ha già una grande importanza, poiché significa che la probabilità che lei avesse una

malattia in atto [noi medici la chiamiamo la probabilità a priori] era molto bassa. In queste condizioni, è molto difficile pensare che un solo dato di laboratorio possa aumentare questa probabilità a livelli significativi di malattia [noi medici la chiamiamo probabilità a posteriori]. Già questo solo ragionamento doveva indurre a pensare che il risultato anomalo che l'aveva messo in apprensione con il primo referto, non fosse sufficiente ad ammettere, tout court, la presenza di una patologia vera e propria.

Il suo secondo errore è stato quello di trascurare una circostanza essenziale che è spesso ignorata dalle persone non addette, per così dire, ai lavori, e cioè che in conseguenza del fatto che ogni individuo ha caratteristiche diverse da ogni altro individuo, i risultati di laboratorio indicati come normali, possono essere osservati in una piccola parte di soggetti realmente malati [noi medici chiamiamo questi risultati falsi negativi] così come in una piccola parte di soggetti normali possono essere osservati risultati diversi da quelli indicati come nella norma [noi medici li chiamiamo falsi positivi].

Se ciò che le ho spiegato fin qui è chiaro, proviamo a vedere cosa può essere successo nel suo caso.

Supponiamo che per ognuno degli esami di laboratorio che lei ha eseguito, i limiti di normalità con cui lei ha confrontato il risultato ottenuto su di lei siano tali da riferirsi alla gran parte – diciamo il 95% degli individui normali – ma non a tutti, come ho detto; ne consegue che, ogni qual volta osserveremo un dato fuori dall'intervallo di normalità indicato dal laboratorio, dobbiamo chiederci se non possa appartenere a quel 5% di individui normali che hanno casualmente un risultato anomalo (i falsi positivi o i falsi negativi).

In altre parole, tenendo ferme quelle percentuali, ogni qual volta si esegue un test di laboratorio si corre il rischio di commettere – con una probabilità del 5% – un errore di interpretazione, dichiarando malato un individuo sano pur avendo il 95% di probabilità che il valore riscontrato esprima realmente lo stato di normalità del soggetto.

Supponiamo ora che ad un soggetto sano, invece di un solo esame ne siano richiesti al laboratorio due. Chiediamoci: qual è la probabilità che entrambi finiscano per esprimere realmente lo stato di normalità del soggetto? Il calcolo è facile: la probabilità è pari a $0.95 \times 0.95 = 0.9025$: il che equivale a dire che la probabilità che almeno uno dei due esami dia esito ad un falso positivo,

risulta pari a $1-0.902 = 0.098$ cioè quasi il 10%. In altri termini, man mano che ad un soggetto sano vengono prescritti più esami, la probabilità che tutti risultino negli intervalli normali si riduce mentre cresce la probabilità che almeno uno di questi si collochi fuori dai limiti di riferimento (vedi tabella 1).

	0.95 ⁿ	1-0.95 ⁿ
n=1	0.95	0.05
n=2	0.90	0.10
n=3	0.86	0.14
n=4	0.81	0.19
n=5	0.77	0.23
n=6	0.73	0.27
n=7	0.70	0.30
n=8	0.66	0.34
n=9	0.63	0.37
n=10	0.60	0.40

Tabella 1. Probabilità di ottenere almeno un risultato fuori dai limiti di riferimento (terza colonna) al crescere del numero n di test effettuati

Ed ora veniamo a lei: quanti esami ha richiesto al laboratorio? Ben sedici. Vuole sapere qual era la probabilità che almeno un esame risultasse fuori dai limiti di riferimento, anche se lei è sano? Il sorprendente risultato è: $1-0.95^{16} = 0.56!$ In altri termini, era più probabile che, nonostante il suo stato di salute normale, almeno un esame risultasse fuori limite che non il caso che tutti risultassero nei limiti di riferimento!

Quindi, caro signor Pincus – concluse il dott. Subtilis, riprendendo il primitivo tono ironico - sarebbe stato meglio non pensare alla possibilità di trarre conclusioni affrettate e semplicistiche. Se fosse venuto subito da me – senza pretendere, come mi ha detto, di portarmi le prove di presunti errori del laboratorio – avremmo potuto chiarire subito l'accaduto e lei avrebbe evitato di fere un ultimo errore: pensare che il mezzo migliore per controllare un'ipotesi – nel suo caso l'ipotesi che il dato anomalo costituisse un errore del laboratorio – fosse quello di ripetere meccanicamente ciò che era già stato fatto. In effetti, lei non ha fatto altro che rimettersi nel-

le condizioni iniziali che presentavano lo stesso rischio d'errore: errore che poi si è puntualmente realizzato anche se a carico di un test diverso al primo: cosa che, lungi dal dover essere interpretato, come tendeva a fare lei, come una dimostrazione di scarsa attendibilità dell'attività di laboratorio in genere, conferma la natura casuale e quindi probabilistica del fenomeno osservato".

SECONDO ATTO

Il sig. Pincus si congedò dal dott. Subtilis, profondendosi in ringraziamenti per la disponibilità e la pazienza del medico, ma in cuor suo alquanto seccato per la figura fatta con il medico e per i rimproveri ricevuti anche se espressi con molto garbo e gentilezza. Gli rimaneva tuttavia un cruccio, un problema irrisolto: Perché in certi casi il controllo ripetuto di dati o di informazioni viene ritenuto utile a differenza di quanto il dott. Subtilis gli aveva mostrato? Perché nella vita comune si ripete una prova, un esperimento, un procedimento, una domanda, un tentativo, un esercizio, un discorso, un'informazione e così via. Perché molte di queste ripetizioni sono proprio volte ad ottenere una conferma, mentre sarebbe senza valore – o anzi controproducente – la ripetizione che lui aveva effettuato? Forse che il controllo del funzionamento di un'apparecchiatura, ma anche del collegamento tra un evento causale ed il suo effetto, non è generalmente effettuato ripetendo più volte la medesima azione? Per quali motivi la ripetizione delle informazioni cliniche, degli esami e dei test di laboratorio seguono vie diverse?

Il dott. Subtilis non aveva chiarito questo punto, pur potendolo fare, forse, senza difficoltà. Forse – emulo di Socrate e del suo metodo – preferiva lasciare all'interlocutore l'opportunità di provare a trovare la soluzione del problema. E l'occasione di rientrare nel discorso venne qualche tempo dopo.

Un giorno il sig. Pincus dovette ricorrere al medico per dei fastidi che insorgevano nell'atto della minzione. Il dott. Subtilis dopo averlo ascoltato e visitato, disse che era probabile che avesse una cistite. Per sincerarsi della natura infettiva dell'affezione, gli disse, è opportuno eseguire un'urinocoltura e, dato il precedente di un'infezione tubercolare, anche la ricerca nell'urina del bacillo di Koch. "Per quest'esame è necessario che la ricerca sia ripetuta tre volte" raccomandò "Comunque, questo

particolare procedimento è una regola che le avrebbe richiesto il laboratorio stesso”.

“Benissimo – rispose il sig. Pincus con uno sguardo di sfida – ma adesso lei mi deve chiarire una cosa: io non ho dimenticato quanto lei mi ha spiegato qualche tempo fa e la critica che lei ha fatto ad una mia decisione di controllare un dato di laboratorio ripetendone la determinazione: ed ora lei mi dice di ripetere ben tre volte la ricerca del BK nelle urine, informandomi addirittura che voi medici ne avete fatto addirittura una regola precisa, quello che anche voi chiamate “linea guida”. Non le sembra di essere incorso in una contraddizione?”

Il dott. Subtilis era un medico disposto a far durare la visita anche mezz’ora o tre quarti d’ora pur di convincere i pazienti delle ragioni dei suoi consigli: e si apprestò quindi ad una lunga seduta.

“Non c’è nessuna contraddizione – disse – anzi, i principi per spiegare il problema sono gli stessi che abbiamo considerato durante la scorsa discussione. Mi riferisco al concetto di falsi positivi e falsi negativi: spero lo ricordi”. Il sig. Pincus annuì ed il medico continuò.

“Immagino si sarà chiesto il motivo per cui mi mostrai critico verso un procedimento consistente nel controllare le informazioni cliniche semplicemente ripetendo la loro determinazione, procedimento che contrasta con ciò che si fa in molte occasioni della vita di ogni giorno. La differenza tra i controlli che facciamo in molte occasioni e ciò che facciamo in clinica, consiste nel fatto che le informazioni cliniche sono affette proprio dagli errori falsi positivi e falsi negativi.

Dobbiamo ora introdurre due nuovi concetti: quello della sensibilità e quello della specificità di un sintomo clinico in relazione ad una determinata malattia. La sensibilità misura la probabilità di riscontrare il sintomo nei pazienti affetti dalla malattia: è quindi tanto più alta, quanto minore è il rischio di malati che non presentano il sintomo, cioè i falsi negativi. La specificità misura invece la probabilità che si possa riscontrare il rilievo nei non malati o in malati affetti da altre malattie. Quindi, la specificità è tanto maggiore quanto minore è il rischio di riscontrare falsi positivi (soggetti non malati che presentano, ciononostante, il rilievo).

Tornando al nostro caso – riprese il dott. Subtilis – è chiaro che il poter ritrovare il B.K. nelle urine di pazienti realmente affetti dall’infezione tubercolare delle vie urinarie sarà tanto più probabile se si farà in modo di operare in condizioni di elevata sensibilità.

Vediamo come: ammettiamo che la ricerca del BK nelle urine, eseguita una sola volta, presenti valori di sensibilità del 70%; quindi, la probabilità di ottenere una ricerca negativa anche in un soggetto effettivamente malato, risulta del 30%. Orbene: ripetendo una seconda ricerca, la probabilità che entrambe le due determinazioni risultino negative nel soggetto malato, si ridurrà al valore di $0.3 \times 0.3 = 0.09$ il che equivale a dire che la sensibilità del test, se ripetuto due volte sale dal valore di 0.7 a $1 - 0.09 = 0.91$. In altre parole – e come appare scontato anche al profano – più test vengono effettuati, maggiore è la probabilità di trovare il BK nelle urine. Così con una sola ricerca la sensibilità è pari a 0.7, con due la sensibilità sale, come abbiamo appena visto a 0.91, con tre a 0.97, con quattro a 0.99 e così via. In questo grafico [il dott. Subtilis mostra al sig. Pincus il grafico riportato in fig. 1] la linea superiore descrive l’andamento della sensibilità al crescere del numero di test ripetuti. Quindi, va bene ripetere gli esami per aumentarne la sensibilità, ma, tuttavia, come vedremo subito, non bisogna esagerare”.

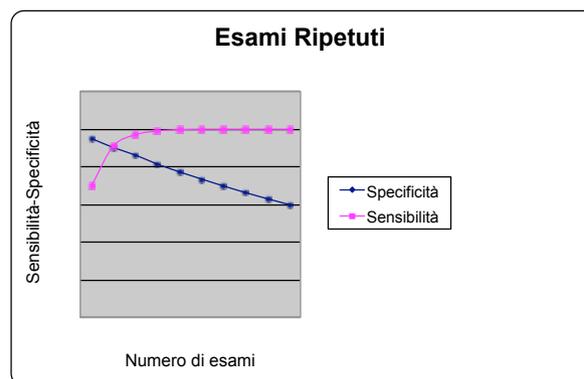


Figura 1

“Ho capito – disse a questo punto il sig. Pincus – ma non capisco come si sia giunti a scegliere proprio il numero tre come quello ottimale per la ripetizione delle ricerche. Le faccio notare che la sensibilità ottenibile con 4 ricerche (0.99) è chiaramente maggiore a quella ottenibile fermandosi a tre sole ricerche (0.97): mi parrebbe quindi opportuno ripetere la ricerca anche una quarta volta”

“Vedo che lei mi sta seguendo molto bene. – disse il dott. Subtilis – Il fatto è che il problema è complicato

sotto un altro aspetto. Come già avemmo modo di vedere durante la nostra prima conversazione, aumentando il numero di test, viene aumentato anche il rischio di errori falsi positivi, ossia si riduce la specificità della ricerca, secondo un andamento descritto dalla curva inferiore del grafico che le ho mostrato. (v. fig. 1). È quindi necessario stabilire dove la convenienza dell'aumento della sensibilità viene superata dallo svantaggio che consegue alla riduzione della specificità. A questo scopo gli statistici ci hanno indicato un mezzo molto semplice che si chiama indice di Youden. Non sto qui ad approfondire l'argomento specifico e mi limito a dirle che questo indice si ottiene da questa formula:

$$\text{Indice di Youden} = (\text{Sensibilità} + \text{Specificità} - 1)$$

e che, ciò che è più importante, esso esprime la tendenza del test a ridurre il rischio di errori, sia falsi negativi che falsi positivi. In altre parole l'indice è tanto maggiore quanto minore è il rischio di errore globalmente inteso. Perché lei comprenda tutti i particolari di quanto le ho detto, le ho preparato questa tabella [il dott. Subtilis mostra al sig. Pincus la tabella riprodotta come Tabella 2]. Se Lei osserva l'ultima colonna, quella che riporta i valori dell'indice di Youden, lei potrà constatare che esso aumenta inizialmente fino al terzo valore – corrispondente alla ricerca ripetuta in triplo – indicando che, nel complesso, il bilancio dei vantaggi e degli svantaggi è positivo; tuttavia aumentando il numero delle ripetizioni della ricerca, l'indice inizia a decrescere, indicando che il rischio di errore supera ora il vantaggio di aumentare la sensibilità del test. Ecco perché tre ripetizioni ma non più di tre” “Devo dire che sono molto favorevolmente impressiona-

to. – disse a questo punto il sig. Pincus – Sinceramente pensavo che questi dettagli tecnici utilizzati dai medici si originassero in maniera del tutto empirica, dalla pratica di tutti i giorni, senza immaginare che avessero invece basi teoriche così precise. Devo dirle che le sue spiegazioni hanno aumentato la mia fiducia nel comportamento dei medici, dei quali spero che agiscano tutti con la sua stessa consapevolezza. La ringrazio molto: tornerò da lei con il risultato delle tre prove.”

ATTO TERZO

Qualche mese dopo la conversazione, raccontata più sopra, al sig. Pincus venne effettuata una radiografia del torace che mise in evidenza un addensamento polmonare di natura da precisare. Per valutare la possibilità di una lesione maligna, il sig. Pincus – dimenticando quanto aveva discusso con il dott. Subtilis – decise di procedere ancora una volta di sua iniziativa. Venuto a sapere dell'esistenza di un test di nuova scoperta per la ricerca di neoplasie maligne – test che chiameremo test CTF (Circulating Tumor Factor) [a scanso di equivoci, si avverte il lettore, che nella realtà attuale tale test non esiste ed è qui solamente ipotizzato a scopo esemplificativo], il sig. Pincus si sottopose a questa indagine, pur sapendo che il test presentava sia falsi positivi (10 su 100), sia falsi negativi (20 su 100). La tavola diagnostica che accompagnava il test nelle descrizioni ad uso dei medici di laboratorio, mostrava infatti i seguenti dati:

	M+	M-	
CTF+	80	10	90
CTF--	20	90	110
	100	100	200

Numero di test	Rischio di falsi negativi 1-sensibilità	Sensibilità	Specificità	Indice di Youden
1	0.300	0.70	0.950	0.650
2	0.090	0.91	0.902	0.812
3	0.027	0.97	0.862	0.832
4	0.008	0.99	0.814	0.804
5	0.0024	0.997	0.773	0.770
6	0.0007	0.999	0.735	0.734

Tabella 2

dove le righe contrassegnate CTF+ e CTF- indicano i risultati positivo e negativo del test e le colonne M+ e M- indicano le sottopopolazioni di individui malati e di individui esenti dalla malattia.

Quando il sig. Pincus seppe di essere risultato positivo al test, fu colto da comprensibile timore misto ad incredulità: nonostante tutto, egli si sentiva bene, non aveva notato disturbi che potessero far sospettare una neoplasia polmonare, non aveva tosse, non dolori, non era dimagrito. Era un modico fumatore: fumava la pipa solo alla sera dopo cena. La radiografia del torace era stata eseguita per motivi fiscali legati al lavoro (accertamenti periodici di routine).

Decise di non considerare valido il risultato, cercando di convincersi che doveva esserci un errore tecnico e, sempre trascurando quanto aveva appreso dal dott. Subtilis, ripeté il test che questa volta, risultò negativo.

Il sig. Pincus si sentì alquanto sollevato; ma tuttavia, il dubbio non lo abbandonò del tutto poiché, si disse, è vero che una rondine non fa primavera, ma è meglio essere prudenti piuttosto che malaccorti. “Se ammetto che il laboratorio possa sbagliare, quale dei due risultati è quello errato: il primo o il secondo?”, cominciò a chiedersi

Fu così che decise di effettuare un terza prova, che, purtroppo, diede risultato positivo.

Il sig. Pincus si sentì perduto: il dubbio di essere affetto da una malattia incurabile si stava delineando in tutta evidenza; l'unica speranza, si disse, consisteva nella possibilità che questo esame di nuova invenzione fosse del tutto inaffidabile e tale da fornire solo risultati casuali. Si accinse allora a dimostrare l'esattezza di quest'ultima, sia pur debole ipotesi e chiese di eseguire il test su altri cinque diversi campioni del suo sangue. La sequenza di questi ultimi risultati fu la seguente: positivo – negativo – positivo – negativo – negativo.

Pincus si sentì rinfancato: concluse che l'ipotesi di un'assoluta inattendibilità del test era certamente confermata e cominciò a dormire sonni più tranquilli. Finalmente si decise ad andare a raccontare l'intera storia al dott. Subtilis, con la speranza che gli venisse confermata la sua conclusione sull'inaffidabilità del test. “Questa volta – pensava – anche il dottor Subtilis dovrà convenire che i medici utilizzano talora strumenti inaffidabili e che il test CTF dovrebbe essere ritirato dal commercio. Dovrebbe anzi sentire il dovere di farsi lui stesso parte

diligente annunciando pubblicamente, in qualche congresso medico, l'assoluta inattendibilità dell'esame.

Ma ancora una volta il dott. Subtilis aveva qualcosa da obiettare in proposito: “Il suo compito – disse, un po' severo, a Pincus, – non è quello di dare giudizi sugli esami di laboratorio tanto più che un'eventuale inattendibilità del test non risolverebbe il suo vero problema che è quello della natura dell'addensamento polmonare riscontrato alla radiografia. Se dovessimo riconoscere un errore in questa strana vicenda, questo consisterebbe non tanto, o non solo, nell'eterogeneità dei risultati ottenuti quanto nel fatto che lei abbia spostato l'attenzione dal problema diagnostico sulla natura della lesione polmonare alla valutazione dell'attendibilità di un test. Meglio sarebbe stato se lei si fosse affidato, sia per controllare lo stato dei suoi polmoni, sia per attribuire un giusto significato ai risultati ottenuti dal CTF, ad un altro test più specifico. La sorprendente sequenza di risultati che lei ha ottenuto, appare a lei un'assurda sequenza casuale di dati, del tutto inconcludente e priva di significato diagnostico: ma ne è proprio convinto?”

Senza badare alla sorpresa di Pincus, il dott. Subtilis continuò:

“In realtà lei avrebbe dovuto ragionare in questo modo: ‘Va considerato, innanzitutto, che le caratteristiche del test CTF – come avviene per quasi tutti i test diagnostici – sono tali da non permettere una distinzione certa tra stato di malattia e stato di non-malattia. Qualsiasi conclusione lei decida di adottare – o, in altri termini, qualsiasi significato lei decida di attribuire al risultato ottenuto – non può avere che carattere di probabilità. Il test diagnostico che il medico prescrive, non può che accrescere o diminuire la probabilità che lei sia affetto – o che sia esente – dalla malattia che sta sospettando. Un test è quindi utile quando riesca a mutare le evidenze in favore – o contro – l'ipotesi di malattia, ossia, detto in termini tecnici, se, in seguito al suo risultato, la probabilità post-test di malattia risulta variata – in aumento o in riduzione – rispetto alla probabilità pre-test. Orbene, a lei e a tutti noi, può sembrare – ad intuito – che una sequenza di risultati quale quella che lei ha ottenuto con le ripetute prove, lasci la situazione invariata in quanto quattro positività contro quattro negatività sembrano costituire, come si dice, una situazione di

“perfetta parità” (espressione quanto mai singolare, se si considera che se una parità non fosse perfetta, non sarebbe nemmeno una parità).

“Ma è proprio vero che questa sequenza di risultati costituisce una situazione di parità? È proprio vero che le probabilità di malattia – alla conclusione di questa vicenda – siano immutate? È proprio sicuro che il nostro intuito sia un strumento di valutazione preciso ed affidabile?”

Vediamo più analiticamente la questione. In base ai dati epidemiologici relativi ai tumori maligni polmonari, la probabilità di essere affetto da una neoplasia maligna poteva essere stimata, prima di eseguire la radiografia del torace intorno allo 0.3% pari cioè a 0.003. La radiografia del torace l’ha collocata invece nella “popolazione” caratterizzata da una lesione addensante del polmone, nella quale popolazione la frequenza di neoplasie maligne è ovviamente più elevata approssimativamente tra il 40 e il 50%. Poniamo 0.45. Questo era il livello di probabilità a priori di essere affetto da un tumore maligno, nel momento in cui – dopo essersi sottoposto alla radiografia del torace – lei ha deciso di sottoporsi per la prima volta al test CTF, ripetuto poi altre sette volte. Consideri inoltre che ogniqualvolta si sottoponeva ad una nuova ripetizione del test, lei andava incontro ad uno degli eventi aleatori descritti nella tavola diagnostica riportata all’inizio, e quindi avrebbe dovuto considerare che:

1. nel caso in cui lei fosse realmente portatore della neoplasia, il test sarebbe verosimilmente – ma non sicuramente – risultato positivo, con una probabilità pari a 0.8, potendo anche risultare negativo con probabilità pari a 0.2, cioè con una frequenza di 20 volte su 100;
2. nel caso in cui lei fosse stato realmente esente dalla neoplasia, il test sarebbe verosimilmente – ma non sicuramente – risultato negativo, con una probabilità pari a 0.9, potendo anche risultare positivo con probabilità pari a 0.1, cioè con una frequenza pari a 10 volte su 100.

Sulla base di questi dati, con quale probabilità si sarebbe potuta verificare la sequenza di risultati che lei ha poi ottenuto (la indichiamo per brevità in questo modo: PNPPNPNN, dove P sta per positivo e N per negativo), supponendo che lei sia realmente malato dalla neoplasia? Questa probabilità, che chiameremo P+, può essere calcolata dal prodotto:

$$P+ = 0.8 \times 0.2 \times 0.8 \times 0.8 \times 0.2 \times 0.8 \times 0.2 \times 0.2$$

ottenuto sostituendo il valore di 0.8 ad ogni P e il valore di 0.2 ad ogni N della sequenza, prodotto che dà come risultato

$$P+ = 0.00065$$

Analogamente, la probabilità, che chiameremo P-, di ottenere la stessa sequenza di risultati, supponendo che lei sia realmente esente dalla neoplasia è calcolabile, in modo analogo, dal seguente prodotto:

$$P- = 0.1 \times 0.9 \times 0.1 \times 0.1 \times 0.9 \times 0.1 \times 0.9 \times 0.9$$

che dà come risultato:

$$P- = 0.0000651$$

“A questo punto – proseguì il dott. Subtilis – è necessario ricorrere ad un classico calcolo mediante la cosiddetta formula di Bayes che si esprime in questo modo:

La probabilità di essere effettivamente malato – che chiameremo probabilità a posteriori di malattia – una volta ottenuta la sequenza di risultati in discussione, è data da:

Probabilità a posteriori di malattia =

$$\frac{P+ \times \text{probabilità a priori di essere malato}}{P+ \times \text{probabilità a priori di essere malato} + P- \times \text{probabilità a priori di non essere malato}}$$

e cioè da:

$$\frac{0.00065 \times 0.45}{0.00065 \times 0.45 + 0.0000651 \times 0.55}$$

equivalente – ma di forma più semplice – alla seguente:

$$\frac{0.65 \times 0.45}{0.65 \times 0.45 + 0.0651 \times 0.55}$$

da cui:

Probabilità a posteriori di malattia = 0.89.

“Qual è il significato di tutti questi calcoli?” concluse il dottor Subtilis. “È presto detto: questo dato dimostra che la sequenza dei risultati diagnostici, lungi dall’essere inconcludente, ha portato la probabilità della presenza della neoplasia dal valore iniziale (a priori) di 0.45 (45%) al valore di 0.89 (89%) molto più vicino al livello di certezza diagnostica. A prescindere quindi da un giudizio di opportunità o meno di ricorrere a questo test

nella routine diagnostica del singolo caso, è necessario che lei ricorra quanto prima ad un esame endoscopico con prelievo per esame bioptico.”

L’esame bioptico confermò la natura neoplastica della lesione, fortunatamente molto circoscritta. Il sig. Pincus venne ricoverato in un reparto di Chirurgia toracica per un intervento che risultò risolutivo, e per un certo periodo non incontrò più il dott. Subtilis, se non in occasione di brevi visite di cortesia che il medico fece al suo paziente ricoverato.