

Rapporto di verosimiglianza del risultato positivo e negativo di un *test* diagnostico e teorema di Bayes

Francesco Franco¹, Anteo Di Napoli²

¹ Regione Lazio, Roma

² Comitato Tecnico-Scientifico RIDT, Roma

Likelihood ratio of positive and negative diagnostic test result and Bayes theorem

How much more likely is a positive test to be found in a patient with a pathological condition than in a patient without it? How much more likely is a negative test to be found in a patient without a pathological condition than in a patient with it? To give an answer to these questions, it is necessary to consider the positive and negative likelihood ratio. The Fagan nomogram is a simple method which can be used to easily obtain estimates of the post-test probability of disease for any given combination of the pre-test probability of disease and likelihood ratio.

Keywords: Bayes theorem, Fagan's nomogram, Likelihood ratio of a negative test, Likelihood ratio of a positive test



Francesco Franco

Un risultato positivo a un *test* diagnostico di quanto incrementa la probabilità di un soggetto di essere malato? Un risultato negativo, invece, di quanto la riduce? Queste due domande trovano una risposta nei due indici di *performance* diagnostica, sensibilità e specificità (trattati nei precedenti articoli), combinati tra loro in modo opportuno nel calcolo dei rapporti di verosimiglianza o *Likelihood Ratio* (LR) positivo e negativo. Il LR è il rapporto

tra la probabilità del risultato a un *test* diagnostico osservato in presenza di malattia (sui soggetti malati) e la probabilità dello stesso risultato osservato in assenza di malattia (sui soggetti non malati).

Si considerino la probabilità che un dato *test* risulti positivo in coloro che hanno una data malattia (sensibilità: frazione dei veri positivi) e la probabilità che lo stesso *test* sia positivo in coloro che non hanno la malattia (1-specificità: frazione dei falsi positivi).

Il rapporto di queste due quantità viene denominato rapporto di verosimiglianza del risultato positivo (LR+, *Positive Likelihood Ratio*):

$$LR+ = \text{sensibilità}/(1\text{-specificità})$$

Un LR+ molto più grande di 1 indica che si è in presenza di un buon *test* ed essendo, inoltre, il rapporto di due quantità (sensibilità e frazione dei falsi positivi) indipendenti dalla prevalenza della malattia, anche LR+ è una misura indipendente dalla frequenza di malattia nella popolazione in studio.

Ragionando in modo analogo, si considerino la probabilità che un dato *test* risulti negativo in coloro che hanno una data malattia (1-sensibilità: frazione dei falsi negativi) e la probabilità che lo stesso *test* sia negativo in coloro che non hanno la malattia in esame (specificità: frazione dei veri negativi).

Il rapporto di queste due quantità viene denominato rapporto di verosimiglianza del risultato negativo (LR-, *Negative Likelihood Ratio*):

$$LR- = (1\text{-sensibilità})/\text{specificità}$$

Un LR- molto piccolo, vicino allo 0, migliora la *performance* del *test* ed essendo il rapporto di due quantità (frazione dei falsi negativi e specificità) indipendenti dalla prevalenza della malattia, anche LR- possiede questa proprietà (1).

Accepted: April 26, 2016

Published online: May 17, 2016

Indirizzo per la corrispondenza:

Dr. Francesco Franco
franco_francesco@fastwebnet.it
Dr. Anteo Di Napoli
anteo.dinapoli@libero.it

Come guida all'interpretazione dei valori assunti dal rapporto di verosimiglianza può essere utilizzata la seguente classificazione (2):

LR	Interpretazione
>10	Forte evidenza di malattia
5-10	Moderata evidenza di malattia
2-5	Debole evidenza di malattia
0.5-2	Non significativo cambiamento della probabilità di malattia
0.2-0.5	Debole evidenza per escludere la presenza di malattia
0.1-0.5	Moderata evidenza per escludere la presenza di malattia
<0.1	Forte evidenza per escludere la presenza di malattia

Ma perché si utilizza il LR invece di usare semplicemente la sensibilità e la specificità di un *test*? In primo luogo, il LR consente di trasformare le probabilità *pre-test* di malattia in probabilità *post-test* di malattia (cosa non possibile con l'utilizzo di sensibilità e specificità in quanto tali); in secondo luogo, il LR è molto utile quando si ha a che fare con *test* che forniscono risultati misurabili su una scala numerica continua (non dicotomici). In questi casi, ogni valore del *test* ha una sensibilità, una specificità e un rapporto di verosimiglianza propri: ricorrendo al LR è possibile paragonare tra loro i risultati ottenuti con punti di *cut-off* multipli o *range* multipli di valori (Tab. I).

I due coefficienti LR+ e LR- rappresentano il "valore aggiunto" fornito da un *test* diagnostico in termini di probabilità di malattia. Il significato di questa affermazione trova la sua chiarificazione nel teorema di Bayes, che svolge un ruolo fondamentale nell'ambito della valutazione dell'attendibilità delle indagini diagnostiche. Il teorema afferma che la probabilità che il risultato di un'indagine corrisponda alla presenza/assenza di una determinata patologia (valore predittivo o probabilità a posteriori, quindi *post-test*) è data dalla probabilità *a priori* (*pre-test*) e dalla verosimiglianza. La probabilità *a priori*, in assenza dell'esame obiettivo del paziente e di ulteriori informazioni circa la sua storia personale e familiare,

può essere rappresentata dalla prevalenza della malattia nella popolazione. Utilizzando la formula del teorema di Bayes, si ricava (in modo indiretto) il valore predittivo positivo di un *test* (VPP) con la seguente espressione:

$$P(D+|T+) = \frac{P(T+|D+) \times P(D+)}{P(T+)}$$

che equivale a:

$$VPP = \frac{\text{sensibilità} \times \text{prevalenza}}{P(T+)}$$

dove:

$P(D+|T+)$: probabilità a posteriori della malattia data la positività al test diagnostico (VPP)

$P(D+)$: probabilità a priori della malattia

$P(T+)$: probabilità di positività al test diagnostico (probabilità marginale, ossia in assenza di pregresse informazioni)

$P(T+|D+)$: sensibilità del test

La quantità data dal rapporto **sensibilità/ $P(T+)$** , rappresenta la **verosimiglianza** della malattia dato il *test* positivo e, quindi, il teorema di Bayes può essere riscritto come:

$$\text{Probabilità a posteriori} = \text{Probabilità a priori} \times \text{verosimiglianza}$$

che equivale a:

$$VPP = \text{prevalenza} \times \text{verosimiglianza}$$

La formula del teorema di Bayes, utilizzando il **rapporto di verosimiglianza** del risultato positivo (LR+) al posto della **verosimiglianza** della malattia dato il *test* positivo, fa ricorso alla misura degli **odds** al posto delle probabilità:

$$\text{Odds a posteriori} = \text{Odds a priori} \times \text{rapporto di verosimiglianza}$$

In questo contesto, il rapporto di verosimiglianza viene denominato **fattore di Bayes**.

TABELLA I - Sensibilità, Specificità, LR+, LR-, per 4 *Cut-off* dei livelli della creatinfosfochinasi sierica (CPK) nella diagnosi di infarto del miocardio

Valori del CPK (UI/l)	<i>Cut-off</i> (UI/l)	Sensibilità	Specificità	LR+	LR-
<80	80	98%	12%	1.11	0.17
80-150	150	94%	60%	2.35	0.10
151-220	220	86%	84%	5.38	0.17
221-280	280	66%	96%	16.50	0.35

Esempio tratto dal libro: Clinical Epidemiology & Evidence-Based Medicine: Fundamental Principles of Clinical Reasoning (3).

Ricordando le relazioni che legano l'odds alla probabilità:

$$\text{Odds} = \frac{\text{probabilità}}{(1 - \text{probabilità})} \quad \text{Probabilità} = \frac{\text{odds}}{(1 + \text{odds})}$$

Il passaggio dall'odds a posteriori alla probabilità a posteriori è effettuato facilmente mediante la formula (4):

$$\text{Probabilità a posteriori} = \frac{\text{odds a posteriori}}{(1 + \text{odds a posteriori})}$$

RIQUADRO 1 - Calcolo della probabilità a posteriori di malattia (VPP) mediante il teorema di Bayes utilizzando i valori della prevalenza della patologia nella popolazione e del rapporto di verosimiglianza del risultato positivo (LR+)

Esempio: Prevalenza della malattia nella popolazione: 1%
 Sensibilità del test: 0,8
 Specificità del test: 0,9
 1-Specificità (frazione dei falsi positivi): 0,1
 Rapporto di verosimiglianza (LR+): 8
 Odds a priori=0,0101
 Odds a posteriori= 0,081
 Probabilità a posteriori=0,0748

Commento: La probabilità che un paziente sia un vero positivo, essendo positivo al test, è meno del 10% (7,48%)

Formule:
 Rapporto di verosimiglianza (LR+)=sensibilità/(1-specificità):
 Odds a priori=prevalenza/(1-prevalenza)
 Odds a posteriori=Odds a priori x Rapporto di verosimiglianza
 Probabilità a posteriori=Odds a posteriori/(1+Odds a posteriori)

A un'analisi più attenta della formula:

$$\text{Odds a posteriori} = \text{Odds a priori} \times \text{rapporto di verosimiglianza}$$

Si osserva che questa non è altro che l'equazione di una retta con coefficiente angolare dato dal rapporto di verosimiglianza. Esiste una rappresentazione grafica denominata nomogramma bayesiano di Fagan che consente la trasformazione della probabilità pre-test in probabilità post-test mediante una proiezione geometrica (5). La pendenza della retta (coefficiente angolare espressione del rapporto di verosimiglianza) sul nomogramma consente di visualizzare graficamente il "valore aggiunto" apportato dall'indagine.

Il nomogramma bayesiano di Fagan si compone di tre assi verticali. Il primo riporta le probabilità pre-test, il secondo (centrale) i valori del rapporto di verosimiglianza e il terzo le probabilità post-test.

In un'indagine diagnostica con LR pari a 1 (un coefficiente angolare uguale a 1 nel nomogramma si traduce in una retta orizzontale) la probabilità post-test è uguale a quella pre-test (6).

Nella Figura 1 è riportato il nomogramma bayesiano di Fagan relativo ai dati dell'esempio del Riquadro 1.

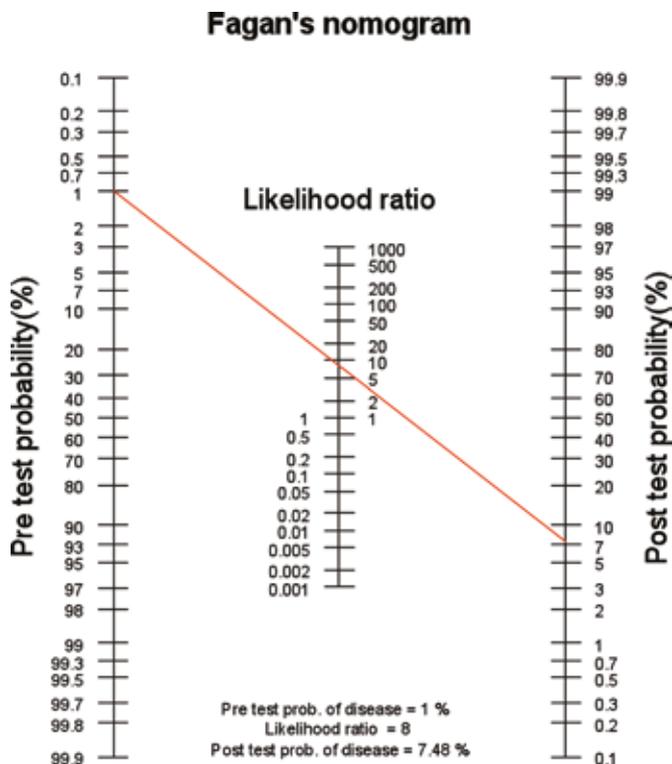


Fig. 1 - Nomogramma bayesiano di Fagan a partire dai valori della prevalenza (probabilità pre-test) e del rapporto di verosimiglianza del risultato positivo (LR+) (vedi dati riportati nel Riquadro 1).

Disclosures

Financial support: No financial support was received for this submission.
 Conflict of interest: The authors have no conflict of interest.

Bibliografia

1. Indrayan A. Medical Biostatistics, Second Edition Chapman & Hall/CRC Press, Boca Raton, FL, 2008:253.
2. Ebell MH. Evidence-based diagnosis. A handbook of clinical prediction rules. Springer-Verlag, New York 2001:7.
3. Katz, David L. Clinical Epidemiology & Evidence-Based Medicine: Fundamental Principles of Clinical Reasoning & Research. SAGE, Thousand Oaks CA, 2001:36.
4. Dunn G, Everitt B. Biostatistica Clinica. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma 1999;Cap. 2:14-6.
5. Fagan TJ. Nomogram for Bayes theorem. N Engl J Med 1975; 293(5):257.
6. Sardanelli F, Di Leo G. Biostatistica in Radiologia. Springer, Milano 2008:24-5.

