

6.5 Ancora test clinici

Nei paragrafi precedenti del capitolo si è precisato formalmente il significato di probabilità che dipende da altre e si sono introdotti nomi, notazioni e schemi per rappresentarla in modo espressivo. Tali strumenti consentono di esaminare efficacemente situazioni articolate, anche più complesse rispetto a quelle discusse nel capitolo 5: infatti essi permettono di comunicare in modo univoco, conciso ed espressivo, superando così i limiti imposti dal linguaggio naturale.

Per iniziare, mettiamo alla prova i nuovi strumenti nell'analisi di una delle domande stimolo poste all'inizio del capitolo 1 del Percorso.

Risultato positivo al test per l'HIV. Sapendo che il test "Elisa" ha una sensibilità¹⁵ del 99,9%, vuol dire che al 99,9% ho contratto l'HIV?

Il quesito non ammette risposta univoca sulla base delle informazioni fornite, pertanto prima di procedere è opportuno precisare alcune ipotesi sul test. La formulazione iniziale era volutamente contratta per far emergere le convinzioni di senso comune.

Il test "Elisa", relativo all'HIV, può fornire indicazioni errate.

Assumiamo che vi sia una probabilità del 99,9% che il test dia esito positivo nei soggetti che effettivamente hanno contratto l'HIV (*sensibilità* del test) ed una probabilità del 99,8% che il test risulti negativo sui soggetti che non hanno l'HIV (*specificità* del test).

Consideriamo ora una data popolazione. Assumiamo che lo 0,3% della quantità di individui della popolazione abbia l'HIV (*prevalenza* della malattia).

Il test, applicato ad un individuo scelto a caso in tale popolazione, ha dato **esito positivo**. Qual è la probabilità che tale individuo sia in realtà **sano**, cioè non abbia l'HIV?

Come si vede, il testo risulta piuttosto articolato. Anche per questo, prima di discutere in classe una risoluzione del problema, è opportuno invitare gli studenti ad esaminarlo attentamente e a formulare delle congetture al riguardo, magari in forma scritta. L'esame delle produzioni dei ragazzi è cruciale per una azione didattica efficace, in quanto il docente ha così modo di fondare i nuovi saperi su quelli effettivamente disponibili per lo studente.

Tale attività rischia però di rivelarsi prematura se non è preceduta dall'analisi di alcuni problemi relativi ai test clinici, analoghi a quelli proposti nel capitolo 5 e che possiamo indicare come "problemi diretti". Infatti, nell'affrontare tali questioni, gli studenti prendono confidenza con l'interpretazione del testo, con la schematizzazione mediante grafi opportuni, nonché con l'uso di notazioni specifiche. In sostanza, compiono un passo intermedio verso la risoluzione di un problema piuttosto articolato come quello in esame.

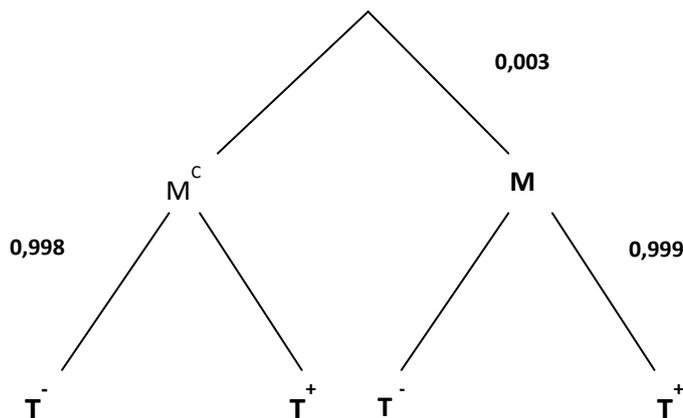
a) Modellizzazione

Cominciamo con il rappresentare i casi che si possono presentare per l'individuo della popolazione. E per farlo ci serviamo di un grafo ad albero. Per indicare le varie opzioni, denotiamo con

- M l'evento "l'individuo è ammalato",
- M^C l'evento "l'individuo non è ammalato",
- T^+ l'evento "il test ha dato esito positivo",
- T^- l'evento "il test ha dato esito negativo".

¹⁵ Probabilità che un individuo malato risulti positivo al test.

Proseguiamo riportando, accanto ai relativi rami del grafo ad albero, i valori di probabilità degli eventi forniti dal testo¹⁶.



Osservazione

La raffigurazione sembra davvero molto espressiva. Prima di procedere però, è opportuno accertarsi che sia chiaro il preciso significato di ogni suo aspetto.

- I valori di probabilità che compaiono al secondo livello dell'albero sono probabilità condizionate. Ad esempio, il valore 0,998 più a sinistra, è $p_{M^c}(T^-)$.
- Ogni cammino sull'albero rappresenta un evento intersezione. Ad esempio, quello raffigurato più a sinistra, identifica l'evento $M^c \cap T^-$.

Per comprendere meglio il testo del problema, è utile rappresentare la situazione anche mediante un altro modello: la **tabella**. L'insieme dei casi che si possono presentare¹⁷ per l'individuo della popolazione (casi iniziali) può essere suddiviso nei quattro sottoinsiemi rappresentati dai quattro rettangoli più piccoli in figura. Ad esempio, il rettangolo che occupa la seconda riga e la prima colonna rappresenta l'insieme $M \cap T^-$, ossia l'evento "l'individuo ha l'HIV e il suo test ha esito negativo".

	T^-	T^+	
M^c	99,8% di M^c		
M		99,9% di M	0,3% dei casi iniziali

Osserviamo che ciascuno dei quattro rettangoli corrisponde ad uno dei quattro possibili cammini nel grafo ad albero precedente.

¹⁶ Assumiamo che per la popolazione in esame valgano i due valori di probabilità indicati nel testo.

Inoltre osserviamo che, se la popolazione in esame è "sufficientemente numerosa", si possono esprimere tali ipotesi in termini di frequenze relative. Si può cioè assumere che risulti positivo al test circa il 99,9% degli individui della popolazione che hanno l'HIV. Analogamente possiamo assumere che risulti negativo al test circa il 99,8% degli individui della popolazione che non hanno l'HIV.

Volendo, in un primo momento, si può decidere di operare con le frequenze relative anziché con i valori di probabilità. Ciò è significativo dal punto di vista didattico perché permette agli studenti di prendere confidenza con la situazione; in particolare consente di approssimare la numerosità dei vari sottoinsiemi in cui si può partizionare la popolazione, secondo i due criteri: presenza (o meno) della malattia, esito del test. Quest'ultima schematizzazione dovrebbe risultare di più immediata comprensione per lo studente rispetto a quella che si ottiene considerando direttamente i valori di probabilità.

¹⁷ Senza tener conto, per ora, del fatto che l'individuo è positivo al test.

È richiesta la probabilità che

“l’individuo non sia malato sapendo che il test ha avuto esito positivo”

Pertanto, l’insieme dei casi possibili è l’insieme T^+ , il cui bordo è evidenziato in nero in figura. Mentre l’insieme dei casi favorevoli è l’insieme colorato in verde, ossia $M^c \cap T^+$.

	T^-	T^+	
M^c	99,8% di M^c		
M		99,9% di M	0,3% dei casi iniziali

Dunque la probabilità richiesta si denota con

$$p_{T^+}(M^c)$$

Osservazione

A questo punto, il testo del problema dovrebbe risultare sufficientemente chiaro. Vogliamo però soffermarci ad investigare un ultimo aspetto ad esso legato, prima di passare alla risoluzione effettiva.

Consideriamo per un attimo una richiesta che può sembrare analoga, almeno dal punto di vista linguistico:

“sapendo che l’individuo non è malato, determinare la probabilità che il test abbia esito positivo”

Però ci si dovrebbe presto convincere che:

- l’insieme dei casi possibili è rappresentato dalla prima riga della tabella in figura, ossia da M^c ,
- la probabilità richiesta si denota con $p_{M^c}(T^+)$.

Di conseguenza, concludiamo che la domanda è diversa da quella posta dal problema in esame.

In altri termini¹⁸ $p_{T^+}(M^c) \neq p_{M^c}(T^+)$

b) Risoluzione

Si è illustrato in dettaglio come modellizzare la situazione e come passare dal registro linguistico del testo a quello grafico e simbolico. Potendo contare su tale attività preparatoria, gli studenti dovrebbero essere in grado di organizzare la risoluzione del problema, con consapevolezza e con una certa autonomia pur guidati dal docente. Dunque, mediante una lezione partecipata, dovrebbero ideare e precisare un procedimento analogo al seguente.

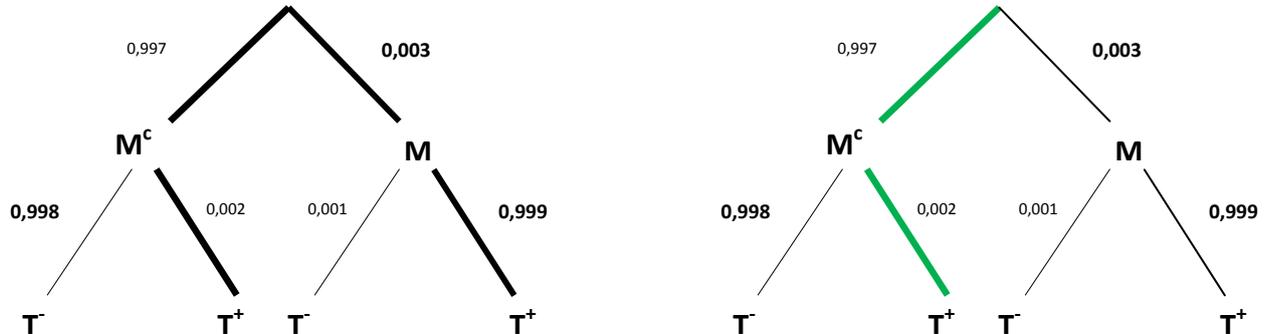
È richiesta la probabilità dell’evento “l’individuo non è malato” sapendo che il test ha avuto esito positivo, ossia

$$p_{T^+}(M^c)$$

¹⁸ L’importanza della questione non è da sottovalutare se, come sostiene Mlodinov in “La passeggiata dell’ubriaco”, è un errore comune confondere $p_A(B)$ con $p_B(A)$. Quando poi l’errore è commesso da un medico, si comprende come le conseguenze dell’abbaglio vadano ben oltre i meri aspetti matematici della questione. A tale proposito, si pensi ai pazienti a cui è stata comunicata una probabilità del 90% di avere un cancro, per il solo fatto di essere risultati positivi al test diagnostico, mentre calcoli accurati mostrano come la probabilità di aver contratto la malattia si attesti “solo” al 9%. Torneremo ad esaminare nel dettaglio tale situazione nella prossima sezione.

Evidenziamo **in grassetto** sull'albero i due cammini che rappresentano i **nuovi**¹⁹ "casi possibili": "individuo non malato e test positivo", "individuo malato e test positivo". Otteniamo la figura riportata di seguito sulla sinistra.

Segniamo invece **in verde** il cammino che rappresenta i "casi favorevoli", "individuo non malato e test positivo", ottenendo la figura che segue, a destra. Aggiungiamo poi le probabilità non fornite nel testo, considerando che la somma delle probabilità relative ai rami uscenti da uno stesso nodo deve essere uguale ad 1.



Ora disponiamo di tutti gli elementi per calcolare la probabilità richiesta.

Leggiamo il processo di calcolo direttamente sull'albero ora costruito. Vale²⁰

$$p_{T^+}(M^c) = \frac{p(\text{"cammini favorevoli"})}{p(\text{"cammini possibili"})}$$

Per calcolare la probabilità di ogni cammino moltiplichiamo le probabilità degli eventi rappresentati da ciascuno dei rami che lo costituiscono²¹:

$$\frac{p(\text{"cammini favorevoli"})}{p(\text{"cammini possibili"})} = \frac{0,997 \cdot 0,002}{0,997 \cdot 0,002 + 0,003 \cdot 0,999} \approx 0,40$$

Osservazione

Volendo, possiamo ripercorrere l'intero procedimento, esprimendo i singoli passi mediante il linguaggio degli insiemi:

$$p_{T^+}(M^c) = \frac{p(M^c \cap T^+)}{p(T^+)} = \frac{p(M^c \cap T^+)}{p(M^c \cap T^+) + p(M \cap T^+)} = \frac{p(M^c) \cdot p_{M^c}(T^+)}{p(M^c) \cdot p_{M^c}(T^+) + p(M) \cdot p_M(T^+)}$$

L'idea però è che lo studente non impari a memoria una qualche formula risolutiva, ma la ricostruisca di volta in volta, a partire dal grafo ad albero.

¹⁹ Ossia una volta acquisita l'informazione che l'individuo è positivo al test.

²⁰ Per una giustificazione di tale uguaglianza, che riteniamo fondamentale, rimandiamo alla sezione 6.3.

²¹ Si tratta in sostanza dell'interpretazione della legge della moltiplicazione mediante il modello dell'albero.

Risoluzione mediante tabella

Possiamo, in alternativa, rappresentare la situazione mediante una **tabella**. L'insieme dei casi che si possono presentare²² per l'individuo della popolazione (casi iniziali) può essere suddiviso nei quattro sottoinsiemi rappresentati dai quattro rettangoli più piccoli in figura. Ad esempio, il rettangolo che occupa la seconda riga e la prima colonna rappresenta l'insieme $M \cap T^-$, ossia l'evento "l'individuo ha l'HIV e il suo test ha esito negativo".

Osserviamo che ciascuno dei quattro rettangoli corrisponde ad uno dei quattro possibili cammini nel grafo ad albero precedente.

	T^-	T^+
M^c		
M		

Sappiamo che è accaduto l'evento T^+ . Quindi l'insieme dei **nuovi "casi possibili"** è l'insieme T^+ , rappresentato con il bordo nero evidenziato nella figura seguente a sinistra.

Tenendo conto di ciò, si chiede di determinare la probabilità che si sia verificato l'evento M^c . Allora l'insieme dei **"casi favorevoli"**, ossia $M^c \cap T^+$, è rappresentato dall'insieme colorato in verde.

	T^-	T^+
M^c		
M		

Prima di procedere con il calcolo, riportiamo su tale schema i valori di probabilità forniti in ipotesi, **prestando attenzione all'insieme** rispetto al quale essi sono espressi. In particolare l'ipotesi sulla prevalenza della malattia ci dice che l'insieme dei due rettangoli che costituisce la riga inferiore della tabella rappresenta lo 0,3% dei casi iniziali.

Nella figura posta a destra riportiamo anche il dato che manca per rispondere al quesito: la probabilità che "l'individuo non malato risulti positivo al test"²³.

	T^-	T^+	
M^c	99,8% di M^c		99,7 % dei casi iniziali
M		99,9% di M	0,3 % dei casi iniziali

²² Senza tener conto, per ora, del fatto che l'individuo è positivo al test.

²³ La somma delle probabilità relative ai due rettangoli della riga superiore deve essere 1, se esse sono riferite all'insieme M^c .

Ora disponiamo di tutti gli elementi per il calcolo della probabilità richiesta. **Riferendoci a tale rappresentazione**, abbiamo allora

$$p_{T^+}(M^c) = \frac{p(M^c \cap T^+)}{p(T^+)}$$

Calcoliamo separatamente il valore del numeratore e quello del denominatore.

Vale²⁴

$$p(M^c \cap T^+) = \frac{0,2}{100} \cdot \frac{99,7}{100} = 0,997 \cdot 0,002$$

Mentre²⁵

$$p(T^+) = \frac{0,2}{100} \cdot \frac{99,7}{100} + \frac{99,9}{100} \cdot \frac{0,3}{100} = 0,997 \cdot 0,002 + 0,003 \cdot 0,999$$

Sostituendo i valori così ottenuti, concludiamo che

$$\frac{p(M^c \cap T^+)}{p(T^+)} = \frac{0,997 \cdot 0,002}{0,997 \cdot 0,002 + 0,003 \cdot 0,999} \approx 0,40$$

Abbiamo così ottenuto la stessa espressione numerica a cui eravamo giunti mediante la schematizzazione con il grafo ad albero.

Osservazione

Anche relativamente a questo approccio possiamo *ripercorrere* il procedimento risolutivo *mediante il solo linguaggio degli insiemi*. Facendo riferimento alla rappresentazione grafica, abbiamo suddiviso l'insieme dei T^+ nel modo seguente:

$$T^+ = (M^c \cap T^+) \cup (M \cap T^+)$$

E abbiamo così espresso la probabilità richiesta:

$$p_{T^+}(M^c) = \frac{p(M^c \cap T^+)}{p(T^+)} = \frac{p(M^c \cap T^+)}{p(M^c \cap T^+) + p(M \cap T^+)} = \frac{p(M^c) \cdot p_{M^c}(T^+)}{p(M^c) \cdot p_{M^c}(T^+) + p(M) \cdot p_M(T^+)}$$

Anch'essa è identica all'espressione mediante il linguaggio degli insiemi che abbiamo ottenuto interpretando il procedimento sul grafo ad albero.

²⁴ Siamo interessati al valore di probabilità dell'insieme colorato in verde **rispetto all'insieme dei casi possibili iniziali**. Sappiamo che il valore **0,2%** è la probabilità dell'insieme colorato in verde *rispetto all'insieme* M^c , non rispetto all'insieme richiesto. Come fare? Possiamo sfruttare l'informazione ulteriore che M^c rappresenta il **97%** dei casi possibili iniziali. Pertanto la probabilità sarà **0,2% del 97%** ossia $\frac{0,2}{100} \cdot \frac{99,7}{100}$

²⁵ Osserviamo innanzitutto che conviene pensare l'insieme T^+ come *unione* dei due rettangoli che costituiscono la colonna destra in figura. La probabilità dell'insieme T^+ sarà allora la *somma* delle probabilità relative a questi due rettangoli.

Ora, la probabilità dell'insieme colorato in verde è già stata calcolata. Pertanto resta da determinare solo quella relativa al rettangolo in basso nelle figura. Analogamente a quanto osservato nella nota precedente, tale probabilità è

$$\mathbf{99,9\% dello 0,3\%} \text{ ossia } \frac{99,9}{100} \cdot \frac{0,3}{100}$$

c) Interpretazione e giustificazione del risultato. Che fine ha fatto la formula di Bayes?

Il problema che ci ha accompagnato fin dall'inizio del Percorso è stato finalmente risolto e ci ha premesso di sviluppare strumenti metodologici efficaci ed espressivi. Perché dunque non impiegarli subito per affrontare questioni analoghe?

In effetti, quella di fermarsi al risultato, è una forte tentazione, che serpeggia tra gli studenti ... e tra gli stessi docenti. Ma tale scelta (è opportuno pensarla in questi termini, visto che in effetti di scelta si tratta, anche se più o meno consapevole) priva gli studenti della possibilità di sviluppare abilità fondamentali, quali la previsione e il controllo dei procedimenti e dei risultati. Non riflettere su tali aspetti può portare acriticamente gli studenti a conclusioni del tipo "L'aereo ha impiegato 24 ore per effettuare il decollo" o "Mario pesa ... 1326 kg", candidamente fornite da alcuni studenti.

Di qui l'esigenza di attuare una didattica che preveda anche un esame critico dei risultati e dei procedimenti. Ecco alcuni spunti al riguardo.

1. Interpretazione del risultato

Si è concluso che la probabilità di falso positivo su un test risultato positivo non è trascurabile, visto che vale $p_{T^+}(M^c) \approx 40\%$. Dato che c'è questo rischio, come si comunica tale risultato al paziente? Simmetricamente qual è la probabilità di avere un falso negativo sapendo che il test è negativo? È importante disporre di questa valutazione?

2. Giustificazione del risultato

Il test "Elisa" ha sensibilità e specificità "grandi" (rispettivamente 99,9% e 99,8%). Perché allora non è "piccola" la probabilità che il test positivo fornisca informazioni errate (è circa il 40%)?

3. Che fine ha fatto la formula di Bayes?

Il problema si può risolvere anche ricorrendo direttamente alla formula di Bayes. Del resto, tale risultato compare esplicitamente nelle Indicazioni nazionali per i licei scientifici. Perciò la questione merita di non venir liquidata mediante una risposta secca, anche se la nostra posizione al riguardo si può intuire da quanto finora espresso.

Di seguito proponiamo una possibile risposta a tali questioni.

1. Interpretazione del risultato

- Abbiamo visto che $p_{T^+}(M^c) \approx 40\%$. Questo significa che se il test "Elisa" è positivo vi è comunque una probabilità non nulla che l'individuo sia sano. Perciò, prima di comunicare l'esito del test al paziente, il dato viene **confermato mediante un altro test** chiamato "Western Blot".
- Invece qual è la probabilità di avere un **falso negativo sapendo che il test è negativo**? Cioè quanto vale $p_{T^-}(M)$? Procediamo in modo analogo al calcolo relativo ai falsi positivi, facendo riferimento al modello del grafo ad albero. Utilizzando i valori di probabilità che troviamo già indicati accanto ai rami²⁶, possiamo concludere che

$$p_{T^-}(M) = \frac{0,003 \cdot 0,001}{0,997 \cdot 0,998 + 0,003 \cdot 0,001} \approx 3 \cdot 10^{-6}$$

Un valore praticamente trascurabile. Se così non fosse si correrebbe il rischio, ben più grave di quello relativo ai falsi positivi, di indicare come sani dei pazienti in realtà malati.

²⁶ Naturalmente i cammini che ora rappresentano i casi possibili e quelli che rappresentano i casi favorevoli sono diversi da quelli relativi alla richiesta dei falsi positivi. Anzi, sono i loro "complementari".

2. Una giustificazione del risultato

Perché se il test ha sensibilità e specificità così “grandi”, non è “piccola” la probabilità che il test positivo sia errato (è circa il 40%)?

La motivazione si può articolare in tre passi:

- la malattia ha **bassa prevalenza**, pertanto ci sono “molti” sani
- la probabilità di falso sui sani è “bassa” ma è applicata a “molti”
- quindi possono esserci “non pochi” falsi

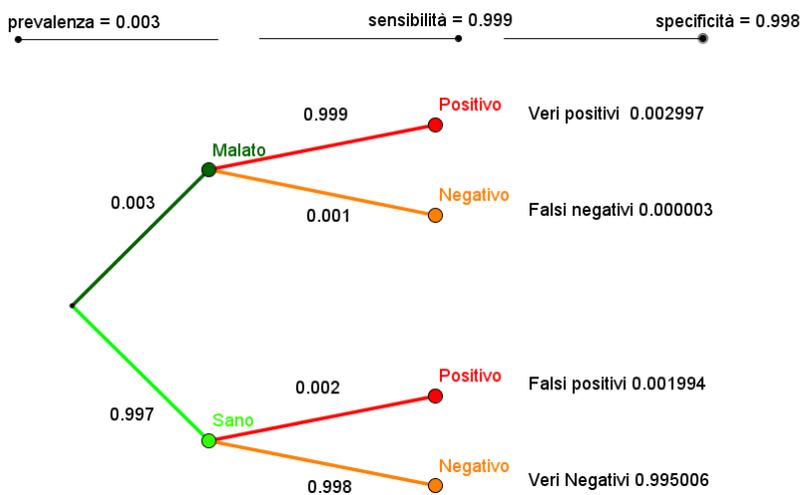
Per fissare le idee, esaminiamo un esempio numerico. Supponiamo che la popolazione sia costituita da 1.000.000 di individui. E assumiamo, per semplicità, che i valori di probabilità in ipotesi (sensibilità e specificità) rappresentino delle frequenze relative²⁷.

In tal caso vi sono:

- 997.000 sani; tra essi i test **positivi** sono lo 0,2%, ossia **1994 falsi**
- 3.000 malati; tra essi i test **positivi** sono il 99,9%, ossia **2997 veri**

Si conclude così che, tra i test positivi (1994+2997), i falsi non sono “pochi”.

Più in generale, ha senso chiedersi come varia la probabilità richiesta al variare dei valori in ipotesi. Immerciamoci dunque in un'attività esplorativa, con il supporto del file Geogebra [TestClinici ARitroso.qgb](#)²⁸.



	A	B	C
1		Positivi	Negativi
2	Malati	0.002997	0.000003
3	Sani	0.001994	0.995006
4		0.004991	0.995009
5			
6			
7	P (sano) tra i positivi		0.3995191344
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			

²⁷ Abbiamo già osservato in altri contesti che se la popolazione è “numerosa” ha senso approssimare i valori di probabilità con le frequenze relative.

²⁸ Il materiale è stato ideato dalla collega Francesca Arrigoni. Variando gli slider "prevalenza", "sensibilità" e "specificità", si può osservare sull'albero e sulla tabella come variano le cardinalità dei quattro insiemi in cui è stata partizionata la popolazione. Inoltre è evidenziata come varia la probabilità richiesta nel problema che stiamo esaminando.

3. Che fine ha fatto la formula di Bayes?

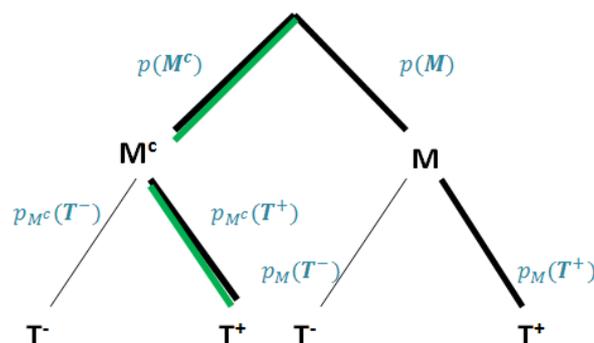
Il problema in esame si può risolvere anche ricorrendo direttamente la **formula di Bayes**²⁹:

$$p(M^c | T^+) = \frac{p(M^c) \cdot p(T^+ | M^c)}{p(M^c) \cdot p(T^+ | M^c) + p(M) \cdot p(T^+ | M)}$$

Sostituendo alle probabilità indicate i corrispondenti valori numerici, si ottiene immediatamente

$$p(M^c | T^+) = \frac{0,997 \cdot 0,002}{0,997 \cdot 0,002 + 0,003 \cdot 0,999}$$

Ma questa è proprio l'espressione numerica a cui eravamo giunti seguendo il nostro approccio di tipo grafico! Anzi, a ben guardare, il nostro procedimento permette addirittura di ricavare la stessa formula di Bayes. Basta infatti considerare il modello ad albero e indicare le probabilità relative ai rami mediante le notazioni formali, come nella figura seguente:



Non resta dunque che ripercorrere sul grafo il nostro procedimento risolutivo, per ottenere subito la formula di Bayes.

Già dalle considerazioni fin qui esposte nella sezione dovrebbe trapelare la nostra posizione sull'utilizzo didattico della formula di Bayes. In realtà la questione non è di poco conto, visto che il termine compare esplicitamente nelle Indicazioni nazionali per il secondo biennio dei licei³⁰. Vediamo perciò di precisarla. Cominciamo con l'osservare che sia la formula di Bayes che il nostro procedimento risolutivo concorrono allo stesso scopo pratico: fornire la probabilità (a posteriori) delle "cause"³¹, a partire dalle probabilità degli "effetti".

Ma se si opta per un'applicazione **diretta** (per non dire, brutale) della formula di Bayes, si rischia di ridurre il procedimento risolutivo alla pura manipolazione algebrica di simboli. La stessa dimostrazione della formula è presentata su vari testi in adozione nella scuola secondaria, come semplice manipolazione algebrica³². Invece, l'utilizzo di schemi grafici simili a quelli mostrati, è ricco di valenze didattiche: permette di cogliere in profondità il significato di ogni passo del procedimento risolutivo, di controllarlo, nonché di **ricostruirlo volta per volta**, anche a lungo termine.

²⁹ La formula è volutamente espressa nella notazione adottata da molti libri di testo.

³⁰ "[...] Studierà la probabilità condizionata e composta, la formula di Bayes e le sue applicazioni, nonché gli elementi di base del calcolo combinatorio. [...]"

³¹ Per essere precisi, non si dovrebbe parlare di "causa" ma di evento condizionante. Esso infatti non influenza sempre l'evento condizionato, come abbiamo avuto modo di chiarire a più riprese. Comunque il ricorso a tale terminologia può servire a facilitare l'intuizione, purché sia attuato nella consapevolezza dei limiti indicati.

³² Un approccio formale ha senso nell'ambito di una trattazione assiomatica della probabilità. Ma è opportuno che lo studente di scuola secondaria vi arrivi gradualmente: così può contare su una base di concetti a partire dai quali costruire i significati degli oggetti matematici che incontra.