

Dijagnostički paradoks

Petar Žugec¹



Pretpostavimo, za potrebe priče, da od određene vrste raka obolijeva 1 % populacije. Nadalje pretpostavimo da za tu vrstu raka postoji dijagnostički test čija je pouzdanost 99 %. Ako se podvrgnete testu i dobijete potvrđan nalaz prema kojem su otkrivene naznake raka, koliko je vjerojatno da doista i bolujete od njega?

Rješenje

Kakvo je to uopće pitanje!? Nije li odgovor unaprijed jasan: 99 %? I što će nam uopće početni podatak o 1 % populacije koja obolijeva? Odgovor leži u prešutnoj činjenici da dijagnostički testovi osim što imaju ograničenu pouzdanost za otkrivanje bolesti *ako pacijent doista boluje*, također imaju i ograničenu pouzdanost za potvrđivanje *odsutstva* bolesti kod zdravih pacijenata. Općenito, vjerojatnost da dani test otkrije bolest kod oboljelog pacijenta i vjerojatnost da je *ne* otkrije kod zdravoga pacijenta ne moraju biti iste i obično jesu različite. No kako u iskazu našeg problema nisu navedene odvojene vjerojatnosti tih dvaju ishoda, pretpostavit ćemo da su obje jednake. Prema tome, test koji zamišljamo će kod pacijenta s rakom otkriti bolest s vjerojatnošću od 99 %, ali će i kod zdravoga pacijenta potvrditi njezino *odsutstvo* samo u 99 % slučajeva, tj. pogrešno će potvrditi rak u 1 % slučajeva. Ako ovo nije bilo ispočetka jasno, sada je prilika da ponovno pokušate samostalno riješiti problem prije nego što to zajedno učinimo.

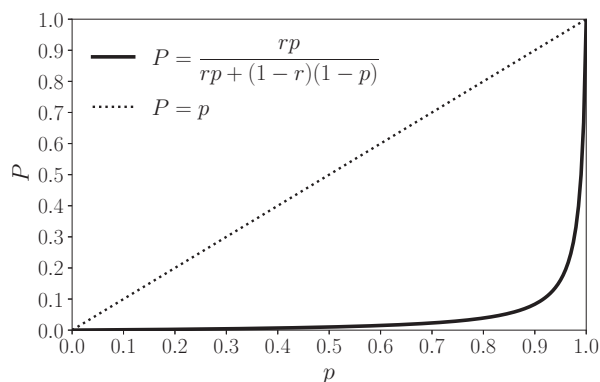
Pretpostavimo da imamo uzorak od 10 000 ljudi. Prema pretpostavci problema njih 100 boluje od raka (1 % populacije), dok je preostalih 9 900 ljudi zdravo. Među 100 oboljelih dijagnostički test dat će 99 ispravnih potvrda raka. Međutim, i kod 1 % zdravih – njih 99 – test će također potvrditi rak, iako pogrešno. Ako ste nasumični član populacije koji se podvrgnuo testu, vjerojatnost da doista imate rak *uz uvjet potvrdnoga testa* jednaka je omjeru broja ljudi koji imaju i rak i potvrđan test, spram *svih* ljudi koji imaju potvrđan test: $99/(99+99) = 50 \%$. Dakle, prema ovim pretpostavkama vjerojatnost da bolujete je tek 50 %. Daleko od idealnoga, ali mnogo optimističnije od ispočetka zamišljenih 99 %.

Riješimo problem općenitije: za proizvoljnu vrijednost $r \in [0, 1]$ udjela populacije koja boluje od raka te proizvoljne pouzdanosti $p \in [0, 1]$ dijagnostičkoga testa. Unutar uzorka od N ljudi njih Nr će imati rak, a test će ga potvrditi u Nrp slučajeva. Još uvijek pretpostavljamo da su vjerojatnosti ispravne potvrde i ispravnog opovrgnuća raka jednake, stoga će među $N(1 - r)$ preostalih ljudi test dati pogrešnu potvrdu u $N(1 - r)(1 - p)$ slučajeva. Dijeljenjem broja ispravnih potvrda s brojem svih njih nalazimo vjerojatnost P da osoba doista boluje od raka *ako je test dao potvrđan rezultat*

$$P = \frac{rp}{rp + (1 - r)(1 - p)}. \quad (1)$$

Pokušajte samostalno analizirati i tumačiti predviđanja ovog izraza za istaknute vrijednosti $r = 0$ ili 1 te $p = 0$ ili 1 , kako biste ispravno shvatili značenje tih rješenja.

¹ Autor je s Fizičkog odsjeka PMF-a Sveučilišta u Zagrebu; e-pošta: pzugec@phy.hr



Priloženi graf punom linijom prikazuje ovisnost vjerojatnosti P o pouzdanosti p dijagnostičkoga testa za $r = 1\%$, kao što smo ispočetka pretpostavili. Isprekidana linija prikazuje pogrešno intuitivno predviđanje $P = p$, prema kojem tražena vjerojatnost uopće ne ovisi o incidenciji bolesti već samo o pouzdanosti testa. Prema tome, puna linija prikazuje koliko problem odstupa od intuitivnosti, što je slučaj vrlo sličan tzv. *paradoksu krumpira* kod kojega se za slične početne brojeve pojavljuje ekstremno sličan graf (vidi [1]). Za $r = 1\%$ ispravno rješenje naglo odstupa od intuitivnog te već pri $p = 99\%$ pada na ranije utvrđenu vrijednost od 50% .

Bayesov teorem

Rješenje (1) izveli smo “ručno”, usredotočujući se sve vrijeme na specifičan problem. No ono je samo poseban slučaj općenitijeg i dalekosežnijeg rezultata: poznatog Bayesovog teorema koji nam daje recept za izračun *uvjetnih vjerojatnosti*. U kompaktnom zapisu tvrdnja teorema jest

$$P(A|B) = \frac{P(B|A)P(A)}{P(B)}, \quad (2)$$

gdje su $P(A)$ i $P(B)$ vjerojatnosti zasebnih događaja A i B . Oznaka $P(A|B)$ predstavlja *uvjetnu* vjerojatnost da se dogodi događaj A ako se dogodio događaj B , dok $P(B|A)$ predstavlja vjerojatnost događaja B pod uvjetom da se dogodio događaj A . Nas zanima vjerojatnost da osoba boluje od raka ako je imala pozitivan ishod na dijagnostičkome testu. Stoga u traženome članu $P(A|B)$ prepoznamo da događaj A odgovara bolovanju od raka ($A = \text{rak}$), dok događaj B odgovara pozitivnome nalazu na testu ($B = \text{test}$). Stoga općenito predviđanje Bayesovog teorema možemo zapisati na način prilagođen svojem problemu

$$P(\text{rak}|\text{test}) = \frac{P(\text{test}|\text{rak})P(\text{rak})}{P(\text{test})}. \quad (3)$$

Svi vjerojatnosni članovi s desne strane poznati su nam: ili su izravno zadani ili su izravno određeni zadanim članovima. Vjerojatnost da test otkrije rak, ako osoba doista boluje od njega, upravo je pouzdanost testa: $P(\text{test}|\text{rak}) = p$. Sama vjerojatnost bolovanja od raka također nam je zadana: $P(\text{rak}) = r$. Preostala vjerojatnost da test otkrije rak kod

nasumičnog pacijenta dana je dvjema mogućnostima²: mogućnošću da pacijent ima rak (r) i test ga ispravno otkrije (p) te mogućnošću da pacijent nema rak ($1 - r$), a test ga pogrešno otkrije ($1 - p$). Prema tome: $P(\text{test}) = rp + (1 - r)(1 - p)$. Uvrštavanje svih ovih članova u (3) rekonstruira ranije rješenje (1).

Je li to kraj priče?

Prethodno rješenje pri prvome nas susretu obično ostavlja šokiranim oduševljenjem. Što zbog navale neočekivane spoznaje, što zbog optimistične sugestije da pozitivna potvrda bolesti čak i vrlo pouzdanim testom i dalje ostavlja naizgled opravdanu nadu da je rezultat pogrešan. No unatoč tome još uvijek bi nam mogla ostati intuitivna strepnja koje se ne možemo otresti: da je ishod nekako predobar da bi bio istinit. Iz iskustva nam nije poznato da dijagnostički testovi daju pogrešan rezultat u toliko mnogo slučajeva da u klinici ne strahujemo od njihovih ishoda. Naprotiv, sama pomisao na mogućnost potvrde bolesti izaziva nam istaknutu nelagodu. Ne samo zbog ozbiljnosti situacije u slučaju da je dijagnoza ispravna, već i zbog toga što je iskustveni udio točnih pozitivnih nalaza tipično vrlo visok. Na kraju krajeva, rješenje (1) ima vrlo čudno svojstvo. Za po volji visoku pouzdanost testa p (ali još uvijek manju od 100 %), vjerojatnost P ispravne potvrde vrlo rijetkih bolesti drastično pada: $P \rightarrow 0$ za $r \rightarrow 0$. Znači li to da je vrlo rijetke bolesti gotovo nemoguće ispravno potvrditi? To nekako ne zvuči ispravno. Možda ipak ima nečega u onih početnih 99 %?

Nažalost, to je istina. Predviđanje rješenja (1) odveć je optimistično zbog previše pojednostavnjenog modela koji smo uzeli u obzir. Ključna nerealistična, a prešutna pretpostavka, bila je da se i zdrave i oboljele osobe u jednakoj mjeri podvrgavaju testu. Na dijagnostičke testove tipično odlazimo onda kad imamo istaknutog razloga smatrati da su nam potrebni, odnosno kad već postoje naznake bolesti. Ta činjenica nosi informaciju koja bitno utječe na vjerojatnost ispravnog pozitivnog ishoda na testu. Stoga moramo uzeti u obzir koliki se udio oboljelih osoba podvrgava testu, a koliki udio zdravih. Udio *testiranih* oboljelih osoba označit ćemo s $t_+ \in [0, 1]$, a udio zdravih s $t_- \in [0, 1]$ (oznake “+” i “-” jer su pozitivni, odnosno negativni na bolest). Kako poopćujemo račun uzimajući različite podatke za zdrave i oboljele, napokon ćemo uzeti u obzir i načelno različite pouzdanosti testa za zdrave i oboljele (p_+ i p_-), koje smo ranije smatrali jednakima. Podrazumijeva se da je p_+ vjerojatnost da test potvrdi rak kod onih koji ga imaju, a p_- vjerojatnost da ga opovrgne kod onih koji ga nemaju. Prema tome, iz uzorka od Nr oboljelih ljudi Nrt_+

² Općenito, uz događaj A očekujemo postojanje komplementarnih događaja. Kad bi A bio jedini moguć, njegova vjerojatnost unaprijed bi bila 100 % pa nam Bayesov teorem ne bi bio potreban. Stoga na zanimljivi događaj A trebamo gledati kao na jednu mogućnost A_i među više njih (popisanih brojačem i). Ako već ne želimo ulaziti u fine podjele preostalih mogućnosti, komplementarnim događajem uvijek možemo smatrati negaciju zanimljivoga događaja. Uz ovako poopćeno razmatranje vjerojatnost $P(B)$ iz (2) određena je vjerojatnošću da se događaj B ostvari u kombinaciji s bilo kojim od svih mogućih događaja A_j : $P(B) = \sum_j P(B|A_j)P(A_j)$. Stoga je “ogoljeni” zapis Bayesovog teorema

$$P(A_i|B) = \frac{P(B|A_i)P(A_i)}{\sum_j P(B|A_j)P(A_j)}.$$

Primjena ovoga na naš slučaj, kao u (3), poprima oblik

$$P(\text{rak}|\text{test}) = \frac{P(\text{test}|\text{rak})P(\text{rak})}{P(\text{test}|\text{rak})P(\text{rak}) + P(\text{test}|\text{ne-rak})P(\text{ne-rak})}.$$

njih će se podvrgnuti testu, dok će iz uzorka od $N(1-r)$ zdravih ljudi to učiniti $N(1-r)t_-$ njih. Prateći izvorni postupak dolazimo do općenitijeg rješenja

$$P = \frac{rp_+t_+}{rp_+t_+ + (1-r)(1-p_-)t_-}. \quad (4)$$

Do njega smo mogli doći i kroz (3), s time da sada oznaka “test” podrazumijeva scenarij *i podvrgavanja testu i ostvarenja pozitivnog ishoda*. Za usporedbu brojčanih vrijednosti pretpostavimo da je kao i ranije $r = 1\%$ te $p_+ = p_- = 99\%$. Nadalje pretpostavimo da se dijagnostičkome testu podvrgava $t_+ = 90\%$ osoba s rakom te svega $t_- = 10\%$ zdravih osoba. U tom slučaju konačan rezultat strmoglavo skače na $P = 90\%$ vjerojatnosti da osoba ima rak ako je ishod na testu pozitivan.

Uputno je još i provjeriti što izraz (4) prevdiđa u ekstremnom slučaju da nitko od zdravih osoba ne nalazi razlog zašto bi se testirao: $t_- = 0$. Ispostavlja se da je rješenje $P = 100\%$. Ali samo malo! Ne bi li za osobe s rakom pouzdanost testa trebala biti $p_+ = 99\%$, pa prema tome i $P = p_+$? Ne, i to zato jer prema artifičijelnoj pretpostavci da se testu ne podvrgava nitko tko je zdrav izravno slijedi da se testiraju *samo* oboljeli. Drugim riječima, oni koji se podvrgavaju testu su oni koji *sasvim sigurno* imaju rak, stoga je rezultat $P = 100\%$ ispravan.

Kako izraz (4) predstavlja kontinuiranu ovisnost o t_- , a vrijednost $t_- = 0$ rezultira ekstremom od $P = 100\%$, možemo zaključiti da postoji čitav raspon mogućih vrijednosti t_- za koje će vjerojatnost P biti *veća* od naivno očekivane pouzdanosti testa za oboljele: $P > p_+$. Time je, nažalost, oboren ispočetka optimističan zaključak iz (1). Stoga je prirodno pitati se koliki je kritični omjer t_-/t_+ udjela zdravih i oboljelih osoba koje se podvrgavaju testu, a iznad kojega su implikacije dijagnostičkog testa još uvijek optimističnije od njegove pouzdanosti p_+ . Odgovor nalazimo rješavanjem nejednakosti $P < p_+$, odakle

$$\frac{t_-}{t_+} > \frac{r(1-p_+)}{(1-r)(1-p_-)}. \quad (5)$$

Za ranije vrijednosti $r = 1\%$ i $p_+ = p_- = 99\%$ slijedi približno $t_-/t_+ > 0.01\%$. Uz pretpostavku da se vrlo visok udio oboljelih ($t_+ \approx 100\%$) podvrgava ovakvome testu, dovoljno je da mu pristupa više od jedne u 10 000 zdravih osoba pa da postoji razlog za veći optimizam nego što sugerira sama pouzdanost testa.

Iako početno intuitivno očekivanje $P = p_+$ svakako promaši ispravno rješenje na *konceptualnoj* razini, ipak je moguće da *numerički* bolje procijeni ozbiljnost pozitivnog dijagnostičkog ishoda negoli to čini suviše pojednostavnjen, ali često istican model iz (1). Međutim, unutar okvira ispravnijeg rješenja (4) – koje je u boljem numeričkom slaganju s intuitivnim strepnjama – mogli bismo reći da je dijagnostički paradoks još više produbljen time što intuicija uzima u obzir još manje relevantnih faktora (t_+ i t_-) nego što se ispočetka činilo potrebnim, a unatoč tome bolje procijeni implikacije pozitivnog nalaza negoli početni model, koji u razmatranje uzima više faktora od same intuicije.

Literatura

- [1] PETAR ŽUGEČ, *Paradoks krumpira*, MFL LXXI-1/281, 2020.