

Il teorema di Bayes e lo screening del carcinoma prostatico: un approccio probabilistico per demolire falsi miti

Giuseppe Cardillo

MeriGen Research S.r.l., Napoli

ABSTRACT

Bayes theorem and screening of prostate cancer: a probabilistic approach to destroy false myths. Every year ~30 million of American men undergo testing for prostate-specific antigen (PSA) and the annual bill for screening of prostate cancer is at least 3 billion of US dollars. There are many papers for and against the use of PSA for screening and so there is not definitive agreement on it. Two new biomarkers, the prostate cancer antigen 3 (PCA3) and the [-2]proPSA, used to calculate the Prostate Health Index (PHI), were recently proposed for this screening and the corresponding literature is very enthusiastic. However, using the Bayes' approach is possible to compute the probability of disease given PSA, PCA3, PHI or test combinations; results show that tossing a coin is more efficient than the use of these biomarkers for screening prostate cancer.

PREMESSA

Il cancro prostatico (CP) è il tumore solido più comunemente diagnosticato nella popolazione maschile residente in Italia (1). Lo screening per il CP, che usualmente include l'esame digito-rettale (DRE) e il dosaggio dell'antigene prostata-specifico (PSA), sebbene sia largamente utilizzato negli uomini di età >50 anni, è oggetto di pareri controversi; infatti, le più importanti linee guida internazionali sui biomarcatori in oncologia concordano sul fatto che non esistono ancora evidenze scientifiche che giustificano l'attivazione di screening di popolazione per il CP mediante il dosaggio del PSA (2). Recentemente sono stati proposti nuovi marcatori e, in particolare, due di essi si stanno imponendo nel panorama diagnostico (3). Il primo è l'antigene 3 del CP (PCA3), sviluppato dalla Progensa e commercializzato dalla Gen-Probe (4-6). Questo esame misura il messaggero prodotto dal gene PCA3, presente in un campione di urina, dopo massaggio prostatico in corso di DRE, utilizzando la metodologia dell'amplificazione mediata dalla trascrizione (TMA): il messaggero di PCA3, espresso anche in cellule non cancerose e non prostatiche, viene normalizzato per la quantità di mRNA del PSA che è specifico per la prostata. Quello che si utilizza è un rapporto chiamato "PCA3 score" (3): maggiore è il PCA3 score, maggiori saranno le probabilità della presenza di una neoplasia. Il secondo marcatore è il [-2]proPSA, un'isoforma particolare del precursore del PSA, che si determina nel sangue con un metodo sviluppato dalla Beckman

Coulter (7, 8). Questo marcatore, incorporato in un modello matematico insieme al PSA totale (tPSA) e libero (fPSA), permette di calcolare il "Prostate Health Index" (PHI) come segue:

$$PHI = \frac{[-2]proPSA}{fPSA} \cdot \sqrt{tPSA}$$

IL TEOREMA DI BAYES

Il teorema sulle probabilità condizionali, formulato dal reverendo e matematico Thomas Bayes e pubblicato postumo nel 1763, deriva da due teoremi fondamentali delle probabilità: il teorema della probabilità composta e il teorema della probabilità totale. Viene utilizzato per calcolare le probabilità a posteriori, date delle osservazioni. Ad esempio, se un medico osserva determinati sintomi in un paziente ed esegue o richiede degli esami diagnostici, il teorema può essere utilizzato per verificare la correttezza della diagnosi proposta, date quelle certe osservazioni. Tutti i dettagli sono riportati in Appendice.

Il presente articolo vuole dimostrare, mediante la semplice applicazione del teorema di Bayes, quale sia la reale efficacia dei marcatori citati in premessa nei programmi di screening per il CP. La Tabella 1 riassume tutti i dati necessari per applicare il teorema di Bayes ai suddetti biomarcatori (5, 6, 8, 9). Le Tabelle 2-4 riassumono i risultati ottenuti dall'applicazione del teorema di Bayes. Gli intervalli di confidenza al 95% sono stati calcolati con il metodo dello score con la

Corrispondenza a: Giuseppe Cardillo, MeriGen Research S.r.l., Traversa Michele Pietravalle 11, 80131 Napoli. Tel. 0815465026, Fax 0812203571, E-mail: giuseppe.cardillo@merigen.it

Ricevuto: 16.03.2011

Revisionato: 17.06.2011

Accettato: 06.07.2011

Tabella 1

Prestazioni diagnostiche di antigene prostatico-specifico (PSA), rapporto PSA libero/PSA totale (fPSA/tPSA), antigene 3 del carcinoma prostatico (PCA3) e "Prostate Health Index" (PHI)

Esame	No. soggetti esaminati nello studio	Livello decisionale	Sensibilità (%)	Specificità (%)	PLR	NLR	Riferimento bibliografico
PSA	5587	>4 µg/L	20,5	93,8	3,31	0,85	Thompson et al., 2005 (5)
fPSA/tPSA	332	<0,12	76,0	71,0	2,62	0,34	Amirrasouli et al., 2010 (9)
PCA3 score	192	>35	52,9	80,0	2,64	0,59	Wang et al., 2009 (6)
PHI	381	>40	60,6	70,1	2,03	0,56	Bektic et al., 2010 (8)

PLR, "positive likelihood ratio"; NLR, "negative likelihood ratio".

Tabella 2

Teorema di Bayes applicato ai singoli esami proposti per lo screening del carcinoma prostatico. I dati di prevalenza sono ripresi da rif. 1

Età, anni (A)	Probabilità di malattia			Probabilità di non malattia		
	A priori (prevalenza)	A posteriori p(M T ⁺)	Intervallo di confidenza al 95%	A priori (1-prevalenza)	A posteriori p(¬M T ⁺)	Intervallo di confidenza al 95%
PSA						
45≤A≤59	215:100.000 (0,22%)	0,71%	0,51%-0,97%	99,78%	99,82%	99,66%-99,91%
60≤A≤75	2.634:100.000 (2,63%)	8,21%	7,52%-8,97%	97,37%	97,76%	97,33%-98,12%
A≥75	5.896:100.000 (5,90%)	17,16%	16,20%-18,18%	94,10%	94,96%	94,34%-95,51%
PSA libero/PSA totale						
45≤A≤59	215:100.000 (0,22%)	0,56%	0,09%-2,16%	99,78%	99,37%	98,45%-100%
60≤A≤75	2.634:100.000 (2,63%)	6,62%	4,44%-9,94%	97,37%	99,09%	97,15%-99,91%
A≥75	5.896:100.000 (5,90%)	14,10%	10,79%-18,39%	94,10%	97,93%	95,56%-99,20%
PCA3 score						
45≤A≤59	215:100.000 (0,22%)	0,57%	0,04%-3,04%	99,78%	99,87%	97,33%-100%
60≤A≤75	2.634:100.000 (2,63%)	6,68%	3,99%-11,32%	97,37%	98,43%	95,13%-99,84%
A≥75	5.896:100.000 (5,90%)	14,22%	10,01%-18,39%	94,10%	96,44%	92,44%-98,62%
PHI						
45≤A≤59	215:100.000 (0,22%)	0,43%	0,06%-1,80%	99,78%	99,88%	98,55%-100%
60≤A≤75	2.634:100.000 (2,63%)	5,20%	3,41%-8,01%	97,37%	98,50%	96,53%-99,50%
A≥75	5.896:100.000 (5,90%)	11,27%	8,49%-14,95%	94,10%	96,60%	94,10%-98,16%

correzione per la continuità descritto da Newcombe (10). Tutti i calcoli sono stati eseguiti utilizzando il foglio di calcolo 'Calc' della suite LibreOffice 3.3.2 (The Document Foundation) per Ubuntu Linux 11.04 - Natty Narwhal.

RISULTATI E DISCUSSIONE

Il CP è uno dei tumori più frequenti del maschio,

rappresentando circa il 22% di tutte le neoplasie nei soggetti di sesso maschile (1). La diagnosi precoce di questa patologia tumorale è, pertanto, un importante obiettivo sanitario. Attualmente, lo screening per il CP viene eseguito mediante DRE e dosaggio del PSA. La Tabella 2 mostra che il PSA e gli altri marcatori indagati aggiungono sicuramente informazioni utili per il raggiungimento della diagnosi (nessuno degli intervalli di confidenza al 95% calcolati contiene il valore della

Tabella 3

Teorema di Bayes applicato alla combinazione di due tra gli esami proposti per lo screening del carcinoma prostatico, entrambi positivi o negativi. I dati di prevalenza sono ripresi da rif. 1

Età, anni (A)	Probabilità di malattia		Probabilità di non malattia	
	A priori (prevalenza)	A posteriori $p(M T_1^P \cap T_2^P)$	A priori (1-prevalenza)	A posteriori $p(\neg M T_1^N \cap T_2^N)$
T₁=PCA3 score e T₂=PSA				
45≤A≤59	215:100.000 (0,22%)	1,85%	99,78%	99,89%
60≤A≤75	2.634:100.000 (2,63%)	19,13%	97,37%	98,67%
A≥75	5.896:100.000 (5,90%)	35,40%	94,10%	96,97%
T₁=PCA3 score e T₂=PSA libero/PSA totale				
45≤A≤59	215:100.000 (0,22%)	1,47%	99,78%	99,96%
60≤A≤75	2.634:100.000 (2,63%)	15,79%	97,37%	99,46%
A≥75	5.896:100.000 (5,90%)	30,28%	94,10%	98,77%
T₁=PCA3 score e T₂=PHI				
45≤A≤59	215:100.000 (0,22%)	1,14%	99,78%	99,93%
60≤A≤75	2.634:100.000 (2,63%)	12,67%	97,37%	99,11%
A≥75	5.896:100.000 (5,90%)	25,14%	94,10%	97,97%

Tabella 4

Teorema di Bayes applicato alla combinazione di due tra gli esami proposti per lo screening del carcinoma prostatico, con solo uno dei due esami positivo. I dati di prevalenza sono ripresi da rif. 1

Età, anni (A)	Probabilità di malattia			Probabilità di non malattia		
	A priori (prevalenza)	A posteriori $p(M T_1^P \cap T_2^N)$	A posteriori $p(M T_1^N \cap T_2^P)$	A priori (1-prevalenza)	A posteriori $p(\neg M T_1^P \cap T_2^N)$	A posteriori $p(\neg M T_1^N \cap T_2^P)$
T₁=PCA3 score e T₂=PSA						
45≤A≤59	215:100.000 (0,22%)	0,48%	0,42%	99,78%	99,52%	99,58%
60≤A≤75	2.634:100.000 (2,63%)	5,72%	5,00%	97,37%	94,28%	95,00%
A≥75	5.896:100.000 (5,90%)	12,32%	10,87%	94,10%	87,68%	89,13%
T₁=PCA3 score e T₂=PSA libero/PSA totale						
45≤A≤59	215:100.000 (0,22%)	0,48%	0,42%	99,78%	99,52%	99,58%
60≤A≤75	2.634:100.000 (2,63%)	5,72%	5,00%	97,37%	94,28%	95,00%
A≥75	5.896:100.000 (5,90%)	12,32%	10,87%	94,10%	87,68%	89,13%
T₁=PCA3 score e T₂=PHI						
45≤A≤59	215:100.000 (0,22%)	0,32%	0,26%	99,78%	99,68%	99,74%
60≤A≤75	2.634:100.000 (2,63%)	3,87%	3,13%	97,37%	96,13%	96,87%
A≥75	5.896:100.000 (5,90%)	8,52%	6,96%	94,10%	91,48%	93,04%

probabilità a priori). Tuttavia, bisogna chiedersi se ciò che è statisticamente significativo lo sia anche da un punto di vista clinico-diagnostico. Richard J. Ablin, scopritore del PSA negli anni '70, nel corso di un'intervista rilasciata al New York Times, ha paragonato l'efficacia del dosaggio di screening del PSA al lancio di una moneta (11). In realtà, l'applicazione del teorema di Bayes dimostra che tirare una moneta è un metodo più efficiente e, naturalmente, privo di costo; i dati riportati nelle Tabelle 2-4 mostrano che, indipendentemente dal marcatore

utilizzato e dalle loro combinazioni, la probabilità di malattia dato il risultato dell'esame positivo è ampiamente al di sotto del 50%.

Una piccola annotazione è necessaria per quel che riguarda i valori di sensibilità e specificità del PSA riportati nella Tabella 1. Lo studio di Thompson et al. (5), infatti, non si riferisce a una popolazione generale, ma a una popolazione selezionata in base a specifici criteri di arruolamento (>54 anni e PSA <3,0 µg/L; periodo osservazionale, 7 anni). Al termine dello studio era eseguita la biopsia prostatica anche ai soggetti

rimasti PSA negativi per tutti i 7 anni di studio. Questo spiega le percentuali di specificità e sensibilità ben diverse da quelle riportate in altri studi, che in genere si attestano tra 40-60% di sensibilità e intorno al 25% di specificità. In particolare, nel 2009 sono stati resi noti i risultati del più ampio studio europeo mai realizzato sullo screening del CP tramite PSA (12). In questo studio sono stati arruolati in totale 162.000 uomini di età compresa tra i 50 e i 74 anni, sottoponendo a screening circa la metà di loro (72.890) ed eseguendo oltre 126.000 dosaggi di PSA e oltre 17.000 biopsie. Sono stati diagnosticati 5.990 CP nel gruppo monitorato (8,2%) e 4.307 CP (4,8%) in quello non monitorato; la riduzione della mortalità nel primo gruppo è stata del 20% (112 decessi in meno). Sulla base di questi risultati, in termini di rischio individuale, un uomo che non è sottoposto a screening ha un rischio medio di ~3% di morire di CP; se si sottopone al dosaggio annuale del PSA il suo rischio scende al 2,4%. A conti fatti, per evitare una morte da CP si sono dovuti sottoporre a screening 1.410 uomini, effettuare 335 biopsie e trattarne chirurgicamente 48. L'editoriale di accompagnamento, in linea con quanto concludevano gli Autori dello studio, commentava che "Questa diminuzione è ottenuta a costo di un eccesso di casi diagnosticati e trattati. È importante ricordare che il punto cruciale non è se questo screening sia efficace, ma se faccia più male che bene" (13). Nello stesso numero della rivista è apparso anche uno studio eseguito negli Stati Uniti su 76.623 soggetti, di età compresa tra i 50 e i 74 anni, di cui 38.343 sottoposti a monitoraggio (14). Pur avendo caratteristiche simili allo studio europeo, gli Autori arrivavano a conclusioni opposte. Nello studio erano diagnosticati 2.820 casi di CP nel gruppo monitorato (7,2%) e 2.322 CP in quello non monitorato (6,1%) e si sono osservati 50 decessi per CP nel gruppo monitorato e 44 nel gruppo non monitorato. Gli Autori concludevano evidenziando che non c'era alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi. Una recente meta-analisi di tutti gli studi clinici disponibili ha dimostrato che lo screening basato sul PSA aumenta la probabilità di ricevere una diagnosi di CP [rischio relativo (RR): 1,46; intervallo di confidenza al 95%: 1,21-1,77], ma non ha un effetto statisticamente significativo sulla mortalità per CP (RR: 0,88; intervallo di confidenza al 95%: 0,71-1,09) o sulla mortalità in generale (RR: 0,99; intervallo di confidenza al 95%: 0,97-1,01) (15). In sostanza, le evidenze disponibili mostrano che non ci sono elementi sufficienti per giustificare uno screening di popolazione per il CP basato sul PSA.

Forse non era tuttavia necessario eseguire studi così ampi per numero di soggetti analizzati e per tempi impiegati, dal costo di milioni di dollari o euro; applicando il teorema di Bayes e utilizzando i dati di prevalenza per la fascia d'età della popolazione studiata associati con sensibilità e specificità del PSA (Tabella 2) si ottiene infatti che la probabilità di avere un CP dopo che il risultato del PSA risulti positivo è pari al 8,2% (intervallo di confidenza al 95%: 7,5%-9,0%),

molto simile a quella ottenuta nei due grandi studi clinici citati (12, 14), in cui la percentuale di soggetti con CP nei gruppi monitorati è stata 8,2% e 7,2%.

Uno studio condotto da Vickers et al. (16) ha cercato di esplorare nuovi modi di utilizzare le informazioni ottenibili dal PSA, migliorandone l'efficacia e riducendo i costi legati allo screening. Questi Autori hanno correlato la concentrazione di PSA con il rischio di avere una diagnosi di CP nel tempo di vita rimanente, la formazione di metastasi e la probabilità di exitus, dimostrando come la concentrazione sierica del PSA a 60 anni sia fortemente associata al CP e al rischio di morire a causa del tumore. Gli uomini con una concentrazione di PSA <1 µg/L hanno una probabilità praticamente trascurabile di metastatizzazione e morte (e pertanto, eventualmente, moriranno con il CP e non a causa di esso). Sebbene solo una minoranza degli uomini con PSA >2 µg/L sviluppi un CP, il 90% (intervallo di confidenza al 95%: 78%-100%) di essi morirà a causa del tumore e delle sue metastasi. La conclusione da trarre è che basterebbe un singolo dosaggio effettuato a 60 anni per decidere chi debba proseguire il monitoraggio, magari associato all'assunzione di farmaci e al cambiamento degli stili di vita, e chi possa esserne esentato con un ampio margine di sicurezza, riducendo i rischi di sovradiagnosi e sovratrattamento.

Un secondo spunto di riflessione viene dagli studi di Vollmer (17) e Grunkemeier e Vollmer (18). Il punto di partenza di questi studi è che più alto è il valore di PSA, più alto è il rischio di avere una biopsia positiva per CP. Di conseguenza, gli Autori hanno utilizzato il dosaggio del PSA non come una variabile dicotomica rispetto a un livello decisionale, ma come una variabile continua da inserire in un modello di regressione logistica. A parere dello scrivente, però, questo metodo dimostra in maniera ancora più evidente l'inefficacia del PSA nella diagnosi di CP: la curva riportata dagli Autori mostra infatti che la probabilità di biopsia positiva per CP diventa >50% (e quindi più efficace del lancio di una moneta) quando i valori di PSA sono >20 µg/L. Considerando la casistica degli ultimi 5 anni del nostro laboratorio, solo 38 pazienti su 2.228 (1,7%) hanno mostrato una concentrazione di PSA >20 µg/L.

Un terzo spunto di riflessione viene dalle reazioni scatenate da un risultato positivo del dosaggio del PSA: il clinico, oncologo o urologo, richiederà la biopsia, un esame doloroso o quanto meno fastidioso e non privo di possibili complicanze; inoltre, chi avrà una biopsia positiva si troverà di fronte al dilemma se sottoporsi o meno a un intervento chirurgico, spesso fortemente lesivo, per eradicare un tumore che, nella quasi totalità dei casi, probabilmente non lo ucciderà. A tal proposito risulta molto interessante uno studio condotto in Svezia su circa 20.000 maschi equamente divisi in un gruppo monitorato con dosaggio biennale di PSA e uno no (19). A parte il risultato, in accordo con gli altri studi citati (12, 14), riguardo all'associazione tra dosaggio del PSA e diagnosi di CP, quello che salta all'occhio è che tra i 1.849 casi di CP

complessivamente individuati, 829 (44,8%) hanno subito una prostatectomia radicale. Di questi, 135 (16,3%) hanno sviluppato incontinenza urinaria, mentre dei 556 soggetti parzialmente e totalmente potenti e con una vita sessualmente attiva prima dell'intervento, 462 (83,1%) sono diventati totalmente impotenti e sessualmente inattivi. Riprendendo quanto scritto in precedenza (per evitare una morte da CP si devono trattare chirurgicamente 48 soggetti), possiamo affermare che, tutto sommato, è circa 50 volte più verosimile che il risultato del PSA rovini la vita a qualcuno anziché salvargliela.

Un altro aspetto importante è quello economico: qual'è il costo di questo "eccesso" di trattamento? Nel 2009 Heijnsdijk et al. (20) hanno simulato i costi di trattamento in termini di PSA, biopsie, sorveglianza attiva, prostatectomie radicali, radioterapia, terapia palliativa e terapia palliativa dopo un trattamento primario, in una coorte di 100.000 individui di età compresa tra 55 e 70 anni non sottoposti a dosaggio del PSA e altrettanti individui sottoposti al dosaggio del PSA ogni 4 anni (non annualmente, come invece è prassi corrente), per un periodo di 25 anni e una partecipazione del 100%. I risultati della simulazione hanno mostrato un costo di circa 30 milioni € per il gruppo di 100.000 soggetti non sottoposti a monitoraggio del PSA, mentre nel gruppo di 100.000 soggetti sottoposti al monitoraggio del PSA i costi erano doppi (circa 61 milioni €). Il costo del trattamento di CP sovra diagnosticati (ossia tumori identificati mediante screening, che probabilmente non daranno mai sintomatologia clinica e non condurranno a morte), è di circa 24 milioni € ogni 100.000 soggetti analizzati. Per avere un'idea reale delle cifre spese unicamente per eseguire il dosaggio del PSA, nell'articolo-intervista ad Ablin scopriamo che, ogni anno, circa 30 milioni di Americani vengono sottoposti all'esame e il conto pagato dalla comunità è di circa 3 miliardi di dollari (11).

Quali sono le alternative, dunque? Appare evidente che un monitoraggio basato unicamente sul PSA non è efficiente. Si potrebbe mettere a punto un pannello di marcatori biochimici con sensibilità e specificità tali da superare i limiti evidenziati. La Tabella 5 mostra quale sia il valore che il rapporto di verosimiglianza positivo ["positive likelihood ratio" (PLR)] deve raggiungere per ottenere una prefissata probabilità di malattia, dati positivi tutti i marcatori del pannello. Poiché il valore medio di PLR dei marcatori indagati in questo studio è ~3, per avere una stima di quanti marcatori indipendenti e con un PLR di 3 siano necessari, quanto meno per raggiungere la soglia prefissata di probabilità a posteriori di malattia, dati tutti i marcatori positivi, è sufficiente risolvere l'equazione trascendente $3^x = P(M|T+)$. Come si evince dalla Tabella 5, sono necessari almeno 5 marcatori indipendenti per avere

Tabella 5

Rapporto di verosimiglianza positivo (PLR) come funzione della prevalenza della malattia [pari a 896:100.000 (1)] e della probabilità a posteriori di carcinoma della prostata, dati tutti i marcatori positivi, che si vuole ottenere. La terza colonna riporta il numero di marcatori indipendenti da utilizzare per ottenere il PLR globale, assumendo che ogni marcatore abbia un PLR di 3

Probabilità a posteriori	PLR	Numero di marcatori da utilizzare
5%	5,8	2
10%	12,3	3
20%	27,7	4
30%	47,4	4
40%	73,7	4
50%	110,6	5
60%	165,9	5
70%	258,1	6
80%	442,4	6
90%	995,5	7
95%	2101,5	7
99%	10950,1	9

della prestazioni migliori del caso. Allo stato attuale della pratica clinica e laboratoristica questi 5 marcatori non esistono. È anche difficile comprendere come questo possa accadere, nonostante i 21 marcatori recensiti da Sardana et al. (3) e gli oltre 20.000 lavori pubblicati e indicizzati da "PubMed" relativamente a possibili biomarcatori di CP e nonostante gli oltre 200 studi condotti sui micro RNA.

In conclusione, l'applicazione del teorema di Bayes dimostra che entrambi gli esami di nuova introduzione, PCA3 score e PHI, hanno prestazioni peggiori del PSA, quando utilizzati da soli, e che la migliore combinazione risulta essere PCA3 score e PSA. Tutto quanto detto in precedenza sullo screening basato sul PSA può essere facilmente traslato a PCA3, con la differenza che i costi potrebbero lievitare in maniera abnorme, considerando che per eseguire l'analisi del PCA3 il paziente paga circa 20 volte di più rispetto al dosaggio del PSA. La corretta applicazione di un semplice teorema matematico risulta un insostituibile ausilio per la comprensione critica della letteratura scientifica e, soprattutto, per meglio valutare la reale portata di protocolli diagnostici associati o in via di introduzione.

RINGRAZIAMENTI

L'autore desidera ringraziare il Dr. Sebastiano Di Biase per il continuo supporto e incitamento.

APPENDICE

IL TEOREMA DI BAYES CON UN SOLO ESAME DI LABORATORIO

Il teorema deriva dalla definizione di probabilità condizionata. Nella teoria della probabilità, la probabilità condizionata di un evento A rispetto a un evento B è la probabilità che si verifichi A, sapendo che B è verificato. Questa probabilità, indicata come P(A|B), esprime una "correzione" delle aspettative per A, dettata dall'osservazione di B, e ha senso solo se B ha una probabilità non nulla di verificarsi. Pertanto, la probabilità di una malattia M, data la positività di un esame di laboratorio T, risulta:

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

Per quanto riguarda il denominatore, possono verificarsi due eventi mutualmente esclusivi in seguito ai quali un esame risulti positivo:

- 1) il soggetto è veramente malato e l'esame è positivo (vero positivo);
- 2) il soggetto è sano, ma l'esame è ugualmente positivo (falso positivo).

Pertanto, il teorema di Bayes può essere riscritto come:

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

Dividendo numeratore e denominatore per $p(T^p | M) \cdot p(M)$ e riarrangiando la frazione otteniamo:

$$p(M | T^p) = \frac{1}{1 + \frac{p(T^p | \neg M) \cdot p(\neg M)}{p(T^p | M) \cdot p(M)}}$$

Considerando che:

- 1) la probabilità condizionata di un esame positivo, data la malattia, è la sensibilità dell'esame diagnostico;
 - 2) la probabilità condizionata di un esame negativo, data la non malattia, è la specificità dell'esame diagnostico; la probabilità condizionata di un esame positivo, data la non malattia, è il complemento a 1 della specificità;
 - 3) la probabilità di malattia è la prevalenza della malattia nella popolazione e la probabilità di non malattia è il suo complemento ad 1;
- possiamo riscrivere il teorema di Bayes come:

$$p(M | T^p) = \frac{1}{1 + \frac{1 - \text{Specificità}}{\text{Sensibilità}} \cdot \frac{1 - \text{prevalenza}}{\text{prevalenza}}}$$

Infine, utilizzando il rapporto di verosimiglianza positivo ("positive likelihood ratio"), che è il rapporto tra sensibilità e (1-specificità), il rapporto di verosimiglianza negativo ("negative likelihood ratio"), che è il rapporto tra (1-sensibilità) e specificità, e TN come esame negativo, il teorema di Bayes diventa:

$$p(M | T^p) = \frac{1}{1 + \frac{1}{\text{PLR}} \cdot \frac{\text{prevalenza}}{1 - \text{prevalenza}}} \quad p(\neg M | T^N) = \frac{1}{1 + \text{NLR} \cdot \frac{\text{prevalenza}}{1 - \text{prevalenza}}}$$

IL TEOREMA DI BAYES CON DUE ESAMI DI LABORATORIO

I rapporti di verosimiglianza godono della proprietà moltiplicativa. Come è facilmente dimostrabile:

$$p(M | T^{p1} \cap T^{p2}) = \frac{p(T^{p1} \cap T^{p2} | M) \cdot p(M)}{p(T^{p1} \cap T^{p2})} = \frac{p(T^{p1} \cap T^{p2} | M) \cdot p(M)}{p(T^{p1} \cap T^{p2} | M) \cdot p(M) + p(T^{p1} \cap T^{p2} | \neg M) \cdot p(\neg M)}$$

e poiché i test sono indipendenti:

$$p(M | T^{p1} \cap T^{p2}) = \frac{p(T^{p1} | M) \cdot p(T^{p2} | M) \cdot p(M)}{p(T^{p1} | M) \cdot p(T^{p2} | M) \cdot p(M) + p(T^{p1} | \neg M) \cdot p(T^{p2} | \neg M) \cdot p(\neg M)}$$

Dividendo numeratore e denominatore della frazione per la probabilità posta al numeratore otteniamo:

$$p(M | T^{P_1} \cap T^{P_2}) = \frac{1}{1 + \frac{1}{\frac{p(T^{P_1} | M)}{p(T^{P_1} | \neg M)} \cdot \frac{p(T^{P_2} | M)}{p(T^{P_2} | \neg M)} \cdot \frac{p(M)}{p(\neg M)}}}} = \frac{1}{1 + \frac{1}{PLR_1 \cdot PLR_2 \cdot \frac{\text{prevalenza}}{1 - \text{prevalenza}}}}$$

Allo stesso modo, possono essere ricavate le probabilità a posteriori per tutte le combinazioni dei risultati degli esami. I test PSA, fPSA/tPSA e PHI non sono indipendenti tra di loro (fPSA/tPSA e PHI includono entrambi PSA nel loro computo), ma sono indipendenti da PCA3.

GLOSSARIO E ABBREVIAZIONI

$p(M)$	Probabilità che un soggetto abbia la malattia M
$p(\neg M)$	Probabilità che un soggetto non abbia la malattia M
$p(T^P)$	Probabilità che l'esame T sia positivo
$p(T^N)$	Probabilità che l'esame T sia negativo
$p(M T^P)$	Probabilità condizionata per un soggetto di avere la malattia M dato l'esame diagnostico T positivo; questo è il potere predittivo positivo dell'esame diagnostico (PPV) o precisione dell'esame diagnostico
$p(\neg M T^N)$	Probabilità condizionata per un soggetto di non avere la malattia M dato l'esame diagnostico T negativo; questo è il potere predittivo negativo dell'esame diagnostico (NPV) o accuratezza dell'esame diagnostico
$p(T^P M)$	Probabilità condizionata che l'esame diagnostico sia positivo data la malattia M; questa è la sensibilità dell'esame diagnostico
$p(T^N \neg M)$	Probabilità condizionata che l'esame diagnostico sia negativo data la malattia M; questa è la specificità dell'esame diagnostico
$p(M T^{P_1} \cap T^{P_2})$	Probabilità condizionata per un soggetto di avere la malattia M data la probabilità congiunta che due esami diagnostici T_1 e T_2 , indipendenti tra di loro, siano entrambi positivi
$p(\neg M T^{N_1} \cap T^{N_2})$	Probabilità condizionata per un soggetto di non avere la malattia M data la probabilità congiunta che due esami diagnostici T_1 e T_2 , indipendenti tra di loro, siano entrambi negativi
$p(M T^{P_1} \cap T^{N_2})$	Probabilità condizionata per un soggetto di avere la malattia M data la probabilità congiunta che due esami diagnostici T_1 e T_2 , indipendenti tra di loro, siano uno positivo e l'altro negativo
$p(\neg M T^{N_1} \cap T^{P_2})$	Probabilità condizionata per un soggetto di non avere la malattia M data la probabilità congiunta che due esami diagnostici T_1 e T_2 , indipendenti tra di loro, siano uno positivo e l'altro negativo

BIBLIOGRAFIA

- AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2010: Cancer prevalence in Italy. Patients living with cancer, long-term survivors and cured patients. *Epidemiol Prev* 2010;34(suppl 2):1-188.
- Gion M, Trevisiol C, Pregno S, et al. Guida all'uso clinico dei biomarcatori in oncologia: i marcatori nelle diverse neoplasie - Parte I. *Biochim Clin* 2011;35:394-403.
- Sardana G, Dowell B, Diamandis EP. Biomarcatori emergenti per la diagnosi e la valutazione prognostica del carcinoma della prostata. *Biochim Clin* 2010;34:139-48.
- Groskopf J, Aubin SM, Deras IL, et al. APTIMA PCA3 molecular urine test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Chem* 2006;52:1089-95.
- Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, et al. Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. *JAMA* 2005;294:66-70.
- Wang R, Chinnaiyan AM, Dunn RL, et al. Rational approach to implementation of prostate cancer antigen 3 into clinical care. *Cancer* 2009;115:3879-86.
- Guazzoni G, Nava L, Lazzeri M, et al. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA significantly improves the prediction of prostate cancer at initial extended prostate biopsies in patients with total PSA between 2.0 and 10 ng/ml: results of a prospective study in a clinical setting. *Eur Urol* 2011;60:214-22.
- Bektic J, Darte C, Skradski V, et al. Access [-2]proPSA and Beckman Coulter Prostate Health Index (PHI) and early detection of aggressive prostate cancers. *Eur Urol Suppl* 2010;9:309.
- Amirrasouli H, Kazerouni F, Sanadizade M, et al. Accurate cut-off point for free to total prostate-specific antigen ratio used to improve differentiation of prostate cancer from benign prostate hyperplasia in Iranian population. *Urol J* 2010;7:99-104.
- Newcombe RG. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven

- methods. *Stat Med* 1998;17:873-90.
11. Ablin RJ. The great prostate mistake. New York: The New York Times, 9 marzo 2010.
 12. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-8.
 13. Barry MJ. Screening for prostate cancer – The controversy that refuses to die. *N Engl J Med* 2009;360:1351-4.
 14. Andriole GL, Crawford ED, Grubb R 3rd, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360:1310-9.
 15. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, et al. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J* 2010;41:c4543.
 16. Vickers AJ, Cronin AM, Bjork T, et al. Prostate specific antigen concentration at age 60 and death or metastasis from prostate cancer: case-control study. *Br Med J* 2010;41:c4521.
 17. Vollmer RT. Predictive probability of serum prostate-specific antigen for prostate cancer: an approach using Bayes rule. *Am J Clin Pathol* 2006;125:336-42.
 18. Grunkemeier MN, Vollmer RT. Predicting prostate biopsy results: the importance of PSA, age, and race. *Am J Clin Pathol* 2006;126:110-2.
 19. Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, et al. The excess burden of side-effects from treatment in men allocated to screening for prostate cancer. The Göteborg randomised population-based prostate cancer screening trial. *Eur J Cancer* 2011;47:545-53.
 20. Heijnsdijk EA, de Kinderen A, Wever EM et al. Overdetection, overtreatment and costs in prostate-specific antigen screening for prostate cancer. *Br J Cancer* 2009;101:1833-8.