

Diễn giải kết quả chẩn đoán

Nguyễn Văn Tuấn
Viện nghiên cứu Y khoa Garvan, Sydney, Australia

Từ điển tiếng Việt định nghĩa *chẩn đoán* là “xác định bệnh, dựa theo triệu chứng và kết quả xét nghiệm”. Từ điển y khoa của Tây phương thì định nghĩa tương đối chi tiết hơn: chẩn đoán là qui trình xác định bản chất của một bệnh bằng cách xem xét các dấu hiệu (signs) và triệu chứng (symptoms) của bệnh nhân, và khi cần thiết, xem xét kết quả các xét nghiệm và khảo sát X quang. Nói cách khác, chẩn đoán -- cũng như nghiên cứu khoa học -- là một qui trình đi tìm điều-chưa-biết (the unknown) bằng cách dựa vào những điều có thể quan sát được. Điều có thể quan sát được là qua đo lường bằng các thiết bị y học.

Thế nhưng các thiết bị máy móc và xét nghiệm lâm sàng vẫn có một vài sai sót, không ít thì nhiều. Những sai sót này có thể làm cho kết quả chẩn đoán thiếu chính xác và thiếu tin cậy. Những trường hợp sai sót trong chẩn đoán thì rất nhiều, nhưng cũng có vài trường hợp gây ra thảm họa cho bệnh nhân [1].

Khi đọc các bài báo y khoa liên quan đến chẩn đoán, chúng ta thường bắt gặp những thuật ngữ như *sensitivity*, *specificity*, *false positive rate*, *positive predictive value*, *likelihood ratio*, v.v... Những thuật ngữ này có nghĩa gì, và cách diễn dịch chúng ra sao? Trong bài này tôi sẽ lần lượt giải thích chúng bằng những ví dụ cụ thể.

Phân biệt: bệnh trạng và kết quả xét nghiệm

Nói một cách đơn giản, một cá nhân hoặc là có bệnh, hoặc là không có bệnh. Tuy đơn giản như thế, nhưng làm sao để biết có bệnh hay không có bệnh không phải là một điều dễ dàng chút nào. Trạng thái bệnh và không bệnh là một hiện tượng chúng ta khó quan sát được, hay có trường hợp cá biệt, chúng ta thậm chí không thể quan sát được. Chẳng hạn như để biết chắc chắn có ung thư hay không, phương pháp chuẩn là dùng sinh thiết. Sinh thiết là một phẫu thuật nhỏ, bao gồm việc cắt một khối thịt nhỏ (hay bướu) trong cơ thể và đặt dưới ống kính hiển vi để xác định xem *có ung thư* hay *không có ung thư*.

Vì khó (hay không) quan sát trực tiếp được, nên chúng ta phải dùng các phương pháp gián tiếp như X quang và xét nghiệm bằng các phương pháp sinh hóa. Kết quả của xét nghiệm cho chúng ta hai giá trị: *dương tính* (+ve) hay *âm tính* (-ve).

Như đã đề cập trên, không có một phương pháp xét nghiệm gián tiếp nào, dù tinh vi đến đâu đi nữa, là hoàn hảo và chính xác tuyệt đối. Một số người có kết quả dương tính, nhưng thực sự không có ung thư. Và một số người có kết quả âm tính, nhưng trong thực tế lại có ung thư. Đến đây thì chúng ta có bốn khả năng:

- bệnh nhân có bệnh, nhưng kết quả thử nghiệm là dương tính. Đây là trường hợp *dương tính thật* (danh từ chuyên môn tiếng Anh gọi là *true positive* hay *sensitivity*);
- bệnh nhân không có bệnh, nhưng kết quả thử nghiệm là dương tính. Đây là trường hợp *dương tính giả* (*false positive*);
- bệnh nhân không có bệnh, nhưng kết quả thử nghiệm là âm tính. Đây là trường hợp của *âm tính thật* (*true negative* hay *specificity*); và,
- bệnh nhân có bệnh, nhưng kết quả thử nghiệm là âm tính. Đây là trường hợp *âm tính giả* (*false negative*).

Bốn khả năng này có thể tóm gọn trong bảng sau đây:

Kết quả xét nghiệm	Tình trạng “thật” của bệnh	
	Có bệnh	Không có bệnh
Dương tính (+ve)	Dương tính thật Sensitivity, true positive	Dương tính giả False positive
Âm tính (-ve)	Âm tính giả False negative	Âm tính thật Specificity, true negative

Sensitivity và Specificity

Để đánh giá độ chính xác của một phương pháp xét nghiệm, các nhà nghiên cứu thường ước tính tỉ lệ dương tính thật (tức là sensitivity probability) và tỉ lệ âm tính thật (specificity probability). Cách tính của hai tỉ lệ này có thể minh họa bằng một nghiên cứu sau đây:

Ví dụ 1 (tiền lượng bệnh nhồi máu cơ tim). Để đánh giá độ chính xác của protein *troponin* trong việc tiên lượng bệnh nhồi máu cơ tim, các nhà nghiên cứu phân tích troponin trên 718 bệnh nhân trong khoa cấp cứu, những bệnh nhân này có những triệu chứng được nghi ngờ là mắc bệnh nhồi máu cơ tim. Trong công trình này, các nhà nghiên cứu đo troponin bằng các phương pháp của Roche, Abbott-architect, và Siemens, nhưng để minh họa, tôi chỉ trình bày kết quả chuẩn của Roche (tức là Roche Troponin thế hệ IV). Kết quả xét nghiệm troponin có thể đơn giản thành dương tính (+ve) hay âm tính (-ve). Kết quả xét nghiệm lúc nhập viện có 144 ca dương tính và ca 573 âm tính.

Chẩn đoán cuối cùng bệnh nhân có bị nhồi máu cơ tim hay không do hai bác sĩ chuyên khoa tim mạch xác định một cách độc lập với kết quả troponin. Theo xác định của hai chuyên gia tim mạch, trong số 718 bệnh nhân, có 123 người bị bệnh nhồi máu cơ tim, và 595 người không mắc bệnh đó. Kết quả tương quan giữa xét nghiệm troponin và chẩn đoán của bác sĩ có thể tóm lược trong bảng thống kê sau đây:

Bảng 1. Chẩn đoán bệnh nhồi máu cơ tim: kết quả xét nghiệm troponin

Kết quả xét nghiệm troponin	Kết quả chẩn đoán	
	MI	Không MI
+ve	102	42
-ve	21	553
Tổng số	123	595

MI: nhồi máu cơ tim. Nguồn: Reichlin R, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. New England Journal of Medicine 2009; 361:858-67 (27/8/2009)

Bảng số liệu trên cho thấy 123 người mắc bệnh nhồi máu cơ tim, có 102 người có kết quả xét nghiệm troponin dương tính, và 21 người có kết quả âm tính. Trong số 595 người không mắc bệnh, có 42 kết quả dương tính và 553 kết quả âm tính. Với những số liệu này, chúng ta có thể ước tính tỉ lệ dương tính thật (viết tắt là *Sens*) như sau:

$$Sens = 102 / 123 = 0.83$$

và tỉ lệ âm tính thật (viết tắt là *Spec*):

$$Spec = 553 / 595 = 0.93$$

Như vậy, tỉ lệ dương tính giả (*FP*) là:

$$FP = 1 - Spec = 0.07 \text{ (hay 7\%)}$$

và tỉ lệ âm tính giả (*FN*):

$$FN = 1 - Sens = 0.17 \text{ (tức 17\%)}$$

Qua kết quả phân tích này chúng ta thấy dù phương pháp xét nghiệm troponin chính xác trong việc loại trừ bệnh (tỉ lệ âm tính thật hay *độ đặc hiệu* là 93%) hơn là xác định bệnh (vì tỉ lệ dương tính thật là 83%). Kết quả phân tích trên cho phép chúng ta phát biểu rằng phương pháp xét nghiệm troponin phát hiện khoảng 83% trong số những người thật sự bị bệnh nhồi máu cơ tim. Nói cách khác, 17% bệnh nhân thật sự bị nhồi máu cơ tim, nếu xét nghiệm troponin vẫn có kết quả âm tính.

Xin nhấn mạnh một lần nữa rằng hai tỉ lệ dương tính thật và âm tính thật (hay các tỉ lệ như dương tính giả và âm tính giả) mà tôi vừa đề cập trên là những chỉ số phản ánh *độ chính xác của phương pháp xét nghiệm* mà thôi. Nói theo ngôn ngữ xác suất, tỉ lệ dương tính thật là xác suất mà bệnh nhân có kết quả +ve với điều kiện bệnh nhân quả thật mắc bệnh (chú ý dấu “|” có nghĩa là “với điều kiện”):

$$Sens = P(+ve | \text{mắc bệnh})$$

Tương tự, tỉ lệ âm tính thật là xác suất mà một cá nhân có kết quả -ve với điều kiện cá nhân đó quả thật không mắc bệnh:

$$Spec = P(-ve | \text{không mắc bệnh})$$

Thế nhưng, rất tiếc là trong thực tế có rất nhiều bác sĩ lâm sàng không hiểu ý nghĩa của hai tỉ lệ này nên đã diễn dịch (sai) rằng tỉ lệ dương tính thật là xác suất mà bệnh nhân sẽ mắc bệnh!

Positive predictive value – Trị số tiên lượng dương tính

Xin nói cụ thể hơn: hai tỉ lệ này (dương tính thật và âm tính thật) **không** cung cấp cho chúng ta thông tin mà chúng ta cần biết. Chúng ta cần biết nếu cá nhân có kết quả dương tính, xác suất mà cá nhân đó mắc bệnh là bao nhiêu? Nói theo ngôn ngữ xác suất, chúng ta (và bệnh nhân) muốn biết:

$$P(\text{mắc bệnh} | +ve)$$

hoặc

$$P(\text{không mắc bệnh} | -ve)$$

Trong dịch tễ học, $P(\text{mắc bệnh} | +ve)$ được đặt tên là *positive predictive value* (PPV) mà tôi tạm dịch là *trị số tiên lượng dương tính*. Tương tự, $P(\text{không mắc bệnh} | -ve)$ có tên là *negative predictive value* (NPV - *trị số tiên lượng âm tính*).

PPV và NPV tùy thuộc vào ba yếu tố: *Sens*, *Spec*, và *prevalence* (hay tỉ lệ hiện hành của bệnh). Thông thường, chúng ta muốn biết PPV hơn là NPV, cho nên tôi sẽ giải thích chi tiết về tỉ lệ này. Công thức cụ thể để ước tính PPV là như sau:

$$PPV = \frac{sensitivity \times prevalence}{sensitivity \times prevalence + (1 - specificity) \times (1 - prevalence)}$$

Trong **ví dụ 1** trên, thì chúng ta có thể ước tính tỉ lệ hiện hành của bệnh nhồi máu cơ tim trong khoa cấp cứu là: $123 / 718 = 0.17$ hay 17%. Và, với $Sens = 0.83$, $Spec = 0.93$, giá trị của PPV có thể ước tính theo công thức trên:

$$PPV = \frac{0.83 \times 0.17}{0.83 \times 0.17 + (1 - 0.93) \times (1 - 0.17)} = 0.71$$

Kết quả trên cho biết nếu cá nhân có kết quả xét nghiệm troponin dương tính, thì xác suất mà cá nhân đó mắc bệnh nhồi máu cơ tim là 0.71. Nói cách khác, trong số 100 người có kết quả troponin dương tính, 71 người mắc bệnh nhồi máu cơ tim.

PPV là một chỉ số quan trọng trong chẩn đoán vì nó cung cấp cho chúng ta thông tin liên quan đến khả năng mắc bệnh trong điều kiện một kết quả xét nghiệm là +ve (dương tính). Tuy nhiên, như đề cập trên, rất nhiều bác sĩ diễn giải sensitivity (tỉ lệ dương tính thật) như là PPV, và cách diễn giải này sai. Công thức tính PPV như trình bày trên thường thấy trong các sách giáo khoa dịch tễ học, thoạt đầu mới nhìn qua thì có vẻ phức tạp, nhưng thực ra, có một cách thể hiện PPV đơn giản hơn và logic hơn: đó là bằng biểu đồ. Tôi sẽ minh họa qua trường hợp chẩn đoán ung thư vú.

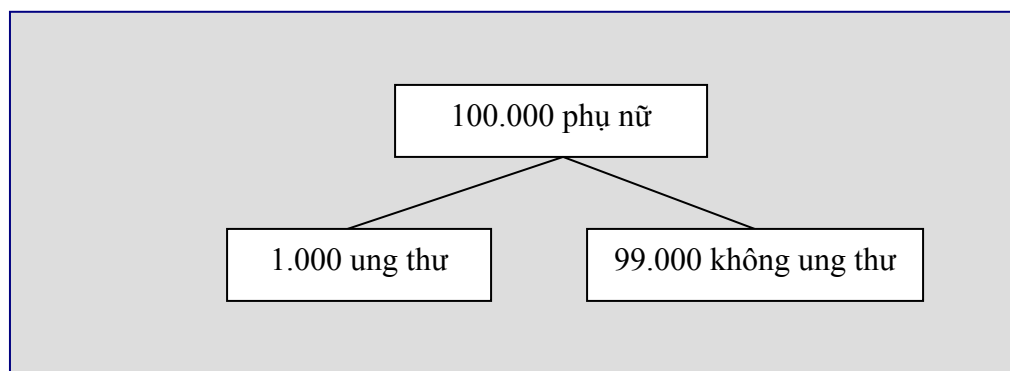
Để biết một phụ nữ bị ung thư vú hay không, cách chính xác nhất là qua giải phẫu (hay sinh thiết), hay trong trường hợp những người đã chết, là qua giải nghiệm tử thi. Nhưng giải phẫu là một thuật mang tính xâm phạm thân thể cao, và tốn kém. Do đó, các nhà khoa học phát triển nhiều phương pháp để có thể chẩn đoán ung thư mà không cần đến giải phẫu để biết bệnh trạng của bệnh nhân. Trong trường hợp ung thư vú, một phương pháp công nghệ cao là chụp X-quang tuyến vú, hay còn gọi là *mammography*.

Cũng như bất cứ cách xét nghiệm nào, kết quả của việc khám nghiệm bằng X-quang tuyến có thể là +ve hay -ve. Một kết quả dương tính có nghĩa rằng bệnh nhân có thể bị ung thư vú, và một kết quả âm tính cho biết bệnh nhân có thể không bị ung thư vú. (Hai chữ “có thể” ở đây rất quan trọng, vì nó nói lên một sự bất định trong việc chẩn đoán ung thư vú bằng X-quang tuyến.)

Ví dụ 2 (chẩn đoán ung thư vú): Bệnh nhân là một phụ nữ, 55 tuổi, không có tiền sử ung thư vú. Bà đi khám mammography và kết quả +ve. Chúng ta biết rằng sensitivity của xét nghiệm mammography là 90%, và specificity là 97%. Câu hỏi bệnh nhân đặt ra là xác suất mà người phụ nữ đó bị ung thư là bao nhiêu?

Phần lớn các bác sĩ, kể cả bác sĩ quang tuyến có kinh nghiệm lâu năm, đều trả lời là 90%. Nhưng câu trả lời đó sai. Tỷ lệ dương tính thật – sensitivity không phải, xin nhấn mạnh một lần nữa, là xác suất mắc bệnh. Xác suất mắc bệnh phụ thuộc vào tỷ lệ dương tính thật, tỷ lệ âm tính thật, và xác suất mắc bệnh trung bình. Chúng ta thử áp dụng PPV để trả lời câu hỏi này như sau:

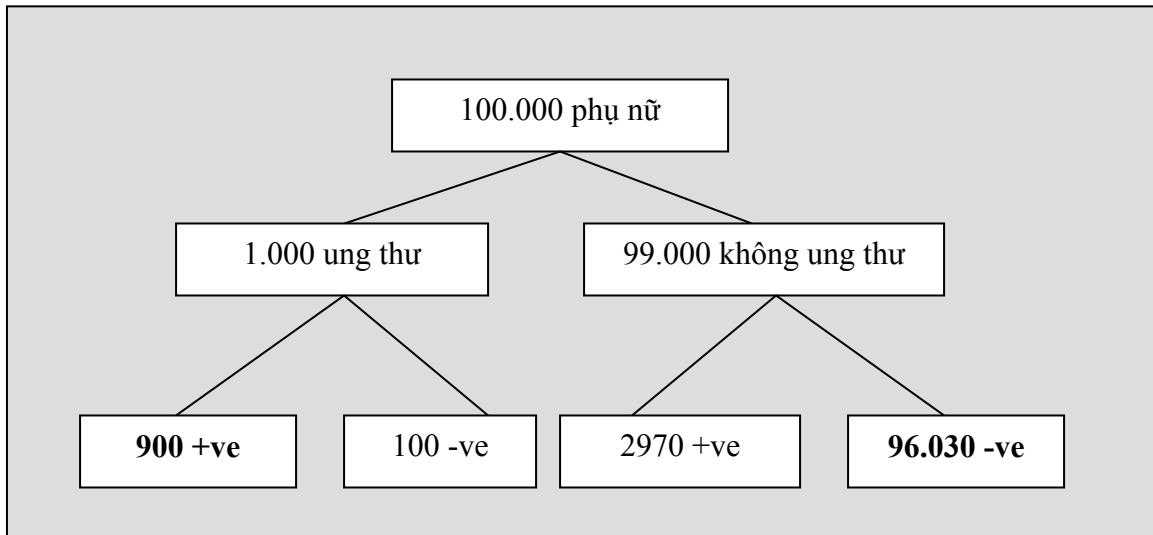
Hãy tưởng tượng một quần thể gồm 100.000 phụ nữ trong độ tuổi 55. Qua nghiên cứu dịch tễ học, chúng ta biết rằng tỷ lệ hiện hành là 1% (cứ 100 phụ nữ có 1 người mắc bệnh) ung thư vú. Do đó, trong số này có 1000 phụ nữ bị ung thư vú và 99.000 người không mắc bệnh:



Như nói trên, vì tỷ lệ dương tính thật là 90%, và điều này có nghĩa là nếu 1000 phụ nữ với ung thư vú nếu đi khám mammography, sẽ có $1000 \times 0.90 = 900$ người có kết quả +ve.

Trong số 99.000 người không có ung thư vú, vì tỷ lệ âm tính thật là 97%, cho nên nếu 99.000 người đi khám memmography, sẽ có $99.000 \times 0.97 = 96.030$ người có kết quả

-ve, và $99000 - 96030 = 2970$ có kết quả +ve (tức là dương tính giả). Chúng ta tiếp tục thể hiện các thông tin này như sau:



Như vậy, chúng ta có tất cả là $900 + 2970 = 3.870$ kết quả +ve. Nhưng trong số này chỉ có 900 là thật sự mắc ung thư vú, do đó, $PPV = 900 / 3870 = 0.23$.

Nói cách khác, nếu một phụ nữ có kết quả mammography dương tính thì xác suất mà phụ nữ đó mắc ung thư vú là 23% (chứ không phải 90% như nhiều người lầm tưởng).

Có thể xem xét nghiệm là một sự cập nhật hóa (updating) về chẩn đoán. Lúc đầu khi chúng ta chưa có thông tin về bệnh nhân, xác suất mà bệnh nhân mắc bệnh ung thư là 1% (tức là xác suất trung bình cho cả quần thể cùng tuổi, hay tỉ lệ hiện hành). Sau khi chúng ta có kết quả +ve từ xét nghiệm bằng mammography, xác suất bệnh nhân bị ung thư tăng lên 23%. Con số 24% có lẽ chưa phải là một xác suất quá cao; song nếu được so sánh với xác suất ban đầu (1%), và nó thể hiện một sự gia tăng về khả năng mắc bệnh đến 23 lần. Tùy vào cảm nhận của từng bệnh nhân, con số này cần phải được truyền đạt một cách chính xác để bệnh nhân không phải lo lắng với cái “bản án” chẩn đoán ung thư.

Quay lại với ví dụ về xét nghiệm troponin và bệnh nhồi máu cơ tim, chúng ta thấy trong số 144 người có kết quả xét nghiệm dương tính, có 102 người thật sự bị bệnh nhồi máu cơ tim; do đó, trị số tiên lượng dương tính PPV là:

$$PPV = 102 / 144 = 0.71 \text{ (hay 71\%)}$$

Ngoài ra, trong số 574 người có kết quả âm tính, có 553 người thật sự không mắc bệnh, và do đó, trị số tiên lượng âm tính NPV là:

$$NPV = 553 / 574 = 0.96 \text{ (hay 96\%)}$$

Diễn giải cách khác, nếu 100 bệnh nhân có kết quả xét nghiệm troponin dương tính thì có 71 người mắc bệnh nhồi máu cơ tim. Ngược lại, trong số 100 người có kết

quả âm tính, 96% người thật sự không mắc bệnh nhồi máu cơ tim. Nên nhớ rằng kết quả và diễn giải này chỉ phù hợp cho bệnh nhân trong khoa cấp cứu với những triệu chứng nhồi máu cơ tim, chứ không phải ngoài cộng đồng.

Tỉ số khả dĩ – likelihood ratio (LR)

Giá trị khoa học của một phương pháp xét nghiệm có thể đánh giá qua sensitivity và specificity như đề cập trên. Một tỉ số khác cũng có ích trong việc đánh giá sự chính xác của phương pháp xét nghiệm là **likelihood ratio** (tạm dịch là *tỉ số khả dĩ*). Có hai loại LR: likelihood ratio positive (LR+, tỉ số dương tính khả dĩ) và likelihood ratio negative (LR-, tỉ số âm tính khả dĩ). Tôi sẽ đề cập chi tiết về LR+ vì nó có ý nghĩa quan trọng đến việc chẩn đoán cho bệnh nhân. Công thức của LR+ là:

$$LR+ = \frac{\text{sensitivity}}{1 - \text{specificity}} = \frac{\text{true} + \text{ve}}{\text{false} + \text{ve}}$$

và

$$LR- = \frac{1 - \text{sensitivity}}{\text{specificity}} = \frac{\text{false} - \text{ve}}{\text{true} - \text{ve}}$$

Qua công thức trên, chúng ta thấy LR+ thực chất là tỉ số của tỉ lệ dương tính thật chia cho tỉ lệ dương tính giả. Nói cách khác, LR+ là tỉ số giữa xác suất kết quả xét nghiệm +ve cho một người mắc bệnh và xác suất kết quả xét nghiệm +ve cho một người không mắc bệnh. (Tương tự, LR- là tỉ số giữa xác suất kết quả xét nghiệm -ve cho một người mắc bệnh và xác suất kết quả xét nghiệm -ve cho một người không mắc bệnh).

Vì thế, một LR+ cao hơn 1 có nghĩa là kết quả xét nghiệm cho thấy khả năng đối tượng mắc bệnh cao, và một LR+ < 1 có nghĩa là kết quả cho thấy bệnh nhân không mắc bệnh. LR+ càng cao, khả năng mắc bệnh càng cao. Khi LR+ > 10 được xem là một bằng chứng cho về khả năng mắc bệnh của bệnh nhân. Ngược lại, khi LR+ < 0.1 được xem là bằng chứng cá nhân không mắc bệnh.

Trong trường hợp chẩn đoán bệnh nhồi máu cơ tim bằng xét nghiệm troponin, tỉ lệ dương tính thật (Sensitivity) là 0.83, và dương tính giả là 7% (vì tỉ lệ âm tính thật là 93%); do đó, tỉ số khả dĩ dương tính LR+ là:

$$LR+ = 0.83 / 0.07 = 11.9$$

Tương tự, tỉ số khả dĩ âm tính LR- là:

$$LR- = 0.17 / 0.93 = 0.18$$

Nói cách khác, nếu kết quả xét nghiệm troponin là +ve thì khả năng mắc bệnh nhân mắc bệnh nhồi máu cơ tim cao hơn là tỉ lệ dương tính giả đến gần 12 lần. Nhưng vấn đề đặt ra là LR+ phải cỡ nào mới có thể xem là cao? Theo các chuyên gia dịch tễ học thì bảng chỉ dẫn sau đây là một gợi ý để diễn giải.

Mức độ LR+ và ảnh hưởng đến khả năng mắc bệnh

LR > 10	Khả năng mắc bệnh cao
LR = 5-10	Khả năng mắc bệnh trung bình
LR = 2-5	Khả năng mắc bệnh thấp
LR < 2	Khả năng mắc bệnh rất thấp
LR = 1	Xét nghiệm vô dụng

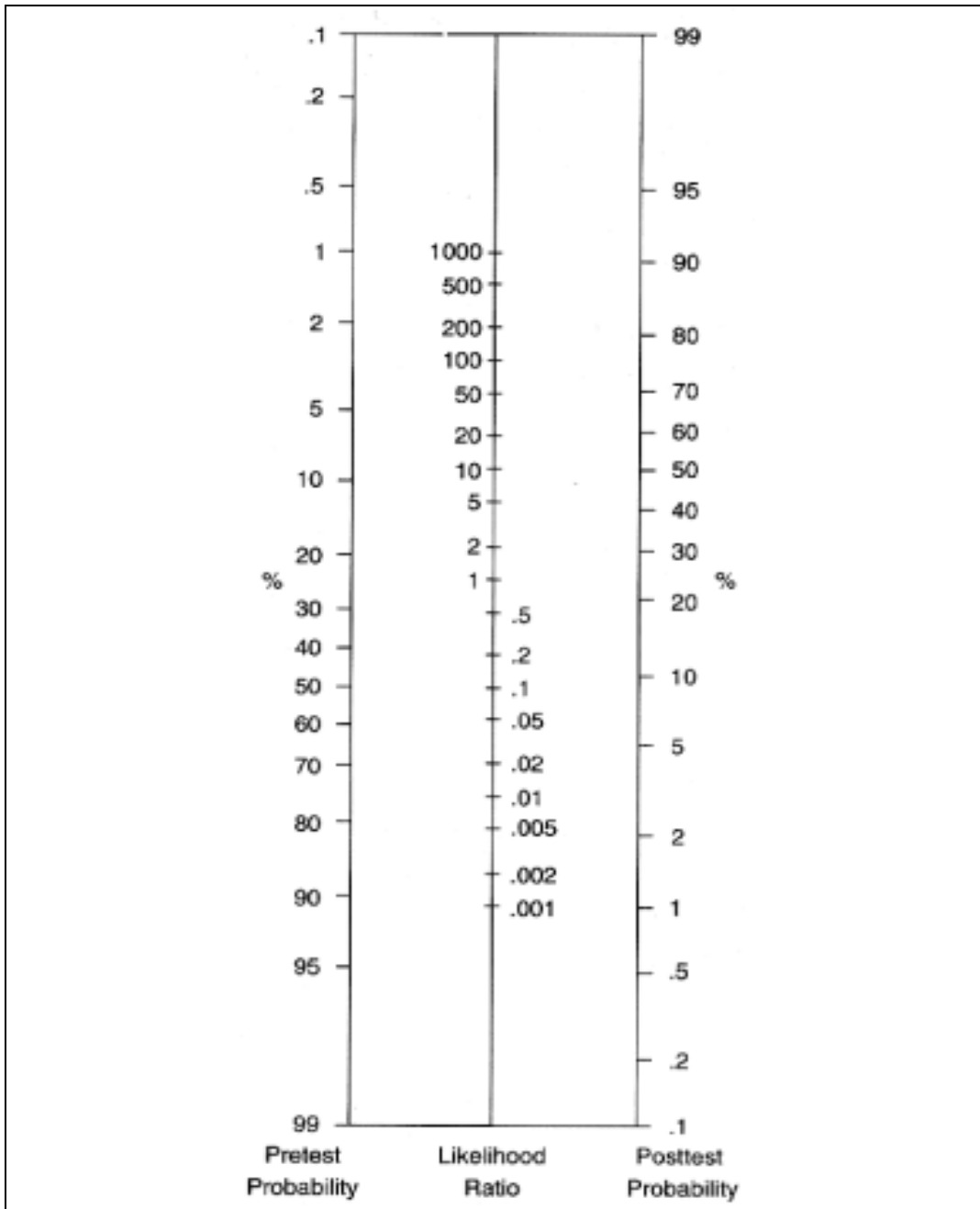
Mức độ LR- và ảnh hưởng đến khả năng không mắc bệnh

LR < 0.1	Khả năng không mắc bệnh cao
LR = 0.1-0.2	Khả năng không mắc bệnh trung bình
LR = 0.2-0.5	Khả năng không mắc bệnh thấp
LR > 0.5	Khả năng không mắc bệnh rất thấp
LR = 1	Xét nghiệm vô dụng

Ước tính xác suất mắc bệnh từ LR+

Đối với thực hành lâm sàng, sự chính xác của một phương pháp xét nghiệm là một yêu cầu quan trọng, nhưng mục đích của chẩn đoán không phải là tìm hiểu độ chính xác của phương pháp xét nghiệm, mà là tìm ước tính nguy cơ (xác suất) mắc bệnh cho một cá nhân. Trong phần trên, tôi đã mô tả cách tính đó bằng chỉ số PPV -- trị số tiên lượng dương tính. Ngoài PPV, chúng ta cũng có thể ứng dụng LR+ để ước tính nguy cơ xác suất mắc bệnh cho một cá nhân.

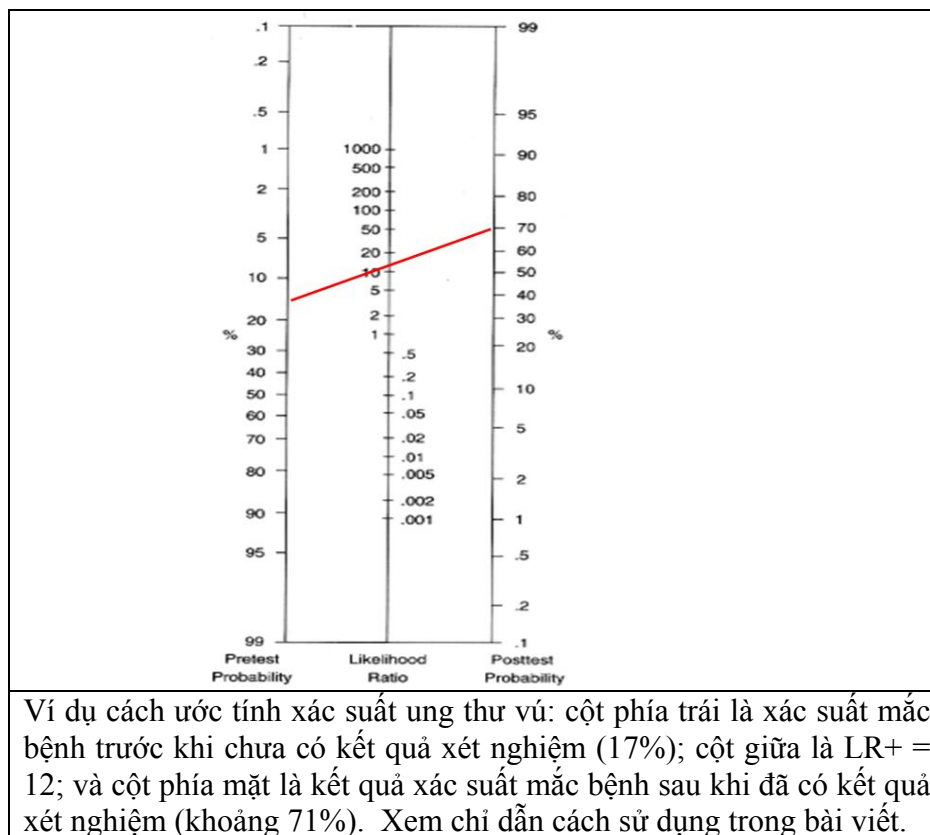
Cách tính xác suất mắc bệnh sau khi có kết quả +ve dựa vào LR+, tuy không phức tạp, nhưng tương đối cồng kềnh, nên có một cách ước tính mang tính máy móc: đó là dựa vào biểu đồ có tên là **nomogram**, có khi còn gọi là biểu đồ Fagan (**Fagan's nomogram**) như sau:



Biểu đồ Fagan: cột phía trái là xác suất mắc bệnh trước khi chưa có kết quả xét nghiệm; cột giữa là $LR+$; và cột phía phải là xác suất mắc bệnh sau khi đã có kết quả xét nghiệm. Biểu đồ này được công bố lần đầu năm 1975 bởi tác giả T. J. Fagan. (*Nomogram for Bayes theorem. New England Journal of Medicine 1975; 293:257*). Biểu đồ này có thể in ra và sử dụng cho bất cứ trường hợp chẩn đoán nào.

Ví dụ cách sử dụng Biểu đồ Fagan: Chúng ta quay lại ví dụ 2 về xét nghiệm troponin, cách ước tính xác suất mắc bệnh có thể được tiến hành bằng 3 bước sau đây (xem thêm biểu đồ ví dụ dưới đây):

- Bước 1: Tỷ lệ hiện hành bệnh nhồi máu cơ tim là 17% (tiếng Anh gọi là **Pre-test Probability** hay **Prior Probability**); nói cách khác trước khi có kết quả xét nghiệm troponin, xác suất mà bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim là 17%. Chúng ta rà soát cột phía trái của biểu đồ Fagan và làm dấu ngay tại con số 17;
- Bước 2: Tính LR+: vì tỷ lệ dương tính thật là 83% và âm tính thật là 93% (tức dương tính giả là 3%). Thành ra, $LR+ = 0.83 / 0.07 = 12$, như vừa tính trên. Chúng ta rà soát cột giữa (Likelihood Ratio) của biểu đồ Fagan và làm dấu giữa con số 10 và 20 sao cho tương đương với 12;
- Bước 3: Lấy một thước thẳng nối từ dấu của cột bên trái và cột chính giữa và kéo dài đến cột phía phải (xem đường thẳng màu đỏ). Chúng ta sẽ có kết quả: sau khi có kết quả xét nghiệm, xác suất bệnh nhân bị bệnh nhồi máu cơ tim là khoảng 71% (tiếng Anh gọi là **Post-test Probability** hay **Posterior Probability**). Chú ý rằng ước tính này đúng với xác suất PPV như phần trên. Dĩ nhiên!



Tôi đã giới thiệu và giải thích các chỉ số liên quan đến chẩn đoán mà bạn đọc thường gặp trong các bài báo y học: sensitivity (tỷ lệ dương tính thật), specificity (tỷ lệ âm tính thật), false positive rate (tỷ lệ dương tính giả), likelihood ratio (tỷ số khả dĩ), và positive predictive value (trị số tiên đoán dương tính). Những chỉ số này (tóm lược trong

phần chú thích) có thể giúp cho giới bác sĩ chẩn đoán chính xác hơn và đi đến một quyết định lâm sàng sáng suốt hơn.

Chẩn đoán là một quá trình biến đổi dữ kiện thành tên của bệnh tật. Dữ kiện ở đây là kết quả thử nghiệm (và các yếu tố khác liên quan đến bệnh nhân). Chẩn đoán, đứng trên phương diện xác suất mà nói, là trả lời câu hỏi trên.

Thành ra, chẩn đoán, nói một cách thực tế nhất, là một xác suất. Nhưng xác suất là gì? Từ điển tiếng Việt (Nhà xuất bản Đà Nẵng, 1988) định nghĩa xác suất là “*Số đo phân chắc chắn của một biến cố ngẫu nhiên.*” Định nghĩa này có ba phần: định lượng (số đo), chắc chắn, và ngẫu nhiên. Có gì mâu thuẫn ở đây: Chúng ta có thể nói một hiện tượng xảy ra do hai yếu tố, ngẫu nhiên và chắc chắn, chứ khó mà nói trong ngẫu nhiên không có sự chắc chắn! Vì thế chúng ta không thể dùng định nghĩa phổ thông này trong khoa học được.

Trong toán học, xác suất thường được giải thích bằng một ví dụ về trò chơi súc sắc hay một đồng xu. Một đồng tiền (kim loại) có hai mặt, và hãy tạm gọi hai mặt đó là A và B. Nếu chúng ta gieo đồng tiền đó một lần, kết quả sẽ là: hoặc A xuất hiện, hoặc B xuất hiện. Nếu chúng ta gieo nhiều lần (hàng triệu lần chẳng hạn), chúng ta sẽ kì vọng mặt A sẽ xuất hiện khoảng 50 phần trăm. Theo một định nghĩa của toán học, xác suất mặt A xuất hiện là 0,5 hay 50%. Chúng ta cũng có thể nói xác suất B xuất hiện là 50%.

Nhưng đó là một ví dụ tương đối vô bổ, khô khan, chẳng có giá trị ứng dụng gì trong thực tế. Chúng ta có thể đặt ví dụ xác suất đó trong môi trường xã hội và y tế một cách thực tế hơn. Ví dụ trong một cộng đồng cư dân gồm 1000 người, có 10 người bị bệnh ung thư. Ở đây số người có tiềm năng bị ung thư là 1000 người, và số người thực sự bị ung thư (sự kiện) là 10 người. Chúng ta có vài cách phát biểu về qui mô này:

- Cách thứ nhất là dùng con số phần trăm: “*Tỉ lệ bệnh ung thư trong cộng đồng là 1 phần trăm*” (lấy 10 chia cho 1000, rồi lấy kết quả nhân cho 100).
- Cách thứ hai là đơn giản lấy 10 chia cho 1000 và với kết quả 0.01, chúng ta cũng có thể phát biểu “*Xác suất bị bệnh ung thư trong cộng đồng là 0.01*”. Chúng ta cũng có thể thể hiện phát biểu đó bằng một kí hiệu toán học: $P(\text{ung thư}) = 0,01$. (P là viết tắt của chữ probability, tức xác suất).
- Cách thứ ba là dùng *tỉ số khả dĩ* (likelihood ratio) bằng cách lấy số người bị ung thư chia cho số người không bị ung thư: $10 / 990 = 0,01$ (tỉ số khả dĩ bị ung thư là 0.01). Tỉ số khả dĩ càng cao, xác suất bị ung thư càng cao. (Chú ý: nếu tỉ số này là 1, điều đó có nghĩa là xác suất bị ung thư là 0.5).

Như vậy, *xác suất là tỉ lệ tần số một sự kiện xảy ra*. Đó là một định nghĩa xác suất cổ điển theo trường phái tiếng Anh gọi là *frequentist probability* (tần số xác suất). Nhưng cách định nghĩa dựa vào tần số như thế, dù rất thông dụng trong sách giáo khoa về toán học và thống kê xác suất, nó có vấn đề rất lớn trong việc diễn dịch cho một cá nhân. Chẳng hạn như nếu tôi nói “*Xác suất mà bạn bị ung thư là 0.10*” thì điều đó có nghĩa là

gi? Nó có nghĩa là trong 100 người như bạn, có 10 người bị ung thư. Nói cách khác, nó là một con số áp dụng cho một quần thể, chứ không phải cho một cá nhân. Ấy thế mà câu phát biểu đó dùng cho một cá nhân! Do đó, có người cho rằng một phát biểu như thế hoàn toàn vô nghĩa, bởi vì một cá nhân là chỉ 1 cá nhân, mà 1 cá nhân thì không có mẫu số!

Một định nghĩa thứ hai được đề xuất từ thế kỉ 17 là trường phái *xác suất chủ quan* (subjective probability). Theo trường phái này, xác suất là một diễn đạt cá nhân. Chúng ta sử dụng xác suất hàng ngày nhưng không để ý. Chúng ta vẫn thường nói “*Hôm nay chắc trời mưa quá*”, hay “*Tôi thấy anh hình như bị cảm lạnh*”. Đó là những cảm nhận cá nhân về một sự kiện, một tình trạng, nhưng là những cảm nhận không chắc chắn (tức bất định). Cách phát biểu như trên là một cách diễn đạt mối liên hệ của một cá nhân đối với một sự kiện, nó không phải là một đặc tính khách quan của sự kiện. Chính vì thế mà có người đề nghị chúng ta nên nói “*xác suất về sự kiện*” (probability for an event), chứ không nên nói “*xác suất sự kiện*” (probability of an event). Xác suất, theo trường phái này, là một *số đo về sự bất định* (degree of uncertainty), hay một *số đo về mức độ tin tưởng* (degree of belief). Quay trở lại câu nói “*Xác suất mà bạn bị ung thư là 0.10*”, theo cách hiểu này, là một cảm nhận chủ quan của cá nhân người phát biểu đến bệnh nhân. Không có cách gì để chứng minh câu phát biểu đó đúng hay sai (ngoại trừ xác suất là 0 hay 1).

Những cân nhắc trên dẫn đến câu hỏi: phải truyền đạt kết quả xét nghiệm đến bệnh nhân như thế nào để họ hiểu? Đã có nhiều nghiên cứu trong quá khứ để tìm cách truyền đạt thông tin cho bệnh nhân, nhưng dường như chưa ai nhất trí cách truyền đạt dễ hiểu nhất, bởi vì – như tôi vừa đề cập – xác suất là một khái niệm tương đối trừu tượng. Theo tôi, cách truyền đạt dễ hiểu nhất cho bệnh nhân là dùng cách nói ví von về bệnh nhân. Nếu PPV là 71%, chúng ta có thể nói cho bệnh nhân biết rằng, ví dụ như: “*Trong 100 người ở độ tuổi của ông, và nếu tất cả họ có kết quả xét nghiệm troponin dương tính, thì 71 người mắc bệnh. Tôi không biết ông có nằm trong số 71 người đó hay không. Nhưng qua xem xét các yếu tố lâm sàng khác, tôi đề nghị ông nên được điều trị.*” Quyết định cuối cùng vẫn là của bệnh nhân – với sự giúp đỡ của bác sĩ.

Chú thích:

[1] Như trường hợp của một bệnh nhân, cứ gọi là Betty, như sau: Betty là một góa phụ 45 tuổi, với ba con, ở bang Florida (Mỹ). Một hôm vào tháng 11 năm 1990, Betty nhận được một cú điện thoại từ văn phòng y tế địa phương, yêu cầu chị đến trụ sở văn phòng, nơi mà chị từng đến khám bệnh tuyến giáp và thử máu. Khi chị ghé sở y tế, bác sĩ cho chị biết rằng chị bị bệnh AIDS. Bác sĩ không chắc là chị sẽ sống được bao lâu. Những tháng sau hung tin đó là những chuỗi ngày buồn rầu và lo lắng. Chị xem ti-vi liên tục để cố tình xua đuổi cái ý tưởng chị bị bệnh AIDS ra khỏi tâm trí. Nhưng oái oăm thay, cái ý tưởng đó cứ đeo đuổi chị mãi: chị sẽ mặc áo gì khi chết, con cái chị sẽ sống ra sao sau khi chị qua đời, và bạn bè chúng sẽ nhìn chúng như thế nào?

Năm 1992, bác sĩ cho chị dùng thuốc didanosine (một loại thuốc kháng HIV). Biện chứng của thuốc làm cho chị bị ói mửa thường xuyên, hay mệt mỏi, và vài vấn đề

khác. Khi chị tham gia vào hội những người bị bệnh AIDS ở địa phương, người cố vấn ở đó nhận thấy hàm lượng tế bào T của chị khá cao. Họ đề nghị chị nên đi tái khám. Tháng 11 năm 1992, Betty lại nhận một cú điện thoại từ sở y tế địa phương, yêu cầu chị ghé văn phòng sớm. Khi chị ghé văn phòng sở, chị được cho biết rằng kết quả thử nghiệm AIDS của chị là âm tính (tức là chị có thể không bị AIDS)!

Betty kiện bác sĩ, trung tâm thử nghiệm HIV, và sở y tế Florida ra tòa. Bồi thẩm đoàn bồi thường cho Betty 600.000 Mỹ kim vì đã phải chịu qua hai năm trời đau khổ với bản án y khoa không có thật (Trích từ sách: AIDS update 1999: An annual overview of acquired immune deficiency syndrome của tác giả GJ Stine (trang 359), Nxb Upper Saddle River, NJ: Prentice-Hall, 1999).

[2] **Tóm lược cách ước tính các chỉ số chẩn đoán lâm sàng.** Nếu một nghiên cứu được tiến hành theo thiết kế cross-section (nghiên cứu tiêu biểu một thời điểm) trên N đối tượng, trong số này có n người thực sự mắc bệnh và m người không mắc bệnh. Nếu chúng ta xét nghiệm tất cả N đối tượng, một số sẽ có kết quả dương tính (+ve) và một số sẽ có kết quả âm tính (-ve). Đối chiếu lại với bệnh trạng chúng ta có thể tóm lược như sau:

Kết quả chẩn đoán và bệnh trạng

Kết quả xét nghiệm	Bệnh trạng	
	Mắc bệnh	Không mắc bệnh
+ve	a	b
-ve	c	d
Tổng số	n	m

Trong bảng này, a là số đối tượng có bệnh và kết quả xét nghiệm +ve; b là số đối tượng không có bệnh nhưng kết quả +ve; c là số đối tượng có bệnh nhưng kết quả -ve; và d là số đối tượng không có bệnh và kết quả -ve. Ngoài ra, $n = a + c$, $m = b + d$, và $N = n + m$. Với các số liệu này, chúng ta có thể tính các chỉ số (tôi sẽ dùng tiếng Anh phụ) như sau:

Tỉ lệ hiện hành của bệnh (prevalence) = $\frac{a + c}{N} = \frac{n}{N}$ (chú ý: tỉ lệ này chỉ có ý nghĩa nếu nghiên cứu thuộc dạng tiêu biểu tại một thời điểm; các nghiên cứu đối chứng – case-control không thể ước tính được tỉ lệ hiện hành).
Tỉ lệ dương tính thật(sensitivity) = $\frac{a}{a + c} = \frac{a}{n}$
Tỉ lệ âm tính thật (specificity) = $\frac{d}{b + d} = \frac{d}{m}$
Tỉ lệ dương tính giả (false positive rate) = $\frac{b}{b + d} = \frac{b}{m} = 1 - \text{specificity}$

Tỉ lệ âm tính giả (false negative rate) = $\frac{c}{a+c} = \frac{c}{n} = 1 - sensitivity$
Trị số tiên đoán dương tính (PPV) = $\frac{a}{a+b}$
Tỉ số khả dĩ dương tính (likelihood ratio +ve) = $\frac{sensitivity}{1 - specificity}$
Tỉ số khả dĩ âm tính (likelihood ratio -ve) = $\frac{1 - sensitivity}{specificity}$

Một số thuật ngữ sử dụng trong bài viết

Tiếng Anh	Tiếng Việt
Fagan's nomogram	Biểu đồ Fagan
False negative rate	Tỉ lệ âm tính giả
False positive rate	Tỉ lệ dương tính giả
Likelihood ratio	Tỉ số khả dĩ
Negative predictive value	Trị số tiên lượng âm tính
Positive predictive value	Trị số tiên lượng dương tính
Prevalence	Tỉ lệ hiện hành
Sensitivity / true positive	Tỉ lệ dương tính thật
Specificity / true negative	Tỉ lệ âm tính thật