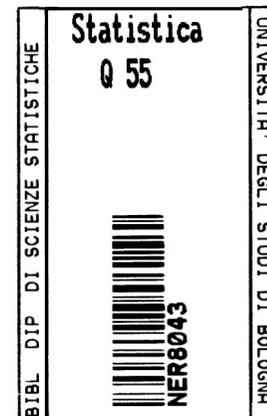


Alberto Cazzola

Una semplice interpretazione stocastica dei collegamenti tra fattori prognostici e complicazioni post-operatorie nella chirurgia di resezione delle neoplasie ossee.

Serie Ricerche 1993, n.2



**Dipartimento di Scienze Statistiche "Paolo Fortunati"
Università degli Studi di Bologna**

1 . Premessa

Avanzate tecniche chirurgiche, associate a opportuni trattamenti **chemioterapici**, consentono ad un sempre maggior numero di pazienti con neoplasia ossea alle estremità di essere sottoposti ad interventi di natura **conservativa**.¹ Utilizzando opportuni margini oncologici, il tumore locale può essere efficacemente rimosso con risultati funzionali estremamente superiori all'amputazione.

La resezione del segmento osseo, soprattutto se consistente, e il successivo inserimento protesico, tuttavia, presentano un considerevole rischio di complicazioni post-operatorie. I fattori conosciuti che influenzano questo rischio sono il sito anatomico, l'ampiezza o il grado della resezione, il metodo di ricostruzione, l'uso o non uso di chemioterapia o radioterapia. Non è comunque ben documentato in letteratura il legame esistente tra questi fattori e l'incidenza e la severità delle complicazioni.

In linea di massima, la proporzione globale delle complicazioni osservate varia da un minimo del 9% ad un massimo di oltre il **90%**.^{2 3}

⁴ Gran parte di queste possono essere considerate di natura meccanica, in quanto includono l'inadeguatezza funzionale della protesi o un errore nella sua dislocazione, la perdita del **fissaggio** interno, il fallimento dell'innesto. Anche problemi di infezione o di ritardo nel normale decorso clinico sono frequenti e accadono con percentuali **os-**

1 . F.R.Eilber et al... (1980), Is amputation necessary for sarcomas? A seven-Year experience with limb-savage. *Ann. Surg.* 192, pp.431-438.

2 . H.M.Dick, T.I.Malinint, W.A.Mnaymneh (1985): Massive allograft implantation following radical resection of high-grade tumors requiring adjuvant chemotherapy treatment, *Clin. Orthop. Rel. Res.* 197, pp. 88-95.

3 . F.R.Eilber et al..., Op. Cit.

4 . W.F.Enneking, J.L.Eady, H.Burchard (1980), Autogenous cortical bone grafts in reconstruction of segmental skeletal defects, *Journal Bone and Joint Surgery* 62 A, pp. 1039-1058.

servate tra il 4% e il 40%.^{5 6 7} Scopo di questa nota è approfondire e formalizzare quanto clinicamente già discusso,⁸ proponendo una semplice formulazione probabilistica del legame tra fattori prognostici e complicazioni post-operatorie di natura non meccanica.

2. Materiale e metodi

Dal 1970 al 1986, presso gli Istituti Ortopedici Rizzoli di Bologna, 304 pazienti sono stati sottoposti a interventi conservativi di resezione per neoplasia ossea primaria alle estremità. La ricostruzione del segmento osseo asportato è stata svolta con protesi in metallo o in materiale non biologico, il che significa che in questi pazienti non è stato trapiantato o auto-trapiantato alcun materiale organico.

Le variabili principali considerate nell'analisi sono le complicazioni post-operatorie entro sei mesi dall'intervento (ritardo nella guarigione della ferita, infezione, compromissione neurologica, danni vascolari, ematoma o sieroma), il tipo di ricostruzione (protesi in acciaio e polimetilmetacrilato o polietilene, con o senza cemento⁹), il sito anatomico del tumore primario (la spalla, l'anca, il ginocchio), ed infine il trattamento chemioterapico eventualmente applicato (neoadiuvante, ovvero prima e dopo l'intervento, adiuvante, solo dopo).

Sono state svolte 82 resezioni alla spalla, 53 al femore prossimale (talvolta con la ricostruzione di parte dell'ala iliaca) e 169 al ginocchio. Nessun trattamento chemioterapico è stato somministrato a 115

5 . S.Boriani et al... (1986), Complicazioni settiche nella chirurgia di resezione dei tumori ossei, *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia*, n.12, pp.357-370.

6 . H.M.Dick, Op. Cit.

7 . K.Knahr et al...(1983), Survival rate of custom modular tumor endo prosthesis, *Proceedings of the second international workshop on the design and application of tumor prosthesis for bone and joint reconstruction*, Vienna.

8 . R.Capanna, A.Cazzola et al... (1990), Influence of chemotherapy on perioperative complications in limb salvage surgery for bone tumors. *Cancer*, Vol. 65, pp.1509-1516. In questo studio, pur senza alcun cambiamento di sostanza, non si riporta un identico numero di complicazioni a causa di alcune successive precisazioni.

9 . Si distingue, nella realtà, tra un ampio uso di cemento (nelle protesi al ginocchio) e un non uso o un uso marginale (nelle protesi all'anca).

pazienti, 128 hanno subito un protocollo neoadiuvante e 61 un protocollo adiuvante. In complesso, tra maggiori (risolte con intervento chirurgico) e minori (risolte senza intervento), si sono verificate 113 complicazioni (37,2%). La più comune tra queste è stata l'infezione, che è accaduta in 36 casi (11,8%), dando luogo ad una successiva amputazione in otto tra questi.

Tra i risultati, è emerso che la resezione al ginocchio dà luogo al maggior rischio di complicazione (52%) rispetto ad altri siti, particolarmente nel caso di protesi in cui si fa un ampio uso di cemento (82%), utilizzato come fissante o riempitivo.

Nei pazienti a cui non è stato somministrato alcun farmaco chemioterapico l'incidenza delle complicazioni è relativamente modesta (23%), mentre tra coloro che hanno subito un protocollo di chemioterapia adiuvante l'incidenza è più elevata (33%), ed è ancora maggiore (52%) nel caso di chemioterapia neoadiuvante. E' parso, inoltre, che la chemioterapia neoadiuvante associata ad una ricostruzione protesica senza l'uso di cemento dia luogo ad un più accettabile rischio di complicazione (30%).

3. Risultati

Come appare in tavola 1, l'incremento delle complicazioni in presenza di trattamento chemioterapico, e in particolare del neoadiuvante, è ben evidente. Infatti, a questo trattamento corrisponde sempre la maggiore frequenza di complicazioni in tutte le sedi operatorie. Considerando il sottoinsieme più numeroso, quello degli interventi al ginocchio, si ottiene un valore di χ^2 pressoché significativo ad una soglia del 5%. Un incremento delle complicazioni si registra anche quando si confrontano interventi al ginocchio e interventi alla spalla o anca. Quest'ultima circostanza, tuttavia, deve giustificarsi solo parzialmente con la specificità della sede anatomica, in quanto occorre tener conto di un terzo fattore di rischio, oltre alla chemioterapia e alla sede operatoria, e cioè del tipo di ricostruzione.

Le protesi al ginocchio richiedono spesso un ampio uso di cemento e proprio in questi casi il numero delle complicazioni raggiunge livelli preoccupanti. Un test χ^2 applicato ai 169 casi di inter-

vento al ginocchio (distinti per complicazione e tipo di ricostruzione) indica un valore estremamente significativo ($p=0.000002$, come in tavola 2).

Tavola 1 Complicazioni secondo sede e protocollo chemioterapico.

Chemioterapia	Spalla			Anca			Ginocchio			Totale
	No	Ad	Neo	No	Ad	Neo	No	Ad	Neo	
Complicazioni										
Sì	10	2	6	4	1	3	12	17	58	113
No	36	11	17	33	8	4	20	22	40	191
Totale	46	13	23	37	9	7	32	39	98	304
% Sì	21.7	16.4	26.0	10.8	11.1	42.9	37.6	43.6	69.2	37.2
$\chi^2_{(2)}$	0.56 (p=0.756)			n.c.			5.80 (p=0.054)			

nota: n.c. sta per non calcolabile.

Tavola 2 Complicazioni e tipo di ricostruzione al ginocchio.

Protesi	Senza Cemento	C-Cemento	P-Cemento	Totale	
Complicazioni					
Sì		17	52	18	87
No		47	28	7	82
Totale		64	80	26	169
% Sì		26.6	66.0	72.0	61.6
$\chi^2_{(2)}$	26.9 (p=0.000002)				

nota: P-Cemento sta per: placca metallica+cemento;
C-Cemento sta per: chiodo intramidollare+cemento.

In aggiunta agli aspetti riferiti ad ogni singola variabile prognostica, debbono essere valutate attentamente le possibili associazioni tra variabili. A questo proposito, la figura 1, che riporta la distribuzione delle complicazioni distinte per chemioterapia (neoadiuvante/nessuna o adiuvante), sede (ginocchio/spalla o anca) e tipo di ricostruzione (uso di cemento/non uso), consente alcune interessanti osservazioni.

Se consideriamo i soli interventi in assenza di chemioterapia neoadiuvante e cemento, è evidente che la percentuale delle complicazioni differisce in modo contenuto sia che si consideri il ginocchio (4/21=19%), sia che si considerino le altre sedi (17/105=16%).¹⁰

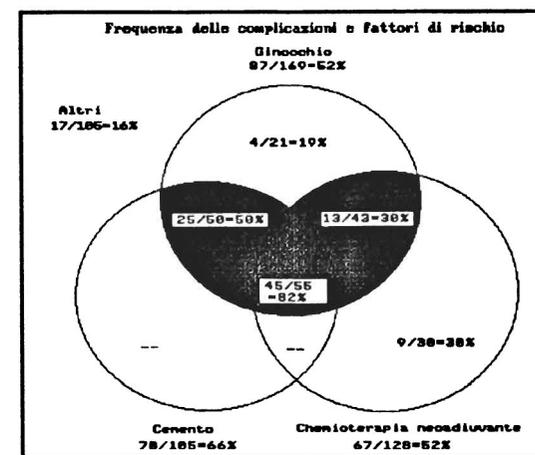


Figura 1.

La distinzione tra il ginocchio e le altre sedi diviene poi irrilevante quando il confronto è limitato ai casi trattati con **sola** chemioterapia neoadiuvante: il livello delle complicazioni, infatti, resta all'incirca al 30% (13/43 e 9/30). Poiché nel nostro campione il rapporto tra chemioterapia neoadiuvante e aumento delle complicazioni non pare modificarsi al variare della sede dell'intervento, si è portati a pensare che questo trattamento deprima in modo omogeneo e indipendente dalla sede anatomica le normali capacità di difesa immunitarie. Per quanto riguarda l'aumento considerevole nella frequenza delle complicazioni tra gli interventi al ginocchio (25/50=50%), esso va in gran parte spiegato con l'uso del cemento nelle protesi ricostruttive e ancor più con l'associazione tra cemento e chemioterapia neoadiuvante (45/55=82%). Ed è quest'ultima combi-

10. Nella figura 1, con "Altri" si intendono i pazienti operati alla spalla o all'anca, senza uso di cemento, senza chemioterapia o con il solo trattamento adiuvante.

nazione, di ben tre fattori **prognostici** negativi (chemioterapia, ginocchio e cemento), quella che dà luogo alle peggiori aspettative circa l'immediato decorso post-operatorio del paziente.

4. Una semplice formulazione *probabilistica*

Delle tre variabili originarie (chemioterapia, sede e tipo di ricostruzione) che, come si è visto, concorrono in vario modo a determinare la frequenza delle complicazioni post-operatorie, limitiamoci ora a considerare solo la chemioterapia e la sede anatomica. Ovviamente, e in particolare nel caso del ginocchio, va tenuto conto che la variabile sede è pesantemente influenzata dal tipo di ricostruzione: con cemento o senza. Poniamo inoltre, come nella figura 1, che la variabile chemioterapia assuma due sole modalità: **neoadiuvante/nessuna** o **adiuvante**, ed ancora che le sedi siano ridotte a: **ginocchio/spalla** o **anca**.

Tavola 3 Complicazioni secondo sede e chemioterapia.

Chemioterapia	Spalla o anca		Ginocchio		Totale
	No+Ad	Neo	No+Ad	Neo	
Complicazioni					
Si	17	9	29	58	113
No	88	21	42	40	191
Totale	106	30	71	98	304

Senza dubbio queste operazioni di sintesi portano a ignorare alcune informazioni, ma, dall'altra parte, offrono almeno due vantaggi: semplificano i termini del problema coerentemente con quanto è emerso **sinora** (le modalità raggruppate **sono** analoghe per ciò che riguarda il loro possibile effetto sulle complicazioni) ed eliminano i problemi dovuti, talvolta, ad un numero di casi troppo ridotto in corrispondenza di alcuni incroci tra le modalità meno frequenti. Dalla tavola 1, dunque, si ottiene la seguente tavola 3. Con semplici passaggi algebrici si ottiene poi la successiva tavola 5, che riporta:

- 1) le frequenze assolute delle complicazioni $f(jk)$ e delle non complicazioni $n(jk)-f(jk)$;
- 2) le corrispondenti frequenze relative $p(jk)=f(jk)/n(jk)$, con $q(jk)=1-p(jk)$;
- 3) i rapporti **complicazioni/non complicazioni** $w(jk)=f(jk)/[n(jk)-f(jk)]$ e i rapporti inversi $1/w(jk)$,

dove $f(jk)$ rappresenta il numero di complicazioni per interventi nella sede j ($j=1$ ginocchio $j=2$ anca o spalla) in presenza della **chemioterapia** k ($k=1$ neoadiuvante $k=2$ nessuna o adiuvante) e con $p(jk)$ che indica il rapporto tra le complicazioni $f(jk)$ e il totale dei casi con modalità j e k , ossia $n(jk)$.

Tavola 5 Frequenze e rapporti nei casi di complicazione e non complicazione.

Sede e Chemioterapia	Non complicazione			Complicazione			$n(jk)$
	$f(jk)$	$p(jk)$	$w(jk)$	$f(jk)$	$p(jk)$	$w(jk)$	
Ginocchio Neo	40	0.408	0.690	68	0.692	1.460	98
Ginocchio No+Ad	42	0.692	0.448	29	0.408	0.690	71
Spalla o anca Neo	21	0.700	2.333	9	0.300	0.429	30
Spalla o anca No+Ad	88	0.838	6.176	17	0.162	0.193	106
Totale	191	0.628	1.690	113	0.372	0.69	304

Se i valori $p(jk)$ sottintendono una "probabilità statistica" in senso classico, i valori di $w(jk)$ vanno invece intesi come "rapporti" tra frequenze di eventi opposti e complementari (complicazione o non complicazione): quindi un **valore** $p(jk)=0.25$, che sta ad indicare un numero di complicazioni pari al 25% dei casi, trova il suo equivalente in $w(jk)=1:3$, ossia nel rapporto di una complicazione ogni tre casi di non complicazione.

"Probabilità" e "rapporti" sono metriche definite su scale diverse, ma che si riferiscono alle stesse quantità. Nel caso delle probabilità abbiamo a che fare con incrementi additivi. Ha infatti un senso ben preciso parlare di aumenti del 10% o del 50% di $p(jk)$. Nel caso dei rapporti $w(jk)$, invece, parliamo di un raddoppio, di un **dimezzamento**, ossia trattiamo incrementi moltiplicativi.

Probabilità e rapporti, condizionati al verificarsi di una complicazione, possono rappresentarsi come in tavola 6. E' sempre possibile

passare da un dato valore $w(jk)$ al suo corrispondente in termini di $p(jk)$; $w(jk)=1:1$ equivale a $p(jk)=(1/(1+1))=0.50$, così come $w(jk)=3:1$ equivale a $p(jk)=(3/(1+3))=0.75$. Non è invece altrettanto semplice convertire un incremento additivo in uno moltiplicativo e viceversa. Se il rapporto $w(jk)$ triplica passando da 1:1 a 3:1 e la probabilità $p(jk)$ aumenta di 0.25 (da 0,50 a 0.75), non vi è modo, senza assumere altre informazioni, di collegare 3 a 0.25. Ogni variazione, quindi, è unicamente leggibile nella propria scala di misura.

Tavola 6 Frequenze e rapporti nelle complicazioni distinte secondo sede e chemioterapia.

Chemioterapia	Neoadiuvante		Altro		Media	
	$p(jk)$	$w(jk)$	$p(jk)$	$w(jk)$	$p(jk)$	$w(jk)$
Sede						
Ginocchio	0.592	1.460	0.408	0.690	0.600	1.001
Altro	0.300	0.429	0.162	0.193	0.231	0.288
Media	0.446	0.788	0.286	0.366	0.366	0.637

Se ora poniamo la variabile dicotomica Complicazione come dipendente, le notazioni appena formulate ci consentono di definire due elementari interpretazioni probabilistiche del problema:

- (1) $p(jk) = Mp + Sp(j) + Cp(k) + SCp(jk)$
- (2) $w(jk) = Mw \cdot Sw(j) \cdot Cw(k) \cdot SCw(jk)$

Nella (1) la probabilità di una complicazione $p(jk)$ è espressa in termini additivi, e si ottiene sommando al livello medio del fenomeno Mp l'effetto dovuto alla sede $Sp(j)$, l'effetto dovuto al trattamento chemioterapico $Cp(k)$ e l'effetto dovuto all'interazione tra sede e chemioterapia $SCp(jk)$. Nella (2) il rapporto tra complicazioni e non complicazioni $w(jk)$ è visto come prodotto tra un rapporto medio e altri rapporti che indicano, rispettivamente, l'effetto della sede, della chemioterapia e dell'interazione. E' anche da dire che in quest'ultima **fattispecie** è possibile trasformare il modello in termini logaritmici o log-lineari, per cui:

$$(3) \ln[w(jk)] = \ln[Mw \cdot Sw(j) \cdot Cw(k) \cdot SCw(jk)] \\ = \ln[Mw] + \ln[Sw(j)] + \ln[Cw(k)] + \ln[SCw(jk)]$$

$$= Mg + Sg(j) + Cg(k) + SCg(jk)$$

Questa accezione non modifica il modello moltiplicativo in sé, ma ne rappresenta unicamente una più comoda parametrizzazione. Ciò premesso, gli interrogativi a cui ora preme rispondere sono i seguenti: Come quantificare l'effetto dovuto alla Sede? Overo, qual è l'incremento medio che si verifica nella probabilità (o nel rapporto) di accadimento di una complicazione quando si interviene al Ginocchio? Nel modello additivo tale differenza media (aritmetica) risulta 0.269, maggiore di zero. Allo stesso modo nel secondo modello il rapporto medio (geometrico) è 3.477, maggiore di 1. Questo significa che in entrambi i casi le due formulazioni concordano nel definire un incremento delle complicazioni negli interventi al ginocchio, quantificabile in 0.269, in termini di incremento di probabilità, e in un fattore moltiplicativo pari a 3.477 nel rapporto tra complicazioni e non complicazioni.

STIMA DELL'EFFETTO "SEDE DEL TUMORE"

Modello additivo:
media [(0.592-0.300), (0.408-0.162)] = 0.269 (>0)

Modello moltiplicativo:
radice [(1.450/0.429)·(0.690/0.193)] = 3.477 (>1)

Modello logit:
media [ln 3.383, ln 3.5741] = 1.246 (>0)

Come quantificare l'effetto dovuto alla **Chemioterapia**? Overo, qual è l'incremento medio che si verifica nella probabilità (o nel rapporto) di accadimento di una complicazione quando si applica un trattamento **Neoadiuvante**? Nel modello additivo la differenza media risulta 0.160, maggiore di zero. Allo stesso modo nel secondo modello il rapporto medio è 2.158 maggiore di 1. Nuovamente, le due formulazioni concordano nel definire un incremento delle complicazioni in presenza di chemioterapia neoadiuvante, misurabile come 0.160, in termini di "probabilità", e come 2.158 in termini di "rapporto".

STIMA DELL'EFFETTO THEMIOTERAPIA"

Modello additivo:

$$\text{media} [(0.592-0.408), (0.300-0.162)] = 0.160 (>0)$$

Modello moltiplicativo:

$$\text{radice} [(1.450/0.690) \cdot (0.429 / 1.193)] = 2.158 (>1)$$

Modello logit:

$$\text{media} [\ln 2.100, \ln 2.218] = 0.769 (>0)$$

Come quantificare l'effetto dovuto all'Interazione tra Sede e Chemioterapia? Ovvero: l'effetto della Sede sulle complicazioni varia a seconda della Chemioterapia? In accordo con la formulazione ANOVA,¹¹ il termine che rappresenta l'interazione, nel modello additivo, risulta maggiore di zero, per cui il trattamento neoadiuvante sembrerebbe aumentare l'effetto della sede sulle complicazioni. Tuttavia, nel modello moltiplicativo il valore del coefficiente è inferiore a uno, il che porta a conclusioni esattamente opposte. In realtà queste stime tendono, rispettivamente, a zero e ad uno, ed è possibile verificare che non risultano significativamente distanti da tali valori. Pertanto, l'effetto dell'interazione tra Sede e Chemioterapia appare sostanzialmente trascurabile.

STIMA DELL'EFFETTO "INTERAZIONE"

Modello additivo:

$$1/2 \cdot [(0.592-0.300) - (0.408-0.162)] = 0.022 (>0)$$

Modello moltiplicativo:

$$\text{radice} [(1.450/0.429) / (0.690/1.193)] = 0.972 (<1)$$

Modello logit:

$$1/2 \cdot [\ln 3.383 - \ln 2.218] = -0.022 (<0)$$

11. H.Scheffé (1959), *The analysis of variance*, Wiley & Sons, New York; vedi anche: L.A.Goodman (1970), *The multivariate analysis of qualitative data: interactions among multiple classifications*, *JASA* n.65, pp.227-256.

E' ancora da precisare che, per quanto riguarda la definizione formale del modello additivo, risulta conveniente dividere in due le stime appena ottenute, in modo da considerare un effetto simmetrico, negativo e positivo, sul valore medio M_p . Per la stessa ragione conviene poi considerare la radice quadrata delle stime ottenute nel modello moltiplicativo e dunque la metà delle stime nel modello logit.¹²

Nel modello additivo la probabilità di una complicazione per intervento al ginocchio con chemioterapia neoadiuvante, pari a 0.59, si ottiene sommando alla probabilità media (0.37) l'incremento di probabilità di complicazione dovuto ginocchio (0.27/2), poi l'incremento dovuto alla chemioterapia (0.1612) e quindi il valore corrispondente all'interazione (0.0212). La probabilità di una complicazione per un intervento al ginocchio senza chemioterapia o con trattamento adiuvante (0.41) si ottiene sommando alla probabilità media (0.37) l'effetto dovuto al ginocchio (0.27/2), e quindi sottraendo sia l'effetto dovuto alla chemioterapia (-0.16/2), sia quello dovuto all'interazione (-0.0212).

Come dalla tavola 7, la formulazione generale del modello moltiplicativo, cosiddetto *saturato*, ossia con tutte le componenti (anche se l'interazione risulterebbe qui trascurabile) è data da:

$$p(jk) = M_p + S_p \cdot I_s + C_p \cdot I_c + S C_p \cdot I_{sc}$$

dove I_s , I_c e I_{sc} sono dei coefficienti che assumono i seguenti valori:

$I_s = +1$ con sede = ginocchio; $I_s = -1$ con altre sedi;

$I_c = +1$ con chemioterapia = neoadiuvante; $I_c = -1$ con altre terapie;

$I_{sc} = +1$ con entrambi i fattori prognostici che agiscono in uno stesso verso (peggiorativo o migliorativo); $I_{sc} = -1$ negli altri casi. In altri termini, $I_{sc} = I_s \cdot I_c$.

In modo del tutto analogo si può esprimere il modello moltiplicativo come:

$$w(jk) = M_w \cdot S_w^{I_s} \cdot C_w^{I_c} \cdot S C_w^{I_{sc}}$$

12. Per un'introduzione ai modelli log-lineari e logit, vedi: S.J.Haberman (1979), *Analysis of qualitative data*, Vol.I, Academic Press, New York.

Alternativamente, possiamo convertire il modello moltiplicativo nel modello logit attraverso i logaritmi naturali e ottenere:

$$\ln[w(jk)] = Mg + Sg \cdot Is + Cg \cdot Ic + SCg \cdot Isc$$

Tabola 7 Stima dei parametri secondo le varie formulazioni.

Valori rilevati nel campione		Coefficients nei modelli					
		Media	Sede	Chem.	Interazione		
Sede e Chemioterapia	$p(jk)$	$w(jk)$	I_m	I_s	I_c	I_{sc}	
Ginocchio	Neo	0.59	1.45	1	1	1	1
Ginocchio	No+Ad	0.41	0.69	1	1	-1	-1
Spalla o anca	Neo	0.30	0.43	1	-1	1	-1
Spalla o anca	No+Ad	0.16	0.19	1	-1	-1	1
Stima dei parametri							
Modello additivo			0.37	0.13	0.08	0.01	
Modello moltiplicativo			0.54	1.86	1.47	0.99	
Modello logit			-0.62	0.62	0.38	-0.01	

nota: le stime sono state effettuate con la procedura *Loglinear* del programma SPSS*.

Nella formulazione del modello additivo, secondo il criterio dell'analisi della varianza (ANOVA) a due variabili (*Sede* e *Chemioterapia*), i valori $Sp(j)$, $Cp(k)$ e $SCp(jk)$ rappresentano coefficienti di regressione parziale. Indicano, ad esempio, la variazione nella frequenza di complicazioni al variare di S a parità delle restanti condizioni (C e SC). In definitiva, a meno delle approssimazioni, si ottiene:

$$p(1,1) = 0.37 + 0.13 + 0.08 + 0.01 = 0.59$$

$$p(1,2) = 0.37 + 0.13 - 0.08 - 0.01 = 0.41$$

$$p(2,1) = 0.37 - 0.13 + 0.08 - 0.01 = 0.30$$

$$p(2,2) = 0.37 - 0.13 - 0.08 + 0.01 = 0.16$$

dove:

- 0.37 indica il livello medio delle complicazioni;

- 0.13 indica l'effetto della sede (comprensivo del tipo di ricostruzione). A parità delle restanti condizioni, un intervento al ginocchio aumenta il livello medio delle complicazioni di +13%, mentre un intervento alla spalla o all'anca lo diminuisce di -13%;
- 0.08 indica l'effetto della chemioterapia. A parità delle restanti condizioni, il trattamento neoadiuvante aumenta il livello medio delle complicazioni di +8%, mentre altri trattamenti lo diminuiscono di -8%;
- 0.01 indica l'interazione tra sede e chemioterapia, benché si tratti di un valore quasi nullo, in pratica trascurabile.

Analogamente, per il modello moltiplicativo si ottiene:

$$w(1,1) = 0.54 \cdot 1.87 \cdot 1.47 \cdot 0.99 = 1.45$$

$$w(1,2) = 0.54 \cdot 1.87 / 1.47 / 0.99 = 0.69$$

$$w(2,1) = 0.54 / 1.87 \cdot 1.47 / 0.99 = 0.43$$

$$w(2,2) = 0.54 / 1.87 / 1.47 \cdot 0.99 = 0.19$$

dove:

- 54:100 indica il rapporto medio (o atteso) tra complicazioni e non complicazioni;
- 187:100 indica l'effetto della sede (comprensivo del tipo di ricostruzione). A parità delle restanti condizioni, le complicazioni al ginocchio sono in rapporto di 1,87 a 1, mentre per le altre sedi l'effetto è dato dal rapporto inverso;
- 147:100 indica l'effetto della chemioterapia. A parità delle restanti condizioni, le complicazioni conseguenti alla terapia neoadiuvante sono in rapporto 1,47 a 1, mentre per gli altri trattamenti l'effetto è dato dal rapporto inverso;
- 99:100 indica l'effetto dell'interazione. A parità delle restanti condizioni, l'effetto della chemioterapia sul rapporto sede/complicazioni è dato dal rapporto 0.99:1, praticamente pari a 1 e quindi ininfluenza.



5. Conclusioni

In breve, al termine di questo primo tentativo di analisi alcune indicazioni meritano forse di essere ribadite. Non v'è dubbio che, nella gerarchia dei fattori **prognostici** delle complicazioni, il primo posto spetta alla sede del ginocchio associata a tipologie **ricostruttive** con uso di cemento. La minor biocompatibilità di questo materiale sembra la spiegazione più verosimile per giustificare un incremento medio del 27% nella frequenza delle complicazioni. Un incremento medio minore, ma pur sempre rilevante, del **16%**, va invece attribuito al trattamento chemioterapico neoadiuvante.

Il divario massimo tra le frequenze estreme nel modello risulta del 43% e si ottiene considerando interventi al ginocchio con chemioterapia neoadiuvante (59%) e interventi in **altre** sedi con altri trattamenti (16%).

Per quanto riguarda la scelta tra le due formulazioni, è noto che quella **additiva** è spesso meno efficace della moltiplicativa nel ricostruire con precisione il processo **stocastico**.¹³ Tuttavia, data la semplicità dei modelli e la comune mancanza di interazioni, la capacità interpretativa degli stessi appare qui come equivalente e non viene discussa. La mancanza di un'interazione consistente, d'altra parte, appariva già nella fig. 1: negli interventi alla spalla o all'anca e senza un ampio uso di cemento il passaggio tra altre terapie e chemioterapia neoadiuvante portava la frequenza delle complicazioni dal 16% al 30%. Per il sottoinsieme degli interventi al ginocchio, lo stesso incremento è solo lievemente diverso, dal 19% al 30%.

Considerare un'interazione nulla o trascurabile, significa assumere un effetto della sede sulle complicazioni che non risente del variare della chemioterapia (e un effetto della chemioterapia che non risente del variare della sede). In queste condizioni è forse più comodo ragionare in termini additivi, sommando gli incrementi di probabilità, anziché moltiplicare tra loro i vari rapporti.

13. Per un confronto tra modello additivo e moltiplicativo, vedi: Y.M.M. Bishop et al... (1977), *Discrete multivariate analysis: theory and practice*, MITT Press, Cambridge.